



Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Universitario  
Virgen de las Nieves  
Granada

Cáncer de mama: clasificación histológica, biología molecular y estadificación.

*Carmen Rodríguez-Rubio Corona*

*14/12/2017*

## **INTRODUCCIÓN**

Los carcinomas de mama son un grupo diverso de lesiones que difieren en apariencia microscópica y comportamiento biológico. Aunque estos trastornos a menudo se discuten como una sola enfermedad, se trata de una entidad heterogénea con múltiples subtipos, tamaños, grados, potencial metastásico y con pronóstico variable. Por lo tanto, la elección de la terapia para pacientes con cáncer de mama se define en gran medida por la información proporcionada por la evaluación anatomopatológica(1).

## **CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.**

El cáncer de mama invasivo es el carcinoma más común en las mujeres, contabilizando el 23% de todos los cánceres en mujeres a nivel mundial(1).

### **TUMORES EPITELIALES**

**Carcinoma ductal infiltrante, tipo NOS (no other specified) o NST (no special type)**

El carcinoma de mama invasivo sin tipo especial (NST), comúnmente conocido como carcinoma ductal invasivo, comprende el mayor grupo de cánceres de mama. No es una entidad fácil de definir, ya que representa el grupo heterogéneo de tumores que no presentan características suficientes para

lograr la clasificación como un tipo histológico específico, como el carcinoma lobulillar o tubular.

El término "carcinoma ductal infiltrante" se usó en el pasado, pero fue revisado en la última edición de la OMS, reconociendo la naturaleza no específica de este grupo. El uso del término "ductal" perpetúa el concepto tradicional pero incorrecto de que estos tumores se derivan exclusivamente del epitelio ductal mamario a diferencia de los carcinomas lobulares, que se consideraron procedentes de lóbulos internos, para los cuales tampoco hay evidencia.

El "carcinoma sin tipo especial" es cada vez más aceptado internacionalmente y preferido, pero dado que "ductal" todavía se usa ampliamente, los términos "ductal NST", "ductal NOS" o "carcinoma ductal invasivo" son opciones alternativas de terminología.

El carcinoma invasivo NST forma una gran proporción de carcinomas mamarios, siendo el "tipo" más común de carcinoma invasivo de la mama, que comprende entre el 40% y el 75% de los casos en series publicadas(1). Este amplio rango es atribuible principalmente a la falta de aplicación de criterios estrictos para la inclusión en este grupo.

En la evaluación patológica macroscópica, estas lesiones son masas duras, grisáceas y arenosas que invaden el tejido circundante de forma fortuita para crear la característica forma irregular y estrellada. Se caracterizan microscópicamente por cordones y nidos de células tumorales con cantidades variables de formación de glándulas.

Los carcinomas ductales infiltrantes y la mayoría de los demás grupos se dividen en tres grados: bien diferenciado (grado 1), moderadamente diferenciado (grado 2) y poco diferenciado (grado 3).

Este grado de cáncer de mama se asigna mediante el sistema de clasificación de Nottingham (o modificación de Elston-Ellis), que caracteriza el grado de diferenciación tumoral por el porcentaje de formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y actividad mitótica. Constituye un factor pronóstico clásico del cáncer de mama y un predictor de respuesta al tratamiento quimioterápico. Sin embargo, el uso del grado está limitado por una baja concordancia inter-observador y la falta de información pronóstica en los tumores caracterizados

---

como tumores de grado 2, que probablemente consisten en una combinación de tumores de grado biológico bajo y alto. Por lo tanto, el American Joint Committee on Cancer ha decidido no incluir el grado de diferenciación en el sistema de estadificación TNM revisado para el cáncer de mama.

En comparación con el cáncer de mama en general (55% de supervivencia a los 10 años) presentan una supervivencia ligeramente inferior, de 35-50% a los 10 años. El pronóstico está profundamente influenciado por las variables clásicas de tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos e invasión vascular y por predictores de respuesta terapéutica, como el estado de los receptores hormonales y HER2. Aproximadamente el 70-80% de los carcinomas de mama invasivos NST son receptores hormonales positivos y aproximadamente el 15% de los casos son HER2-positivos. El manejo del carcinoma invasivo NST también está influenciado por estas características pronósticas y predictivas.

Las células del CDI expresan E-cadherina, que puede determinarse inmunohistoquímicamente, lo que permite diferenciarlo de otros tipos histológicos.

### **Carcinoma lobulillar infiltrante**

Los carcinomas lobulillares infiltrantes son el segundo tipo más común de cáncer de mama invasivo, y representan alrededor del 5 al 10 % de las lesiones invasivas (2).

Las tasas de incidencia de cáncer lobular están aumentando más rápido que las tasas de carcinoma ductal en los Estados Unidos.

Algunos carcinomas lobulillares infiltrantes tienen una apariencia macroscópica idéntica a la de los cánceres ductales infiltrantes. Sin embargo, en muchos casos, no es evidente una masa tumoral, y el tejido mamario extirpado puede tener una consistencia normal o solo ligeramente firme. Por lo tanto, el tamaño microscópico del carcinoma lobular invasivo puede ser significativamente mayor que el medido macroscópicamente.

El carcinoma lobular asociado in situ (CLIS) está presente en aproximadamente dos tercios de los casos; sin embargo, el carcinoma ductal in situ (CDIS) también puede acompañar al carcinoma lobular invasivo.

En cuanto a la inmunohistoquímica, el carcinoma lobulillar infiltrante tiene los receptores hormonales positivos en un 80-95%, siendo rara la sobreexpresión de HER2.

Además de su diferente apariencia histológica y características mamográficas, existen diferencias pronósticas y biológicas distintas entre los carcinomas lobulillar y ductal infiltrantes:

- Los carcinomas lobulillares infiltrantes tienen una frecuencia más alta de bilateralidad y multicentricidad que los carcinomas ductales infiltrantes.
- Los carcinomas lobulares infiltrantes surgen en mujeres más mayores y son tumores más grandes y mejor diferenciados.
- El pronóstico es similar en los cánceres lobulillares y ductales. No obstante, existen variantes de carcinoma lobulillar que tienen peor pronóstico.
- Como grupo, los carcinomas lobulares invasivos tienden a metastatizar más tarde que los carcinomas ductales infiltrantes, pero se diseminan más fácilmente a lugares inusuales como el peritoneo, las meninges y el tracto gastrointestinal.
- Las células del carcinoma lobulillar no expresan E-cadherina.

## **Otros**

### *Carcinoma tubular*

Los carcinomas tubulares fueron relativamente infrecuentes en la era previa a la mamografía, y representaron el 2 por ciento o menos de los cánceres de mama invasivos. Sin embargo, en algunas series de poblaciones sometidas a cribado mamográfico, la incidencia es más alta y representa del 10 al 20 % de los cánceres invasivos.

El carcinoma tubular se caracteriza por la presencia de estructuras tubulares o glandulares bien formadas que se infiltran en el estroma. Las células tumorales son citológicamente de bajo grado. Estas lesiones tienen un pronóstico relativamente favorable en comparación con carcinomas ductales infiltrantes y las metástasis son raras.

El carcinoma ductal asociado in situ (CDIS), típicamente del tipo de bajo grado, está presente en aproximadamente tres cuartas partes de los casos.

El carcinoma tubular es casi siempre positivo para los receptores de estrógeno y progesterona, tiene una baja fracción de crecimiento, y es típicamente negativo para HER2, EGFR, P-cadherina, p53 y queratinas de alto peso molecular.

#### *Carcinomas productores de mucina*

En este grupo encontramos: carcinoma mucinoso, cistoadenocarcinoma mucinoso, carcinoma mucinoso de células columnares y el carcinoma de células de anillo de sello.

El carcinoma mucinoso es el más frecuente de este grupo, representa el 1-2 % de los cánceres de mama invasivos y parece ser más común en pacientes mayores. Estas lesiones generalmente tienen una apariencia gelatinosa suave en el examen macroscópico, y tienden a estar bien circunscritas. De forma similar a los carcinomas tubulares, estas lesiones también representan una variante de pronóstico favorable del carcinoma de mama invasivo.

#### *Carcinoma medular*

Los carcinomas medulares representan del 1 al 10 por ciento de los cánceres de mama invasivos. Sin embargo, existe una considerable variabilidad interobservador en el diagnóstico de este tipo de cáncer de mama que, al menos en parte, depende del sistema de clasificación empleado. Su patrón histológico tiene características muy semejantes a los tumores tipo basal-like (triple negativo), por tanto es muy importante su diferenciación.

Los carcinomas medulares se producen con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes que otros tipos de cáncer de mama. También son más frecuentes en las mujeres con mutaciones del gen BRCA-1 (el 10 % de los cánceres de mama son medulares en esta población).

El pronóstico es algo más favorable que el resto de carcinomas infiltrantes.

*Carcinoma micropapilar*

El carcinoma micropapilar invasivo es una forma particularmente agresiva de cáncer que tiene una propensión a metástasis a los ganglios linfáticos incluso cuando es de tamaño pequeño.

*Carcinoma metaplásico*

El carcinoma metaplásico es un tumor bien circunscrito que consiste en varias combinaciones de adenocarcinoma ductal poco diferenciado, mesenquimales (sarcomatosos) y otros componentes epiteliales.

No está claro si estos tumores tienen un peor pronóstico que los cánceres ductales invasivos ordinarios.

*Carcinoma quístico adenoide*

El raro carcinoma adenoide quístico de la mama tiene un patrón histológico distintivo que es morfológicamente idéntico al carcinoma quístico adenoide que se encuentra en las glándulas salivales (y otros sitios). Este tumor tiende a asociarse con un pronóstico favorable, incluso cuando el tamaño del tumor es grande. Son tumores de bajo grado y que raramente metastatizan.

**CARCINOMA INFLAMATORIO**

El carcinoma inflamatorio (en su inicio, mastitis carcinomatosa) se clasifica en el TNM como una entidad separada (T4d) desde 1986 y se define como una entidad clínico-patológica caracterizada por eritema difuso de la mama (afectando 1/3 o más de su piel), edema y piel de naranja, y frecuentemente sin masa palpable subyacente. Es la forma más grave del cáncer de mama, por lo que es fundamental conocer y sospecharlo. Aunque la presencia histológica de invasión de los linfáticos dérmicos por carcinoma invasivo corrobora el diagnóstico de carcinoma inflamatorio, este requisito no es imprescindible. La invasión linfática dérmica, en ausencia de los típicos signos clínicos de mastitis carcinomatosa no es suficiente para establecer un diagnóstico de carcinoma inflamatorio.

Su incidencia se estima entre un 1 y un 5% (del total)(3), aunque varía mucho según la zona del mundo (en Túnez se ha descrito hasta un 55%). Hoy en día

---

la supervivencia ha mejorado notablemente, hasta llegar a casi un 40% de supervivencia a los 5 años. La media de edad al diagnóstico tiende a ser menor que la de las mujeres diagnosticadas con carcinoma de mama localmente avanzado. Se ha descrito que un IMC (índice de masa corporal) alto puede ser un factor de riesgo.

Desde un punto de vista molecular suelen ser tumores que tienen una mutación de la p53, sobre-expresión y o amplificación del HER2, sobre-expresión de E-Cadherina y no suelen expresar receptores de estrógenos y progesterona (receptores hormonales positivos solo en el 35% de los casos). El pronóstico de la enfermedad depende fundamentalmente de la presencia o no de metástasis al inicio (peor) y de la positividad a receptores estrogénicos (mejor).

En el 91% de los casos se encuentran ganglios positivos, en el 13% ganglios supraclaviculares. En cuanto a la bilateralidad existe un 2% de casos sincrónicos y un 28% de metacrónicos.

Desde su diagnóstico se establece categóricamente la inoperabilidad de inicio, pues la intervención se acompaña de un elevadísimo porcentaje de recidiva local y nula supervivencia. El tratamiento habitual es quimioterapia +/- terapias anti-HER2 + mastectomía radical modificada +/- radioterapia.

La supervivencia media global ha mejorado considerablemente desde aproximadamente 15 meses a 40 meses. Un 28% de las mujeres con carcinoma inflamatorio de mama están vivas y libres de enfermedad a los 15 años.

### **TUMORES MESENQUIMALES: SARCOMA MAMARIO**

Los sarcomas de la mama son tumores malignos no epiteliales histológicamente heterogéneos que surgen del tejido conectivo dentro de la mama. Pueden desarrollarse de novo (primario), después de la radioterapia, o en el contexto del linfedema del brazo o la mama después del tratamiento de otra malignidad (relacionada con la terapia, secundaria). Aunque las características clínicas del sarcoma de mama se asemejan a las del carcinoma de mama de alguna manera, la terapia y el pronóstico difieren drásticamente.

Los sarcomas mamarios son infrecuentes; representan menos del 1 % de todas las malignidades mamarias y <5 % de todos los sarcomas de tejidos blandos(4).

El subtipo de sarcoma específico que se asocia más con el tratamiento de un cáncer de mama previo es el angiosarcoma.

El beneficio indiscutible de la radioterapia en el tratamiento del carcinoma de mama supera en gran medida el pequeño riesgo de un sarcoma relacionado con el tratamiento. Sin embargo, el riesgo es real y, en algunos casos, puede afectar la elección de la terapia del paciente. Como ejemplo, las mujeres que han heredado mutaciones en el gen mutado de ataxia telangiectasia, que se asocian con un mayor riesgo de sarcoma inducido por radiación, pueden optar por evitar la terapia conservadora de la mama, optando en su lugar por mastectomía.

Al igual que con otros sarcomas de tejidos blandos, existen algunas afecciones genéticas predisponentes para un sarcoma de mama, como el síndrome de Li-Fraumeni, la poliposis adenomatosa familiar y sus variantes, o la neurofibromatosis tipo 1, pero estas se identifican solo en raras ocasiones con sarcoma de mama.

Clínicamente se presenta con frecuencia como una masa firme, unilateral, bien definida, grande, indolora dentro de la mama; rara vez son bilaterales. Por lo general, son de mayor tamaño que los cánceres de mama epiteliales (tamaño mediano de 5 a 6 cm) y con frecuencia se caracterizan por un rápido aumento de tamaño. Los angiosarcomas pueden estar asociados con engrosamiento de la piel, eritema o decoloración de la piel con un tinte azulado superpuesto. Estos hallazgos a veces se confunden con celulitis o hematoma. Los angiosarcomas relacionados con la terapia tienen una apariencia distintiva, que se presentan como lesiones cutáneas papulares monoculares o violáceas equimóticas únicas o múltiples en la mama o una extremidad superior edematosa.

## **LINFOMA DE LA MAMA**

El linfoma primario de la mama es extremadamente raro, representa del 0,04 al 0,5 % de todas las neoplasias mamarias y aproximadamente del 1 al 2 % de todos los linfomas extraganglionares(5).

La mayoría de los linfomas de mama se presentan como una masa mamaria indolora unilateral en una mujer mayor (edad promedio en el momento del diagnóstico de 55 a 60 años). Por razones desconocidas, la mama derecha está involucrada con más frecuencia que la izquierda. La linfadenopatía axilar ipsilateral está presente en 30 a 40 % de los casos. Existe alguna evidencia de que el cribado mamográfico generalizado para el carcinoma de mama está conduciendo a una mayor detección incidental del linfoma de la mama.

Los síntomas sistémicos "B" (es decir, fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos) son poco comunes. La evaluación de la mama contralateral es esencial ya que aproximadamente el 10 % de los casos son bilaterales.

El tratamiento del linfoma primario de la mama es similar al linfoma de la misma etapa y la histología en otros lugares. La mastectomía, ya sea simple, radical modificada o radical, no parece mejorar la supervivencia o el riesgo de recurrencia en el tratamiento de la mayoría de los subtipos de linfoma de mama primario.

El linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante mamario es un linfoma de células T periférico raro que surge alrededor de los implantes mamarios colocados para indicaciones reconstructivas o cosméticas. En estos casos puede estar indicada una capsulectomía.

## **ENFERMEDAD DE PAGET**

La enfermedad de Paget (EP) de la mama constituye una forma especial de neoplasia de mama que se caracteriza por la presencia de las llamadas células de Paget en la epidermis del complejo areola-pezones. Tiene una prevalencia de 1-3% de todos los cánceres de mama, con una edad media de diagnóstico es 62 años y suele ser una lesión unilateral. Más del 87% de pacientes con EPP tienen un carcinoma de mama subyacente, invasivo o in situ. En el 95% de los casos en los que existe tumor palpable suele tratarse de un cáncer invasivo. El carcinoma subyacente puede localizarse en cualquier parte de la mama, pero

---

en al menos un 70% de los casos la lesión intramamaria se encuentra en la región retro-areolar(6,7).

Clínicamente se manifiesta como una lesión eczematososa o erosiva que no responde al tratamiento convencional. La incidencia de la multifocalidad o multicentricidad del carcinoma asociado en la enfermedad de Paget se ha descrito en un 32% a 41% de los pacientes.

El diagnóstico es la presencia de las células de Paget en la biopsia (superficial o profunda) que inmunohistoquímicamente expresan la citoqueratina 7 (CK7) y en más del 80% de casos HER2.

Se debe realizar un estudio de imagen para descartar una neoplasia de mama subyacente. Es recomendable la resonancia magnética en los casos en los que la mamografía o la ecografía no detectan tumor subyacente.

### **TUMOR PHYLLODES**

El tumor phyllodes se trata de un tumor de la mama fibroepitelial, poco frecuente (1% del total), generalmente benigno, de crecimiento rápido y que suele adquirir gran tamaño (tamaño medio 10 cm). Clínicamente se pone de manifiesto como una tumoración firme, bien definida, indolora, móvil, generalmente grande, redondeada o multinodular. Tiene características similares al fibroadenoma, pero en el phyllodes la edad media de presentación es de 40 años(8) (unos 15-20 años más tarde que los fibroadenomas).

Se clasifican en: benignos, borderline y malignos (cistosarcoma phyllodes).

Se trata de tumores mixtos (estromales y epiteliales) de patrón de crecimiento intracanalicular. Estos tumores pueden, en raras ocasiones, mostrar una malignización del componente epitelial, que puede ser de tipo ductal o lobulillar e in situ o infiltrante. El estroma también puede experimentar cambios metaplásicos benignos o malignos de tipo óseo, condroide, muscular o adiposo. Tienen tendencia a la recidiva (el único factor predictivo, estadísticamente significativo, son los márgenes de resección), y la afectación axilar se produce en menos del 2% de los casos.

**LESIONES PRECURSORAS****Características comparativas del carcinoma ductal in situ (DCIS) y el carcinoma lobular in situ (LCIS)(9,10)**

	DCIS	LCIS
Presentación	Hallazgo incidental, anomalía mamográfica, ocasionalmente palpable, unifocal	Hallazgo incidental, a menudo multifocal
Localización predominante	Ductos	Lóbulos
Tamaño celular	Mediano o grande	Pequeño
Patrón	Comedo, cribiforme, micropapilar, papilar, sólido	Sólido
Calcificaciones	Sí o no	Normalmente no
Riesgo de carcinoma invasivo subsecuente	Alto	Bajo
Localización del carcinoma invasivo subsecuente	Ipsilateral	Ipsilateral o contralateral

**Carcinoma ductal in situ o carcinoma intraductal**

El término carcinoma ductal in situ (CDIS) abarca un grupo heterogéneo de lesiones que difieren en su presentación clínica, apariencia histológica y potencial biológico. CDIS se caracteriza por la proliferación de células epiteliales supuestamente malignas dentro del sistema ductal mamario, sin evidencia de invasión en el estroma circundante en el examen microscópico de luz de rutina. El carcinoma ductal in situ difiere del carcinoma lobular in situ con respecto a las características radiológicas, la morfología, el comportamiento biológico y la distribución anatómica en la mama (tabla).

El método tradicional para clasificar lesiones CDIS se basa principalmente en el patrón de crecimiento (características arquitectónicas) del tumor y reconoce cinco tipos principales: **comedo** (se asocia más a menudo con invasión y recurrencia), **cribiforme** (bien diferenciado), **micropapilar**, **papilar** y **sólido**.

### **Carcinoma lobulillar in situ**

El CLIS es un hallazgo poco frecuente (aprox. 3% de la totalidad de las lesiones mamarias). Es una lesión no invasiva que surge de los lóbulos y los conductos terminales de la mama.

Las células LCIS son fuertemente receptoras de estrógenos (ER) positivas. La incidencia de LCIS es aproximadamente 10 veces mayor en mujeres blancas que en mujeres afroamericanas en los Estados Unidos.

El LCIS casi siempre representa un hallazgo incidental que se diagnostica en una biopsia de mama realizada por algún otro motivo, como un área de cambio fibroquístico o un fibroadenoma.

Encontramos dos tipos:

- **CLIS clásico:**

Las células de LCIS son típicamente receptores de estrógenos positivas, rara vez muestran sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y tienen una tasa proliferativa muy baja.

- **CLIS Pleomórfico:**

A menudo muestra necrosis y calcificaciones centrales, las cuales se asocian más frecuentemente con el CDIS. Tiene mayor riesgo de invasión que el clásico, por lo que es necesario conocer que en este subgrupo sí que se recomienda la ampliación de márgenes quirúrgicos en caso de que la lesión se encuentre en contacto con los límites.

Mientras que las mujeres con LCIS tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de mama invasivo en comparación con la población general (el riesgo relativo de desarrollar cáncer invasivo en mujeres con CLIS es de aproximadamente 7 a 11 veces mayor que en mujeres sin LCIS), la mayoría no desarrollará cáncer invasivo.

## **BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA**

Hasta hace pocos años, y durante aproximadamente cuatro décadas, el manejo del cáncer de mama se ha basado fundamentalmente en el conocimiento de dos factores puramente pronósticos: el tamaño del tumor y el estado ganglionar de la axila. No obstante, la existencia de los receptores de estrógenos y progesterona en el tejido mamario normal y tumoral se conoce desde la década de los 60 del pasado siglo, si bien no es hasta el momento de la clonación de los correspondientes genes (a partir de 1985) que se puede comenzar a hablar, estrictamente, del comienzo de la era de la Biología Molecular en el cáncer de mama.

Como principales hitos en esta trayectoria podemos señalar: la identificación, clonación y reconocimiento del papel del oncogén c-erb-B2 en el cáncer de mama en 1990, del gen oncosupresor p53 en 1992 y los genes de susceptibilidad BRCA1 y BRCA2 en 1994 y 1995, respectivamente(8). Desde entonces han sido identificados y estudiados diversos genes relacionados con todos los aspectos de la activación oncogénica de la célula mamaria: proliferación, capacidad metastática, angiogénesis, resistencia a la quimioterapia y apoptosis, así como otros involucrados de un modo todavía sin dilucidar del todo en el proceso tumoral mamario.

Aun así, es cierto que por el momento todos estos hallazgos han sido incapaces de mejorar sustancialmente la capacidad pronóstica de los factores clásicos (tamaño tumoral y afectación ganglionar).

El verdadero despegue hacia una nueva era en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ha venido dado por el empleo de la técnica de “microarrays” para el estudio de la biología del cáncer de mama.

En la actualidad existen dos grupos de estudio pioneros: el estadounidense (Perou y cols.) y el holandés (van ’t Veer y cols.). Por el momento, estos grupos han permitido establecer una nueva clasificación del cáncer de mama basada no en la histología clásica, si no en el perfil particular de expresión génica de cada tumor, teniendo cada subgrupo molecular definido por dicha clasificación un pronóstico significativamente distinto. Además, se encuentran realizando en

la actualidad grandes estudios de supervivencia, utilizando la técnica de "microarrays" para el estudio del genoma completo.

En la siguiente tabla se encuentran reflejados los parámetros histológicos mínimos que deberían aparecer hoy en día en un informe de anatomía patológica de un tumor:

PARÁMETROS HISTOLÓGICOS MÍNIMOS EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA
<b>ESTUDIO MACROSCÓPICO</b> Tamaño tumoral ( dos dimensiones), distancia al margen más próximo, parénquima mamario, piel Ganglio centinela: Número de ganglios, método análisis. Linfadenectomía (número de ganglios)
<b>ESTUDIO MICROSCÓPICO</b> Tamaño del carcinoma invasivo, porcentaje de Ca <i>in situ</i> y tamaño global
Tipo histológico
Grado histológico de Nottingham
Multifocalidad
Invasión linfovascular
Carcinoma <i>in situ</i> : patrón, grado, tamaño: porcentaje o extensión en cm, distancia a márgenes
Piel / Complejo areola-pezones (ulceración, permeación de linfáticos dérmicos...)
Resto de parénquima mamario: otras alteraciones (hiperplasias, cambios columnares, calcificaciones)
Márgenes quirúrgicos. En caso de afectación distancia al margen: si es por infiltrante o <i>in situ</i> y extensión de la afectación
Ganglios linfáticos: número de ganglios extirpados, número de ganglios afectados, tamaño de la metástasis mayor, afectación del tejido periganglionar, invasión vascular periganglionar
Estadificación pTNM
Receptores Hormonales*: Receptor de Estrógenos, Receptor de Progesterona (intensidad y %) (68)
Marcador de proliferación Ki 67 (porcentaje)* (69)
Evaluación de Her 2*: Negativo (0,1+), Equívoco (2+) (se realizará técnica de ISH) Positivo (3+) (70-71)
CK19 si estudio de ganglio centinela por OSNA ( <i>one step nuclear acid amplification</i> ) (72)
Opcionales: E-cadherina, CK5/6, p53, Receptor de andrógenos, p63

(Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

### Receptores hormonales.

La expresión del receptor de estrógeno (ER) y del receptor de progesterona (PR) generalmente se asocia con mejores resultados del cáncer de mama, al menos a corto plazo.

El estado de los receptores hormonales también se asocia con sitios específicos de diseminación metastásica. Por razones poco claras, los tumores ER-positivos son más propensos a desarrollar metástasis clínicamente aparentes en los huesos, los tejidos blandos o los órganos reproductivos; por el contrario, los tumores ER-negativos más comúnmente hacen metástasis al

cerebro y al hígado, sitios que están asociados con una supervivencia más corta.

Los tumores ER-positivos tienen una mayor probabilidad de estar histológicamente bien diferenciados y de tener una fracción menor de células en división. También es menos probable que se asocien con mutaciones, pérdida o amplificación de genes relacionados con el cáncer de mama, como p53, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 o HER1), todos los cuales se han asociado con un peor pronóstico.

## **HER2**

El HER2 es un receptor que pertenece a la familia de los receptores de crecimiento epidérmico (EGFR) y juega un importante papel en múltiples procesos celulares relacionados con la diferenciación, migración, proliferación y supervivencia celular(11). En aproximadamente un 15-20% de los tumores de mama existe una sobreexpresión de este receptor o una amplificación de su gen. A este grupo de tumores se les denomina HER2 positivo. Para conocer si un tumor de mama pertenece a este grupo se usan técnicas de inmunohistoquímica o de hibridación in situ (FISH). Un tumor se considera como HER2+ cuando presenta una tinción con inmunohistoquímica intensa (3+) o un FISH positivo.

Clásicamente estos tumores han dotado a los pacientes de una supervivencia libre de enfermedad más corta y un peor pronóstico comparado con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan Her 2.

La importancia de reconocer un tumor de mama HER2 + hoy en día radica en la existencia de tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos específicamente contra el componente extracelular del receptor HER2, denominado Trastuzumab. Así, los tumores de mama HER2+ y de tamaño superior a un centímetro deberán recibir tratamiento con Trastuzumab, en general en combinación con quimioterapia. El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de administración parenteral, que se une y bloquea selectivamente al receptor Her 2 que se sobreexpresa en la superficie celular de células cancerosas de cáncer de mama. Cuando el Trastuzumab se une al Her 2 inhibe la proliferación celular tumoral. El descubrimiento de este fármaco

ha supuesto un punto de inflexión en el pronóstico de estas pacientes, ya que incrementa su supervivencia libre de enfermedad y su supervivencia global.

### **KI 67**

El Ki67 es un marcador de proliferación celular cuya expresión en tumores mamarios se ha relacionado con peor pronóstico y buena respuesta al tratamiento con quimioterapia(12). El porcentaje de ki67 parece estar asociado con una peor supervivencia y con una mayor tasa de recaídas de la enfermedad. No obstante, no está del todo claro que el ki67 deba incluirse como valor pronóstico en este momento debido a la alta variabilidad inter-laboratorios. Como novedad en el Consenso Sant Gallen 2011 se ha incluido la expresión cuantitativa del Ki67 para definir los subtipos biológicos del cáncer de mama.

### **p53**

El gen supresor tumoral p53 constituye uno de los principales protectores del genoma humano. Su mutación, y consecuentemente la de la proteína a la que da nombre, están relacionadas con un peor pronóstico tumoral. Esta repercusión es hasta el momento controvertida en el cáncer de mama(13).

Es posible detectar las alteraciones del gen p53 mediante inmunohistoquímica indirectamente al medir la proteína mutada a la que da lugar, ya que ésta es más estable y de mayor vida media, lo que la hace detectable. Sin embargo, este método da como resultado porcentajes de detección de 33% y 30% de falsos positivos y falsos negativos, respectivamente, en comparación con la secuenciación de genes.

Por tanto, no se recomienda su determinación mediante inmunohistoquímica de manera sistemática. No obstante, en pacientes con antecedentes que sugieren una predisposición genética al cáncer de mama, la detección de p53 puede ser razonable.

### **E-Cadherina**

Se trata de una glucoproteína de superficie cuya expresión está perdida en el carcinoma lobulillar y se encuentra en las células de los carcinomas ductales. Su utilidad radica en que en ocasiones estos tumores tienen gran parecido

histológico y es difícil para el patólogo diferenciarlos, por lo que la determinación de la E-Cadherina puede ser de gran ayuda en estos casos.

### **Receptores de andrógenos**

La expresión de los receptores de andrógenos en el tejido mamario, tanto normal como canceroso, es abundante (60-70%). Éstos ejercen un efecto antiestrogénico, con influencia inhibitoria del crecimiento en el tejido mamario normal y en el tejido tumoral ER(+). En el grupo de pacientes con tumores ER (-) facilita el crecimiento tumoral dependiente de andrógenos y actúa como oncogén. Los tumores triples-negativo (resistentes a otras terapias) podrían beneficiarse de terapias dirigidas a estos receptores.

### **P63**

p63 se expresa en un 10–12% de los tumores mamarios y esta expresión se asocia con un alto grado histológico, aumento del tamaño tumoral, metástasis ganglionares linfáticas y recidiva.

### **CK19**

La importancia de la determinación inmunohistoquímica de la citoqueratina 19 radica en el análisis del **ganglio centinela** mediante la **técnica OSNA** (One-Step Nucleic acid Amplification). Ésta detecta las metástasis ganglionares mediante la cuantificación del número de copias de ARNm de CK19 en el primer ganglio axilar que recibe el drenaje linfático de la mama. Hasta hace pocos años se venía empleando, y aún se emplea en muchos laboratorios, la tinción Hematoxilina-Eosina (H-E) para esta determinación. Mediante la técnica OSNA se pasa de un método observador-dependiente a uno totalmente cuantificable y reproducible, que permite basar la toma de decisiones en valores determinados previamente.

Casi todos los carcinomas de mama expresan esta proteína, pero se ha reportado pérdida de su expresión en un 6% de casos, de ahí la importancia de la determinación de esta citoqueratina en el tumor. En caso de no ser expresada, la técnica a emplear pasaría a ser la tinción H-E.

## **NUEVA CLASIFICACIÓN MOLECULAR (PERFILES GENÓMICOS)(14)**

**1. Luminales:** que corresponden al subgrupo más frecuente. Se denominan así porque expresan un tipo de citoqueratinas característico de las células altamente diferenciadas que delimitan la luz de las glándulas mamarias (CK 8/18). Se caracteriza por estar relacionados con la activación del receptor estrogénico. Este grupo se subdivide en dos:

- El **luminal A** se caracteriza por una alta expresión de genes relacionados con el receptor estrogénico y baja de los relacionados con Her2 y la proliferación. Corresponde al grupo más frecuente, en torno a un 50-60%, relacionados con una alta sensibilidad al tratamiento hormonal, recaídas tardías y un mejor pronóstico.

- El **Luminal B** (aproximadamente un 10-20% de los tumores de mama) se caracteriza por presentar también expresión de genes relacionados con el receptor estrogénico, aunque en menor grado. Además presenta una expresión más variable del Her2 y alta expresión de genes de proliferación, lo que se traduce en un fenotipo más agresivo y un peor pronóstico que los tumores clasificados como luminal A.

Con las técnicas de inmunohistoquímica habituales, se considera un tumor luminal A cuando la inmunohistoquímica muestra RE+ y Her2- e índices de proliferación celular como el Ki-67 bajo; los luminales B serán los que presentan RE+, HER2 negativo o positivo y un Ki-67 alto.

**2. HER 2 neu sobreexpresado:** al que corresponden aproximadamente un 10-15% de los tumores de mama. Se caracteriza por una alta expresión de los genes relacionados con el Her2 y con la proliferación celular y negativo para receptores hormonales. Tradicionalmente se ha relacionado con un mal pronóstico. No obstante los tratamientos dirigidos contra el Her2, de extendido uso en la actualidad, han contrarrestado este pronóstico pobre.

**3. Subtipo basal (Basal-like):** se denomina así por la expresión característica de citoqueratinas propia de células del estrato basal (CK 5/6, CK 17). Corresponde a un 10-20% de los tumores de mama y se caracteriza por la ausencia de expresión de genes relacionados con el HER2 y los receptores hormonales. Suelen aparecer a edades más precoces, con un mayor tamaño,

alto grado histológico y tendencia a la afectación axilar. Su traducción inmunohistoquímica serían los tumores llamados triple negativos (RE negativos, RP negativos, Her2 negativos), aunque ambos términos no son completamente equivalentes, dado que hasta en un 30% puede haber discordancia. A pesar de ser tumores muy quimiosensibles, presentan un curso agresivo, con recaídas precoces y un peor pronóstico. La característica genética que se da más frecuentemente en estos tumores es la mutación de p53. La mayor parte de los tumores relacionados con mutaciones germinales del BRCA1 pertenecen a este grupo en la clasificación de subgrupos intrínsecos. Sobreexpresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr o c-erb-B1).

Luminal A-like	Luminal B-like	Basal-Like	Her 2 neu sobreexpresado
RE positivo	RE positivo	RE positivo	RE negativo
RP $\geq$ 20%	RP < 20%	RP +/-	RP negativo
Her 2 neu negativo	Her 2 neu negativo	Her 2 neu positivo	Her 2 neu positivo
Ki 67 bajo	Ki 67 alto*		

\*> 20-30, según laboratorio: (Evidencia moderada / Recomendación fuerte: 1B)

De forma simplificada los **tratamientos adyuvantes** se integran de la siguiente forma:

- RE-, RP-, HER2-: quimioterapia.
- RE-, RP-, HER2+: anti-HER2 (trastuzumab) +/- quimioterapia.
- RE+, RP+, HER2-: tratamiento hormonal +/- quimioterapia.
- RE+, RP+, HER2+: tratamiento hormonal + anti-HER2 +/- quimioterapia.

## ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA (TNM)

Sistema utilizado por la UICC y AJCC para la clasificación de los tumores sólidos(8,10,15).

- **Nomenclatura obligatoria:**

**T:** Tamaño del tumor primario.

**N:** Ausencia o presencia y extensión a ganglios linfáticos regionales.

**M:** Ausencia o presencia de metástasis a distancia.

- **Prefijos modificantes del TNM:**

**c:** Estadiaje efectuado por exploración clínica del paciente.

**p:** Estadiaje efectuado por examen histopatológico.

**y:** Estadiaje efectuado tras una terapia neoadyuvante.

**r:** Estadiaje en recidivas locales o recurrencias

**T m ó (nº)** en caso de varias lesiones (Por ejemplo tumor multicéntrico con 3 focos se puede describir con la T del foco mayor y como subíndice “m” o el nº de lesiones entre paréntesis).

**Tabla 4. Esquema cTNM (Categoría T)**

Categoría T		Descripción
Tx		El tumor primario no puede ser evaluado
T0		No evidencia de tumor primario
Tis	Tis (DCIS) Tis (LCIS) Tis (Paget)	Carcinoma <i>in situ</i> Carcinoma ductal <i>in situ</i> Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> Enfermedad de Paget sin carcinoma infiltrante asociado
T1	T1 mic T1a T1b T1c	Tumor de ≤ 2 cm de diámetro máximo Microinvasión, 0,1cm de dimensión máxima Tumor > 0.1cm pero ≤ 0,5 cm de dimensión máxima Tumor > 0.5 cm pero ≤ 1 cm de dimensión máxima Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm de dimensión máxima
T2		Tumor > 2 cm pero ≤ 5 cm de dimensión máxima
T3		Tumor > 5 cm de dimensión máxima
T4	T4a T4b T4c T4d	Extensión a pared torácica (no incluye músculo pectoral) Edema (piel de naranja), ulceración de la piel o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama T4a + T4b Carcinoma inflamatorio

**Tabla 5. Esquema cTNM (Categoría N)**

Categoría N	Descripción
Nx	No pueden ser evaluados
N0	Sin metástasis en ganglios regionales
N1	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles nivel I, II axilar
N2	Metástasis en ganglios ipsilaterales fijos o adheridos entre sí del nivel I,II o en mama interna ipsilateral detectadas clínicamente* sin evidencia de enfermedad axilar
N2a	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales fijos entre sí o a otras estructuras
N2b	Metástasis únicamente en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral detectadas clínicamente* sin evidencia de enfermedad axilar
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares del nivel I-II o metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilaterales con afectación de los niveles I y II o metástasis supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación simultánea de ganglios axilares y/o de cadena mamaria interna
N3a	Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios axilares
N3c	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

· M0	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis.
· M0 (i+)	No evidencia clínica ni radiológica de metástasis, pero con detección de depósitos tumorales por microscopía o por métodos moleculares en sangre, médula ósea u otro tejido regional inferior a 0,2 mm en pacientes asintomáticas.
· M1	Metástasis detectadas por clínica, métodos imagen y/o histología, > 0,2 mm.

Tabla 13.IV. Metástasis a distancia "M".

## Clasificación por estadios

Estadio
ESTADIO I T1 N0
ESTADIO IIA T1 N1 T2 N0
ESTADIO II B T2 N1 T3 N0
ESTADIO III A T3 N1 T0 N2 T1 N2 T2 N2
ESTADIO III B T4 N0 T4 N1 T4 N1
ESTADIO III C Cualquier T N3 M0

**CONCLUSIONES**

- El mejor pronóstico corresponde a los tumores Luminal A y el peor a los basal-like.
- Los luminales A son tumores con alta sensibilidad al tratamiento hormonal; esta sensibilidad es menor progresivamente en luminales B y HER2+ y Basal. De forma inversa, los tumores de mayor a menor quimiosensibilidad serán los basales, HER2+, luminal B y luminal A.
- Se estima que aproximadamente un 70-80% de los pacientes a los que se prescribe quimioterapia adyuvante sobrevivirían sin ella. Es por esto que es de vital importancia reconocer qué pacientes necesitan este tratamiento y cuáles no, evitando una toxicidad, un gasto farmacéutico y de recursos humanos innecesario. Con el fin de ayudar al clínico en la toma de esta decisión crítica se dispone de una serie de herramientas que incluyen guías de clínicas de tratamiento, herramientas on line y tests basados en la expresión de perfiles génicos cuyo objetivo es reconocer qué pacientes tienen un alto riesgo de recaída o fallecimiento.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bleiweiss I. Pathology of breast cancer - UpToDate.
2. Lakhani SR, International Agency for Research on Cancer., World Health Organization. WHO Classification of tumours of the breast.
3. Dawood S, Cristofanilli M. Inflammatory breast cancer: what progress have we made? *Oncology (Williston Park)*. 2011 Mar.
4. Chugh R, Sabel M, Feng M. Breast sarcoma: Epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, and staging - UpToDate. 2016
5. Freedman A, Friedberg J. Breast lymphoma - UpToDate. 2016
6. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. Paget disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. 2002
7. Sabel M, Weaver D. Paget disease of the breast - UpToDate. 2016
8. SESPM. Manual de Práctica Clínica en Senología. 2ª edición. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, editor. 2012.
9. Sabel M, Collins L. Atypia and lobular carcinoma in situ: High-risk lesions of the breast - UpToDate. 2017]
10. Oncoguía SEGO: cáncer in situ de mama 2011. Guías de práctica clínica en el cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO.
11. Yamauchi H, Hayes D. HER2 and predicting response to therapy in breast cancer - UpToDate. 2017
12. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *Br J Cancer*. 2007;96(10):1504–13.
13. Bergh J, Foukakis T. Prognostic and predictive factors in early, nonmetastatic breast cancer - UpToDate. 2017
14. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO; 2017.

15. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471–4.