

# CÁNCER DE MAMA EN MUJERES

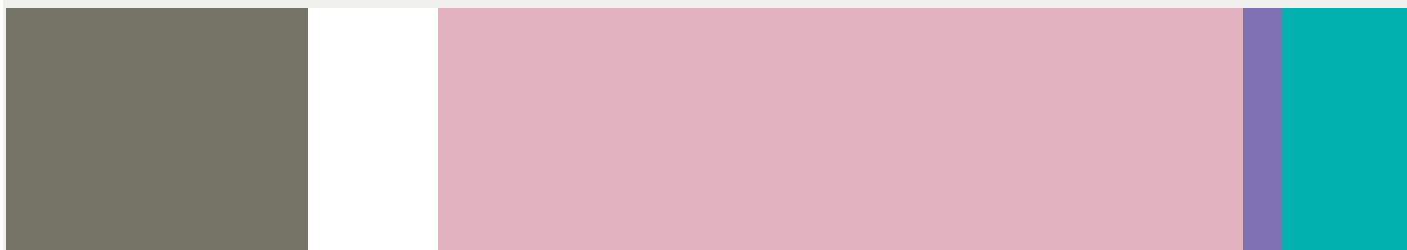
**DELPHINE LABOJKA**  
Responsable de Métodos y Procesos

**Dr PATRICK MALAMUD**  
Oncólogo, consejero médico

**Dr XUÂN-VIẾT PHAM**  
Reumatólogo, consejero médico



Antecedentes y datos actuales	03
Anatomía, histología y fisiología de la mama	04
Anatomopatología y clasificación de cánceres de mama	05
Inmunohistoquímica y perfiles genéticos	08
Elementos de pronóstico y tratamientos	09
Conclusión	10



# Cáncer de mama en mujeres – Antecedentes y datos actuales

*El cáncer de mama constituye un auténtico reto de salud pública. Independientemente de su especialidad, todos los médicos han atendido de forma más o menos directa a una paciente afectada por este tipo de tumor. Se trata del segundo cáncer más frecuente a nivel mundial, siendo responsable de más de 520 000 muertes<sup>1</sup> cada año y la quinta causa de mortalidad mundial. El cáncer de mama representa el 25 % de los cánceres diagnosticados en el mundo y el 31,5 % de los tumores malignos detectados en Francia metropolitana. Las cifras reflejan una realidad muy heterogénea en la patología tumoral, especialmente una gran disparidad geográfica y étnica. Los datos epidemiológicos recientes en oncología de este órgano y las nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas han llevado a una reconsideración del riesgo asociado al cáncer, en particular al de mama.*

1

MUJER DE CADA

8

CORRE EL RIESGO DE  
DESARROLLAR CÁNCER  
DE MAMA A LO LARGO  
DE SU VIDA

12 000

FALLECIMIENTO AL AÑO  
EN FRANCIA

## EL CÁNCER DE MAMA EN CIFRAS

Para poner en perspectiva la extensión del cáncer de mama, es importante recordar algunas cifras: 1 de cada 8 mujeres está en riesgo de desarrollar cáncer de mama durante su vida y 1 de cada 28 mujeres está en riesgo de morir como consecuencia del cáncer de mama. De acuerdo con los datos epidemiológicos de 2012, en los últimos 5 años se ha diagnosticado a 6,3 millones de mujeres<sup>1</sup> en todo el mundo. El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres, presentando una tasa de mortalidad de casi el 15 %, es decir, una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 12,9 por cada 100 000. En Francia, esto se traduce en 12 000 muertes al año (mortalidad<sup>2</sup>), y cercade 50 000 nuevos casos diagnosticados por año (incidencia<sup>3</sup>). En todo el mundo se diagnostican casi 1 700 000 nuevos casos al año, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 43,1 por cada 100 000.

Sin embargo, en los países con un alto nivel de vida se ha constatado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama (un 22,2 % menos en 12 años) atribuible a los progresos realizados en diferentes ámbitos, como el cribado sistemático y las mejoras terapéuticas. La disminución de la incidencia producida desde 2005 es más difícil de explicar. Según el Instituto Nacional de Vigilancia Sanitaria (INVS), se debe, en parte, a la reducción de las prescripciones de tratamientos para la menopausia en Francia.

<sup>1</sup> GLOBOCAN 2012 (IARC) Sección de Seguimiento del Cáncer: <http://globocan.iarc.fr>.

<sup>2</sup> Mortalidad: Número de personas fallecidas como consecuencia de una enfermedad determinada, en un territorio particular y durante el intervalo de tiempo escogido. En este caso, se trata del número de mujeres que murieron por cáncer de mama en Francia durante el año 2012.

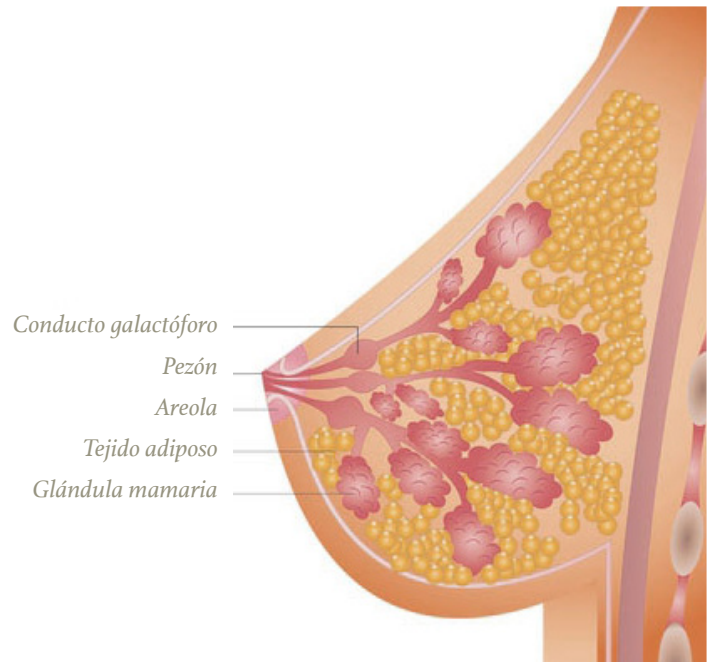
<sup>3</sup> Incidencia: Este término designa el número de nuevos casos de una enfermedad determinada, en un territorio particular y durante el intervalo de tiempo escogido. En este caso, se trata del número de nuevos casos de cáncer de mama registrados en Francia durante el año 2012.

# Anatomía, histología y fisiología de la mama

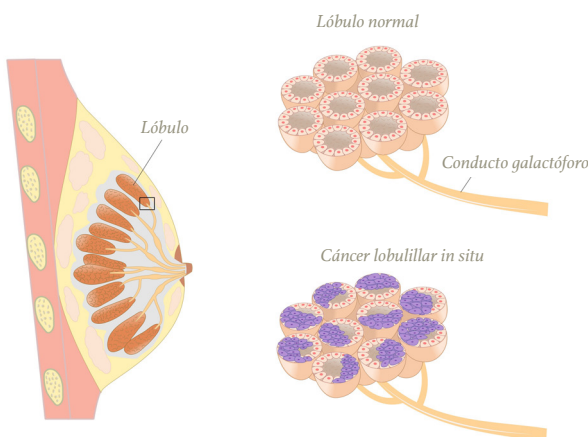
La función (fisiología) de la mama es la lactancia. La mama está sometida a estimulaciones hormonales cíclicas, procedentes sobre todo de los estrógenos (hasta la menopausia), que constituyen uno de los factores más importantes en la aparición de un cáncer de mama.

La mama está constituida por dos estructuras anatómicas esenciales: los lóbulos y los conductos galactóforos. Estas dos estructuras pueden verse afectadas por tumores y deben estudiarse a la hora de descubrir un cáncer de mama. El cáncer se denomina «lobulillar» si se desarrolla en los lóbulos y «ductal» si se desarrolla en los conductos.

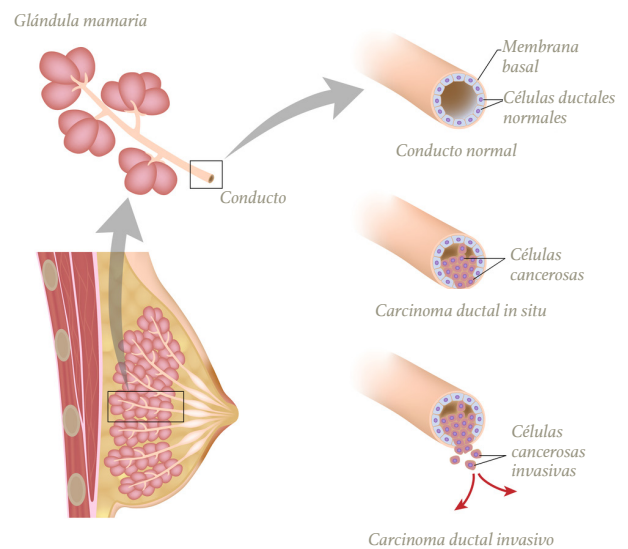
Cada conducto galactóforo está revestido de un epitelio monoestratificado que reposa sobre una membrana basal. El 80 % de los cánceres de mama se originan en este epitelio. Los lóbulos que secretan la leche son responsables del 20 % restante.



ANATOMÍA ESQUEMÁTICA DE LA MAMA



CÁNCER LOBULILLAR DE MAMA IN SITU



EVOLUCIÓN DE UN CÁNCER DUCTAL DE MAMA

## CLASIFICACIÓN PRINCIPAL

### La clasificación empleada es la pTNM

(p = examen anatomopatológico). Se recomienda para analizar la posible presencia de un riesgo elevado en la solicitante al seguro. Es el resultado de un examen anatomopatológico, es decir, un examen macroscópico, microscópico e histológico que, al contrario que en la clasificación cTNM, se basa en el análisis clínico y/o el diagnóstico por imágenes. En ausencia de tratamiento neoadyuvante, la clasificación clínica no proporciona información fiable sobre la gravedad del tumor dentro del marco de la clasificación. Desde hace 25 años, el examen anatomopatológico se completa con un análisis inmunohistoquímico.

La clasificación pTNM se basa en el análisis de tres zonas diferenciadas:

- **pT:** La *zona tumoral* y su entorno inmediato.
- **pN:** La *zona locorregional*, es decir, las cadenas ganglionares que drenan el órgano afectado y las estructuras anatómicas cercanas (node: ganglio, en inglés).
- **pM:** La *afectación a distancia* (existencia o no de metástasis).

Hay que tener cuidado con el uso del lenguaje: a menudo se hace referencia a los «ganglios metastáticos» aunque en realidad se trate de una «afectación de los ganglios locorregionales» y no de una metástasis que, por definición, debe estar situada en zonas anatómicas independientes del emplazamiento original.

La clasificación pT representa el tamaño del tumor infiltrante en su mayor dimensión, medido en la muestra extraída con una precisión de décimas de milímetro; los límites tumorales se valoran con precisión.

La clasificación pN representa la invasión de los ganglios linfáticos locorregionales tras un examen histológico. La afectación de los ganglios locorregionales puede determinarse hasta niveles de decenas de células. En la práctica, solo se explora la cadena axilar, salvo en los casos en que hay una sospecha clínica de invasión de otras dos cadenas de drenaje de la mama: la cadena «mamaria interna» o «torácica externa» (términos sinónimos) y la cadena subclavicular.

La clasificación pM representa la existencia o no de metástasis a distancia con pruebas histológicas.

## CLASIFICACIONES COMPLEMENTARIAS

La clasificación pTNM se completa con otras dos clasificaciones:

**PEV o «brote evolutivo»**  
(cáncer de mama inflamatorio)

- PEV I: Periodo de duplicación rápido (menos de 6 meses).
- PEV II: Signos clínicos de inflamación tumoral y peritumoral.
- PEV III: Mastitis carcinomatosa, inflamación de toda la mama.

**La escala SBR (Scarff, Bloom y Richardson)** ha sido el primer sistema de clasificación pronóstica ligada a la histología que comprende varios elementos.

Elemento medido	PUNTUACIÓN		
	1	2	3
Diferenciación tubular	> 75 %	10 a 75 %	< 10 %
Pleomorfismo nuclear (anomalías del núcleo)	Débil	Moderado	Intenso
Índice mitótico	1 mitosis por cada 10 campos	De 1 a 5 mitosis por cada 10 campos	+ de 5 mitosis por cada 10 campos

→ La puntuación total oscila entre 3 y 9		
Total de 3-5	=	Score SBR I
Total de 6-7	=	Score SBR II
Total de 8-9	=	Score SBR III

El primer elemento valora la capacidad de las células tumorales para diferenciarse en túbulos, es decir, la configuración de las células no malignas.

El segundo elemento evalúa las anomalías nucleares. Estas varían según el número y la forma de los nucléolos, la morfología del núcleo, las anomalías en la coloración, etc.

En cuanto al tercer elemento, determina el número de mitosis vistas en un cierto número de campos perfectamente definidos. También analiza la capacidad de crecimiento y la agresividad del tumor examinado.

Según las puntuaciones totales obtenidas en los tres elementos, la escala SBR incluye tres grados: I, II y III. En la actualidad, se distingue entre los cánceres de mama SBR I y los SBR II o III.

## LA CLASIFICACIÓN DE LOS CÁNCERES IN-SITU

Los llamados cánceres in situ (pTis) están caracterizados por tumores que no traspasan la membrana basal y cuya extensión se limita al espacio intraductal o intralobular. Sin embargo, estos tumores pueden tener un volumen importante y alcanzar un tamaño de varios centímetros. Los cánceres de mama in situ tienen una clasificación específica —la **clasificación de Van Nuys**—, con un índice pronóstico y una clasificación por grupos.

CRITERIO	1 punto	2 puntos	3 puntos
Tamaño	≤ 15 mm	16 - 40 mm	> 40 mm
Grado	I - II	Grado I-II + necrosis	Grado III
Márgenes	≥ 10 mm	Entre 1 y 9 mm	< 1 mm
Edades	> 60	40 - 60	< 40

*Índice pronóstico de Van Nuys: elementos de puntuación*

		Esquemas terapéuticos más empleados
4 - 6 puntos	Grupo I	Extirpación sin radioterapia
7 - 9 puntos	Grupo II	Extirpación + radioterapia
10 - 12 puntos	Grupo III	Extirpación + ganglio centinela + mastectomía (?)

*Grupos de Van Nuys según la puntuación*

Los tumores clasificados en los **grupos I y II** se consideran completamente **curados** tras el tratamiento. Por el contrario, los tumores clasificados en el **grupo III** pueden ser agresivos, existiendo amplias posibilidades de microinfiltraciones y migración por vías linfáticas. Por ello, a menudo se llevan a cabo un **procedimiento de ganglio centinela** y una intervención radical, como la mastectomía.

# Inmunohistoquímica y perfiles genéticos

**SUPERVISIÓN** : Este capítulo trata únicamente de los genes del tumor o «genes tumorales» no hereditarios. Se trata de anomalías adquiridas.

La inmunohistoquímica y el perfil genético del tumor completan las clasificaciones anteriores (pTNM, PEV y SBR).

La inmunohistoquímica permite buscar los receptores antigénicos situados en el núcleo celular, el citoplasma e incluso la membrana celular. En el caso de los cánceres de mama, la búsqueda se realiza en el núcleo y la membrana celular.

- En el núcleo se buscan receptores estrogénicos (RE), receptores de la progesterona (RP) y la expresión nuclear del gen Ki67;
- En la membrana celular se analizan la presencia y la abundancia de receptores Her-2 o c-erb-B2.

Su investigación es fundamental, ya que permite adaptar el tratamiento y, en caso de obtener un resultado positivo, discutir la posibilidad de introducir una **hormonoterapia** (como el tamoxifeno para los RE+ o receptores estrogénicos positivos, por ejemplo) que mejore considerablemente el pronóstico del cáncer de mama. También es importante conocer la presencia del receptor de membrana Her-2, ya que, en caso de sobreexpresión, se recomienda el uso de un tratamiento específico con Herceptin™.

La «**caracterización genética**» no se refiere al genoma del individuo. Por tanto, no consiste en analizar los genes de una persona, sino los de un tumor. Hoy en día existen diversas técnicas de caracterización genética que permiten analizar más de un millón de genes de un tumor y poner de manifiesto su sobreexpresión.

Estas técnicas han permitido distinguir una serie de perfiles, entre los cuales hay cuatro fenotipos principales:

- **Los cánceres de mama RE+** constituyen el 80 % de los cánceres de mama:

- Luminal A (60 % de los casos).

- Luminal B (20 % de los casos).

- **Los cánceres de mama RE-** constituyen el 20 % de los cánceres de mama:

- Basal o «triple negativo» (10 % de los casos).

- Her 2 (10 % de los casos).

Estos perfiles genéticos tumorales son importantes, ya que constituyen un factor pronóstico esencial de los tumores de mama. Además, se han descubierto otros perfiles genéticos en los RE-, como: *Claudin low, Interferon rich, Mol apocrine Her2+/Her2-*. Estas clasificaciones moleculares se emplearán de manera más habitual en los próximos años.



# Elementos de pronóstico y tratamientos

Los elementos clásicos de pronóstico del cáncer de mama son los citados anteriormente, es decir, el tamaño del tumor (que representa el número de células malignas), la invasión ganglionar, el grado SBR y la inmunohistoquímica combinada con la investigación de los receptores hormonales, el receptor Her2 y la expresión nuclear del gen Ki67.

A corto o medio plazo, a estos elementos de pronóstico se añadirán los perfiles genéticos tumorales.

Los últimos servirán como guía para la elección de la estrategia terapéutica, que en Francia se realiza sistemáticamente tras una reunión de concertación multidisciplinar (RCP), a la que obliga la Alta Autoridad Sanitaria (HAS) y que reúne a todos los médicos y cirujanos implicados. De esta RCP sale un informe, pieza fundamental en el estudio de un expediente de seguro.

Dentro de la estrategia terapéutica, el procedimiento del ganglio centinela ocupa un lugar preponderante. Este procedimiento se reserva a los tumores infiltrantes de 2 cm de diámetro como máximo y a los tumores in situ de grado alto. Aunque no tiene una consideración diagnóstica, permite reducir las complicaciones relacionadas con la limpieza ganglionar, origen de importantes secuelas en este tipo de cáncer (síndrome de los «brazos gruesos» o linfedema). La limpieza ganglionar no se lleva a cabo si el ganglio centinela no se ve invadido, y el tumor se clasificará como pN0(sn) («sn» = nódulo centinela). En cambio, si el análisis histológico muestra que existe invasión, se llevará a cabo una limpieza axilar. Aunque no haya invasión tras la limpieza, el tumor se clasificará igualmente como pN1, ya que el ganglio centinela sí se ve invadido.

## TARIFICACIÓN

La supervivencia de los pacientes varía en función de los diferentes elementos pronósticos del cáncer de mama, y especialmente los receptores hormonales. Los tumores RE+, por ejemplo, tienen un mejor pronóstico que los RE- en los 5 años siguientes

al descubrimiento del cáncer, aunque las curvas «se invierten» tras estos 5 años, pasando los cánceres de mama que expresan los receptores de estrógenos (RE+) a presentar una mayor tasa de recaída.

En cuanto a la fijación de tarifas, la mortalidad «específica» de los cánceres de mama disminuye con el tiempo. Por tanto, dicha tarificación no debe realizarse en términos de sobremortalidad, sino de extramortalidad (o «tanto por mil», ‰).



## CONCLUSIÓN

*Las clasificaciones, los marcadores específicos, los distintos elementos de diagnóstico y los tratamientos prescritos y su cronología permiten determinar el riesgo asociado al cáncer de mama.*

*Los equipos de I+D de SCOR Global Life se dedican específicamente a la evaluación de riesgos y la gestión de siniestros. Con ayuda de su experiencia, nuestros equipos colaboran estrechamente con nuestros socios para ayudarles a desarrollar estrategias de selección específicas.*

*No dude en ponerse en contacto con los equipos locales y consultar nuestras publicaciones médicas en [www.scor.com](http://www.scor.com).*





**Editor**  
Paolo De Martin

life@scor.com

© Junio 2016 - ISSN: 2417-5277

Queda prohibida la reproducción total o parcial del presente documento cualquiera que sea el soporte sin previa autorización del Editor. SCOR se esfuerza en garantizar la exactitud de la información contenida en sus publicaciones y renuncia a toda responsabilidad en caso de imprecisión, inexactitud u omisión.

Créditos de las fotografías © Nathalie Oundjian. © Shutterstock

**SCOR**  
Global Life

SCOR Global Life  
5, avenue Kléber - 75795 Paris Cedex 16  
France  
[www.scor.com](http://www.scor.com)