



# Generalidades de cáncer de mama para médico general

## Breast cancer overview for general practitioner

Angélica Madrigal Ureña<sup>1</sup>; Brian Mora Rosenkranz<sup>2</sup>

1. Médica General, Universidad de Ciencias Médicas, Costa Rica.
2. Médico General, Universidad de Ciencias Médicas, Costa Rica.

Autor para correspondencia: Dr. Brian Mora Rosenkranz - dr.morarosenkranz@gmail.com

Recibido: 29-I-2018

Aceptado: 01-III-2018

### Resumen

El cáncer de mama, es el más frecuente en mujeres; mortal si no es diagnosticado a tiempo que varía de su estadio, su histología y biología molecular. Es bien conocido, que la exposición estrogénica, es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, junto los antecedentes heredo familiares de primer y segundo grado y genética. El tamizaje en mujeres asintomáticas ha evidenciado que disminuye la mortalidad por el diagnóstico temprano y su diagnóstico de confirmación es la histología por biopsias con aguja gruesa. El tratamiento va depender del estadio, metástasis nodal o extranodal y la inmunohistoquímica y la disminución de la mortalidad se ha logrado con el diagnóstico oportuno y el tratamiento con cirugía y terapia antihormonal.

### Palabras claves

Cáncer de mama, terapia antihormonal, biología molecular, biomarcadores.

### Abstract

Breast cancer is the most frequent cancer in women; is highly mortal if not diagnosed on time depending on stage, histology and molecular biology. It is well known, that estrogenic exposure is a risk factor for developing breast cancer, together with family history in first or second degree and genetics. Screening asymptomatic women has shown to decrease mortality rates and the confirmation diagnostic is done with thick needle biopsy. The treatment depends on the stage, nodal or extranodal metastasis and immunohistochemistry and reduction of mortality rate has been accomplished with timely diagnosis and the treatment with surgery and antihormonal therapy.

### Key words

Breast cancer, antihormonal therapy, molecular biology and biomarkers.





## Abreviaturas

Carcinoma Ductal infiltrante: CDI; Citoquinas: CKs; Factor derivado de las células estromal 1: SDF1; Receptor de estrógeno: ER; Receptor de progesterona: PR; Receptor de Factor de Crecimiento Epidérmico: EGFR; Recepto de andrógeno: AR; Receptor 1 del factor de crecimiento Insulin-like : IGF1R; Organización Mundial de la Salud: OMS; Virus del Epstein Barr: EBV.

## Introducción

El cáncer de mama, bien conocido, como el más frecuentes de las mujeres, con 400.000 casos anuales en EUA (1,2,4,15). Esta patología, siendo sumamente mortal, depende mucho de su histología, su biología molecular y el estadio al momento del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes cuentan con ER- $\alpha$  positivo, lo que significa que es estrógeno dependiente para su crecimiento, cuyo pilar del tratamiento es la cirugía y terapia anti-estrogénica. Aproximadamente, el 50% fallan a este tratamiento y 25% desarrollará metástasis con un estadio temprano al momento del diagnóstico. (1,3)

Se hace un pequeño énfasis de los biomarcadores y biología molecular para que el lector pueda comprender más esta patología.

### Método

Se hace una revisión bibliográfica de artículos, recientemente publicados, de base de datos confiables, sobre el cáncer de mama.

### Factores de Riesgo

- **Edad**

Se ha demostrado que la edad, es un factor de riesgo clásico. Generalmente por arriba de los 50 años y son más frecuentes casos esporádicos. Los que ocurren en temprana edad tienen susceptibilidad genética, en la mayoría de los casos. (1,2, 21)

- **Anticonceptivos hormonales y terapia reemplazo hormonal**

Con el uso de anticonceptivos hormonales, no se ha visto aumento del cancer de riesgo, por la concentración hormonal baja con los nuevos anticonceptivos y más bien son protectores para cáncer de ovario (1). En terapia reemplazo hormonal ha habido datos de aumento de cáncer de mama, especialmente estrógeno dependiente, con más de 60 años de edad y/o más de 10 años de estar con la menopausia (1,9).





- **Historia familiar**

El 5-10% de las mujeres con cáncer de mama, tienen una madre o hermana con cáncer de mama o antecedente y aumenta el doble cuando es de primer grado. El BRCA1 y BRCA2 se ha visto fuertemente relacionado con la historia familiar. (1)

- **Historia reproductiva**

Hay una asociación de cáncer de mama y la nuliparidad, menopausia tardía, menarca temprana, debido a la exposición de estrógenos, consecuentemente modulan los receptores estrogénicos (1).

- **Antecedente de enfermedad contralateral de mama.**

Después de 10 años con el diagnóstico de cáncer de mama, hay un 3-10% de riesgo de padecer de cáncer en la mama sana; esto se ha visto más asociado a mujeres menores de 40 años y carcinoma lobular invasivo. Este riesgo disminuye con el tratamiento antiestrogénico.(7)

### **Tamizaje**

Ensayos clínicos ha demostrado, que el uso de mamografía, con o sin el autoexamen de mama, en mujeres asintomáticas, disminuye la mortalidad del cáncer de mama(7).

### **Diagnóstico**

En paciente con sospecha de cáncer de mama, se realiza mamografía, ultrasonido, resonancia magnética (si amerita) y biopsia por aguja gruesa (goldstandar) para confirmación histológica.

### **Clasificación TNM.**

El estadiaje de la enfermedad, es clínico y por medio del T (tumor), N (nódulos linfáticos) y M (metástasis). Debido a lo extenso de la clasificación, podrá encontrar más en “<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032676/>”.

### **Clasificación histopatológica**

Por muchos años, esta ha sido la clasificación clásica del cáncer de mama. Se divide en in situ y enfermedad invasiva. El in situ se divide en ductal y lobular. Según la clasificación del Cáncer de Mama de la OMS(19); existen mas de 21 subtipos de enfermedad invasiva, siendo el carcinoma ductal infiltrante (tipo no especial) el más frecuente,40-75% de los casos y el resto, sería “tipo especial”, incluye lobular invasivo, tubular, mucinoso, metaplásico, medular y neuroendocrino. El CDI es un diagnóstico de exclusión, ya que no cumple los criterios histológicos de un “tipo especial”.

Se usa un sistema de clasificación histológica “Elston & Ellis” que va del 1 al 3, siendo el 1 más diferenciado y el 3 indiferenciado y usa de parámetros la formación tubular, el grado de pleomorfismo nuclear y el conteo de células con alto nivel de mitosis(3,12).

En el lado oeste de Algeria, se encontró que el 26% de la población, tenía alguna prueba para el virus del Epstein Barr (EBV) positivo, sea serologías, PCR, etc. Al final del estudio concluye, que se ocupan más estudios para determinar sí, el EBV tiene alguna relación con el cáncer de mama (11).





## Biomarcadores

Hay varios biomarcadores, pero los que usan hoy en día son ER- $\alpha$ , PR y HER2, son los que se han encontrado relevancia clínica, a la hora del tratamiento, sea adyuvante o neoadyuvante. Antes de entrar a fondo, los biomarcadores se definen como “una característica que se puede medir cuantitativamente y evalúa como un indicador proceso biológico normal, proceso patogénico o respuesta farmacológica a una intervención terapéutica.” Como se describió anteriormente, el ER se encuentra un 80% positivo y cuenta con dos receptores, ER- $\alpha$  y ER- $\beta$ , así que, el estrógeno actúa por estos dos receptores. El ER- $\alpha$ , también se ve influenciado por factores de crecimiento como el HER-2. La terapia anti-estrogénica usado en cáncer de mama, modula el ER siendo antagonista del receptor como lo es el tamoxifeno o disminución de la producción de estrógenos como los inhibidores de la aromatasa.

El gen que modula el PR, es regulado por los estrógenos. El PR es un indicador de función e integridad de la vía de paso de ER- $\alpha$ . El 40% de los PR se encuentran negativos. Tumores con ER- $\alpha$  positivo y PR negativo son aberrantes y tienden a hacer falla terapéutica con el tamoxifeno, por lo que su negatividad es clínicamente relevante a la hora de pensar en tratamiento.

La amplificación del gen o sobre-expresión del gen para HER2 es un indicador de mal pronóstico para el cáncer de mama y un predictor de respuesta al tratamiento sistémico con anti-HER2 (trastuzumab, Herceptin. Se ha visto positivo en el 12-13% del cáncer invasivo de mama y >50% cuando ER- $\alpha$ /PR negativo. (2,3,19)

Cuando ER- $\alpha$ , PR y HER2 se encuentran negativo (10-20% de los tumores de mama) se le domina cáncer de mama triple negativo. Es el cáncer de peor pronóstico ya que, al no tener ningún receptor, no hay tratamiento sistémico específico. Son de características diferentes, tanto morfológico, comportamiento, crecimiento y desenlace. Son modulados por el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y expresan citoquinas (CKs) de alto peso molecular, como CKs 5/6 y 14. El espectro de cáncer de mama triple negativo es amplio e incluye los BRCA1 positivos. (3)

Hay otros biomarcadores como ER- $\alpha$ , el receptor de andrógeno (AR) y el Ki-67, ninguno de estos se usa de rutina en las instituciones, pero se han propuesto como tal. A pesar de una investigación extensa el ER- $\alpha$  y el AR y la interacción con ER- $\alpha$ , sigue sin estar claro. El Ki-67 es una proteína nuclear de tipo no histonas, usado como un marcador de proliferación celular y su positividad se asocia peor pronóstico y disminución de la supervivencia. Se uso no rutinario en la instituciones es debido a la falta de consenso y protocolos para su uso (3).

El cáncer de mama en el gato, es clínico-histopatológico similar al del humano. El SDF1, se encontraba elevado en gatos, especialmente HER2 positivo, por lo que el estudio abría nuevas puertas a un biomarcador en el humano (13).

## Clasificación Molecular





Inició con el análisis de la pérdida de heterocigosidad con la amplificación del genoma en mujeres con cáncer de mama y con esto se dio una nueva estadificación de bajo a alto grado. Carcinomas de alto grado podrían originarse de bajo grado con la mutación del TP53, HER2 y MYC(3,4,6,20).

Gracias al perfil molecular, se creó una nueva clasificación, como el Luminal A y B, HER2 amplificado o positivo, triple negativo.

Los tumores Luminal A, son ER positivo, PR positivo y HER2 negativo con Ki-67 bajo, tienen mejor pronóstico que los demás y son los más frecuentes, usualmente se ven en CDI, carcinoma lobular clásico, neuroendocrino, etc.

Los tumores Luminal B son ER positivo, PR y el HER2 pueden estar negativo o positivo, pero con Ki-67 alto y se pueden ver en CDI y micropapilar. Tienen un pronóstico más sombrío al Luminal A. En Pakistán, se descubrió con un estudio que el tumor Luminal B es más frecuente en esa población (12).

Los tumores HER2 son ER/PR negativo (minoría puede ser positivo), HER2 positivo y Ki-67 alto, se ven en CID, apocrino o pleomórfico lobular (3). Los pacientes con metástasis, especialmente pleural, y sobreexpresión del HER2 tienen un pronóstico malo y se pueden beneficiar de quimioterapia, para aumentar la supervivencia y calidad de vida (14).

Los tumores triple negativo (basal-like), como el nombre lo dice y ya descrito antes, no presentan ER/PR y HER2. Son los más agresivos, muestran un diferente comportamiento a los demás y responden menos a la quimioterapia. Se ven en CID, medular, metaplásico, etc. Su crecimiento es dependiente EGFR, que expresan CKs 5/6 y 14, c-KIT, FOXC1 y mutación, frecuentemente, TP53(16,17). Estos últimos, son de utilidad clínica, para ayudar a distinguir el tumor triple negativo de los demás. Tumores con CD44 alto, CD24 bajo, ALDH1 positivo sobre expresan el STAT3, el cual se ha visto en tumores triple negativo, aumentan la resistencia a la quimioterapia como Doxorubicina y Paclitaxel(4,5,16).

Los tumores ER+, 50% falla al tratamiento (2,3,15) y se ha visto un aumento de la expresión del IGFR1, consecuentemente aumento la resistencia al tratamiento antiestrogénico (tamoxifeno) por el CHEK1, PAK2, RPS6KC1, TTK, y TXK(2,15).

## **Pronóstico**

El cáncer de mama usualmente es tratado con cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapia antihormonal y su pronóstico dependerá del estadiaje clínico (TNM) y patológico (histología, biomarcadores, biología molecular(7).

Alto riesgo de recurrencia local:

3. 4 o mas nódulos axilares positivos.
4. Evidencia de extensión extra capsular nodal.
5. Tumores primarios grandes.
6. Márgenes positivos postquirúrgicos. (3,7,20)

La disminución de la mortalidad se ha logrado con la cirugía, la terapia sistémica y el diagnóstico temprano.(1,7,19,20,21)





## Tratamiento

Su tratamiento dependerá del estadio, al momento del diagnóstico, si es, ER/PR positivo o no, HER2 positivo o no.

- **Cirugía (estadio I, II, IIIA al IIIC):**

Es un pilar del tratamiento de cáncer de mama. Hay 2 opciones:

- Cirugía conservadora de mama
- Mastectomía radical modificada con disección de niveles de ganglios axilares 1 y 2 con o sin reconstrucción mamaria.

El ganglio Centinela, es el ganglio donde primero se descubre la metástasis nodal proveniente del tumor primario, ha venido a reemplazar la disección nodal axilar de rutina, con esto disminuir la morbilidad que esto conlleva; como edema del miembro superior, neuropatías. La biopsia del ganglio centinela es un procedimiento estándar y no puede ser reemplazado por estudios de imágenes como resonancia magnética o tomografía computarizada(4,7,20).

- **Radioterapia:**

Se usa postquirúrgico en la conservación de la mama (ya que la recurrencia es >20%) o en cáncer con alto riesgo de recurrencia local. Su propósito es erradicar enfermedad residual.

En un meta-análisis, se demostró que había un mayor beneficio irradiar toda la mama, ya que disminuía recurrencia, que por si solo la cirugía conservadora de mama.

Efectos adversos: neumonitis por radiación, linfaedema del miembro superior, neuropatía braquial, cáncer de mama contralateral. (7)

- **Terapia sistémica:**

Se dividen en dos; la quimioterapia y terapia antihormonal.

Como ya discutido antes, la terapia sistémica es el segundo pilar para disminución de mortalidad y su elección va depender de la histología y biología molecular del cáncer.

Los tumores que tengan ER positivos, PR negativos/positivos, se van a beneficiar de la terapia antihormonal, ya que el estrógeno es el principal mitógeno de las células cancerígenas. En paciente en edad reproductiva, perimenopáusicas se benefician más de un antagonista de receptor de estrógenos como el tamoxifeno. En mujeres menopáusicas o post-menopáusicas, se beneficia más de un inhibidor de la aromatasa como el anastrozol, ya que la mayor fuente de estrógenos es periférico y no ovárico, como sucede en mujeres antes de la menopausia. Tumores con Ki-67 alto se benefician de quimioterapia (1,3,7,17,19).

Tumores que tengan el HER2 positivo, con o sin ER, se benefician del trastuzumab. Es un anticuerpo monoclonal anti-HER2, ya que las células cancerígenas dependen del factor de crecimiento HER2. Además, se beneficia de quimioterapia, ya que muchos de estos tumores tienen otros factores de crecimiento que influye en el cáncer de mama.

En tumores triple negativos o basal-like, es un cáncer de mal pronóstico, ya que no hay tratamiento específico, más que la combinación de diferentes agentes terapéuticos, como paclitaxel, doxorubicina, etc(5,7).





## Conclusiones

Un tema extenso, que no se puede englobar por completo en un artículo, que se trató de resumir con lo más importante del cáncer de mama para un entendimiento global y general de esta patología.

El cáncer de mama sigue y seguirá siendo un desafío hasta no descubrir su fisiopatología por completo, ya que con la medicina moderna se sabe que la patología va más allá a lo hormonal, involucrando la genética. El tratamiento ha logrado disminuir las tasas de mortalidad, todavía no ha logrado el éxito, por la resistencia a los medicamentos y los factores ambientales y familiares que conlleva esta enfermedad.

Seguirá siendo recomendado el tamizaje temprano de la enfermedad en mujeres asintomáticas, con o sin autoexamen de mama, para el diagnóstico oportuno de la patología.

## Bibliografía

1. Genetics of Breast and Gynecologic Cancers (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Genetics Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. 2018 Jan 16. PMID: 26389210
2. Anti-estrogen therapy increases plasticity and cancer stemness of prolactin-induced ER $\alpha$ + mammary carcinomas. *Cancer Res.* 2018 Jan 23. pii: canres.0985.2017. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0985.
3. (2001) Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol.* Doi: 10.1067/mcp.2001.113989
4. Intratumor Heterogeneity of the Estrogen Receptor and the Long-term Risk of Fatal Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Jan 19. doi: 10.1093/jnci/djx270. PMID: 29361175
5. STAT3 as a promising chemoresistance biomarker associated with the CD44<sup>+</sup>/high/CD24<sup>-</sup>/low/ALDH<sup>+</sup> BCSCs-like subset of the triple-negative breast cancer (TNBC) cell line. *Exp Cell Res.* 2018 Jan 15. pii: S0014-4827(18)30027-2. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.01.018. [Epub ahead of print] PMID: 29352988
6. Molecular profiling pleomorphic lobular carcinomas of the breast: evidence for a common molecular genetic pathway with classic lobular carcinomas Simpson PT. *J Pathol.* 2008 doi: 10.1002/path.2358
7. Breast cancer treatment - An overview from the US National Cancer Institute(NCI) – Health Professional version. Peer-reviewed, evidence-based summaries from the NCI's Physician Data Query (PDQ) database. Octubre, 2017
8. Women's Health Initiative. *Semin Reprod Med.* 2014 Nov;32(6):417-8. doi: 10.1055/s-0034-1384623. Epub 2014 Oct 16.





PMID: 25321417

9. Luminal-like HER2-negative stage IA breast cancer: a multicenter retrospective study on long-term outcome with propensity score analysis. *Oncotarget*. 2017 Nov 24;8(68):112816-112824. doi: 10.18632/oncotarget.22643. eCollection 2017 Dec 22. PMID: 29348868
10. Epstein Barr virus and invasive mammary carcinomas: EBNA, EBERs and molecular profile in a population of West Algeria. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2018 Jan 16. doi: 10.1684/abc.2017.1312. [Epub ahead of print] PMID: 29336321
11. Prognostic parameters of luminal A and luminal B intrinsic breast cancer subtypes of Pakistani patients. *World J Surg Oncol*. 2018 Jan 2;16(1):1. doi: 10.1186/s12957-017-1299-9. PMID: 29291744
12. Serum SDF-1 levels are a reliable diagnostic marker of feline mammary carcinoma, discriminating HER2-overexpressing tumors from other subtypes. *Oncotarget*. 2017 Nov 11;8(62):105775-105789. doi: 10.18632/oncotarget.22398. eCollection 2017 Dec 1. PMID: 29285291
13. Impact of Her-2 Overexpression on Survival of Patients with Metastatic Breast Cancer *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Oct 26;18(10):2673-2678. PMID: 29072390
14. IGF1R signaling drives antiestrogen resistance through PAK2/PIX activation in luminal breast cancer *Oncogene*. 2018 Jan 22. doi: 10.1038/s41388-017-0027-9. PMID: 29353882
15. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis. *Ann Oncol*. 2018 Jan 22. doi: 10.1093/annonc/mdy024. PMID: 29365031
16. Breast cancer classification: linking molecular mechanisms to disease prognosis. *Brief Bioinform*. 2015 May;16(3):461-74. doi: 10.1093/bib/bbu020. Epub 2014 Jun 20. Review. PMID: 24950687
17. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 2014 Jul;465(1):1-14. doi: 10.1007/s00428-014-1593-7. Epub 2014 May 31. PMID: 24878755
18. World Health Organization classification of tumours of the breast. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ (2012) IARC, Lyon
19. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol* 216:141–150. doi:10.1002/path.2407
20. Sentinel node biopsy for breast cancer: past, present, and future. *Breast Cancer*. 2015 May;22(3):212-20. doi: 10.1007/s12282-012-0421-7. Epub 2012 Dec 19. Review. PMID: 23250812.
21. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378 (9804): 1707-16, 2011.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.

