



Artículo de revisión

Historia natural del cáncer de mama

Arturo Novoa Vargas,* Mariel Pliego Aguilar,** Berenice Malagón Millán,*** Roberto Bustillos de Cima***

RESUMEN

El cáncer de mama en la mujer es una enfermedad cargada de paradigmas y un problema grave de salud. Es importante conocer su historia natural, recordar que es de origen multicausal y entender su comportamiento, desde sus factores de riesgo hasta la muerte por las metástasis en el huésped. Se efectuó una revisión bibliográfica y analítica que actualiza los conceptos relacionados con sus orígenes, evolución, horizonte preclínico y manifestaciones clínicas, hasta llegar al deceso del huésped.

Palabras clave: historia natural, cáncer de mama.

ABSTRACT

Breast women cancer is a disease with a lot of paradigms; then, it is a big problem of health. It is important to know its nature history, because breast cancer has a multifactor onset; therefore, we have to understand its behavior, since its risks factors, until patient's death by metastatic disease in the host. In this work we made a bibliography, analytic review that brings up concepts related since their sources, evolution, preclinical horizon, and clinical symptoms to the dead of host.

Key words: nature history, breast cancer.

RÉSUMÉ

Le cancer du sein chez la femme est une maladie chargée de paradigmes et un problème grave de santé. Il est important de connaître son histoire naturelle puisqu'il a été démontré que son origine obéit à des causes multiples et, donc, on doit comprendre son comportement, depuis ses facteurs de risque jusqu'à la mort causée par les métastases chez l'hôte. Dans cette étude on a fait une révision bibliographique et analytique qui met à jour les concepts liés à ses origines, évolution, horizon pré clinique et manifestations cliniques, jusqu'à arriver au décès de l'hôte.

Mots-clé : histoire naturelle, cancer du sein.

RESUMO

O câncer de mama na mulher é uma doença cheia de paradigmas e um grave problema de saúde. É importante conhecer a sua história natural pois se demonstrou que tem uma origem multi-causal e, por isso, precisamos compreender o seu comportamento, desde seus fatores de risco até a morte por causa das metástases no hospede. Neste estudo, nós fizemos uma revista bibliográfica e analítica que atualiza os conceitos relacionados com suas origens, evolução, horizonte pré-clínico e manifestações clínicas, até chegar à morte do hospede.

Palavras chave: história natural, câncer de mama.

* Cirujano oncólogo.

** Residente del segundo año de Ginecología y Obstetricia.

*** Médico general.

Correspondencia: Dr. Arturo Novoa Vargas. Tuxpan 29, colonia Roma Sur, Consultorio 516, Torre Médica Dalinde, México, DF, CP 06760. Tel.: 5265-2949, fax: 5420-7055; 044-55 3082-7466. E-mail: novoaart@prodigy.net.mx

Recibido: enero, 2005. Aceptado: noviembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El cáncer de mama se conoce y se trata científicamente desde hace más de 100 años; no se ha modificado su frecuencia ni mucho menos su mortalidad. Es la neoplasia más frecuente en las mujeres mayores de 35 años, tanto en países con alta tecnología como en las naciones jóvenes en desarrollo: ocupa el segundo lugar como causa de defunción.^{1,2}

Su origen no se ha aclarado aún y existen múltiples factores que han motivado muchas publicaciones en revistas científicas.

El cáncer de mama es una enfermedad crónica en la mujer con una larga historia natural. Después de 10 y 20 años puede manifestarse cuando ya había sido controlada en el huésped.

Quizá el periodo crítico para establecer un pronóstico y valorar el lapso de mayor frecuencia de recaída son los primeros cinco años posteriores al tratamiento. Una paciente se considerará libre de enfermedad si en ese lapso no hay demostración clínica de existencia del tumor.

OBJETIVO

Informar todo lo relacionado con el origen de la enfermedad y con los factores pronósticos, donde la mano científica del hombre no ha podido alterar el curso del padecimiento. Este escrito es una recopilación analítica de publicaciones actualizadas de un concepto hoy olvidado y del cual se ha escrito poco en los últimos 10 años: la historia natural del cáncer de mama.

DESARROLLO

La dificultad para evaluar la eficacia de los tratamientos se debe a que la historia natural del cáncer de mama no tratado es muy variada y a que hay diversidad de criterios en los conocimientos de la dualidad huésped-neoplasia. Los reportes aislados de largas supervivencias en mujeres con cáncer de mama no tratadas sólo confirman nuestra falta de conocimiento de la naturaleza de esta enfermedad, que da como resultado una infinidad de tratamientos sin poder identificar cuál realmente es curativo.^{3,4}

El pronóstico y la selección del tratamiento están determinados por múltiples factores. Entre los más importantes se encuentran: la edad de la paciente, la etapa clínica de la enfermedad, el grado histológico y nuclear del tumor primario, el estado del receptor hormonal, principalmente del receptor estrogénico, y del receptor de progesterona; las medidas de la capacidad proliferativa, la sobreexpresión inmunohistoquímica del p 53, y la amplificación del gen HER2/neu.^{4,5} Aunque ciertas mutaciones hereditarias poco comunes,

como las del BRCA1 y el BRCA2, predisponen a la mujer al cáncer de mama, la información que existe de las portadoras de la mutación con este padecimiento es contradictoria, puesto que los criterios del estado menopáusico varían ampliamente: la edad mayor de 50 años se sustituyó en algunos estudios como estado posmenopáusico.⁶

Hormono-dependencia del tumor mamario

Las hormonas controlan la diferenciación del epitelio mamario y regulan la rapidez de la división de los blastos. Los conocimientos actuales de los mecanismos de diferenciación de la glándula mamaria sugieren que los estrógenos y progestágenos pueden intervenir en la carcinogénesis de la mama, tomando en cuenta que el cáncer mamario es 100 veces más frecuente en la mujer que en el hombre.⁷

Está demostrado que las mujeres con cáncer de mama tienen diferencias sustanciales en los antecedentes reproductivos: menarquia temprana (antes de los 12 años) y mayor edad al nacimiento del primer hijo; esto se relaciona con la involución de la mama que tiene importancia en la historia natural de este padecimiento. La involución mamaria se inicia desde los 35 años normalmente; y el estímulo hormonal en los conductos mamaros favorece la proliferación y las atipias celulares y aumenta el riesgo de padecer neoplasia mamaria maligna en mujeres afeadas o primigestas con embarazos tardíos.⁸ A mayor edad en la aparición de la menopausia (posterior a los 45 años) mayor tiempo de estímulo hormonal y menor posibilidad de ovariectomía antes de la menopausia.^{9,10} Vogel y sus colaboradores¹¹ demostraron que la actividad mitótica del epitelio mamario alcanza su máxima evolución durante la fase folicular del ciclo menstrual y el estrógeno tiene un efecto proliferativo en el epitelio mamario, en tanto que la progesterona actúa como antiestrógeno al inhibir esta proliferación. Las mujeres con ciclos mamaros anovulatorios son más propensas al cáncer porque el efecto proliferativo de los estrógenos no está frenado por la progesterona.¹¹ Está demostrado que los anticonceptivos orales son un factor de riesgo cuando se consumen en forma consecutiva por más de cinco años.¹²

El tamoxifeno es el primer fármaco que demostró eficacia en la prevención del cáncer mamario en muje-

res con alto riesgo de padecerlo. El Proyecto de Prevención Racional del Cáncer Mamario (BCPT por sus siglas en inglés) lo nombró el primer agente modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERMS). En múltiples estudios cooperativos de tratamientos coadyuvantes efectuados en 1992 el tamoxifeno demostró reducir la posibilidad de un segundo tumor primario en la mama contralateral en pacientes con cáncer mamario. El Proyecto Nacional Quirúrgico Coadyuvante de Mama y Colon (NSABP) estudió a 13,388 mujeres mayores de 35 años de edad, con alto riesgo de padecer cáncer mamario de acuerdo con el modelo de Gail¹³ para factores de riesgo (historia familiar y personal, y edad) que considera: edad al tener el primer hijo, edad a la menarquía y biopsias de mama previas. Se suministró al azar tamoxifeno 20 mg por día y un placebo durante cinco años; después de 69 meses de seguimiento el tamoxifeno redujo el riesgo de cáncer mamario invasor primario en tumores con receptores de estrógeno positivos en 49% ($p < 0.0001$). La incidencia de tumores con receptores de estrógeno negativos no se afectó por el modulador selectivo de estos receptores. La disminución del cáncer mamario invasor ocurrió en todos los grupos de edad y en todas las categorías elegibles de riesgo. El autor agrega que el tamoxifeno reduce el riesgo de cáncer mamario no invasor en 50% ($p < 0.002$).¹³

Predisposición genética

Las mujeres con antecedentes hereditarios de cáncer de mama tienen mayor riesgo de padecer la enfermedad; hay una estimación de los riesgos específicos por edad para orientar a estas mujeres y diseñar estrategias de pesquisa.^{14, 15, 16}

Aproximadamente del 5 al 10% de todas las mujeres con cáncer de mama pueden tener mutaciones de las células de la línea germinal en los genes BRCA1 y BRCA2.¹⁷ El riesgo estimado de padecer cáncer mamario para mujeres con estas mutaciones es del 40 al 85%; la posibilidad de cáncer contralateral o cáncer de ovario se eleva en 5% al año.¹⁸ Otras familias tienen un patrón de herencia autosómico dominante y son frecuentes las mutaciones en los genes BCRA1 y BRCA2. Con el primero tienen tendencia predominantemente al cáncer mamario y al cáncer de ovario; con el BRCA también al cáncer mamario, pero tanto en mujeres como en hombres, y son genes de gran tamaño que actúan

como supresores de tumores. Estos dos genes participan tanto en la activación de la transcripción de diversos genes como en la reparación del ADN. El patrón de mutaciones es ampliamente conocido en los países desarrollados; en América Latina apenas se están iniciando algunos estudios a este respecto.¹⁹

Existen modelos que predicen el riesgo de padecer cáncer de mama en un intervalo específico de tiempo, tomando en cuenta: antecedentes gineco-obstétricos, biopsias mamarias, familiares de primer grado afectados, edad de la mujer e historia familiar.^{14, 15} Todos estos factores pueden tomarse en cuenta en la búsqueda de cáncer mamario.

Factores pronóstico

En la mayoría de las mujeres con cáncer mamario puede predecirse quiénes recaerán, tanto local como sistémica, dependiendo de factores de alto riesgo y del pronóstico en el estudio histológico detallado de la neoplasia; a final de cuentas será la diseminación de las metástasis en la historia natural de la enfermedad la que defina el lapso de vida en cada caso. Por lo tanto, los ganglios linfáticos axilares con metástasis constituyen el factor pronóstico más relevante para la evolución de la enfermedad y para la supervivencia global de las enfermas. El número y volumen de ganglios metastásicos se encuentran en relación directa con el aumento de la frecuencia de la recidiva local y con la disminución de la supervivencia global.²⁰ Adair, en una serie de 1,485 pacientes con un seguimiento no menor de 30 años posterior a la mastectomía radical, reportó lo siguiente:²¹ 61% murieron con cáncer, 37% estaban curadas y 13% tuvieron cáncer mamario en la glándula opuesta. Albano y sus colaboradores²² realizaron un estudio en 89 pacientes con ganglios linfáticos negativos y reportaron resultados a 10 años de seguimiento; los investigadores concluyeron que la recurrencia anual era del 5%. Un porcentaje variable de mujeres con ganglios negativos tendrá enfermedad sistémica en el transcurso de 10 años; se estima que será del 10 al 20%. Los factores que se han identificado en estas pacientes pudieran relacionarse con las características propias del tumor, los ganglios axilares y el estado hormonal.

El cáncer mamario continúa teniendo la mayor importancia. A las implicaciones de los tumores de bajo y

alto riesgo predecidos por factores histológicos se les dio importancia en los últimos 20 años y Fisher hizo una revisión cuidadosa.²³ Estudios al respecto definen ampliamente los factores pronóstico en el cáncer mamario y destacan la afectación de los ganglios linfáticos y su número, y la rotura de la cápsula y su grado de diferenciación.²⁴ En 1920 Broders y sus colaboradores²⁵ describieron el primer análisis sobre el grado de diferenciación celular y el comportamiento de las neoplasias. En 1925 Greenhouegh²⁶ aplicó este concepto a la enfermedad mamaria, lo que le permitió definir tres grados de anaplasia: bajo, medio y alto. Posteriormente, Bloom y Richardson,²⁷ así como Black y sus colaboradores,²⁸ utilizaron parámetros histológicos como la extensión de la formación tubular, pleomorfismo de las células, núcleos hiper cromáticos y mitosis, y pudieron correlacionar el grado de diferenciación en el comportamiento clínico del cáncer mamario.

Gran parte de los cánceres mamarios se originan en el epitelio de los conductos y de los ascinos.²⁹ Ackerman los clasificó para fines pronósticos según su tipo histológico en: carcinomas *in situ*, carcinomas de buen pronóstico (tubular, cribiforme, medular, mucinoso, papilar, adenoideo quístico y juvenil) y carcinomas comunes infiltrantes (células en anillo de sello, inflamatorio e indiferenciado) de mal pronóstico de supervivencia.³⁰ La neoplasia lobular crea otras dificultades debido a la posibilidad de tener cáncer invasor en forma ipsilateral o contralateral de la mama, en un rango de 11 al 40%. El cáncer intraductal también puede ser multicéntrico (20 a 40%) y bilateral. A este respecto, la amplitud de criterios quirúrgicos va desde la segmentectomía mamaria hasta la mastectomía radical.³¹ La invasión a los vasos sanguíneos y linfáticos aparece del 4 al 40% en los reportes patológicos de los especímenes de mastectomía.³² El amplio rango de recurrencia motiva gran variedad de criterios para validar el diagnóstico e individualizar su tratamiento.

Es importante insistir que en los países en desarrollo como México, donde la población femenina en su mayoría es joven, la educación para el control, diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario es difícil, ya que 48% de las pacientes abandona la vigilancia de la enfermedad durante el primer año, independientemente de recibir o no tratamiento.³³

La angiogénesis o neovascularización a partir del propio tumor mamario, después de haber alcanzado alrededor de 106 células, requiere de este fenómeno para poder sobrevivir. Existen dos fases: la prevascular que puede durar años en el tumor sin carácter invasor ni metástasis y se relaciona con los fenómenos premalignos de hiperplasia atípica. En la segunda fase o vascular existe rápida multiplicación de las células tumorales y neoformación de vasos capilares, y condiciona amplias zonas de hemorragia, inducción de apoptosis y necrosis central del tumor con alto potencial de diseminación a través de las metástasis.³⁴

La apoptosis puede activarse por diferentes estímulos, como: el daño al ADN, las citocinas y la pérdida de la matriz intracelular. En el cáncer mamario, su detección ha adquirido gran importancia, ya que puede ser útil para conocer: mecanismos que antes no tenían explicación en la historia natural, la acción de fármacos y la efectividad de los tratamientos. Es un proceso dinámico, su detección y los episodios relacionados dependen de múltiples factores y la mayor parte de ellos no se conocen bien.

Entre los métodos utilizados para detectar apoptosis están: la degradación del ADN, cambios en la simetría de la membrana celular y la activación de proteínas específicas.³⁵ En la angiogénesis el crecimiento progresivo de las neoplasias y la producción de metástasis dependen de la formación de nuevos vasos sanguíneos.

COMENTARIOS

En la actualidad no se ha podido definir o descubrir un motivo que directamente inicie la enfermedad en la glándula mamaria. Los ensayos clínicos históricos, las teorías en cuanto al origen de la enfermedad, el estudio de todos los factores precursores en las mujeres de alto riesgo y los ensayos cooperativos de las diferentes instituciones de salud denunciaron ampliamente que la mujer puede tener neoplasia en la mama. Cuándo, cómo y por qué son interrogantes aún sin responder, ya que estos grupos no han tenido el impacto esperado. Las investigaciones y experiencias de las asociaciones e instituciones médicas, dedicadas a la lucha contra el cáncer, sirven para que en el futuro, espero cercano, despejen la "nube densa de incertidumbre oncológica".

gica" con anécdotas y aseveraciones basadas en demostraciones y conocimientos para que puedan responder categóricamente: "el cáncer de mama es curable".

La sinergia de los factores de riesgo y tópicos orienta a contestar lo anterior parcialmente: hace falta encontrar el motivo por el cual el tejido mamario deja de estar sano y se transforma en "tejido mortal" integrado por células cancerosas; lo anterior habla de un sistema complejo donde la apoptosis es inhibida en la célula normal.

Quizá todas las preguntas tengan respuesta al despejar los paradigmas y conocer exactamente la historia natural del cáncer mamario.

CONCLUSIONES

A pesar de que el estudio científico del cáncer de la glándula mamaria tiene más de 100 años, actualmente desconocemos muchos factores que originan directamente la enfermedad.

La herencia es el factor pronóstico más importante para este cáncer, pero tampoco lo encontramos en todos los casos estudiados.

El tratamiento que existe actualmente no ha modificado en forma importante la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama.

Debemos profundizar el estudio de este padecimiento al darle mayor importancia a la historia natural que actualmente está menospreciada.

REFERENCIAS

1. National Center for Health Statistics: Health, United States, 1987. Department of Health and Human Services Publication (PHS). Washington DC, Government Printing Office, 1988.
2. Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud, México, 1993.
3. Paredes LA, Argüero BJ. Sensibilidad, especificidad y valor predictivo del examen físico y de la mamografía en el diagnóstico del cáncer de mama. *Rev Inst Nal Cancerol (Méx)* 1995;54:41(2):89-92.
4. Simpson JF, Gray R, Dressler LG, et al. Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2059-69.
5. Cattoretti S, Rilke F, Andreola S, Dámto L, Delia D. p53 expression in breast cancer. *Int J Cancer* 1988;41:178-83.
6. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: A 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1650-61.
7. Kinne DW, Hakes TB. Male breast cancer. En: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, Kinne DW, editors. *Breast disease*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991;pp:782-90.
8. Henson DE, Tarone RE. On the possible role of involution in the natural history of breast cancer. *Cancer* 1993;71(6):2154-56.
9. MacMahon B, Cole P, Brown J. Etiology of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1973;50:21-42.
10. Mirra AP, Cole P, MacMahon B. Breast cancer in an area of high parity. Sao Paulo, Brazil. *Cancer Res* 1971;31:77-83.
11. Vogel PM, Georgiade NG, Fetter BF, et al. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *Am J Pathol* 1981;104:23-34.
12. Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and metaanalysis. *Cancer* 1990;66:2253-63.
13. Ford IG, Dunn BK in Proceedings of the 11th NCI-EORT-AACR SYMPOSIUM: SERMS in action: Ongoing research in breast cancer prevention. *AACR* 2000;6:1078.
14. Smart Ch, Hartman WH, Behars OH, Garfinkel L. Insights into breast cancer screening of young women. *Cancer* 1993;72(4):1449-56.
15. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal inheritance of early-onset breast cancer: implications for risk prediction. *Cancer* 1994;73(3):643-51.
16. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(24):1879-86.
17. Blackwood MA, Weber BL. BRCA1 and BRCA2: From molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol* 1998;16(5):1969-77.
18. Frank TS, Manley SA, Olopade OI, et al. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: Correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998;16(7):2417-25.
19. Ruiz-Flores P, Calderón-Garcidueñas AL, Barrera-Saldaña HA. Genética del cáncer de mama, BRCA1, BRCA2: Los principales genes de predisposición a la enfermedad. *Rev Invest Clin* 2001;53(1):46-64.
20. Yoshimoto M, Sakamoto G, Ohashi Y. Time dependency of the influence of prognostic factors on relapse in breast cancer. *Cancer* 1993;72(10):2993-3001.
21. Adair R, Berg J, Joubert L, et al. Long-term follow-up of breast cancer patients: The 30-year report. *Cancer* 1974;33:1145-50.
22. Albano WA, Hanf CD, Organ Jr CH. Natural history of lymph node-negative breast cancer. *Surgery* 1979;86: 574-77.
23. Fisher E. The impact of pathology on the biologic, diagnostic, prognostic and therapeutic considerations in breast cancer. *Surg Clin North Am* 1984;64(6):1073-93.
24. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989;63:181-7.
25. Broders AC. Squamous cell epithelioma of the skin. *Ann Surg* 1921;73:141-60.
26. Greenhouegh RB. Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *J Cancer Res* 1925;9:452-63.
27. Bloom HJ, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer* 1957;11(3):359-77.

28. Black MM, Barclay TH, Hankey BF. Prognosis in breast cancer utilizing histology characteristics of the primary tumor. *Cancer* 1975;36:2048-55.
29. Robbins S. Patología estructural y funcional. México, Interamericana, 1988;pp:1218-48.
30. Ackerman LV. Surgical pathology. 7th ed. St Louis: Mosby, 1989;pp:1218-45.
31. Cooperman AM, Herman R. Breast cancer: An Overview. Symposium on breast cancer. *Surg Clin North Am* 1984;64(6):1031-8.
32. Rosen PP, Senie RT, Farr RH, Schottenfeld D, Ashikari R. Epidemiology of breast carcinoma: Age, menstrual status, androgenous hormone usage in patients with lobular carcinoma in situ. *Surgery* 1981;194:585-91.
33. Martell GRJ, Miranda HH, Serrano MJA, Sandoval GF. *Cancerol* 1994;40(2):71-75.
34. López-Graniel C, Meneses GA. Angiogénesis. *Cancerol* 2000;46(2):78-80.
35. Alfaro ME, García CC, Dueñas GA. Métodos de detección de la apoptosis, aplicaciones y limitaciones. *Cancer* 2000;46(4):275-80.

SÍNTOMAS DEL EMBARAZO DURANTE EL PRIMER PERIODO

III. Palpación

Desde el segundo mes se percibe un tumor situado en la línea media, redondeado, blando, elástico y sin tensión. Puede limitarse perfectamente la altura uterina, que alcanza:

En el segundo mes, 4 centímetros por encima del pubis.

En el tercer mes, 8 centímetros por encima del pubis.

En el cuarto mes, 12 centímetros por encima del pubis.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;pp:48-49.