

TEMA G-15: PATOLOGÍA MALIGNA DE LA MAMA (I).

GENERALIDADES:

A **nivel mundial** el cáncer de mama se constituye como el tumor maligno más frecuente de la mujer (28% de todos los cánceres), por delante del colorrectal y los ginecológicos; siendo sobre todo propio de países desarrollados. Actualmente se cifra que una mujer al nacer tiene un riesgo 1:8 de desarrollar un tumor maligno de mama (Sondick, 1994), frente a los riesgos hasta ahora considerados de 1:11, o la primera estimación que fue de 1:20.

Su frecuencia general tiende a aumentar, sobre todo entre los 35 y los 75 años. Se aprecia un incremento lineal en el tiempo de aproximadamente un 2% al año.

La mayor incidencia se da en Europa y USA, la menor en Asia y Sudamérica ocuparía una posición intermedia.

En Europa la mayor incidencia la tiene Holanda y la menor Grecia.

Su mortalidad ocupa el primer lugar de las muertes por cáncer en USA. En Europa representa el 19% de todas las muertes por cáncer, la segunda causa tras la de pulmón (máxima en GB y mínima en Grecia).

Los progresos en el diagnóstico precoz y terapéutico tienden a disminuir la mortalidad.

La situación en **España** es bastante semejante a la general, dentro de las tasas menores de la Europa meridional (28.5% de todos los cánceres y 64% de los ginecológicos).

La provincia de mayor incidencia es Guipúzkoa y la de menor Granada. La mayor mortalidad por esta causa se da en la provincia de Guipúzkoa y la menor en la de Tarragona.

A nivel de la **Comunidad Valenciana** respecto a la media nacional se sitúa por encima de la media en cánceres de mama (el primero en frecuencia), próstata y endometrio; y por debajo en los de aparatos respiratorio y digestivo. El cáncer es la segunda causa de muerte en la mujer valenciana y de las defunciones por cáncer 17% son por cáncer de mama.

HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA:

FASES DE LA ENFERMEDAD TUMORAL: Son cuatro:

1) *Fase de inducción:* En un primer momento la noxa actúa sobre las células epiteliales de la mama produciendo alteraciones bioquímicas, que se traducen en alteraciones estructurales de su DNA, no visibles por los métodos diagnósticos habituales.

2) *Fase de hiperplasia-displasia:* La alteración del DNA conduce a alteraciones en la arquitectura epitelial y a nivel citológico tanto en citoplasma, como sobre todo en núcleo. Es una fase dinámica en que se producen las hiperplasias epiteliales y displasias (hiperplasia epitelial atípica), que se van haciendo progresivamente mayores.

3) *Fase de carcinoma in situ:* Con una citología claramente maligna, pero con integridad de la membrana basal del epitelio. Hasta esta fase las alteraciones pueden

ser reversibles, sobre todo las formas lobulillares, que pueden quedar quiescentes o incluso regresar tras la menopausia.

4) *Fase de carcinoma invasivo*: El cáncer de mama es clínicamente evidente, se diagnostica y se trata. Tras el tratamiento puede evolucionar a la curación o a la recidiva y muerte. Se trata de tumores que crecen localmente, invaden áreas ganglionares vecinas y metastatizan a distancia por vía hemática.

VELOCIDAD DE CRECIMIENTO: Se ha tratado de estudiar tanto en carcinomas primarios, como en metástasis, obteniendo cifras de reduplicación tan dispares como 2.3 hasta 745 días. Los datos mejor relacionados con la clínica son los de Gershon-Cohen (1963), que establece ese tiempo de reduplicación en 112 días, con grandes variaciones.

El tiempo de reduplicación depende de la duración del ciclo celular, la fracción de crecimiento y las pérdidas celulares (a veces superior al 90%). Teniendo en cuenta el origen unicelular del cáncer de mama:

-Se requerirían 21 reduplicaciones para alcanzar un tamaño tumoral de 1 mm, considerado por algunos el límite a partir del cual el cáncer es capaz de dar metástasis ganglionares. O sea, en fase prácticamente de tumor oculto.

-Con 30 reduplicaciones alcanzaría entre unos 5 mm y 1 cm, es decir el inicio de la fase diagnóstica, en la que se ha descrito hasta un 17.2% de afectación ganglionar axilar.

-A las 40 reduplicaciones la evolución tumoral alcanza 10 cm y un Kg aproximado, siendo la época en que se produce la muerte. Es decir, que 10 reduplicaciones constituyen el paso del diagnóstico precoz a la muerte, lo que, aplicando el tiempo de reduplicación de Gershon-Cohen (1.963), equivaldría a 3.06 años.

Estudios posteriores muestran las diferencias de crecimientos tumorales hasta alcanzar esa fase diagnóstica de $\cong 1$ cm, desde la fase unicelular:

Tiempo duplicación	Tumor de 1 cm	Características
23 días	2 años	Premenopáusicas Tumor indiferenciado RE(-) RP(-)
90 días	8 años	Pre y postmenopáusicas Tumor no indiferenciado RE(+)
209 días	18.5 años	Postmenopausia/Seniles Tumor bien diferenciado RE(+) RP(+)

FACTORES ETIOLÓGICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS:

Una amplia constelación de factores influye en el cáncer de mama:

1.- EDAD:

Muestra una frecuencia progresiva a lo largo de la edad entre los 35 y 75 años. Una mujer de 70 años presenta un riesgo relativo (RR) casi 10 veces superior al de una de 40.

2.- HERENCIA Y GENÉTICA:

Las familiares de una paciente con cáncer de mama tienen un RR 2-3x respecto a la población general. Este RR es superior si el cáncer de mama fue bilateral, elevándose entonces hasta un 45%, o en la premenopausia (riesgo 9x frente a 2x en la postmenopausia). Existen tablas de valoración del RR en función de las más diversas situaciones familiares.

Entre gemelas la coincidencia es muy superior entre monozigóticas (28%) que entre polizigóticas (12%).

Un caso especial de riesgo familiar de cáncer de mama lo constituyen determinados **síndromes hereditarios**:

- Síndrome de Cowden (hamartomas múltiples).
- Síndrome ataxia-telangiectasia.
- Síndrome de Gorlin.
- Síndrome de Li-Fraumeni.
- Síndrome de Muir-Torre.
- Síndrome de Peutz- Jeghers.
- Síndrome de Reifstein (aumento en el varón).

Pero además y aparte se calcula en un 5-10% los **cánceres de mama de origen genético**, siendo portadoras de genes predisponentes 1 de cada 800 mujeres, que tendrían un riesgo del 80-90% de desarrollar la enfermedad hasta los 80 años.

Entre los oncogenes que se heredan de forma autosómica dominante, con gran penetrancia destacan:

- BRCA-1 (cromosoma 17): 50% de los cánceres genéticos.
- BRCA-2 (cromosoma 13): 40% de los cánceres genéticos.

El restante 10%: p53; gen de ataxia-telangiectasia; gen del carcinoma de colon no polipoideo, etc.

3.- DATOS RELATIVOS A LA REPRODUCCIÓN:

a) **Edad del primer parto:** El RR aumenta con la misma. La protección general la produce el embarazo antes de los 30 años. El RR con un primer embarazo a los 20 años es de 0.4x vs. al 1.6x si éste acontece a los 40 años.

b) **Ulteriores embarazos:** No parecen tener ningún efecto protector, si bien existen estudios en los que, al parecer, las grandes múltiparas (con 5 ó más hijos) presentan cierta protección, independientemente de la edad del primer embarazo.

c) **Lactancia materna:** Sólo es factor protector si se relaciona con la edad del primer embarazo. No obstante las *boat women* de Hong Kong, que lactan de un solo pecho, presentan menor incidencia de cáncer en ese pecho que usan para lactar. También es raro el cáncer de mama entre las *inuits* de Canadá que requieren largas lactancias como único método de supervivencia de sus hijos.

d) **Nuliparidad y esterilidad:** Riesgo 2x. El aborto no parece guardar relación alguna con el riesgo epidemiológico.

e) **Factores menstruales:** El riesgo es 2x en casos de menarquia < 12 años, menopausia >52 años y opso-spaniomenorrea (oligomenorrea). Las atletas y deportistas, que suelen tener una menarquia retrasada, presentan menor riesgo.

f) **Ovariectomía:** Las mujeres a las que se practica tienen una reducción del riesgo, que puede llegar a ser del 70% si se llevó a cabo antes de los 35 años.

4.- FACTOR INMUNOLÓGICO: Mujeres con una buena respuesta celular inmune presentan mejor pronóstico en caso de padecer un cáncer de mama.

5.- FACTORES VÍRICOS: Moore en 1.963 demostró por primera vez la etiología viral del cáncer de mama murino. Posteriormente se vieron partículas víricas en un cáncer de mama de un *Macacus rhesus*.

Los resultados en la especie humana no son tan extrapolables, si bien se ha encontrado un mayor número de partículas virales en la secreción láctea de mujeres de la etnia parsi de Bombay, donde la incidencia de cáncer de mama es muy elevada.

No hay datos concluyentes.

6.- ANTECEDENTES DE PATOLOGÍA MAMARIA:

a) **Maligna:** Una mujer con antecedente de un cáncer de mama tiene un riesgo >10x de padecer un cáncer en la mama contralateral. Este riesgo es mayor en las formas lobulares (sobre todo in situ) y cuanto más joven sea la mujer en el momento de diagnosticar el primer tumor.

b) **Benigna:** El potencial premaligno de los diferentes procesos benignos ha sido puesto con gran frecuencia a discusión, con los resultados más dispares y controvertidos. Parece evidente que mujeres con antecedentes de biopsias de mama presentan un mayor riesgo.

La Conferencia Consenso del Colegio Americano de Patólogos, asigna el riesgo de las diferentes condiciones clínico-patológicas de la mama (Fitzgibbons, 1998):

Sin aumento de riesgo (RR x1):

- Adenosis (distinta de la adenosis esclerosante).
- Ectasia ductal.
- Fibroadenoma sin hechos complejos.
- Fibrosis.
- Mastitis.
- Hiperplasia ligera sin atipia.
- Quistes.
- Metaplasia apocrina simple (sin hiperplasia o adenosis).
- Metaplasia escamosa.

Riesgo ligeramente aumentado (RR x1.5-2):

- Fibroadenoma con hechos complejos.
- Hiperplasia moderada o intensa sin atipia.
- Adenosis esclerosante.
- Papiloma solitario sin hiperplasia atípica asociada.

Riesgo medianamente aumentado (RR x4-5):

- Hiperplasia ductal atípica.
- Hiperplasia lobulillar atípica.

Riesgo marcadamente aumentado (RR x8-10):

Carcinoma ductal in situ.

Carcinoma lobulillar in situ.

7.- FACTORES METABÓLICOS:

a) **Dieta:** Ingesta exagerada de grasas e hidratos de carbono (alimentación de tipo occidental).

b) **Mujeres con trastornos del metabolismo hidrocarbonado.**

c) **Obesidad:** Sobre todo en la postmenopausia condiciona un riesgo 3x. En ellas se dan menarquia precoz, menopausia retardada, aumento de producción de estrona, aumento de estradiol libre y disminución de la SHBG. En premenopausia, por el contrario, podría ser un factor protector.

d) **Alteaciones del metabolismo del triptófano:** Este aminoácido se ha visto aumentado en sus niveles y excreción en casos de enfermedad generalizada y asociado a una baja excreción urinaria de metabolitos androgénicos.

8.- FACTORES ENDOCRINOS ESPECÍFICOS: La frecuencia del cáncer de mama en la mujer y su respuesta a terapéuticas hormonales aditivas o ablativas le dan una importancia especial a este aspecto.

a) **Esteroides suprarrenales:** Resultados controvertidos y frecuentemente dispares.

b) **Estrógenos endógenos:** Aún sin demostrarse una alteración de los estrógenos endógenos, son evidentes los datos que relacionan el cáncer de mama con los mismos:

- Es 100 veces más frecuente en la mujer que en el hombre. Y más frecuente también en individuos afectos de cromosopatías con dos cromosomas X (p.ej. síndrome de Klinefelter).

- Se da siempre después de la pubertad.

- No se da en disgenesias gonadales no tratadas.

- Un elevado porcentaje de mujeres con adenocarcinoma de endometrio desarrollan un cáncer de mama.

- En el tejido tumoral mamario hay receptores para estrógenos y progesterona.

Cuando el estrógeno interactúa con su receptor (RE):

- Determina la proliferación celular.

- Modifica el ciclo celular.

- Inhibe la apoptosis.

Existen por lo menos 2 mecanismos moleculares involucrados en la interacción del estrógeno con su RE en la célula tumoral:

- La interacción del factor de crecimiento epidérmico (FCE) con su receptor (RFCE).

- Las vías Ras-/Raf-, MAPK y PI3-quinasa.

Así en el tejido tumoral mamario se ha observado la interacción de factores endocrinos, autocrinos y paracrinos en la regulación de su crecimiento:

a) Los estrógenos estimulan la producción de EGF y éste a su vez el crecimiento proliferativo e indiferenciado tisular. Este aspecto podría estar genéticamente condicionado, explicando así el "riesgo familiar".

b) Los estrógenos estimulan oncogenes que producen factores de crecimiento epidérmico (TGF- α e IGF-1) y éstos desactivan mecanismos protectores antitumorales (el factor de diferenciación TGF- β). Si el crecimiento estrogendependiente se hace independiente, con un predominio de acción de los factores de crecimiento epidérmico sobre los de diferenciación, se conduce a la proliferación descontrolada.

c) A nivel metabólico:

-En el tejido mamario se observa un aumento de la capacidad de síntesis de estrógenos a partir de precursores y en el tejido tumoral está aumentada la α -aromatasa, pudiendo contribuir al mismo el factor de crecimiento epidérmico (EGF).

-La degradación del estradiol en tejido tumoral sigue más frecuentemente la vía de la 16 α -hidroxilación, que conduce a la formación de metabolitos aún activos, que la vía de la 2-hidroxilación, que conduce a las formas no activas).

-El tejido mamario maligno posee un mayor cociente E_2/E_1 , por disminución de la actividad de la 17 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa que favorece el paso de estradiol a estrona.

d) La progesterona tendría una acción inhibitoria sobre el crecimiento tumoral, si bien ciertas evidencias clínicas parecen no corroborar este dato.

c) **Estrógenos exógenos:** Son abundantes los argumentos lógicos y epidemiológicos que relacionan los estrógenos con el cáncer de mama, si bien lo que no está nada claro es si depende de:

-La cantidad total de estrógenos.

-La proporción estriol/estradiol: El primero tendría una acción protectora frente al segundo y la estrona.

-La cantidad de estrógenos no contrarrestada por progesterona: No es una tesis completamente confirmada y hoy se duda de la "inocuidad" de la progesterona.

-Los estudios epidemiológicos que relacionan el cáncer de mama y la administración de estrógenos no son capaces de revelar una relación significativa. Parece ser que el tratamiento prolongado con estrógenos conjugados podría conducir a alteraciones benignas, que favorecerían el desarrollo del cáncer, pero este riesgo no es aceptado por todos los estudios. No obstante, y de forma precaucional, se recomienda no administrar los estrógenos en largos períodos de tiempo y adicionar en estos casos un gestágeno "protector".

d) **Píldoras anticonceptivas:** La creencia de la existencia de alteraciones mamarias inducidas por los esteroides, que podrían conducir al cáncer, centró la atención sobre este punto; pero lo único que hoy puede afirmarse es:

-La incidencia del cáncer de mama no se afecta ni positiva, ni negativamente en usuarias de píldoras anticonceptivas, independientemente de su edad, historia gestacional y duración del tratamiento.

-Las mujeres que desarrollaron un cáncer de mama tomando píldoras anticonceptivas presentaron tumores más pequeños, de menor malignidad, con menor número de adenopatías axilares y mayor supervivencia que las que no las tomaban.

-Sólo a través del retraso de la edad del primer embarazo/parto podrían favorecer la aparición del cáncer de mama.

-Sí parece haberse demostrado un discreto incremento del cáncer de mamas en usuarias de contraceptivos hormonales durante mucho tiempo (>4-8 años) y desde muy jóvenes. El riesgo desaparecería 8 años tras el tratamiento.

e) **Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia:** En los estudios de más impacto (WHI, MWS), se ha podido venir observando:

Estrogenoterapia exclusiva: RR 1.3x (0.01/año).

Estrogenoterapia + gestágeno: RR 2.0x (0.08/año).

Casos adicionales de cáncer que caben esperar por cada 1000 mujeres con THS entre 50 y 65 años (MWS):

	Mama	Endometrio
Estrógenos solos		
≤5 años	1.5	4
5-10 años	5	10
Estrógenos + progestágenos		
≤5 años	6	0
5-10 años	19	<2

Tibolona: A nivel experimental parecía inicialmente manifestarse como protectora frente al cáncer de mama, pero el MWS le otorga un RR de 1.45x, incluyéndola en las mismas restricciones de empleo que los estrógenos y gestágenos.

Raloxifeno: RR 0.1x (para tumores ER+) y 0.88x (para tumores ER-).

f) **Otros tratamientos hormonales:**

-Exposición al DES: No parece tener influencia.

-Tamoxifeno: Usado como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama, se ha venido observando la aparición de tumores “resistentes” a largo plazo. En quimioprolifaxis parece reducir en un 49% el RR de desarrollar un carcinoma invasor y un 50% un in situ.

g) **Otras condiciones hormonales:** Se han descrito aumentos de riesgo de cáncer de mama en hiperprolactinemia e hipotiroidismo.

9.- OTROS FACTORES:

a) **Mujeres de grupo sanguíneo A.**

b) **Mujeres con cerumen húmedo:** No olvidemos que las glándulas del cerumen y las mamas son apocrinas, pudiendo existir regulaciones y relaciones genéticas entre ellas. Este tipo de cerumen, condicionado por un alelo dominante, predomina en las europeas occidentales y blancas americanas, en quienes es más frecuente este cáncer.

c) **Clase social alta:** En las amas de casa y profesionales es más frecuente que en las trabajadoras manuales.

d) **Estado civil:** Es más frecuente en solteras (de más de 35-45 años) y monjas. Siguen en frecuencia descendente viudas, casadas, divorciadas y separadas.

e) **Productos no hormonales:** Se ha observado un aumento de riesgo en tratamientos con reserpina. No así en tratamientos con derivados de la rauwolfia, ni por uso de colorantes capilares.

f) **Exposición a radiaciones:** Entre las supervivientes de las explosiones de bombas atómicas en Japón se observó un aumento de la frecuencia de cáncer de mama 10-15 años tras la misma, sobre todo si estas mujeres durante la exposición a su radiación tenían menos de 30 años.

También el riesgo se ve aumentado en pacientes que fueron sometidas en su adolescencia a frecuentes estudios de radiodiagnóstico por problemas torácicos (p.ej. estudios seriados en tuberculosas) y en mastitis tratadas con irradiación.

g) **Hipertensión arterial en postmenopausia.**

h) **Enfermedades hepáticas:** Dado que es a dicho nivel donde se metabolizan los esteroides sexuales.

i) **Mayor predisposición geográfica (nortea):** En relación, con el tipo de vida occidental. La frecuencia es máxima entre blancas de Hawai y en Europa central y occidental y mínima en Japón, otros países asiáticos, africanos y de América Latina. No obstante la frecuencia aumenta en la segunda generación de emigrantes negros o amarillos en los EE.UU.

j) **Traumatismos:** No guardan relación. No obstante algunas pacientes descubren el tumor al explorarse por haber recibido un traumatismo en la zona, deduciendo erróneamente que fue la causa.

k) **Consumo de alcohol:** Guarda una asociación positiva, aún no bien determinada.

l) **Tabaquismo:** Parece disminuir el riesgo. El tabaco altera la función ovárica y puede adelantar la menopausia.

ll) **Patrones radiológicos:** Este autor encuentra un mayor riesgo en caso de patrones P₂ y Dy de Wolfe en la postmenopausia.

m) **Factores psicológicos:** Las mujeres que reprimen su angustia presentan más riesgo que las que la expresan.

n) **Asociación a otros cánceres:** Aumentan el riesgo recíproco los cánceres de mama con adenocarcinoma de endometrio, ovario, estómago, colorrectal y glándulas salivares; por contra esta correlación es inversa con el carcinoma de cuello uterino. Se ha descrito también asociado con menos frecuencia a: Leucemias, sarcomas, tumores cerebrales, cáncer de pulmón, páncreas y piel.

ñ) **Factores que incrementan el riesgo de cáncer de mama en el varón:**

- Síndrome de Klinefelter.
- Bilharziasis (mala función hepática?).
- Ginecomastia.
- Orquitis.
- Orquidectomía.
- Cirrosis alcohólica.
- Síndrome de Cowden.

ANATOMÍA PATOLÓGICA:

ASPECTO MACROSCÓPICO:

El cáncer de mama aparece como un nódulo habitualmente duro, blanco-anacarado o grisáceo, aunque a veces su aspecto es más bizarro presentando áreas rojizas, amarillentas o negruzcas por la existencia de fenómenos hemorrágicos y de necrosis. Con frecuencia se puede apreciar en su interior la presencia de calcificaciones, casi más perceptibles al tacto que a la vista.

Los mucinosos al corte presentan una masa gelatinosa separada por tabiques, los papilares áreas quísticas multilobuladas y el medular es blando de color gris-amarillento.

Sus bordes son espiculados o "en estrella", lo que quirúrgicamente dificulta su delimitación en el acto operatorio. Esto se debe a que presentan un crecimiento poco expansivo y tendente a la proliferación fibrosa peritumoral con retracción de las estructuras que lo rodean (glándula, piel, pezón), lo que caracteriza sobre todo a las formas escirras. No obstante existen formas de crecimiento pseudobenigno con bordes más regulares y redondeados, lo cual es más frecuente en los carcinomas de tipo medular.

La mama en general puede presentarse de dos formas:

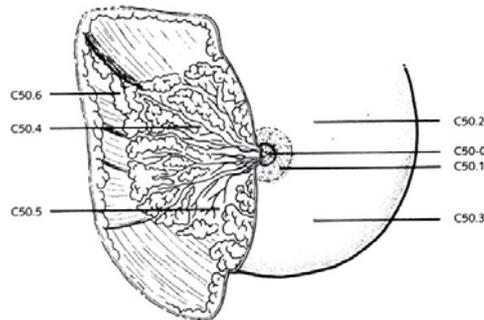
a) Reducida de tamaño, con áreas de retracción, piel endurecida y con pérdida de elasticidad, e incluso a veces ulceraciones, nódulos cutáneos y edema generalizado (*"peau d'orange"*). Es la forma más habitual.

b) Agrandada con enrojecimiento más o menos generalizado, y otros signos inflamatorios, característica de la mastitis carcinomatosa y carcinomas con fenómenos pseudoinflamatorios.

LOCALIZACIONES:

Por orden de frecuencia son:

- * CSE (C50.4) y porción axilar (C50.6): ... 49%.
- * Central (C50.1) o pezón (C50.0): 25%.
- * CSI (C50.2.): 18%.
- * CIE (C50.5): 8%.
- * CII (C50.3): 3%.



Con alta frecuencia es multicéntrico y el 1-2% de los casos son bilaterales, sobre todo los lobulares.

Existe también un mayor porcentaje de tumores en el lado izquierdo.

FORMAS HISTOPATOLÓGICAS:

a) Carcinoma ductal:

* **In situ (CDIS):** Entre el 3.3 y 5.6% de los cánceres de mama, siendo bilaterales entre el 10 y 30% de los casos.

Especial mal pronóstico condicionan la presencia de necrosis (comedocarcinoma) y alto grado de indiferenciación nuclear, llegando a plantearse en estos casos la necesidad de proceder como si se tratara de un carcinoma infiltrante. A tal efecto Van Nuys (1995) clasifica los CDIS en tres grupos, atendiendo a estos dos factores:

-Grupo 1: Grado nuclear no elevado (1 ó 2 de Bloom-Richardson) y necrosis ausente o ligera.

-Grupo 2: Grado nuclear no elevado (1 ó 2 de Bloom-Richardson) con necrosis que afecta a $\geq 30\%$ del tumor.

-Grupo 3: Grado nuclear elevado (3 de Bloom-Richardson) con o sin necrosis.

Deben realizarse múltiples secciones para catalogarlo como "in situ", de ahí la relativa frecuencia con que se hallan metástasis axilares en su caso.

* **Infiltrante:** Constituyen alrededor del 80% de todos los cánceres de mama. Se subclasifica en distintas variedades por sus componentes y formas de crecimiento (sólido, papilar, cribiforme, escirro).

b) Carcinoma lobulillar:

* **In situ** (CLIS o carcinoma intralobular): Proliferación celular monomórfica en los lóbulos y en los ductos interlobulares terminales, con dilatación de los acinos. El 70% son multicéntricos y el 30% bilaterales. Su incidencia es del 0.8-1.5%. Su evolución a carcinoma infiltrante es muy variable y muy lenta en la gran mayoría de los casos.

* **Infiltrante:** Su frecuencia alcanza el 3.7-5.8% de los cánceres de mama. Tumor fibroso, de células pequeñas, que crecen en hileras (patrón en fila india) o concéntricamente alrededor de los pequeños ductos (patrón en diana).

c) Carcinoma medular: Tumores parenquimatosos, con escaso estroma, que crecen en forma de complejos o cordones sólidos, con gran pleomorfismo celular, que contrasta con el bajo índice de metástasis y recurrencias que produce.

d) Carcinoma mucinoso: O carcinoma coloide. Forman lagos de mucina. Tienen buen pronóstico. Representan el 1-2% de los cánceres de mama y se da sobre todo en mujeres ancianas.

e) Carcinoma tubular: Es el más diferenciado creciendo como túbulos rodeados por un estroma fibroso, con un estrato epitelial, ausencia de estrato mioepitelial y amplias luces. Los puros, son de pronóstico favorable.

f) Carcinoma papilar: Representan entre el 0.3 y 1.5% de los cánceres de mama. Presenta papilas en ductos ectásicos y cavidades microquísticas.

g) Carcinoma adenoquístico: Su frecuencia es del 1%. Tiene pronóstico favorable. Exhibe patrones semejantes a los del área nasofaríngea y glándulas salivares.

h) Enfermedad de Paget: Hoy se considera como la afectación, cutánea de pezón y areola por un carcinoma ductal infiltrante o "in situ" subyacente. Otras teorías, como sucede en la forma extramamaria, también pueden entrar en consideración, pero no influirán la decisión terapéutica.

i) Carcinoma inflamatorio: Su frecuencia es del 1-2% de los cánceres de mama. Es la forma más maligna y el substrato de sus características inflamatorias (mastitis carcinomatosa) es la carcinomatosis linfática, sobre todo dérmica, que indica de entrada que ya se puede considerar como un cáncer generalizado. A veces no cursa con enrojecimiento sino con edema y "piel de naranja".

j) Sarcomas: Con distintas formas: fibrosarcomas; cistosarcoma phyllodes (variedad maligna); hemangiosarcomas; liposarcomas; sarcoma carcino-condro-osteoides; leiomiomas; rhabdomiomas; sarcomas neurogénicos; fibrohistiocitoma.

k) Otros tipos:

-*Carcinoma adenoescamoso:* Diferenciación epidérmica.

-*Carcinoma metaplásico:* Metaplasia epitelial en carcinomas o metaplasia mesenquimal en osteosarcomas y condrosarcomas.

-*Tumores secretores de lípidos:* Muy agresivos. Poseen células grandes, de citoplasma claros, cargado de lípidos.

l) Carcinoma distópico (paramamario): Originados en una extensión periférica o tejido glandular accesorio.

m) Carcinoma metastático.

DETERMINACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS:

Determinación de receptores hormonales: La detección de receptores, sobre todo de estrógenos y progesterona, va a ser un punto importante para valorar el grado de diferenciación, pronóstico y posibilidad de respuesta a la terapéutica endocrina del tumor mamario.

Lógicamente la positividad para RE es más frecuente que para RP, dado que la síntesis de los segundos es estrogendependiente. A su vez los receptores hormonales son más frecuentes en postmenopáusicas.

Cabe resaltar que las metástasis y recidivas pueden presentar un patrón de receptores diferente, sobre todo tras radio o quimioterapia, por lo que deben también determinarse en estos tejidos.

Determinación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF): Relacionado con peor pronóstico, aún en casos N-, mayor capacidad invasiva y con tumores no hormonodependientes. Hoy en desuso por la determinación del HER-2.

Oncogenes: Controlan el crecimiento y diferenciación celular, siendo capaces de inducir la transformación de la célula de forma directa; junto a ellos los "genes oncosupresores" inhiben el fenotipo canceroso y su alteración origina la transformación tumoral de la célula. Destacan:

-**C-erbB2 / neu (HER-2):** Amplificado o translocado en un 20-40% de tumores de mama. Codifica un receptor de membrana no determinado, quizás en relación con el EGF. Las pacientes con una alta expresión del HER-2 tienen peor pronóstico, sobre todo asociado a nódulos axilares y mala respuesta a la quimioterapia.

-**P53:** Sería un gen supresor alterado que condicionaría un fallo en la protección: Su positividad empeoraría el pronóstico.

Citometría de flujo; Fase S; Ploidía: Valora la tasa de proliferación celular:

-La aneuploidía es de peor pronóstico que la diploidía.

-La mayor proporción de células en fase S se asocia con mayor índice de recidivas.

Catepsina D: Enzima lisosomal estimulada por los estrógenos, favorece la proliferación celular. Por ello su positividad es de mal pronóstico.

Proteína PS2: También dependiente de los estrógenos y en relación con los tumores ER+, por tanto marcador de buen pronóstico.

Otros:

Ki-67: Mal pronóstico. Factor de proliferación, resultando uno de los más empleados en las decisiones terapéuticas.

Bcl-2: Buen pronóstico respecto a la supervivencia a 5 años.

BrE-3: Buen pronóstico.

Alfaintegrina: Mal pronóstico.

ÍNDICE DE SCARFF-BLOOM:

Hace referencia al grado de agresividad histológica del tumor, a partir de la puntuación de los siguientes parámetros:

Puntuación	Diferenciación	Pleomorfismo nuclear	Mitosis
1	Glandular	Bajo	≤1/HPF
2	Mixto	Moderado	2/HPF
3	Sólido o diseminado	Alto	≥3/HPF

De acuerdo con ello tendremos:

Grado I: De 3 a 5 puntos (Bien diferenciado).

Grado II: De 6 a 7 puntos (Moderadamente diferenciado).

Grado III: De 8 a 9 puntos (Mal diferenciado).

FASE EVOLUTIVA (Pev):

Es un índice de la agresividad tumoral en función de su forma y velocidad de progresión:

Pev₀: Tumores aparentemente quiescentes.

Pev₁: Tumores cuyo diámetro se ha duplicado en 6 meses, al margen de su tamaño y sin otros signos clínicos.

Pev₂: Signos pseudoinflamatorios sobre el tumor o vecindad.

Pev₃: Inflamación masiva (mastitis carcinomatosa).