

MONOGRAFÍA

CÁNCER DE MAMA ANATOMÍA PATOLÓGICA

María Eugenia De Carli

RESUMEN

Los senos femeninos han representado a lo largo de la historia, y lo mismo ahora, femineidad y sexualidad. Constituyen a su vez un componente esencial del conjunto de la belleza de la mujer, de ahí la preocupación por resaltar esta belleza, es vista como símbolo de la maternidad. Esta asociación simbólica sumada a aspectos culturales y personales hacen que la mama en general y el diagnóstico del cáncer de mama en particular, hayan tenido y tengan una real significación en todos los tiempos. De ahí que la expansión de los conocimientos médico-científicos y los avances técnicos hayan influenciado nuestros conceptos y más aún conductas con relación al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama hoy en día.³ Pero no hay que ocultar una verdad, el órgano que con más frecuencia se enferma en la mujer es la mama y, a veces, con procesos sumamente graves. El seno femenino es un espejo sensible del alma de la mujer.⁴

El cáncer de mama ha sido descrito en manuscritos desde milenios, no conoce condición racial, étnica, socioeconómica, política, cultural o geográfica.¹ Es el cáncer más común entre las mujeres, excepto por el cáncer de piel, representando el 31% de todos los tumores de la población femenina. La probabilidad de padecer cáncer invasivo de mama en algún momento de la vida de una mujer es un poco menos de uno en ocho (12%). Se estima que una de cada ocho mujeres que alcanzan la edad de 85 años habrá desarrollado un cáncer de mama en el curso de su vida. La incidencia se ha incrementado en los últimos años y ocupa el primer lugar entre las causas de muerte por cáncer en la mujer adulta. Las tasas de mortalidad del cáncer de mama han estado disminuyendo desde 1990, reportándose la mayor disminución en las mujeres menores de 50 años de edad. Se cree que estos descensos son el resultado de la detección temprana mediante pruebas, un mejor acceso a información y los avances en los tratamientos.^{6,7} Es irónico y trágico que una neoplasia que se origina en un órgano expuesto, fácilmente accesible a la autoexploración y al diagnóstico clínico, siga cobrándose un precio tan alto. Sólo el cáncer de pulmón produce más muertes por cáncer en las mujeres de Estados Unidos.⁸

Los factores de riesgo mayores para desarrollar un cáncer de mama son hormonales y genéticos (antecedentes familiares). Por lo tanto, los carcinomas de mama pueden dividirse en casos esporádicos, relacionados posiblemente con la

exposición hormonal y casos hereditarios, asociados a antecedentes familiares o mutaciones en la línea germinal.⁸

Nuevas técnicas que analizan cambios en ADN, ARN y proteínas de los carcinomas, han proporcionado las primeras visiones de la diversidad biológica global de los carcinomas de mama invasivos. Los estudios de micromatizos han identificado subtipos de cáncer de mama reconocidos previamente por morfología (carcinomas lobulillares), por expresión de proteínas (carcinomas RE positivos, HER2/neu positivos) y por mutaciones de línea germinal (carcinoma BRCA1 y BRCA2). Además, se han identificado nuevos subtipos previamente mal definidos (carcinoma tipo basal).^{8,26,27}

Actualmente el mejor indicador de pronóstico en pacientes con carcinoma de mama en estadios tempranos, es la presencia o ausencia de tumor metastásico en ganglios linfáticos axilares. El tamaño tumoral se ha asociado con sobrevida y es un factor independiente del estado de los ganglios; ambos son los parámetros que señalan a grupos para tratamiento adyuvante, pero no precisan qué pacientes presentarán recurrencia; es por este motivo la importancia e interés en la búsqueda de características biológicas del tumor que identifiquen a dichos grupos. Los aspectos de comportamiento de un tumor se han dividido en factores de pronóstico, que son de aspecto clínico, patológico y biológico, relacionados con la probabilidad de enfermedad recurrente o sobrevida; reflejan la habilidad del tumor primario de proliferar, invadir y/o diseminarse. Factores de predicción son también aspectos clínicos, patológicos y biológicos, que se utilizan para estimar la probabilidad de una respuesta a un tipo particular de terapia adyuvante. Hasta la fecha desafortunadamente no contamos con factores biológicos de pronóstico y/o de predicción, que identifiquen con precisión quienes morirán o responderán a la terapia.^{9,45}

La mastología es una actividad esencialmente multidisciplinaria y la patología tiene un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias, estableciendo no sólo el diagnóstico histopatológico de estas lesiones, sino una gran cantidad de otros datos necesarios y de fundamental importancia para la toma de decisiones; toda esta cantidad de información que el patólogo debe brindar al resto del equipo mastológico, implica un trabajo extremadamente meticuloso y exhaustivo de los materiales de las biopsias y de las piezas quirúrgicas. La exigencia ha ido en aumento y a pesar de algunos que suponen que la anatomía patológica como actividad primariamente morfológica va en extinción, y que toda esta información que brinda será reemplazada por los estudios moleculares y genéticos. En la actualidad y desde todo punto de vista, por unos cuantos años más el estudio anatomopatológico guía y va a seguir guiando al equipo mastológico.

La calidad de vida es uno de los constructos más utilizados entre los aspectos psicológicos del cáncer de mama. La salud estaría constituida por ese estado de completo bienestar físico, psíquico y social, y no solamente por la ausencia de afectación o patología. Desde dicha conferencia, se comenzó a hablar también de añadir vida a los años y no sólo años a la vida; es decir, desde este punto se plantea que los pacientes quieren vivir, no tan sólo sobrevivir.

A veces la heroica, frecuentemente trágica y siempre punzante y emocionante, historia del cáncer de mama es aún incompleta. Feliz será el día en que el capítulo final sea escrito, aunque cuando ese día llegue no recibirá la atención que merece. Pero los que hemos formado parte de este largo devenir, aunque con una mínima contribución, nos sentiremos orgullosos de las vidas alargadas y salvadas día a día intentándolo.^{5,10,29,36,54}

Palabras clave

Cáncer de mama. Anatomía patológica. Factores de riesgo. Clasificación molecular. Carcinogénesis. Oncogenes. Antioncogenes. Carcinoma no infiltrante. Carcinoma tipo NOS. Inmunohistoquímica. Factores de pronóstico y predicción. Microinvasión.

SUMMARY

The female breasts have represented throughout history, and so far, femininity and sexuality. In turn constitute an essential component of all the beauty of women, hence the concern for highlighting this beauty is seen as a symbol of motherhood. This symbolic association in addition to cultural and personal aspects make the breast in general and the diagnosis of breast cancer in particular are taken and have a real significance at all times. Hence, the expansion of scientific medical knowledge and technical advances are influenced our concepts and even more behaviors in relation to diagnosis and treatment of breast cancer today.³ But do not hide the truth, the body gets sick more often in women is the breast and sometimes with very serious process. The female breast is a sensitive mirror of the soul of women.⁴

Breast cancer has been described in manuscripts from millennia, knows no racial, ethnic, socioeconomic, political, cultural or geographical.¹ is the most common cancer among women, except for skin cancer, accounting for 31% of all tumors of the female population. The chance of developing invasive breast cancer at some point in the life of a woman is a little less than one in eight (12%). It is estimated that one in eight women who reach the age of 85 years will have developed breast cancer during their lifetime. The incidence has increased in recent years, and ranks first among the causes of cancer death in adult women. Death rates from breast cancer have been declining since 1990, reporting the largest decrease in women under 50 years of age. It is believed that these declines are the result of early detection through testing, better access to information and advances in treatment.^{6,7} Is ironic and tragic that a neoplasm that originates in a body exposed, easily accessible self-examination and clinical diagnosis, follow exact a high price. Only lung cancer causes more cancer deaths in U.S. women.⁸

The major risk factors for developing breast cancer are hormonal and genetic (family history). Therefore, breast carcinomas can be divided into sporadic, possibly related to hormone exposure, and hereditary cases, associated with a family history or mutations in the germ line.⁸

New techniques that analyze changes in DNA, RNA, and proteins of carcinomas have provided the first views of the overall biodiversity of invasive breast carcinomas. Microarray studies have identified breast cancer subtypes previously recognized by morphology (lobular carcinoma) for protein expression (ER-positive carcinomas, HER2/neu positive), and germline mutations (BRCA1 and BRCA2 carcinoma). In addition, new subtypes have been identified previously ill defined (basal cell carcinoma).^{8,26,27}

Currently the best prognostic indicator in patients with breast cancer in early stages is the presence or absence of metastatic tumor in axillary lymph nodes. Tumor size has been associated with survival and is a factor independent of nodal status, both are the parameters that point to adjuvant treatment groups, but do not require patients will relapse, that is why the importance and interest in the search of tumor biological characteristics that identify these groups. Behavioral aspects of a tumor were divided into prognostic factors, which are looking clinical, pathological

and biological related to the probability of recurrent disease or survival, reflect the ability of the primary tumor to proliferate, invade and / or spread. Predictive factors are also clinical, pathological and biological used to estimate the probability of a response to a particular type of adjuvant therapy. To date, unfortunately we have no biological prognostic factors and / or predictive to identify with precision those who die or respond to therapy.^{9,45}

The mastology is an essentially multidisciplinary and pathology plays a major role in the diagnosis and management of breast lesions, establishing not only the histopathological diagnosis of these lesions, but a lot of other data necessary and fundamental to making decisions, all this amount of information that the pathologist must provide to the mastologic team involves extremely meticulous and thorough work of the materials of biopsies and surgical specimens. The demand has increased and although some suppose that the anatomy and pathology primarily morphological activity going extinct, and that all information provided will be replaced by molecular and genetic studies, at present, and from every point of view for a few more years, the pathological study guide and will continue to guide the team of mastology. Quality of life is one of the most used constructs from the psychological aspects of breast cancer. Health would consist of that state of complete physical, mental and social, not only by the lack of involvement or pathology. Since the conference, began to speak of adding life to years and not just years to life, that is, from this point suggests that patients want to live, not just survive.

The sometimes heroic, often tragic and always poignant and exciting history of breast cancer is still incomplete. Happy is the day that the final chapter is written but when that day comes you will not receive the attention it deserves. But those who have been part of this long evolution, but with a minimal contribution, we will feel proud of the lives saved long and trying day by day.^{5,10,29,36,54}

Key words

Breast cancer. Pathological anatomy. Risk factors. Molecular classification. Carcinogenesis. Oncogenes. Antioncogenes. Not infiltrating carcinoma. Carcinoma type NOS. Immunohistochemistry. Factors of prognosis and prediction. Microinvasion.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama ha sido descrito en manuscritos desde milenios, no conoce condición racial, étnica, socioeconómica, política, cultural o geográfica. La mama ha sido representada en algunas de nuestras más reconocidas y añosas obras de arte y literatura. Las mamas, órganos específicos de los mamíferos, están fundamentalmente destinadas a la lactancia de las crías, y en la especie humana diferencian el torso del varón del de la hembra; o sea, constituyen un carácter sexual. Por ello, cumplen no sólo la función nutritiva, sino que desempeñan un importantísimo papel en la silueta femenina, en la

sexualidad y en el erotismo; esta es una constante en la historia de la humanidad.¹

En la historia del arte, la mama ha ocupado un lugar de verdadero privilegio. En todos los tiempos, desde los más remotos hasta nuestros días, se han representado las mamas, desde las más antiguas civilizaciones (Egipto, India, Grecia y Roma) hasta en la era cristiana, aunque en esta época con auténticos subterfugios, como podrían ser las representaciones de Adán y Eva o de la Virgen amamantando al Niño. Las representaciones de las mamas prácticamente no han tenido tregua. De todos son conocidas las magnificas obras de los grandes de la pintura renacentista; Miguel Ángel, Durero, Rafael, Tintore-



Figura 1

tto, con sus venus, ninfas, etc. Surgen también representaciones de estos temas para todos los gustos, como pueden ser medallones de todos los tipos, textos bíblicos, escenas populares, pasando por todas las manifestaciones del arte.¹

Santa Águeda o Santa Ágata (230-251) era una joven bella y piadosa, que nació y vivió en Sicilia durante la época de las persecuciones del emperador romano Decio, allá por el año 251. La festividad de esta virgen y mártir la celebra la iglesia el 5 de febrero, día de su muerte. Quintiniano, gobernador de la isla, se enamoró de ella, pero ante su rechazo y sus reproches a la persecución cristiana, decidió vengarse y castigarla. Para lo cual la mete en un prostíbulo donde la joven virgen conservaría milagrosamente su castidad y pureza. Sólo después, el gobernador ordena su martirio y atada a un pilar, la joven mujer sufre la tortura del arrancamiento de sus pechos con tenazas. No se inmuta la Santa ante este martirio, mientras pregunta al cónsul Quintiniano, con temple y virtud, "si no se avergüenza ante Dios de cortar a una mujer aquello que él mismo había buscado en su propia ma-

dre". De ahí que las mujeres afectas de cáncer de mama no logren implorar a protectora que mejor pueda comprender su sufrimiento, ni medianera más poderosa ante Dios, pues el Señor envió a San Pedro, el príncipe de los Apóstoles, a la Santa tras su martirio, para devolverle sus pechos amputados. Los artistas representan por ello a la Santa con la palma del martirio y los instrumentos de su tortura, portando sus senos sobre un plato (Figura 1).²

Los senos femeninos han representado a lo largo de la historia, y lo mismo ahora, femineidad y sexualidad. Constituyen a su vez un componente esencial del conjunto de la belleza de la mujer, de ahí la preocupación por resaltar esta belleza, lo que ha llevado a comprimirlos, elevarlos, separarlos, acercarlos, aceitarlos, aplicarles silicona e incluso en el siglo XVI se les adaptaba lana, para que tuvieran aspecto de ánade y fueran sexualmente más llamativos.

Como la función de la mama es la producción de leche para el amamantamiento de los infantes, es vista como símbolo de la maternidad y femineidad, y para muchos emblema de se-

xualidad. Esta asociación simbólica sumado a aspectos culturales y personales, hacen que la mama en general y el diagnóstico del cáncer de mama en particular, hayan tenido y tengan una real significación en todos los tiempos. De ahí que la expansión de los conocimientos médico-científicos y los avances técnicos, hayan influenciado nuestros conceptos y más aún, conductas con relación al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama hoy en día.³

Antes de entrar en materia, trataré de exponer lo que representa el seno femenino. Desde luego, es el órgano que produce la alimentación natural del niño. La leche materna es una especie de sangre que, una vez separado el hijo de la madre al cortarse el cordón umbilical, sigue nutriendo en dirección madre-hijo a este último, otorgando durante los primeros meses de vida no sólo alimento, sino también inmunidad. Luego se produce otra relación doble a través del seno lactante, afectiva y sensorial, y que asegurará en adelante la más compleja y continuada fuerte unión sentimental entre dos seres. Todo esto es tradicional y trascendentemente cierto; así como que la mujer, por sus senos, forma parte en la escala zoológica de la clase de los mamíferos que cuentan con glándulas para la producción de leche y es por tanto la hembra de la especie humana. Sin embargo, en la civilización humana de superior desarrollo se ha producido un fenómeno muy real con relación a los senos femeninos; éstos han adquirido un sentido más permanente y de trascendencia superior al simple elemento nutricional ocasional ligado a la maternidad. Tal fenómeno es la consideración general del seno femenino como un símbolo primordial de femineidad, con tres vertientes: significar con su presencia la condición de mujer; el aspecto externo de elemento de belleza; y la manifestación íntima de un contenido erótico. El seno femenino es símbolo de las facetas de la mujer, de la belleza y de la sexualidad. Estamos en una época de intenso erotismo. El seno femenino como tal, aparece con una publicidad y

una exaltación en los distintos medios de comunicación que nunca se había producido antes y a una escala internacional. Ello demuestra que ha pasado de mero órgano de alimentación del bebé hacia otras influencias plásticas, emocionales y eróticas. Pero no hay que ocultar una verdad, el órgano que con más frecuencia se enferma en la mujer es la mama y, a veces, con procesos sumamente graves. El seno femenino es un espejo sensible del alma de la mujer.⁴

RESUMEN DE LA HISTORIA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama se consideró en un principio como una enfermedad local. A partir de la segunda mitad del siglo XIX se consideró que toda intervención curativa debía pasar por la amplia escisión local, incluyendo los ganglios linfáticos regionales. Era la época en que se la consideraba una enfermedad local/regional. Hacia los años sesenta del siglo XX, se comprobó que el 85% de las mujeres que morían por causa de esta enfermedad lo hacían con un buen control local/regional, por lo que se introdujo el concepto de que el cáncer de mama podía ser una enfermedad sistémica desde su descubrimiento. Este concepto de cáncer de mama como enfermedad sistémica nos lleva a afirmar que tanto el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y control de la patología mamaria, es claramente multidisciplinario. Es un trabajo en equipo. Así surge el concepto de "senología o mastología", no como una subespecialidad, sino como convergencia de especialidades; ginecólogos, cirujanos, radiólogos, citopatólogos, oncólogos, genetistas, radioterapeutas, cirujanos plásticos, psicólogos, médicos nucleares, etc. Una mejor formación y organización conlleva diagnósticos más precoces, menos biopsias innecesarias, menos mastectomías, menos estancias hospitalarias, mejor pronóstico, supervivencia y resultados cosméticos, y lo que es aún más importante, una mejor calidad de vida para la paciente. Es decir, un gran beneficio

para la mujer, que es objetivo de todos nuestros esfuerzos.⁵

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es el cáncer más común entre las mujeres, excepto por el cáncer de piel, representando el 31% de todos los tumores de la población femenina. La probabilidad de padecer cáncer invasivo de mama en algún momento de la vida de una mujer, es un poco menos de uno en ocho (12%). Se estima que una de cada ocho mujeres que alcancen la edad de 85 años habrá desarrollado un cáncer de mama en el curso de su vida.

Existen poblaciones de mayor y menor riesgo de padecer cáncer de mama. Así, su incidencia es mayor en Estados Unidos, Inglaterra y Europa del Norte, mientras que es muy baja en Japón y China. Esto parecería deberse más a factores ambientales, de costumbres y hábitos alimentarios, que a factores raciales. Se ha visto que los grupos de orientales que emigran a Estados Unidos, luego de la segunda generación, presentan una incidencia similar a la del país huésped.

Por otro lado, países como Japón y áreas urbanas de China, han visto un aumento de la incidencia en los últimos años, posiblemente debido a la occidentalización y globalización de las costumbres.⁶

En los Estados Unidos los cálculos más recientes de la Sociedad Americana Contra el Cáncer, en cuanto al cáncer de seno para el 2011 indican:

- Alrededor de 230.480 nuevos casos de cáncer de mama invasivo serán diagnosticados en las mujeres de este país.
- Alrededor de 57.650 nuevos casos de carcinoma in situ (CIS) serán diagnosticados.
- Alrededor de 39.520 mujeres morirán de cáncer de mama.

La incidencia se ha incrementado en los úl-

timos años en forma relativa, debido a la difusión de la mamografía, pero también debido a los cambios en los hábitos de vida, reproductivos y otros factores. El cáncer de mama ocupa el primer lugar entre las causas de muerte por cáncer en la mujer adulta, con una tasa ajustada de mortalidad de 27,32/100.000 mujeres en Argentina.

En la región de América Latina, las tasas de mortalidad por cáncer mamario están en aumento y registran niveles sin precedentes en muchos países, como Colombia, Costa Rica, México, Puerto Rico, Uruguay y Venezuela.

En la República Argentina, 5.219 mujeres murieron por causa del cáncer de mama en 2001. La mortalidad por cáncer de mama fue mayor en las jurisdicciones del centro del país como Santa Fe, Córdoba, Ciudad de Buenos Aires y San Juan, con tasas hasta tres veces más altas que el promedio nacional.

El 75% de las muertes se registró en las jurisdicciones de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Córdoba y Santa Fe. La mortalidad más alta se registró en el grupo de mayores de 70 años, con una tasa de 164 por 100.000 mujeres.

Aunque la información sobre morbilidad es escasa, se estima que en Argentina ocurren 10.500 y 21.000 casos nuevos de cáncer de mama por año teniendo en cuenta la información de incidencia de los Registros de Tumores de Concordia y de Bahía Blanca, respectivamente. La mayoría de los mismos son detectados tardíamente, por lo que son más bajas las probabilidades de curación. En la actualidad, Argentina no tiene un programa de detección precoz del cáncer de mama.^{6,7}

Después de aumentar por más de dos décadas, las tasas de incidencia del cáncer de mama en las mujeres disminuyeron alrededor de 2% por año desde 1998 al 2007. Esta reducción se observó sólo en mujeres de 50 años o más, y puede deberse, al menos en parte, a la reducción en el uso de terapia hormonal después de

la menopausia, que ocurrió después de los resultados de Women's Health Initiative publicados en 2002. Este estudio relacionó el uso de terapia hormonal a un riesgo aumentado de cáncer de mama y de enfermedades cardíacas.

El cáncer de mama es la segunda causa principal de muerte por cáncer en las mujeres, siendo la primera el cáncer de pulmón. La probabilidad de que el cáncer de mama sea responsable de la muerte de una mujer es de aproximadamente 1 en 35 (alrededor de 3%). Las tasas de mortalidad del cáncer de mama han estado disminuyendo desde 1990, reportándose la mayor disminución en las mujeres menores de 50 años de edad. Se cree que estos descensos son el resultado de la detección temprana mediante pruebas, un mejor acceso a información y los avances en los tratamientos.

Actualmente, existen más de 2,5 millones de sobrevivientes del cáncer de seno en los Estados Unidos (esto incluye a las mujeres que aún están en tratamiento y aquellas que han completado el tratamiento).

Es irónico y trágico que una neoplasia que se origina en un órgano expuesto, fácilmente accesible a la autoexploración y al diagnóstico clínico, siga cobrándose un precio tan alto. Sólo el cáncer de pulmón produce más muertes por cáncer en las mujeres de Estados Unidos.⁸

GENERALIDADES DE LA GLÁNDULA MAMARIA

MORFOLOGÍA

Embriología

Durante el desarrollo intrauterino la primera manifestación de las glándulas mamarias se presenta en forma de un engrosamiento a manera de banda en la epidermis, la línea mamaria o pliegue mamario. En el embrión de siete semanas, esta línea se extiende a ambos lados del cuerpo, desde la base de la extremidad superior

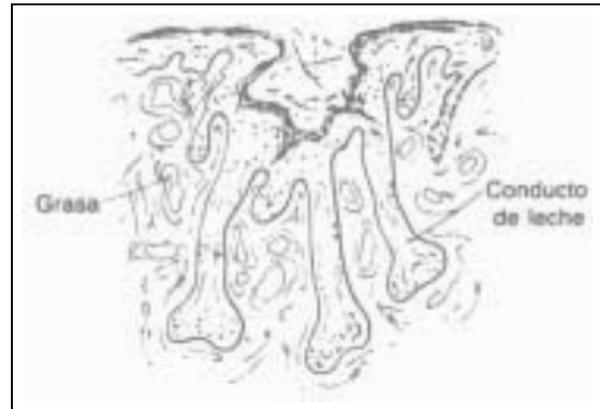


Figura 2

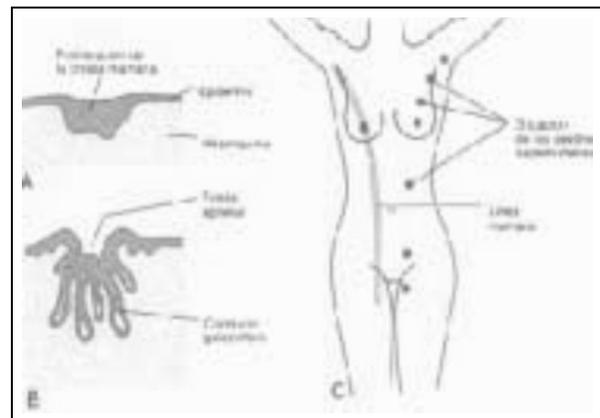


Figura 3

hasta la región de la extremidad inferior. Aun cuando la parte principal de la línea mamaria desaparece poco después de formarse, persiste un pequeño segmento en la región torácica y se introduce en el mesénquima subyacente. En este sitio forma 16 a 24 brotes, los cuales a su vez dan origen a pequeñas evaginaciones macizas. Al final de la vida intrauterina los brotes epiteliales se canalizan y forman los conductos galactóforos, mientras que las evaginaciones constituyen los conductos de menor calibre y los alvéolos de la glándula (Figura 2).

En un principio los conductos galactóforos desembocan en un pequeño hundimiento epitelial, poco después del nacimiento este hundimiento se convierte en pezón por proliferación

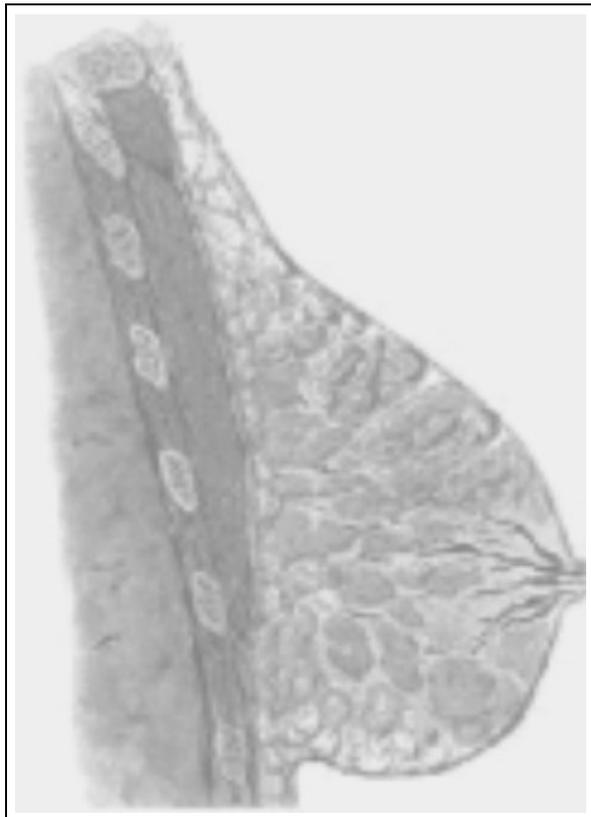


Figura 4

del mesénquima subyacente (Figura 3).⁹⁻¹¹

Anatomía e histología

La mama en reposo consta de entre seis y diez sistemas principales de conductos, cada uno de los cuales está dividido en lobulillos; las unidades funcionales del parénquima mamario. Cada sistema ductal drena a través de una vía excretora independiente o seno lactífero (Figura 4). Las sucesivas ramificaciones de los conductos galactóforos en dirección distal terminan en los conductos terminales. Antes de la pubertad, el complejo sistema de conductos ramificados termina en fondos ciegos, pero al comienzo de la menarca prolifera distalmente, formando unos treinta conductillos o ácinos revestidos de epitelio. Cada conducto terminal y su conducti-

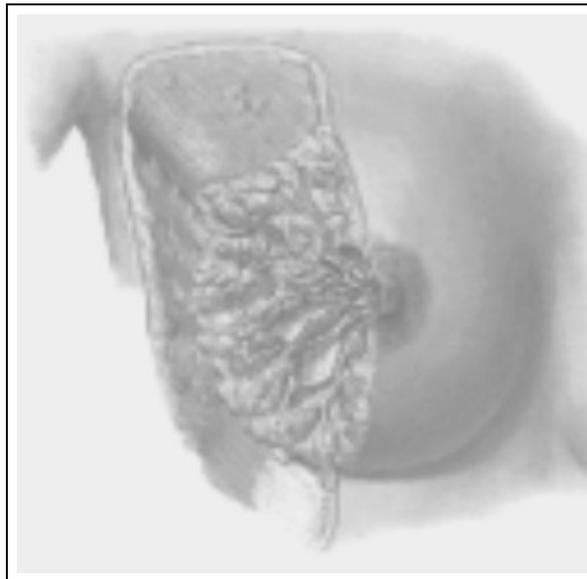


Figura 5

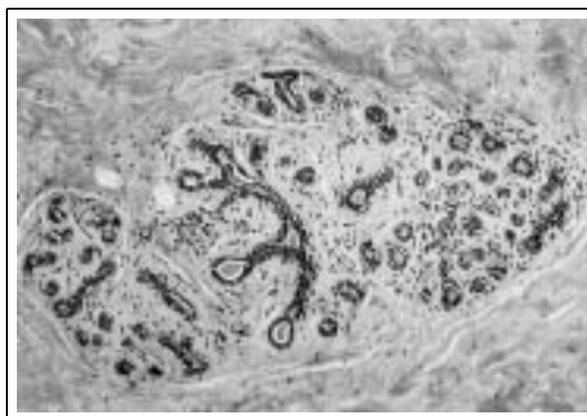


Figura 6. Mujer adolescente.

llo componen las unidades lobulillares ductales terminales (Figura 5).

La areola, el pezón y las desembocaduras de los conductos galactóforos principales, están revestidos de epitelio escamoso estratificado. El revestimiento de los conductos mamarios principales se convierte en un epitelio columnar pseudoestratificado y después en un epitelio cuboidal de dos capas (Figura 6). Por debajo del epitelio de revestimiento, más prominente, puede verse una capa baja de células aplanadas (células mioepiteliales) (Figura 7). Las células mioepi-

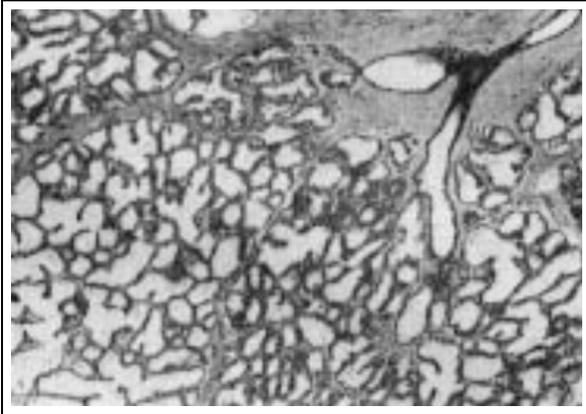


Figura 7. Mujer en la lactancia.

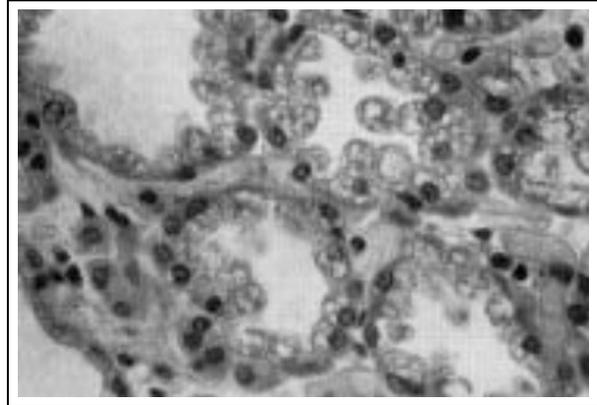


Figura 8. Mujer en la posmenopausia.

teliales contienen miofilamentos orientados paralelamente al eje largo del conducto. Siguiendo exactamente el contorno de los conductos y conductillos existe una membrana basal. Los lobulillos están incluidos en un estroma laxo, delicado, mixomatoso, que contiene linfocitos dispersos (tejido conectivo intralobulillar), y cada uno de los lobulillos está incluido en un estroma interlobulillar más denso, colagenoso y fibroso (Figura 8).⁹⁻¹¹

Relaciones anatómicas

La mama ocupa la región mamaria, situada en la parte lateral y superior de la pared anterior del tórax. Se consideran en ella una cara posterior, una cara anterior y una circunferencia. La cara posterior, más o menos plana, está con relación al pectoral mayor y el gran dentado, por la fascia superficial y de tejido de consistencia variable. La cara anterior, convexa en toda su extensión y en la parte media presenta la areola y el pezón.

La mama se irriga por arterias procedentes de la mamaria interna, de las torácicas y de las intercostales. Las venas que nacen de las redes capilares forman también una red subcutánea que, al nivel de la areola, se disponen en forma circular y origina el círculo venoso de Haller (Figura 9).

Los linfáticos tienen su origen en redes cutáneas, redes glandulares y en los linfáticos de los conductos galactóforos.

Los nervios de la glándula mamaria proceden de los cinco intercostales correspondientes, del supraclavicular y del plexo cervical superficial. Se distribuyen por la piel y los músculos areolares así como por los vasos sanguíneos y por la misma glándula (Figura 10).⁹⁻¹¹

FISIOLOGÍA

Cambios durante el ciclo menstrual

En cada ciclo la mama se afecta al igual que el endometrio. Después de la menstruación el aumento progresivo del estrógeno, las células ductales y ductulares, comienzan a proliferar y continúan desarrollándose durante todo el ciclo menstrual. Durante la fase secretora del ciclo menstrual, bajo la influencia de la progesterona, aumenta la proliferación de la estructura de los conductos terminales y existe vacuolización y aumento de la actividad mitótica de las células epiteliales basales.

Las células del estroma proliferan y además existe edema del estroma. Este efecto combinado del estrógeno y la progesterona sobre los elementos intralobulillares de la mama, son la causa de la sensación de tumefacción que experi-



Figura 9



Figura 10

mentan las mujeres en la fase premenstrual del ciclo. Cuando ocurre la menstruación, la caída de los niveles de estrógeno y progesterona va seguida de descamación de las células epiteliales, atrofia del tejido conectivo intralobulillar, desaparición del edema del estroma y de una disminución generalizada del tamaño de los conductos y de los brotes glandulares.

Embarazo y lactancia

Sólo al comienzo del embarazo la mama completa su maduración y su actividad funcional. De cada brote glandular surgen numerosas glándulas secretoras verdaderas formando como racimos de uvas; como consecuencia, existe una reversión de la relación estroma-glándula habitual, de forma que al final de la gestación la

mama está casi totalmente compuesta por glándulas separadas por una cantidad relativamente escasa de estroma. Las glándulas secretoras están revestidas de células cuboidales y en el tercer trimestre se encuentran en el interior de las células vacuolas secretoras de material lipídico, e inmediatamente después del nacimiento comienza la secreción de leche.

Después de la lactación, las glándulas regresan y se atrofian de nuevo, los conductos se achican y el tamaño total de la mama disminuye.

Cambios durante el climaterio

Durante esta etapa la mama sufre de manera progresiva, muchas veces asintomática, la carencia de la actividad hormonal. Los lobulillos

pueden llegar a desaparecer en mujeres muy ancianas, dejando sólo conductos para formar un patrón similar al del hombre. En muchas ocasiones queda suficiente estímulo de estrógeno, posiblemente de origen suprarrenal o de conversión periférica, para mantener los vestigios de los lobulillos.⁹⁻¹¹

TEORÍA DEL ORIGEN DEL CÁNCER

Se sabe en la actualidad que la transformación maligna de las células normales se debe a la alteración de dos tipos de genes: los protooncogenes y los genes supresores.

Los protooncogenes son componentes celulares normales que tienen funciones importantes en el crecimiento, desarrollo y diferenciación celular, que para convertirse en oncogenes y producir un cáncer deben de alterar su estructura, ya sea mediante mutaciones o a través de arreglos genéticos.

Los antioncogenes son también componentes celulares normales que codifican proteínas necesarias para que las células progresen a través del ciclo celular. Se sabe que se requieren dos mutaciones o más para transformar una célula normal en anormal. La primera mutación convierte a la célula en precancerosa y puede ser adquirida en forma precigótica, o sea, heredado por alguno de los padres. La segunda mutación no es heredada.

Las causas de lesión celular van desde un traumatismo grave ocasionado por un factor externo y las causas endógenas como los daños ocasionados por la falta de una enzima que altere el metabolismo normal. Las principales causas de daño son: la hipoxia, los agentes físicos, los agentes químicos, los agentes infecciosos, las reacciones inmunológicas, los trastornos genéticos y los desequilibrios nutricionales. Cuando comienza una lesión celular al mismo tiempo se ponen en marcha una serie de acontecimientos, que además de servir para contener el deterioro, también sirven para preparar a las células no da-

ñadas irreversiblemente para replicarse y sustituir a las células dañadas.

El control de la replicación celular depende en gran parte de factores químicos del microambiente que estimulan o inhiben la proliferación celular. Un exceso de estimuladores o un déficit de inhibidores, da lugar a un crecimiento neto y, en el caso del cáncer, a un crecimiento incontrolado. El crecimiento se puede conseguir acortando el ciclo celular, pero los factores más importantes son aquellos que reclutan a las células Go al ciclo celular.^{7,9}

QUÉ ES EL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es la proliferación descontrolada de las células mamarias. Hace referencia a un tumor maligno que se ha desarrollado a partir de células mamarias. Generalmente, se origina en las células de los lobulillos o en los conductos. Con menos frecuencia, el cáncer de mama puede originarse en los tejidos estromales, que incluyen a los tejidos conjuntivos grasos y fibrosos de la mama. Con el paso del tiempo las células cancerosas pueden invadir el tejido sano circundante y llegar a los ganglios linfáticos de la axila, adquiriendo así una puerta de entrada hacia otras partes del cuerpo, diseminándose por vía hemática, linfática o por contigüidad.

El cáncer de mama siempre se origina por una anomalía genética. No obstante, sólo el 5-10% de los casos son producto de una anomalía heredada. Cerca del 90% tienen su origen en anomalías genéticas relacionadas al envejecimiento y muerte celular.⁷

La mama normal se mantiene con conjunto completo de interacciones entre células luminales, células mioepiteliales, la membrana basal y células estromales. Se representan las alteraciones morfológicas según el riesgo de carcinoma invasivo posterior (Figura 11).

En los recuadros se muestran las siete categorías de cambios en las funciones biológicas

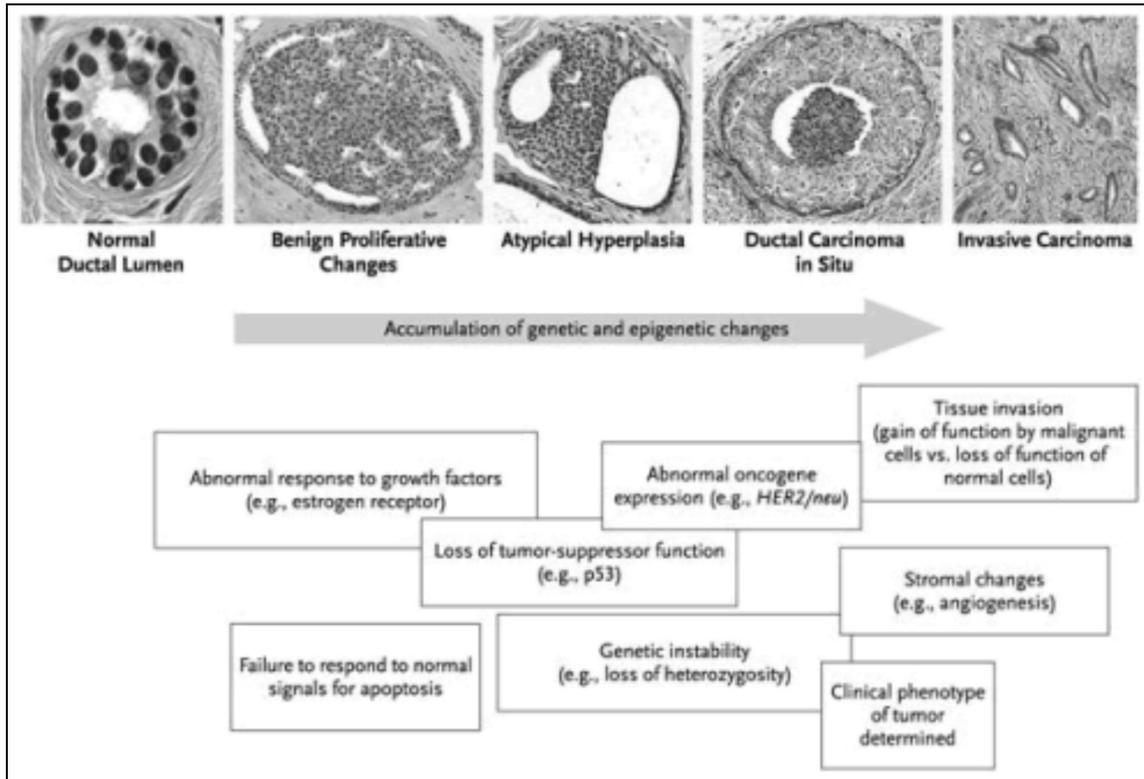


Figura 11

que deben producirse en las células malignas. Los cambios no tienen que producirse en un orden específico, sino que se acumulan hasta que las células adquieren el potencial maligno. La asociación de estos cambios a lesiones premalignas de la mama indica que los acontecimientos más tempranos están relacionados con la evasión de señales inhibitoras del crecimiento, evasión de apoptosis y autosuficiencia en las señales de crecimiento. Los carcinomas hereditarios derivan de células con mutaciones en la línea germinal que alteran la reparación de ADN y/o señales normales de apoptosis y, por tanto, necesitan menos cambios adquiridos. Las células luminales probablemente dan lugar a la mayoría de cánceres, pero las células mioepiteliales también pueden sufrir una transformación maligna. Los cambios en las células malignas se acompañan de alteraciones de las células de soporte mioepiteliales y estromales, por una com-

binación de acontecimientos genéticos y epigenéticos, y alteración de las vías de señales intercelulares normales. La alteración final, invasión del estroma, es la menos conocida. Ha sido difícil identificar cambios biológicos específicos de los carcinomas invasivos; es posible que la invasión sea el resultado de la pérdida de capacidad de las células nuevas y estromales para mantener la membrana basal, más que la adquisición de invasión en el funcionamiento de las células malignas.⁸

FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

La frecuencia de esta enfermedad en las mujeres ha llevado a realizar estudios intensivos de los factores de riesgo de desarrollar cáncer de mama, para tener claves sobre su etiología, además de identificar factores de riesgo modifica-

bles, útiles para las estrategias preventivas.

Los factores de riesgo más comunes en el desarrollo de un cáncer de mama, identificados por estudios epidemiológicos, se han combinado en un modelo estadístico para calcular el riesgo absoluto de una mujer individual de desarrollar cáncer en los siguientes 5 años o hacia los 90 años de edad. Se ha diseñado para mujeres mayores de 35 años de edad sin diagnóstico previo de CDIS o CLIS y sin antecedentes familiares de mutación genética única.^{8,10-19} El modelo de Gail incorpora los siguientes factores de riesgo:

- **Edad:** el cáncer de mama raramente se encuentra antes de los 25 años de edad, salvo en ciertos casos familiares. La incidencia aumenta a lo largo de la vida de la mujer. Un 77% de los casos se producen en mujeres entre 40 y 60 años de edad. La edad media de diagnóstico es de 56 años.
- **Menarquia:** las mujeres que tienen la menarca con menos de 11 años de edad presentan un riesgo aumentado del 20%, en comparación con las de más de 14 años. La menopausia tardía también aumenta el riesgo aunque no se ha cuantificado su magnitud.
- **Primer nacimiento vivo:** las mujeres con el primer embarazo a término con menos de 20 años de edad, tienen la mitad del riesgo que las nulíparas o las que tuvieron el primer hijo con más de 35 años de edad.
- **Familiares de primer grado con cáncer de mama:** el riesgo de cáncer de mama aumenta con el número de familiares de primer grado afectadas (madre, hermana, hija). Sin embargo, la mayoría de los cánceres se producen en mujeres sin antecedentes, ya que sólo el 13% de las mujeres con cáncer de mama tiene un familiar de primer grado afectado y sólo un 1% dos o más.
- **Biopsia de mama:** se asocia mayor riesgo cuando hay biopsias de mama previas que muestran una hiperplasia atípica.
- **Raza:** aunque la incidencia global de cáncer de mama es menor en mujeres de origen afroamericano, las mujeres de este grupo se presentan en una fase más avanzada y tienen una mayor tasa de mortalidad, en comparación con las mujeres de raza blanca. Se diagnostica un mayor número de cánceres de mama en mujeres menores de 40 años de edad de raza negra, con un grado nuclear más alto, con más frecuencia carecen de receptores hormonales y tienen diferentes tipos de mutaciones esporádicas del p53.

Con este modelo puede calcularse el riesgo absoluto para mujeres individuales o bien, el riesgo de por vida o de los siguientes 5 años.

Se han identificado otros factores de riesgo, pero no se han incorporado al modelo por su rareza, dificultades para cuantificarlos o por falta de estudios definitivos.

- **Tratamiento hormonal:** el tratamiento hormonal sustitutivo en posmenopausia aumenta ligeramente el cáncer de mama en las usuarias habituales. Estrógeno y progesterona administrados conjuntamente aumentan el riesgo más que el estrógeno solo. Se ha descrito un aumento de carcinomas lobulillares invasivos y otros carcinomas con receptores positivos, en este grupo de pacientes. La reducción del estrógeno endógeno con una ooforectomía disminuye el riesgo a desarrollar un cáncer de mama en hasta el 75%.
- **Exposición a radiaciones:** las mujeres expuestas a radioterapia o radiación, tienen una mayor incidencia de cáncer de mama. El riesgo aumenta cuanto menor es la edad y mayor la dosis de radiación. Las mujeres adolescentes sometidas a radiación en tanto por enfermedad de Hodgkin, tienen un riesgo del 20% al 30% de desarrollar un cáncer de mama entre 10 y 30 años después del tratamiento.

- **Carcinoma de mama contralateral o de endometrio:** el riesgo aumentado se asocia probablemente a factores de riesgo hormonal compartido para estos tumores.
- **Influencia geográfica:** las tasas de incidencia del cáncer de mama en Estados Unidos y Europa son de cuatro a siete veces más altas que en otros países. El riesgo de cáncer de mama aumenta en inmigrantes a Estados Unidos durante varias generaciones.
- **Dieta:** se ha sugerido que diversos elementos de la dieta, en concreto la dieta grasa, aumentan el riesgo. Algunos estudios han mostrado un menor riesgo con la ingesta aumentada de β -carotenos. El consumo moderado o importante de alcohol conlleva un mayor riesgo de cáncer de mama. Los mecanismos subyacentes de esta asociación podrían ser niveles más altos de estrógeno y niveles más bajos de ácido fólico con el consumo de alcohol.
- **Obesidad:** las mujeres obesas menores de 40 años de edad tienen menor riesgo, por la asociación con ciclos anovulatorios y niveles de progesterona más bajos al final del ciclo. Las mujeres obesas en posmenopausia tienen un mayor riesgo, atribuido a la síntesis de estrógenos en depósitos grasos.
- **Ejercicio:** riesgo disminuido de cáncer de mama en mujeres en premenopausia que hacen ejercicio.
- **Lactancia materna:** cuanto más duradera sea la lactancia materna, mayor es la reducción del riesgo de cáncer de mama. La menor incidencia en países subdesarrollados puede explicarse en gran parte por la lactancia más frecuente y prolongada.
- **Toxinas medioambientales:** se está estudiando intensivamente el posible efecto de las toxinas medioambientales en el riesgo del cáncer de mama, pero no se han identificado sustancias específicas asociadas a un mayor riesgo.
- **Tabaco:** el consumo de cigarrillo no se aso-

cia a cáncer de mama en forma directa, aunque sí a mastitis periductal y absceso subareolar.

Pacientes de muy alto riesgo

- Portadora de mutaciones genéticas.
- Historia personal de hiperplasia ductal atípica o CLIS, asociado a historia familiar de cáncer de mama.
- Tratamiento o exposición a radiación antes de los 30 años.
- Historia de mutaciones genéticas familiares en una paciente no estudiada.

Deberían someterse a examen físico cada 6 meses y considerar *screening* con RMI, como imagen adicional diagnóstica. Se debería tener en consideración en estas pacientes la quimioprevención con tamoxifeno o la profilaxis quirúrgica (ooforectomía bilateral o mastectomía bilateral).

Pacientes de alto riesgo

- Dos o más familiares de primer grado (madre, hija, hermana) o un familiar diagnosticado a edad temprana; múltiples familiares de segundo grado.
- Antecedente de cáncer de mama previo.
- Tejido mamario muy denso.
- Tratamiento hormonal de reemplazo por un período mayor de 10 años.
- Historia de hiperplasia ductal atípica o CLIS, sin historia familiar de cáncer de mama.

En ausencia de síntomas o anomalías mamográficas, no existe necesidad de recomendar otras imágenes agregadas a la mamografía anual. Para las pacientes con historia familiar o anomalías histológicas, la recomendación de quimioprevención con tamoxifeno debe basarse en un riesgo mayor o igual a 1,7% a 5 años, según el modelo de Gail.^{8,12,14,16,18,21-25}

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Los factores de riesgo mayores para desarrollar un cáncer de mama son hormonales y genéticos (antecedentes familiares). Por lo tanto, los carcinomas de mama pueden dividirse en casos esporádicos, relacionados posiblemente con la exposición hormonal, y casos hereditarios, asociados a antecedentes familiares o mutaciones en la línea germinal.⁸

Cáncer de mama hereditario

El carcinoma hereditario se ha estudiado intensamente con la esperanza de identificar mutaciones genéticas específicas y que de estas alteraciones se explicaran las causas de todos los cánceres de mama.

Se han descrito antecedentes familiares de cáncer de mama en un familiar de primer grado en el 13% de las mujeres afectadas. Sin embargo, sólo el 1% de las mujeres tienen múltiples familiares afectadas, un antecedente indicativo de una mutación de línea germinal altamente penetrante.

Alrededor del 25% de los cánceres familiares, (cerca del 3% de todos los cánceres de mama) pueden atribuirse a dos genes autosómicos dominantes de alta penetrancia: BRCA1 y BRCA2. La probabilidad de tener un cáncer de mama debido a una mutación en estos genes aumenta: si existen múltiples familiares de primer grado afectadas, si las personas resultan afectadas antes de la menopausia y/o tienen múltiples cánceres, si existe un caso de cáncer de mama masculino o si los familiares también desarrollan un cáncer de ovario. El riesgo general de por vida de las portadoras de desarrollar un cáncer de mama es del 60-85% y la edad media del diagnóstico es alrededor de 20 años antes. La penetrancia puede variar con el tipo de mutación existente. El BRCA1 mutado también aumenta notablemente el riesgo de desarrollar un carcinoma de ovario, que es de hasta

el 20-40%. El BRCA2 conlleva un riesgo menor de carcinoma de ovario, 10-20%, pero se asocia con más frecuencia al cáncer de mama masculino. Los portadores de BRCA1 y BRCA2 también son susceptibles de presentar otros cánceres, como colon, próstata, páncreas, estomago, melanoma, pero en menor grado.

Ambos actúan como supresores tumorales, ya que es una pérdida de la función lo que conlleva el riesgo de malignidad. Una función clave de ambos parece ser su papel en la protección del genoma frente al daño, al detener el ciclo celular y estimular la reparación del daño del ADN. BRCA1 interacciona con los receptores de estrógeno y participa en la inactividad del cromosoma X.

En comparación con los cánceres de mama esporádicos, los cánceres de mama asociados al BRCA1 suelen estar peor diferenciados, tienen un patrón de crecimiento sincicial con bordes de crecimiento expansivo, tienen una respuesta linfocítica y no expresan receptores hormonales ni sobreexpresan HER2/neu. En portadoras de BRCA1 se encuentra con mayor incidencia subtipos medulares y mucinosos, mientras que los carcinomas de mama asociados al BRCA2 no tienen un patrón morfológico particular. Los carcinomas esporádicos con un perfil de ARNm similar a los carcinomas de BRCA1 se han denominado carcinomas de "tipo basal", por la expresión de genes que son característicos de las células mioepiteliales o posibles células progenitoras de la mama. Lo que demuestra que existe un subgrupo de carcinomas esporádicos con similitudes biológicas con los carcinomas hereditarios. En los carcinomas hereditarios se hereda un alelo mutante del BRCA y el segundo alelo se inactiva por mutación somática.

La susceptibilidad genética por otros genes conocidos es mucho menos común y este grupo representa menos del 10% de los carcinomas de mama hereditarios. Sólo se han estudiado cinco que merece la pena citar. Las mutaciones del gen de la cinasa del punto de control del ci-

clo celular, CHEK2, pueden explicar el 5% de los casos familiares. El riesgo para el portador de una mutación puede ser tan bajo como del 20%. Las mujeres con síndrome de Li Fraumeni, por una mutación de la línea germinal del gen p53, tienen un riesgo 18 veces más alto de desarrollar un cáncer de mama antes de los 45 años de edad. También se producen mutaciones del gen p53 en el 19-57% de los carcinomas de mama esporádicos. El síndrome de Cowden, síndrome del hamartoma múltiple, por una mutación del gen PTEN, comporta un riesgo del 25-50% de padecer un cáncer de mama a lo largo de su vida, a las mujeres afectadas. Las mujeres con síndrome de Peutz Jeghers, causado por mutaciones truncantes del gen LKBI, tienen un mayor riesgo de cáncer de mama.

Todos los genes considerados juntos, aún dejarían sin explicación a, al menos, dos tercios del riesgo familiar. Un modelo poligénico en el que genes débilmente penetrantes actúen en combinación para crear un espectro de riesgo, podría explicar la mayoría de cánceres de mama familiares, además del riesgo en la población general. Este modelo sugiere que la mayoría de los cánceres de mama aparecen en una minoría de mujeres portadoras de las combinaciones de estos genes de susceptibilidad. La identificación de estos genes podría dividir mejor a las mujeres en grupos de bajo y alto riesgo, que ayudarían a centrar los esfuerzos en la prevención y detección precoz en este grupo de pacientes. Aún debe determinarse el número de estos genes, la naturaleza de las interacciones, la interacción con factores medioambientales y el posible papel de los alelos protectores. La aproximación genómica global, tecnología de *microarray*, podría desempeñar un papel importante en la identificación de este grupo potencialmente muy amplio de genes de susceptibilidad.

Muchos estudios han confirmado que algunos de los genes implicados en el cáncer de mama hereditario (BRCA1, p53), también son importantes en muchos cánceres esporádicos. Se

espera que la investigación continuada de la amplia variedad de mutaciones producidas naturalmente y las combinaciones de mutaciones aportarán claves importantes para la patogénesis del cáncer de mama.^{8,10-12,14,18,20,26}

Cáncer de mama esporádico

Los factores de riesgo principales de cáncer de mama esporádico están relacionados con la exposición hormonal: sexo, edad de menarca y menopausia, historia reproductora, lactancia materna y tratamiento hormonal de reemplazo. La mayoría de estos cánceres se producen en mujeres en posmenopausia y sobreexpresan receptores hormonales. El propio estrógeno desempeña, al menos, dos papeles importantes en el desarrollo del cáncer de mama. El metabolito de estrógeno pueden producir mutaciones o generar radicales libres que dañan el ADN. A través de sus acciones hormonales, el estrógeno dirige la proliferación de lesiones premalignas y de cánceres. Sin embargo, otros mecanismos pueden jugar indudablemente un papel, ya que un subgrupo importante de carcinomas de mama son RE negativos o se producen en mujeres sin un aumento a la exposición de estrógeno.^{8,12,14,18,20,21}

Mecanismos de la carcinogénesis

Las características morfológicas y biológicas de los carcinomas normalmente se establecen en la fase *in situ*, ya que en la mayoría de los casos la lesión *in situ* se parece mucho al carcinoma invasivo acompañante. Por ejemplo, los carcinomas lobulillares se asocian a un CLIS, los carcinomas bien diferenciados a un CDIS de bajo grado y los carcinomas de alto grado poco diferenciados a un CDIS de alto grado. Los carcinomas recidivantes generalmente tienen el aspecto del carcinoma original. Los carcinomas de mama en general no se desdiferencian o se hacen peor diferenciados con el tiempo.

Nuevas técnicas que analizan cambios en ADN, ARN y proteínas de los carcinomas, han proporcionado las primeras visiones de la diversidad biológica global de los carcinomas de mama invasivos. No ha sido una sorpresa que los carcinomas RE positivos y negativos se separen en grupos distintos. De docenas a centenares de genes pueden estar bajo control transcripcional de los RE y ello se refleja por un grupo de genes comunes que muestran un aumento de la transcripción en estos carcinomas. La expresión de estos genes en tumores RE positivos podría ser predicción de la conducta y respuesta tumoral a bloqueantes de estrógeno. Los carcinomas RE positivos sin este patrón tienen perfiles de expresión génica que se parecen más a los perfiles de los carcinomas RE negativos. Los carcinomas RE positivos también muestran un aumento de transcripción de los denominados genes de tipo luminal, que se consideran característicos de las células lumbinales normales y relacionados posiblemente con la mejor diferenciación general observada en estos carcinomas. Los tumores RE negativos se dividen en dos grandes grupos. Los carcinomas de tipo basal tienen datos indicativos de una diferenciación de células mioepiteliales, (queratina basal, P-cadherina y expresión de laminilla). Los carcinomas BRCA1 entran en este grupo. Un segundo grupo de RE negativos se caracteriza por la amplificación del HER2/neu. También se han identificado otros subgrupos. Se cree que algunos de los principales componentes de estos perfiles de expresión génica derivan de células estromales entremezcladas con las células cancerosas, apoyando nuevamente la importancia de las células no epiteliales en el comportamiento global del cáncer.

Hasta hace poco los cambios producidos en las células cancerosas se estudiaban uno a uno o en pequeños grupos, en reducidos grupos de tumores. Las nuevas tecnologías de micromatizadores, *microarray*, han permitido a los investigadores detectar y cuantificar simultáneamente la expresión de numerosos genes, potencialmente todos

los genes, en diferentes tumores. Una gran ventaja de los micromatizadores es la capacidad de analizar una multitud de cambios en células cancerosas; es decir, un retrato molecular, para descubrir patrones globales que no sería posible detectar con técnicas convencionales. Los estudios de micromatizadores han identificado subtipos de cáncer de mama reconocidos previamente por morfología (carcinomas lobulillares), por expresión de proteínas (carcinomas RE positivos, HER2/neu positivos) y por mutaciones de línea germinal (carcinoma BRCA1 y BRCA2). Además, se han identificado nuevos subtipos previamente mal definidos (carcinoma tipo basal).

Los niveles de ARNm no siempre se corresponden con los cambios en la expresión proteica. La cantidad celular de proteínas depende no sólo de la cantidad y la frecuencia de la transcripción, sino también de la degradación proteica y de la velocidad de transporte fuera de la célula. Por tanto, se necesitan más ensayos para determinar el contenido proteico real. La inmunohistoquímica (IHQ) utiliza anticuerpos para detectar proteínas en cortes titulares. Mientras que el tejido utilizado para obtener el perfil de ARNm puede incluir células tumorales y estromales, la IHQ tiene la ventaja de poder identificar el tipo celular que expresa la proteína y la localización celular específica de la proteína.

Carcinomas con RE positivos

Del 70% al 80% de los carcinomas de mama expresan RE y se piensa que derivan de células lumbinales RE intrínsecamente positivas. Los carcinomas ductales RE positivos (tipo no especial) normalmente están de bien a moderadamente diferenciados y con frecuencia muestran formación de túbulos. La mayoría de tipos especiales de cáncer de mama (lobulillar, tubular, mucinoso y papilar) también son RE positivos. En los datos de la matriz, el grupo de carcinomas ductales presentan, en general, una expresión normal o elevada del grupo de genes

relacionados con los RE y las queratinas luminares, y muestran niveles bajos de ARNm de los grupos de genes característicos de otros grupos tumorales (RE en el núcleo, E-cadherina en la membrana celular, HER2/neu y queratina basal indetectable). Con este tipo de ensayo podría identificarse qué cánceres expresan RE, pero no responden a tratamientos hormonales por la alteración de la vía de señalización, produciendo una expresión baja de otros genes regulados por los RE.

Los carcinomas lobulillares pueden identificarse por el patrón morfológico característico de infiltración como células únicas o grupos celulares poco cohesivos. Este aspecto se ha relacionado con la pérdida de la molécula de adhesión celular normal, E-cadherina, conservada en la mayoría de los carcinomas del grupo RE positivos. Por perfil de expresión, los carcinomas lobulillares se agrupan y están más estrechamente relacionados con los otros carcinomas RE positivos. La ausencia de E-cadherina puede observarse por disminución de ARNm y ausencia de la proteína por IHQ.

Carcinomas con RE negativos

Estos carcinomas pueden aparecer por pérdida de expresión de los RE o a partir de células RE normalmente negativas. El perfil de expresión identifica dos tipos principales de carcinomas RE negativos: carcinomas HER2/neu positivos y carcinomas de tipo basal.

Carcinomas HER2/neu positivos

Este grupo de carcinomas se identifica por sobreexpresión de la proteína HER2/neu. En la mayoría de los carcinomas, el mecanismo de sobreexpresión es la amplificación del gen que produce un aumento de transcripción en ARNm y traducción de proteínas. En los cánceres de mama se realiza rutinariamente análisis del gen y de la proteína HER2/neu con FISH o IHQ,

con el objeto de predecir las respuestas clínicas a anticuerpos dirigidos contra la proteína. Estos carcinomas tienden a estar mal diferenciados. Estos carcinomas no sobreexpresan los genes que son característicos de otros subtipos de cánceres en esta matriz (RE y queratinas basales), pero sí expresan E-cadherina.

Carcinomas de tipo basal

Este grupo de carcinomas se distingue por la expresión de queratinas que son más típicas de las células mioepiteliales o potenciales, células progenitoras de la mama aún no bien caracterizadas. Debido a que la célula mioepitelial se localiza en el área basal de los lobulillos y conductos, ya que se desconoce el origen de la célula específica, se los denominó de tipo basal. Además de la expresión de queratinas específicas, también expresan otros genes comunes con las células mioepiteliales (P-cadherina) y numerosos genes relacionados con la proliferación celular. Este grupo de carcinomas no expresa RE o genes relacionados con los RE o HER2/neu, como puede verse por los datos de la matriz y por IHQ.

Carcinomas tipo BRCA1

Los carcinomas tipo BRCA1 son similares a los de tipo basal, en cuanto a que están poco diferenciados, no expresan RE ni HER2/neu, y expresan queratinas de tipo basal. Sin embargo, muchas mujeres con carcinomas de tipo basal no tienen mutaciones de la línea germinal tipo BRCA1.

Entonces podemos concluir que el perfil de expresión de ARNm es una herramienta potente para estudiar los carcinomas de mama. Se están desarrollando matrices análogas para analizar perfiles de ADN y expresión proteica. Además que para identificar los tipos de tumores, las matrices de ARNm se han utilizado para predecir el pronóstico y la respuesta al tratamiento, exami-

nando las alteraciones tumorales después del tratamiento y clasificando los carcinomas hereditarios. Aunque puede no ser viable realizar perfiles de transcripción en cada caso clínico de cáncer de mama, estos estudios aportarán información que conducirá a mejores pruebas diagnósticas, de pronóstico y terapéuticas, aplicables a todas las pacientes.^{8,26,27}

MOLECULAR CLASSIFICATION OF BREAST TUMORS

Tumor phenotype

NORMAL-LIKE ER+/-, ERB2+, weak proliferation

LUMINAL A (57-66%) ER+, PR+, ERBB2-, weakproliferation, grade SBR 1, CK8/18+, Bcl2+.

LUMINAL B (10.7-12.4%) ER, grade SBR 2-3, CK8/18+, Bcl2 β +, ERBB2 (6%) ER-, ERBB2+, GRB7+, TP53 mutation.

BASAL-LIKE (9.3-14.5%) ER-, PR-, ERBB2-, high proliferation, grade SBR 3, CK5/6/17+, TP53 mutation, Bcl2+.

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LOS CARCINOMAS MAMARIOS DE ACUERDO CON LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

No invasivos (in situ)

- Ductal.
- Lobulillar.

Invasivos

- Ductal.
- Lobulillar.
- Tubular (bien diferenciado).
- Medular.
- Mucinoso.

- Secretor.
- Papilar.
- Adenoideo quístico.
- Metaplásico.
- Apocrino.

Otros

- Enfermedad de Paget del pezón.

CARCINOMA DE LA MAMA NO INFILTRANTE

Población neoplásica de células limitada a conductos y lobulillos por la membrana basal. En algunos casos pueden extenderse hacia la piel suprayacente sin atravesar la membrana basal (enfermedad de Paget). Sin embargo, los carcinomas in situ no invaden ganglios linfáticos ni los vasos sanguíneos ni pueden metastatizar.

CARCINOMA LOBULILLAR NO INFILTRANTE

También llamado carcinoma intralobulillar o carcinoma lobulillar in situ (CLIS).

El CLIS fue descrito por primera vez como entidad anatomopatológica independiente en 1941. Es difícil conocer la verdadera incidencia dado que el diagnóstico se basa, la mayoría de las veces, en un hallazgo puramente casual; se cree es del 1% al 5%. No es detectable por palpación, estudio macroscópico anatomopatológico, ni mamografía. Su incidencia se ha elevado en los últimos años como consecuencia del aumento del cribado con mamografía, lo que conlleva un mayor número de biopsias de anomalías de la mama, distintas del CLIS detectadas mamográficamente. Se da con más frecuencia en mujeres en premenopausia, con una media de edad entre 40 y 50 años. Se ha especulado que el estrógeno desempeña un papel importante en la patogenia porque se ha observado una regresión del CLIS en mujeres en posmenopausia, lo que podría explicar la disminu-

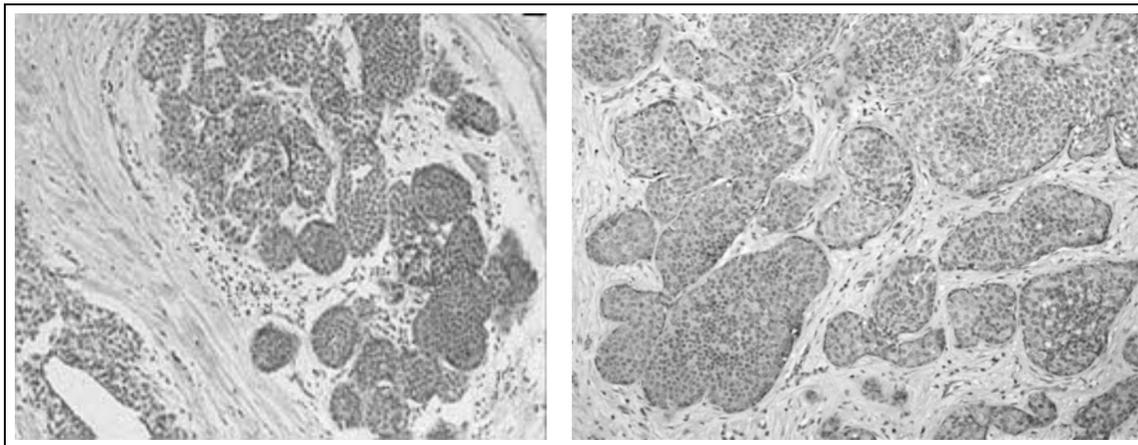


Figura 12. CLIS.

ción de su incidencia en mujeres de edad avanzada. La teoría según la cual es un marcador de riesgo elevado de carcinoma invasivo, viene avalada por el hecho de que la edad media en el momento del diagnóstico del CLIS precede a la del cáncer invasivo en 10 a 15 años. Cuando se establece el diagnóstico de CLIS, hay una probabilidad de 0% a 6% de que la paciente tenga una lesión invasiva sincrónica de la mama. Se calcula que el riesgo de desarrollar posteriormente una lesión invasiva es del 0,5% por año de seguimiento. Los cánceres invasivos que se observan en mujeres con CLIS son lobulillares en un 60% a 70%. Esto apoya la teoría de que el CLIS no se diferencia del carcinoma invasivo. El CLIS se considera más que una lesión premaligna, un marcador que identifica a las mujeres con alto riesgo de desarrollar un carcinoma de mama posterior. El CLIS es bilateral en el 20% a 40% de las mujeres con biopsias de las dos mamas, en comparación con el 10% a 20% de los casos de CDIS. El CLIS es frecuentemente multicéntrico.

Morfología

El CLIS se caracteriza por una proliferación intraepitelial de la unidad conducto lobulillar terminal. Aparentemente existe una asociación po-

sitiva entre estas lesiones y la presencia de calcificación local, pero estos depósitos raramente se encuentran en el interior de focos de CLIS. La definición de CLIS incluye la presencia de una unidad lobulillar con su conjunto de lobulillos o acinos ocupados, deformados y distendidos, por células con un patrón característico.

Las células anormales de la hiperplasia lobulillar atípica (HLA), el CLIS, y el carcinoma lobulillar invasivo son idénticas. Son células pequeñas de núcleos ovales o redondos con nucléolos pequeños que no se adhieren entre sí. A menudo los nucléolos son hiper cromáticos, el patrón de la cromatina es relativamente regular y en ningún caso atípico. El citoplasma por lo común es claro y con frecuencia presenta vacuolas claras que producen un cierto grado de desplazamiento nuclear. La evaluación de un área con aspecto de CLIS requiere la investigación de la presencia de espacios intercelulares, además de determinar el grado y la extensión de deformación y distensión de los espacios acinares afectados. Cuando más del 50% de los acinos de una unidad lobulillar cumplen los criterios diagnósticos completos, es posible establecer la presencia de un CLIS, independientemente de que el proceso afecte una sola o varias unidades lobulillares. El componente normal de un acino consiste en una distancia de cuatro células

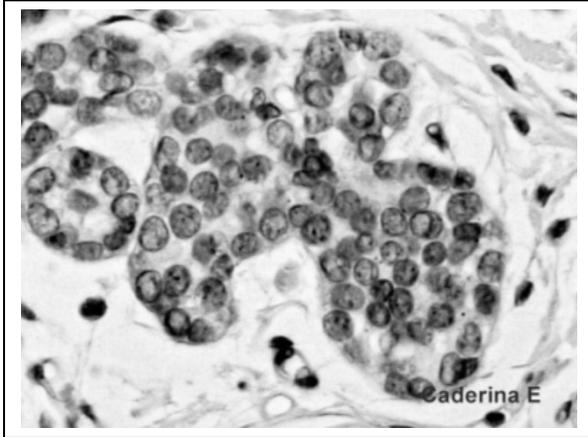


Figura 13. CLIS E-cadherina (-).

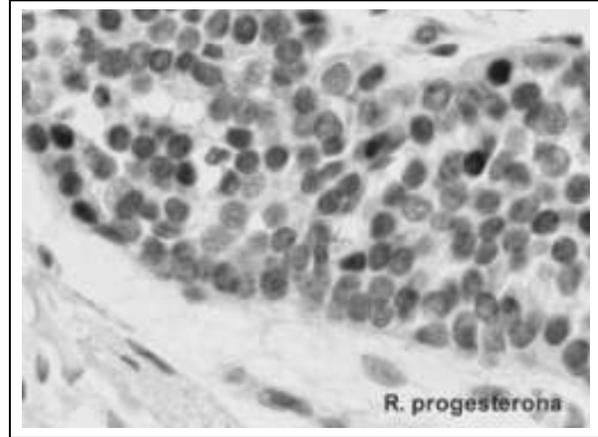


Figura 14. CLIS RP (+).

entre la membrana basal y la membrana basal opuesta. Para establecer la presencia de una distensión acinar, la distancia debe aumentar a cinco o seis células. Comúnmente se encuentran células en anillo de sello que contienen mucina. Raramente distorsiona la arquitectura subyacente y los acinos afectados siguen reconociéndose como lobulillos. Son células ligeramente mayores y más pálidas que las que revisten los acinos normales, tienen una morfología homogénea y no presentan cromatina prominente. No deben existir espacios intercelulares entre las células. La relación citoplasma-núcleo es normal con mitosis infrecuentes y sin necrosis. Las células proliferativas no penetran la membrana basal.

Inmunohistoquímica

El CLIS carece de la expresión de E-cadherina, la proteína transmembrana responsable de la adhesión de las células epiteliales, lo que se correlaciona con el aspecto histológico de células aisladas despegadas.

Casi siempre expresa receptores de estrógeno y progesterona y no se observa sobreexpresión de HER2/neu.

Diagnóstico diferencial

- **HLA:** no existe sustitución completa de la unidad lobulillar, presencia de aparentes espacios intercelulares, ausencia de distensión visible de los espacios afectados, combinación con otros tipos celulares.
- **Papilomatosis:** no se observa afectación de los acinos.
- **CDIS:** puede extenderse en forma retrógrada afectando a los acinos, pero tiene morfología celular anaplásica, pleomórfica.
- **Carcinoma lobulillar invasivo:** no está contenido dentro de la membrana basal.

Rasgos de CLIS

- Multifocal, multicentrico, bilateral.
- Menor frecuencia después de la menopausia.
- No palpable, incidental incluso en mamografía.
- Indica alto riesgo de carcinoma invasivo ulterior; riesgo relativo 8-11 veces el de la población general; riesgo absoluto 20% a 25% a 15 años del diagnóstico.

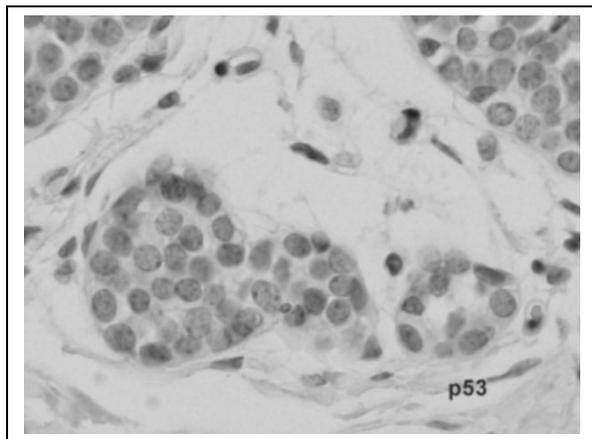


Figura 15. CLIS p53 nuclear (-).

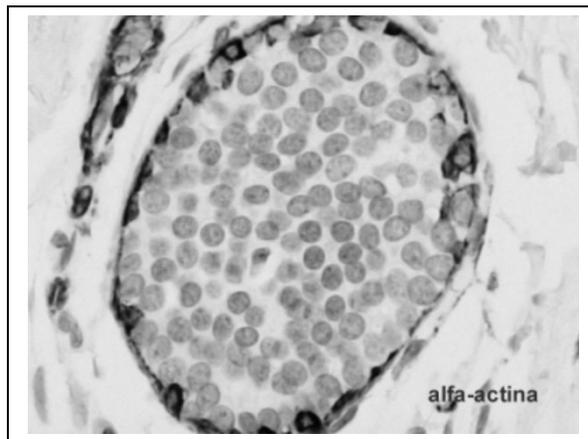


Figura 16. CLIS c. mioepitelial (+).

- Coexistencia con carcinomas infiltrativos de tipos especiales, con mayor frecuencia de tipo lobulillar y tubular (Figuras 12 a 16).^{2,5,8,10,11,24-26,28-31}

CARCINOMA DUCTAL NO INFILTRANTE

Población neoplásica de células epiteliales confinadas a los conductos mamarios. Son sinónimos, el carcinoma intraductal o carcinoma ductal in situ (CDIS). Abarca todos los casos de proliferación in situ de las células epiteliales mamarias salvo los asociados con patrones clasificables como CLIS. El CDIS a menudo presenta características histológicas superpuestas, a diferencia del CLIS que generalmente se desarrolla en su forma pura.

Desde la generalización del cribado con mamografía, la incidencia de CDIS ha aumentado el triple, comparado con las series antiguas donde permanecía indetectable hasta que era palpable. El número de casos ha aumentado del 5% en la era previa al cribado, hasta el 15-30% de los carcinomas en la época actual, en poblaciones bien estudiadas. Entre los cánceres detectados por mamografía casi el 50% son CDIS. En los Estados Unidos la incidencia es de 10-20 por cada 100.000 mujeres/año. La prevalencia del CDIS ha ido aumentando a medida que la

calidad y sensibilidad de la mamografía han mejorado, suponiendo entre el 20% y 45% de todas las neoplasias detectadas mediante cribado. La mediana de edad es de 45 a 65 años, similar a la informada en pacientes con carcinoma invasivo. Se ha observado en estudios la tendencia hacia una mediana de edad cada vez menor en pacientes con CDIS, detectados gracias a exploraciones de cribado. La frecuencia de antecedentes familiares de cáncer de mama en parientes de primer grado de las pacientes con CDIS no difiere de la informada en mujeres con cáncer de mama invasivo (10-35%).

El CDIS abarca un grupo de enfermedades estrechamente relacionadas. El advenimiento de la mamografía ha determinado dos modificaciones mayores en el terreno de estas lesiones detectadas en las pacientes y del material enviado a anatomía patológica: un gran incremento de los casos de CDIS y una mayor diferenciación del subtipo de lesiones, que se refiere tanto al patrón histológico como al tamaño de las lesiones. Los tamaños medios de las lesiones detectadas han disminuido desde un diámetro mayor de 3-4 cm hasta el de 1 cm aproximadamente. Por lo que Gump y col. sugirieron la división de dos tipos de CDIS, una lesión palpable y una lesión no palpable, detectadas mamográficamente o en forma incidental. Los patrones his-

Score	1	2	3
Tamaño del tumor [mm]	<15	16-40	>41
Márgenes [mm]	>10	1-9	<1
Clasificación	Bajo grado	Bajo grado	Alto grado
Patología	Sin necrosis	Con necrosis	Con o sin necrosis

Tabla I. Índice de Van Nuys.

tológicos del carcinoma no comedociano predominan actualmente con respecto a los del comedocarcinoma.

El CDIS se clasifica generalmente en cinco subtipos: comedociano, sólido, cribiforme, micropapilar y papilar, atendiendo a sus diferencias en el patrón arquitectónico y a las características de los núcleos celulares. Los subtipos cribiforme, comedo y papilar, son los más frecuentes, aunque en más del 50% de los casos coexisten dos o más patrones.

La identificación de los factores indicativos de biología agresiva ha provocado un cambio fundamental en la forma en que se clasifica el cáncer de mama no invasivo. El sistema antiguo de clasificación de descripción histológica ha sido abandonado a favor de un sistema que incorpora estos factores de pronóstico y estratifica las lesiones basándose en su probabilidad de recurrencia. Lagios y col. (1989) identificaron el grado de diferenciación elevado y la necrosis tipo comedo como factores de predicción de fallo local. Teniendo las pacientes con estas características poscirugía conservadora y radioterapia, una tasa de fallo local del 20% en comparación con el 5% en grado de diferenciación celular bajo y sin necrosis. Posteriormente, Silverstein y col. (1995) desarrollaron el sistema de clasificación de Van Nuys en el cual las pacientes con CDIS fueron asignadas a uno de tres grupos en función de la presencia o ausencia de grado de diferenciación elevado y necrosis tipo comedo. Hallando en los grupos 2 y 3 porcentajes de recidiva de entre el 10% y 25% respectivamente (Tabla I).

En contraste, no se identificó ningún subconjunto de pacientes en el ensayo del NSABP,

que no se beneficiara de la adición de radioterapia a la tumorectomía mamaria, para el tratamiento del CDIS.

La mastectomía por CDIS es curativa en más del 95% de los casos. La rara recidiva y/o muerte son debidas a un CDIS residual en conductos del tejido adiposo subcutáneo no extirpados durante la intervención o focos ocultos de invasión que no se detectaron al hacer el diagnóstico. La conservación de la mama es adecuada en mujeres con un CDIS, pero tienen un riesgo ligeramente superior de recidiva. Los principales factores de riesgo de recidiva son: el grado de diferenciación celular, tamaño tumoral y los márgenes de resección. Estos tres factores de riesgo se combinaron para crear un índice de pronóstico (IPVN) que puede utilizarse para evaluar respuestas a tratamiento conservador y necesidad de radioterapia. El CDIS con las puntuaciones más bajas raramente recidivaba y no pareciera que la radioterapia tenga un efecto adicional, mientras que el CDIS con las puntuaciones más altas recidivaba en más de la mitad de los casos, a pesar del tratamiento radiante posterior. En el grupo intermedio, aproximadamente el 20% de las mujeres tuvieron una recidiva, pero la radiación era efectiva en disminuir el riesgo. Lo que sugiere que es válida la utilización de las características anatomopatológicas para seleccionar a las mujeres que pueden tratarse de forma segura con conservación de la mama. El tamoxifeno también reduce el riesgo de recidiva local y a distancia, aunque el beneficio está limitado a las mujeres con un CDIS con RE positivos. Las muertes por cáncer de mama en mujeres con un CDIS tratado, incluso con conservación de la mama, son muy raras,

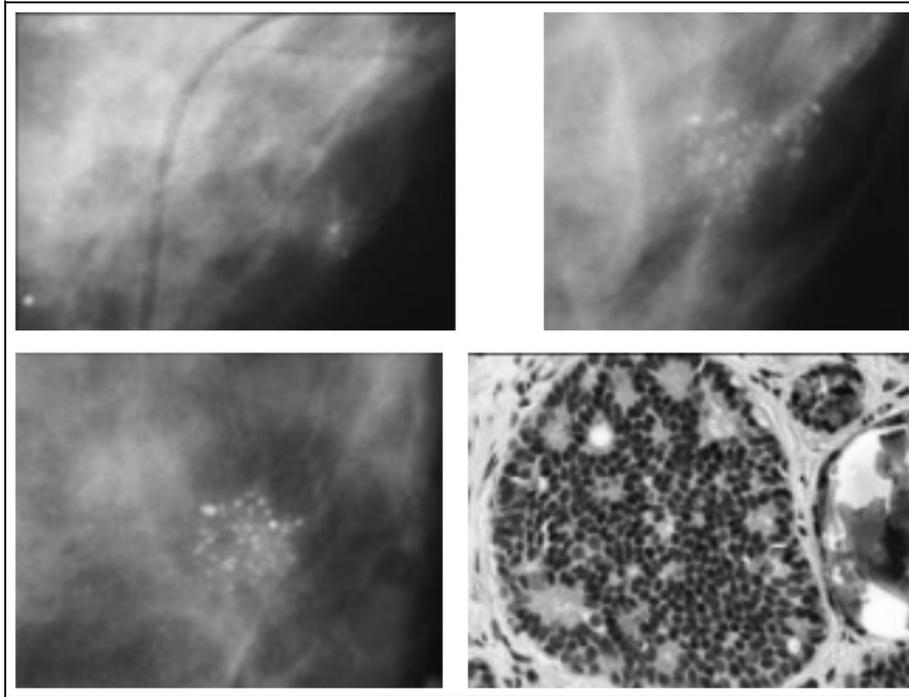


Figura 17. CDIS tipo sólido.

menores al 2%.

Por lo general, se considera CDIS multifocal cuando existen dos o más focos separados por 5 mm en el mismo cuadrante mamario. Sin embargo, algunos investigadores creen que la enfermedad multifocal es de hecho la extensión intraductal de un foco único de CDIS, demostrado por Holland y col. (1990) mediante subcortes cuidadosos en serie.

La multicentricidad se define como un foco diferente de CDIS fuera del cuadrante índice. La incidencia probablemente depende de la minuciosidad del estudio anatomopatológico y oscila entre el 20% y 40%. Debido a que los lóbulos mamarios no están limitados realmente por unas separaciones artificialmente impuestas en cuadrantes, la extensión contigua intraductal puede ser interpretada como multicentricidad en el curso de un estudio anatomopatológico superficial. Se ha cuestionado la relevancia de la multicentricidad, ya que el 96% de todos los fallos locales después del tratamiento del CDIS, se produ-

cen en el mismo cuadrante de la lesión índice, lo que supone más bien lesión residual no tratada que multicentricidad. La incidencia de CDIS en estudios de necropsias es más alta que en la población general, lo que indica que no todas las lesiones de CDIS llegan a ser clínicamente relevantes.

En países con cribado mamográfico, el 85% se diagnostican por hallazgos radiológicos, un 5% son hallazgos incidentales en biopsias y un 10% se asocia a clínica (nódulo palpable, secreción por pezón o enfermedad de Paget).

Las microcalcificaciones son la manifestación más frecuente del CDIS encontrado en mamografía. Aparece CDIS en el 80% de todos los carcinomas que se presentan con calcificaciones. Cualquier cambio respecto a mamografías previas se asocia a un tumor maligno en el 15-20% de los casos y lo más habitual es que indique enfermedad in situ.

Holland y col. describen dos clases de microcalcificaciones: calcificaciones de ramifica-

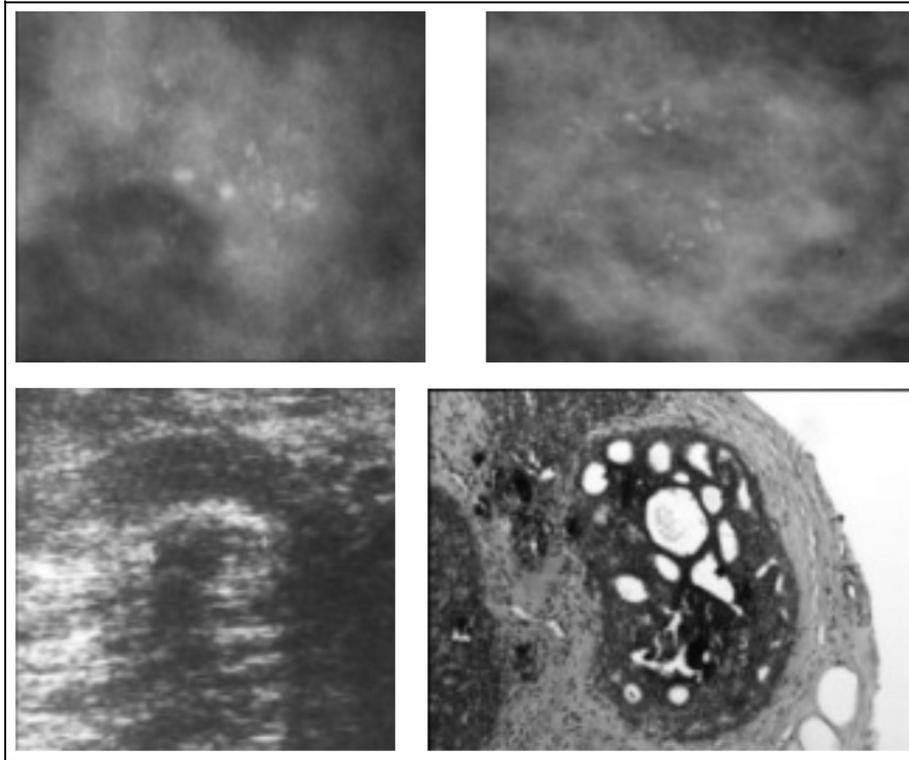


Figura 18. CDIS tipo comedo.

ción lineal asociadas a lesiones de tipo comedo con un alto grado de diferenciación celular y calcificaciones granulares finas asociadas a lesiones cribiformes o micropapilares con un grado de diferenciación más bajo y sin necrosis. Estos investigadores demostraron que los hallazgos en las mamografías subestiman la extensión patológica de la enfermedad, particularmente en los casos de tumores micropapilares.

Actualmente se consideran microcalcificaciones de sospecha intermedia BI-RADS 4:

- Microcalcificaciones heterogéneas.
- Microcalcificaciones amorfas: parcialmente redondas, de contornos mal definidos, escamosas, de aspecto indefinido, difíciles de clasificar morfológicamente.
- Microcalcificaciones algodonosas o *powdery*.
- Microcalcificaciones anguladas o *crush stone*.
- Microcalcificaciones granulares o pleomórficas: heterogéneas; irregulares en tamaño, forma y densidad; algunas con forma de guión, muy agrupadas; e innumerables, dan una imagen similar a los granos de sal.
- Microcalcificaciones puntiformes con proyección ductal.

Y de alta sospecha BI-RADS 5 (95% de cáncer de mama):

- Microcalcificaciones lineales: diminutas, muy irregulares, alargadas, con interrupciones, que algunos definen como "punto y raya", que suelen ramificarse y formar letras (V, L, etc.). Mientras más pequeñas sean las calcificaciones lineales, más irregulares y anguladas, más significativas son. Estas imágenes son características del carcinoma intraductal tipo comedociano. Por otro lado, este tipo de microcalcificaciones va asociado con alto

grado nuclear y su compromiso invasivo es mayor al de las microcalcificaciones de otras características (Figuras 17 a 19).

Morfología

Históricamente el CDIS se ha dividido en cinco subtipos arquitecturales: comedocarcinoma, sólido, cribiforme, papilar y micropapilar. Algunos casos tendrán un único patrón de crecimiento, pero la mayoría una mezcla de patrones.

Comedocarcinoma

Se caracteriza por la presencia de necrosis, considerable atipia citológica y pérdida de la cohesión entre las células neoplásicas. La necrosis no sólo está representada por el contenido de la luz y usualmente en íntima vinculación con microcalcificaciones, sino que en medio de la neoplasia, hay necrosis individual y autofagocitosis. Laminas sólidas de células pleomórficas con núcleos de alto grado y necrosis central. Las membranas de las células necróticas suelen calcificarse y se detectan como microcalcificaciones agrupadas o ramificadas y lineales en la mamografía. Son comunes la fibrosis concéntrica periductal y la inflamación crónica, y a veces las amplias lesiones se palpan como un área de nodularidad imprecisa.

La firmeza de esta lesión y la palpabilidad clínica a menudo asociada, es la consecuencia de la expansión de espacios preformados con células más densas y firmes que la grasa circundante. También existe con frecuencia una reacción fibrosa alrededor de los espacios afectados. Esto determina el desarrollo de una masa palpable, además de una lesión de densidad mamográfica. El corte macroscópico revela áreas puntiformes de 0,5 a 2,0 mm de diámetro de material pultáceo sobrelevado con respecto a la superficie de corte, lo que recuerda el aspecto de las lesiones comedo, de allí su nombre. Las le-

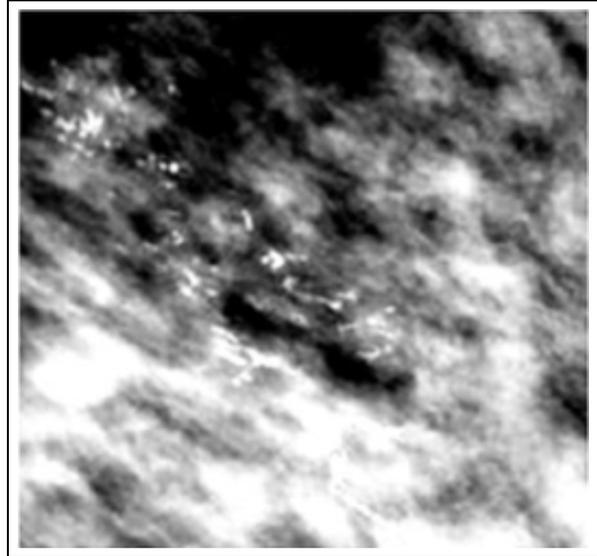


Figura 19. CDIS micropuntiforme.

siones consisten en restos necróticos centrales en los espacios afectados. El tamaño es ampliamente variable. Las células que rodean las zonas centrales de necrosis intraluminal no tienen un patrón particular, pero generalmente son grandes, están dispuestas en forma irregular y presentan núcleos muy atípicos. La atipia citológica consiste en un incremento del volumen celular. Los núcleos muestran considerable variación en su forma, tamaño y afinidad cromática. Su contorno es irregular y la cromatina es grumosa. Los nucléolos, únicos o múltiples, son prominentes y aparecen ubicados en la vecindad de la membrana nuclear.

Los conductos con comedocarcinoma pueden estar considerablemente aumentados de diámetro y su pared engrosada y fibrótica, rodeada por infiltrado linfocitario. Cuando hay cancerización lobulillar, es decir cuando las células de un CDIS que afecta el conducto terminal se extienden y sustituyen a las células del revestimiento alveolar del lobulillo, o en la enfermedad de Paget del pezón con tumor subyacente, el comedocarcinoma es la variedad que se encuentra con mayor frecuencia.

El tamaño per se se asocia positivamente

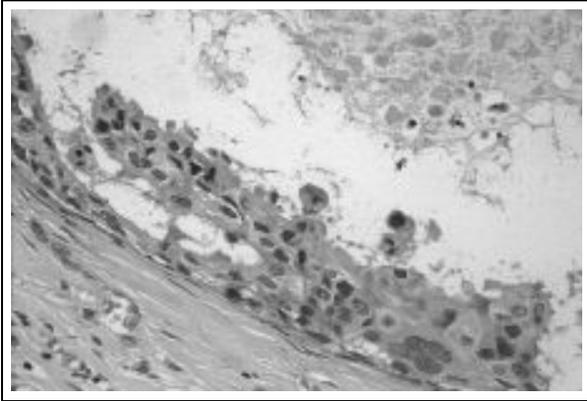


Figura 20. Comedocarcinoma.

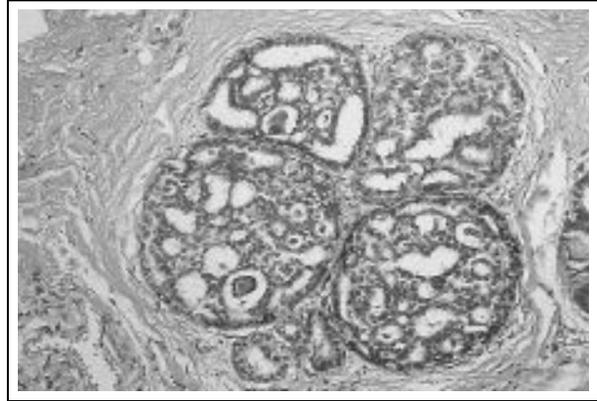


Figura 21. Cribriforme.

con focos de microinvasión. Tanto Lagios y col. como Carter y Smith, han documentado una mayor incidencia de microinvasión en casos que implicaban lesiones mayores a 2,5 cm de extensión máxima (figura 20).

No comedocarcinoma

Las categorías de lesión presentadas por Andersen y col. son: 1) microfocal, lesión en una o varias unidades lobulillares sin alteraciones notables del estroma circundante y con un diámetro mayor que no supere los 5 mm; 2) difuso, definido por el grupo de Copenhague como lesiones mayores de 5 mm; y 3) grupo formador de tumor, lesiones que miden por lo menos 5 mm, difiere del tipo difuso en la carencia de glándulas y conductos con distribución normal, por el contrario en estas lesiones las estructuras glandulares se encuentran más agrupadas y separadas solamente por un estroma fibrótico concluyente, a menudo inflamatorio. Este criterio representa un enfoque útil para la categorización de estas lesiones, pero no se cuenta con un sistema de clasificación universalmente aceptado, por lo que cada lesión deberá ser descripta de la manera más cuidadosa y completa posible. El tamaño es un elemento fundamental, debiéndose establecer una diferencia entre las lesiones macroscópicas y microscópicas. Los carcinomas

in situ no comedocianos incluyen principalmente los patrones cribriforme y micropapilar, en su forma pura o mixta, y en menor medida el patrón sólido. Los criterios diagnósticos para su reconocimiento son: en primer lugar, debe observarse una población uniforme de células de aspecto neoplásico que ocupen completamente por lo menos dos espacios limitados por membrana basal; en segundo lugar, deben encontrarse clara y uniformemente presentes las arca-das netamente definidas y los espacios secundarios en sacabocados delimitados por las células y ubicados entre ellas; en tercer lugar, la mayoría de los casos se asocian con núcleos hiper-cromáticos.

Cribriforme

Los espacios intraepiteliales están distribuidos uniformemente y tienen formas regulares en sacabocados. La proliferación celular suele ser monomórfica, exhibiendo una buena polarización. Las células se disponen a modo de una criba y las luces secundarias son redondas u ovoides, limitadas por células cilíndricas o cúbicas con núcleos basales. Hay escasa actividad mitótica. Cuando se distingue una luz principal, ésta usualmente se encuentra desprovista de células necróticas. En algunos casos de CDIS cribriforme el grado de diferenciación es interme-

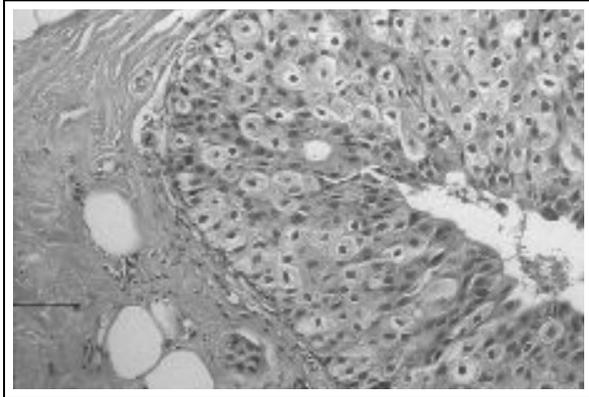


Figura 22. Sólido.

dio, pudiéndose observar material necrótico intraluminal. Ello no justifica el diagnóstico de comedocarcinoma. De cualquier forma las mitosis son escasas y no se aprecia ni necrosis unicelular ni autofagocitosis. Puede haber casos en los cuales se destaca una proliferación celular formando arcadas a manera de "puentes romanos" en cuyo caso la luz es más amplia. En contraste, hay otros en los cuales la proliferación llena la totalidad del conducto a modo de roseta (Figura 21).

Sólido

La proliferación de las células neoplásicas llena el conducto sin formación de luces secundarias, aunque comúnmente se presentan combinaciones con la variedad cribiforme y por tanto hay imágenes de transición. En general, se trata de proliferaciones celulares de bajo grado. No existen espacios secundarios entre las células o los espacios son apenas más grandes que una célula aislada. Las células limitantes tienden a orientarse radialmente alrededor del espacio en forma de roseta (Figura 22).

Papilar

Crece hacia los espacios y recubre los tallos fibrovasculares, careciendo típicamente de la ca-

pa de células mioepiteliales. En el carcinoma papilar in situ se cumplen los criterios de lesión arborescente con un eje conjuntivo vascular en la mayoría de casos, afectando a un solo conducto galactóforo de gran tamaño. El patrón de la proliferación epitelial es variable: incremento de la estratificación, disposición cribiforme, formación de rosetas o micropapilas. Aunque suelen encontrarse un buen número de mitosis, las células neoplásicas tienden a ser de configuración y tamaño uniformes. Esa monotonía puede prestarse a confusión con una lesión no maligna y por lo tanto es útil comprobar la ausencia de células mioepiteliales para dar soporte al diagnóstico de malignidad.

Cuando no se tiene suficiente experiencia y en los casos de dictamen dudoso, el diagnóstico de este tipo de lesiones se enriquece con el empleo de marcadores inmunohistoquímicos. Tanto la actina como la proteína S-100 (especialmente de una manera combinada) sirven para identificar con mayor propiedad las células mioepiteliales. Debe tenerse presente que la actina sola se expresa en las paredes de los vasos simulando inmunorreactividad en las células adyacentes, y se presta a interpretaciones equivocadas.

Es necesario considerar que el carcinoma papilar intraductal puede cursar con papilomatosis múltiple benigna o atípica. Quiere decir, que en lesiones múltiples deben valorarse individualmente cada una de las lesiones.

Micropapilar

Se identifica por profusiones bullosas sin un núcleo fibrovascular, formando con frecuencia patrones intraductales complejos. En la mayoría de los casos se trata de células bien diferenciadas que conservan la polaridad, hay escaso pleomorfismo y pocas mitosis. Debe sin embargo tenerse presente que puede haber lesiones con marcada atipia celular e inclusive desprendimiento de conglomerados que aparecen a la

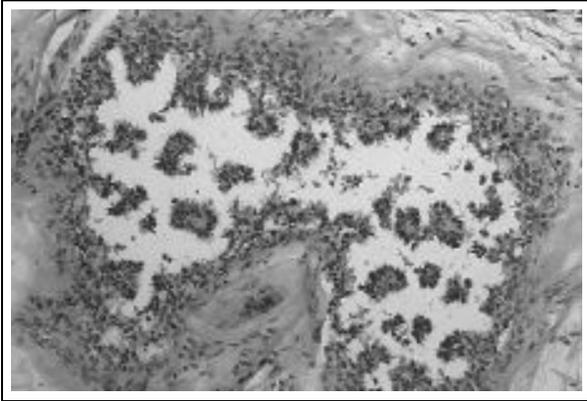


Figura 23. Micropapilar.

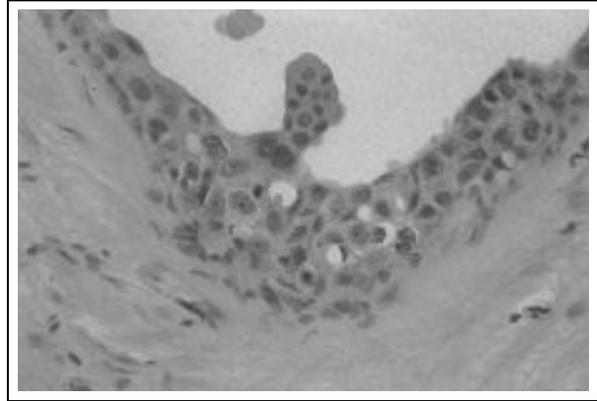


Figura 24. Apocrino.

deriva, libres en el interior de la luz ductal. Como estos casos se apartan de la variedad convencional, se conocen como variedad pseudo-micropapilar (Figura 23).

Variedades infrecuentes

Las variedades de CDIS apocrino de células claras, de células en anillo de sello y con diferenciación neuroendocrina, son excepcionales. Su diagnóstico se fundamenta en atributos citoplasmáticos: citoplasma granular y eosinófilo (variedad apocrina), citoplasma claro (variante de células claras), vacuolización citoplasmática con aplanamiento y rechazo nuclear hacia la periferia de la célula (variante de células en anillo de sello). La mayoría de estos casos excepcionales tienen un patrón cribiforme, sólido o papilar (Figura 24).

Recientemente Tsang y col. han recopilado una serie de 34 pacientes con la variedad de carcinoma ductal in situ endocrino. Consiste en una proliferación intraductal predominantemente sólida y de bajo grado, y las células neoplásicas expresan marcadores neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina y enolasa neuronal específica en combinaciones variables).

Esta terminología diagnóstica para calificar a las diversas modalidades de CDIS, ha sido utilizada durante muchos años por la mayoría de

los patólogos. Recientemente se han propuesto nuevas clasificaciones.

La de Holland y col. se fundamenta primariamente en la diferenciación citonuclear y secundariamente en la diferenciación arquitectural (polarización celular). Se distinguen tres categorías: bien diferenciado, moderadamente diferenciado y pobremente diferenciado (Tabla II).

El CDIS poco diferenciado está compuesto por células pleomórficas con núcleos irregularmente espaciados, abundante cromatina en grumos, nucléolos prominentes y numerosas mitosis. La diferenciación arquitectural es mínima o ausente y los patrones de crecimiento son sólidos, comedo, pseudocribiforme y micropapilar (sin polarización celular). Suele haber necrosis y cuando hay microcalcificaciones, éstas son amorfas.

El CDIS bien diferenciado está formado por una población celular monomórfica, con núcleos regularmente espaciados, con cromatina finamente dispersa, nucléolos poco evidentes y escasas mitosis. Las células muestran polarización pronunciada con orientación de sus extremos apicales hacia la luz, usualmente resultando en patrón cribiforme, micropapilar y *clinging*. La necrosis es infrecuente y cuando hay microcalcificaciones suelen ser de tipo psamomatoso.

La categoría con diferenciación intermedia muestra cambios que no cumplen los criterios

	BIEN DIFERENCIADO	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	POBREMENTE DIFERENCIADO
Hallazgos histológicos principales			
Núcleo	Monomorfismo	Pleomorfismo +	Pleomorfismo +++
Cromatina	Uniforme y fina	Fina o grosera	Grosera
Nucléolo	Insignificante	Evidente	Prominente
Mitosis	Raras	Presente ocasionalmente	Habituales
Hallazgos histológicos secundarios			
Diferenciación arquitectural (polaridad celular)	Marcada	Presente (es el principal punto de diferencia con PD)	Ausente o mínima
Hallazgos asociados			
Necrosis central	Ausente o mínima (la presencia de necrosis no excluye esta categoría)	Variable	Habitualmente presente y prominente
Necrosis celular individual y autofagocitosis	Ausente	Variable	Habitualmente presente
Patrón de crecimiento	Cribiforme / micropapilar / <i>clinging</i> / raramente sólido	Cualquier patrón	Sólido / <i>clinging</i> / pseudomicropapilar / pseudocribiforme
Calcificaciones	Laminadas / psamomatosas / raramente amorfas	Amorfas o laminadas	Amorfas
Carcinoma asociado	Grado I	Grado II	Grado II o III
La coexistencia de varios patrones en distintas áreas es poco frecuente, aunque posible. Suele ser BD-MD o MD-PD. La asociación BD-PD es infrecuente. En estos casos se diagnostica el peor diferenciado, aunque no sea mayoritario. Tipos especiales de CID no incluidos en la clasificación: endocrino, apocrino, mucinoso, células en anillo de sello e hipersecretor.			

Tabla II. Clasificación del carcinoma intraductal (Holland y col., 1994).

previamente expuestos. La necrosis y las microcalcificaciones pueden ocurrir y estas últimas pueden ser amorfas o psamomatosas.

Este enfoque se superpone en términos generales con la gradación propuesta y utilizada por Tavassoli, quien califica las tres categorías como alto grado, grado moderado y bajo grado, en equivalencia a los tumores poco diferenciados, medianamente diferenciados y bien diferenciados, respectivamente.

Diagnóstico diferencial

HIPERPLASIA DUCTAL ATÍPICA

En la hiperplasia intraductal atípica se observan cambios citológicos y arquitecturales que la distinguen de la hiperplasia intraductal convencional. Las células que proliferan tienen tendencia a ser más uniformes o redondeadas. Hay ligero incremento de la relación nucleocitoplas-

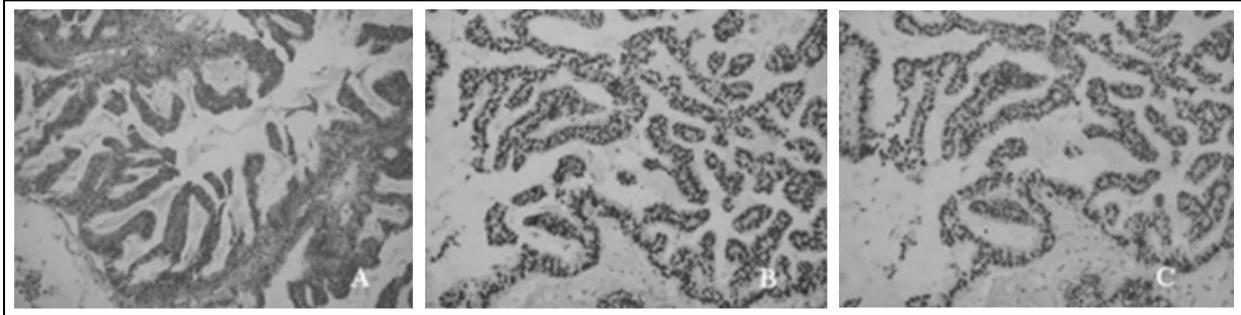


Figura 25. CDIS Micropapilar, RE+ y RP+.

ática y los núcleos son redondeados. Con frecuencia se aprecian núcleos equidistantes dispuestos en rosetas. La arquitectura puede ser similar a lo descrito previamente en hiperplasia sin atipia o tener un patrón cribiforme, o papilar de extensión variable. Cuando se da el caso de que los cambios corresponden a los de un CDIS, continuará aplicándose el término de hiperplasia intraductal atípica cuando el diámetro de un corte transversal del conducto (o la suma de varios conductos menores) no exceda 2 mm. Este límite arbitrario es utilizado por varios autores después de haber concluido que en lesiones tan pequeñas no hay certeza para un dictamen concluyente de CDIS.

CLIS

En las modalidades de CDIS con crecimiento sólido que se confunden con CLIS, la presencia de pequeñas luces secundarias, el mayor tamaño celular, la disposición en roseta de los núcleos con cierto grado de anisocariosis y la buena demarcación de los contornos celulares, favorecen el origen ductal. A favor del origen lobulillar se destaca el tamaño más pequeño de las células, la proliferación oclusiva con patrón sólido y la existencia de luces o glóbulos de secreción intracitoplasmática. Es necesario advertir que esta distinción no es siempre fácil y en la práctica el dictamen depende de cada observador.

CARCINOMA MICROINFILTRANTE

Esta disyuntiva es particularmente significativa en los comedocarcinomas. La microinfiltración implica disrupción de la membrana basal y crecimiento de las células neoplásicas en el estroma mamario adyacente. Se considera como microinfiltrante cuando la profundidad de penetración es inferior a 0,1 cm. Debe distinguirse de la imagen que se obtiene cuando se examinan cortes tangenciales en el inicio de ramificaciones del árbol ductal. La cancerización lobulillar puede inducir en ocasiones a un falso diagnóstico de infiltración. En la práctica la utilización de coloraciones especiales, histoquímicas (PAS, reticulina) o inmunohistoquímicas (colágeno tipo IV, laminina) para detectar con mayor precisión la discontinuidad de la membrana basal, no ha demostrado ser de utilidad.

Inmunohistoquímica

El CDIS expresa E-cadherina positiva, generalmente son RE y RP positivos y suele haber sobreexpresión de HER2/neu (Figuras 25 y 26).

Informe anatomopatológico

El informe anatomopatológico de las biopsias quirúrgicas con carcinoma ductal in situ debe incluir los siguientes parámetros morfológicos:

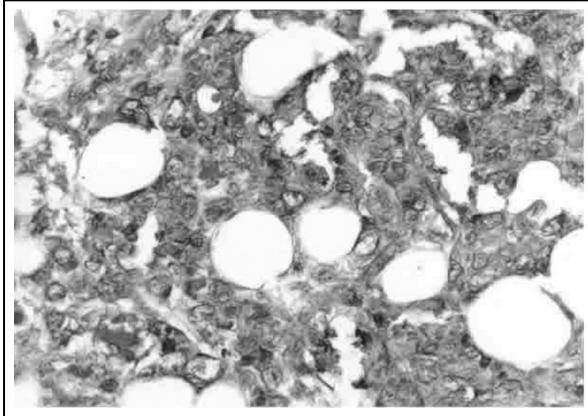


Figura 26. CDIS RE+.

- a) **Grado:** actualmente los carcinomas ductales in situ se categorizan en grado bajo, intermedio y alto, en base a criterios mayores, como el grado nuclear (1, 2 o 3) y la presencia o no de necrosis. Como característica asociada es conveniente mencionar el patrón histoarquitectural (sólido, cribiforme, papilar, micropapilar y tipo comedociano o cualquier otra variante de tipo especial), debido a que hay patrones arquitecturales cuyo diagnóstico puede tener implicancias terapéuticas (por ejemplo: la extensión del micropapilar).
- b) **Márgenes:** consignar la distancia del foco más cercano de carcinoma ductal in situ al margen quirúrgico, expresada en milímetros o centímetros. Esta información, considerada en correlación con los datos imaginológicos y quirúrgicos, define conducta. En caso de que el margen estuviera comprometido, mencionar si lo está en forma focal o difusa.
- c) **Microcalcificaciones:** confirmar la presencia de las mismas, con correlación a los datos de la mamografía y su asociación o no con la neoplasia intraductal.
- d) **Tamaño:** medir la extensión de la lesión dentro de la pieza quirúrgica.

- e) **Distribución:** informar si existe discontinuidad de la lesión, multifocalidad y/o multicentricidad.

Si bien no existe un consenso al respecto, una lesión discontinua es aquella en la cual la proliferación atípica intraductal no se extiende en forma continua por los conductos comprometidos por la misma.

Una lesión multifocal es aquella que se dispone en focos separados por tejido libre de la misma, sin especificaciones con respecto a la distancia entre estos focos.

Una lesión multicéntrica es aquella que se dispone en focos separados por 4 a 5 cm o más, de tejido libre de la misma.

En las muestras correspondientes a punción biopsia percutánea se informa el grado, el patrón histoarquitectural, la presencia o ausencia de microcalcificaciones y el tamaño de la lesión, si éste fuera mensurable.

Se debe realizar la determinación de receptores hormonales (estrógeno y progesterona) por método de inmunohistoquímica; la misma se puede realizar tanto en material de biopsia quirúrgica como en material de biopsia de tipo *core*. Por el momento no está indicada la determinación del HER2 ni de ningún otro marcador biológico en el CDIS.

Rol de la cirugía axilar

Por definición un CDIS no traspasa la membrana basal, por lo que no debe tener compromiso axilar. Es así que el vaciamiento ganglionar axilar no está indicado. Sin embargo, en ciertos casos se sugiere realizar la investigación axilar, siendo recomendada la biopsia de ganglio centinela (Tabla III y Figura 27):

- Cuando se realiza mastectomía.
- Áreas mamográficas mayores de 3 cm. Sospecha de microinvasión.

CLIS	CDIS
Multifocal / multicéntrico. Con frecuencia bilateral.	Foco único. En caso de focos múltiples, limitados a un cuadrante. Raramente multicéntrico.
Asociación con carcinoma infiltrante (RR 5-10) Ipsilateral y contralateral	Asociación con carcinoma infiltrante (RR <10). Ipsilateral.
Pérdida de cohesión celular, vacuolas intracitoplasmáticas, afectación pagetoide de conductos.	Cohesión celular, microacinos.
E-Cadherina negativa.	Expresión de E-cadherina.
Mutaciones en p53 o c-erbB2 excepcionales.	Mutaciones en p53/c o erbB2 frecuentes.

Tabla III

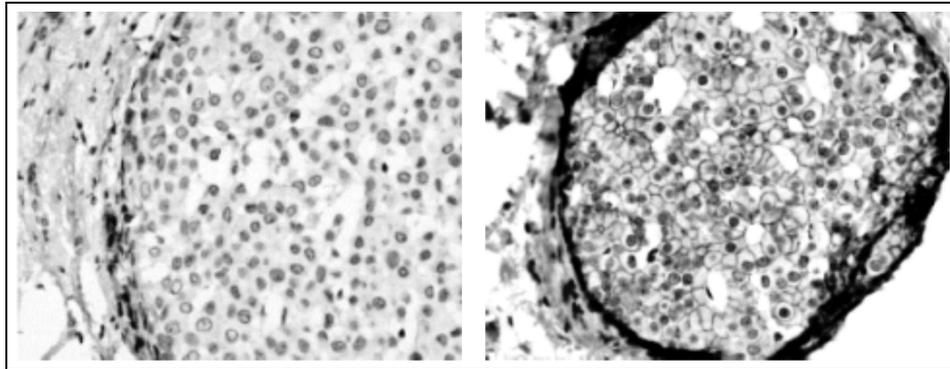


Figura 27. Diagnóstico histológico: carcinoma lobulillar in situ e infiltrante. IHQ: carcinoma mixto. Expresión de EC en dos áreas de CLIS y CDIS.

- Tumores palpables.

MICROINVASIÓN

Extensión de las células neoplásicas fuera de la membrana basal y en los tejidos próximos, con focos no superiores a 0,1 cm de diámetro mayor. Si son varios focos se toma el tamaño del mayor, no se suman.

Se interpretará como no invasivo si existiese duda diagnóstica.

Los carcinomas microinvasivos son raros, ocurren con frecuencia en asociación con CDIS, neoplasia ductal intraepitelial grado 2-3 (DIN 2-3), carcinoma papilar intraductal y neoplasia lobular intraepitelial (LIN).

Normalmente, son de diagnóstico por alte-

raciones mamográficas o de forma incidental.

Dentro de los criterios histopatológicos, los puntos de acuerdo incluyen: las áreas de microinvasión que están compuestas por grupos irregulares o células tumorales aisladas por debajo de una célula mioepitelial o de la membrana basal; se asocia a CDIS/DIN 1-3, LIN y CDIS papilar; existe más frecuentemente microinvasión cuando se evidencia importante infiltrado linfocitario perilobular o periductal, o una reacción desmoplásica del estroma periductal, asociado frecuentemente a los casos de CDIS/DIN 3 tipo comedo.

Definiciones más precisas aceptan un ilimitado número de focos claramente separados de infiltración estromal, ninguno que exceda 1 mm de diámetro; uno o dos focos que no excedan

CDIS con microinvasión Definición UK NHSBSP	CDIS: criterios cualitativos de microinvasión
<ul style="list-style-type: none"> • Uno o más focos de carcinoma invasivo menores de 0,1 cm. • Situación en el estroma interlobulillar no especializado. • Completa ausencia de MB y de células mioepiteliales. • Confirmación en cortes más profundos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Extensión más allá de los confines de la UTDL. • Discontinuidad epitelial / estromal. • Desarrollo de un estroma desmoplásico. • Disposición de la infiltración incompatible con la arquitectura de la UTDL.
Ellis IO, et al. <i>Histopathology</i> 1999; 35: 468-472.	Lagios MD. <i>Semin Oncol</i> 1996; 23: 6-11.

Tabla IV

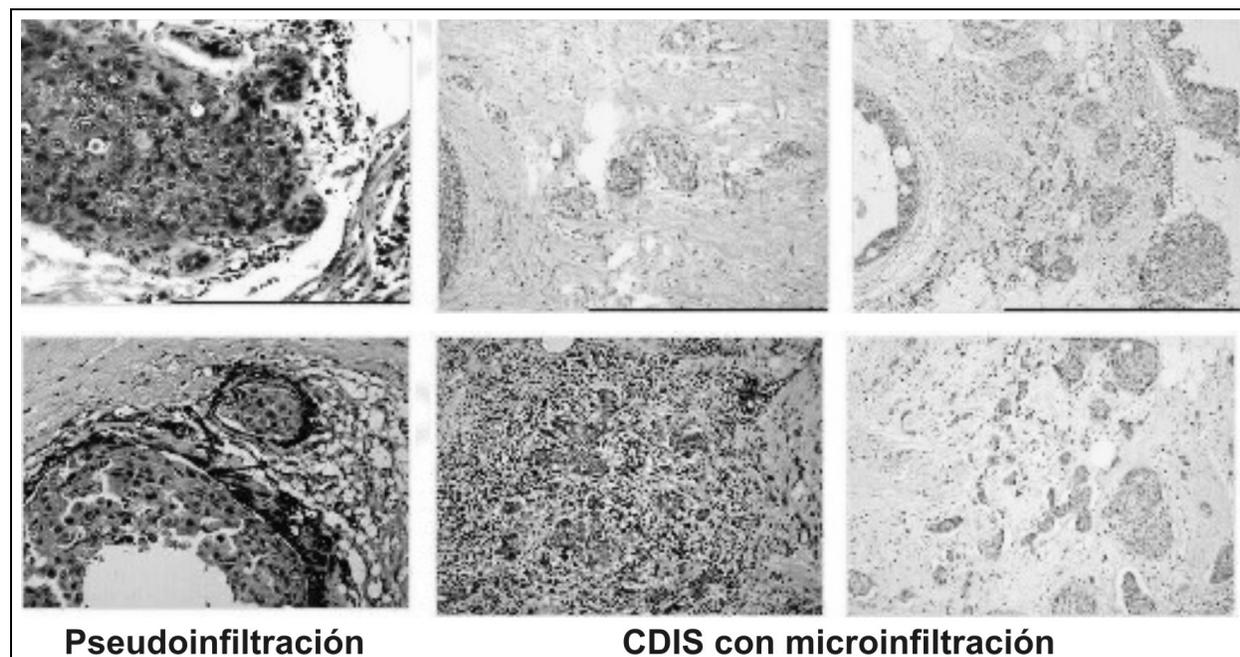


Figura 28

1 mm de diámetro; un único foco que no exceda los 2 mm de diámetro o tres focos que no excedan 1 mm de diámetro.

Se utiliza inmunohistoquímica para ayuda en el diagnóstico, actina de músculo liso, cd10, p63, citokeratina 14, etc.

La entidad más importante en el diagnóstico diferencial son los artefactos por manipulación del tejido. Nuevos cortes e inmunohistoquímica ayudan en el diagnóstico de microinvasión del estroma (doble tinción con citokeratina y actina de músculo liso).

Es recomendable la exploración del ganglio

centinela si existiera diagnóstico histopatológico de microinvasión y en lesiones de alto grado. Recientes estudios han hallado metástasis ganglionares en el 7-10% de las pacientes con CDIS y microinvasión.

Las metástasis están frecuentemente confinadas al ganglio centinela y muchas corresponden a micrometástasis. Para aquellos ganglios linfáticos positivos con micrometástasis, no es mandatorio el vaciamiento axilar.

Dado que no existe una definición universalmente aceptada de microinvasión, el informe histopatológico debe reportar datos sobre el ta-

maño del foco mayor de invasión, número de focos y técnica utilizada para arribar al diagnóstico (Tabla IV y Figura 28).^{45,46}

CARCINOMA INFILTRANTE

Histopatología, factores de pronóstico y predicción en cáncer infiltrante

Los factores de pronóstico son cualquier característica del tumor o la paciente que pueden usarse para predecir la historia natural de la neoplasia y por ende, el período libre de enfermedad, recidiva y sobrevida de las pacientes. Los factores de predicción indican la respuesta a una terapia en especial.

Según el consenso del Colegio Americano de Patólogos (CAP) de 1999, se divide a los factores de pronóstico en tres categorías: la categoría 1 incluye aquellos factores que proveen de bastante información en el manejo de la paciente y que deben ser usados de manera rutinaria; la categoría 2 son factores biológicos y clínicos que han sido bastante estudiados, pero que aún necesitan de información estadística más sólida para ser validados y pueden ser opcionales; la categoría 3 son todos aquellos factores que no han sido totalmente estudiados y deben incluirse sólo en caso de protocolos.

El carcinoma de la mama es una enfermedad heterogénea, el 40% al 50% de las pacientes mueren por la enfermedad. El proyecto de vida podría mejorar con terapia adyuvante, dicha terapia de manera ideal debería restringirse a pacientes con factores de riesgo para recurrencia o muerte de la enfermedad.

Actualmente el mejor indicador de pronóstico en pacientes con carcinoma de mama en estadios tempranos, es la presencia o ausencia de tumor metastásico en ganglios linfáticos axilares. El tamaño tumoral se ha asociado con sobrevida y es un factor independiente del estado de los ganglios; ambos son los parámetros que señalan a grupos para tratamiento adyuvante, pero no

precisan qué pacientes presentarán recurrencia; es por este motivo la importancia e interés en la búsqueda de características biológicas del tumor que identifiquen a dichos grupos. Los aspectos de comportamiento de un tumor se han dividido en factores de pronóstico, que son de aspecto clínico, patológico y biológico, relacionados con la probabilidad de enfermedad recurrente o sobrevida; reflejan la habilidad del tumor primario de proliferar, invadir y/o diseminarse. Factores de predicción, son también aspectos clínicos, patológicos y biológicos, que se utilizan para estimar la probabilidad de una respuesta a un tipo particular de terapia adyuvante.

Hasta la fecha, desafortunadamente no contamos con factores biológicos de pronóstico y/o de predicción, que identifiquen con precisión quiénes morirán o responderán a la terapia. La literatura reporta más de cien factores de pronóstico; se publican guías para clasificar, evaluar y usar nuevos factores de pronóstico y predicción. Existe acuerdo en que para que un factor sea útil debe estar validado técnicamente, ser sensible, específico y reproducible, que permita una interpretación uniforme de un laboratorio a otro y que clínicamente identifique grupos de pacientes con riesgos diferentes para recurrencia, sobrevida o respuesta a tratamiento, siendo independiente de otros factores, así también idealmente los resultados se deberán verificar con múltiples estudios aleatorizados, en los que se haya utilizado la misma tecnología y metodología.^{9,45}

Factores de pronóstico en cáncer de mama, CAP 1999

CATEGORÍA 1

- Tamaño del tumor.
- Estado ganglionar.
- Micrometástasis.
- Ganglio centinela,
- Grado histológico.
- Tipo histológico.

- Número de mitosis.
- Estado de receptores hormonales.

CATEGORÍA 2

- HER2/neu.
- p53.
- Permeación vascular o linfática.
- Marcadores de proliferación celular (Ki-67, MIB-1).
- Análisis de ADN (fracción de fase).

CATEGORÍA 3

- Análisis de ploidía de ADN.
- Angiogénesis.
- Factor de crecimiento epidérmico.
- Factor de crecimiento transformante.
- Alfa.
- bcl-2.
- pS2.
- Cathepsina D.

Tamaño del tumor

El tamaño del tumor es un factor de pronóstico importante ya que tiene una asociación directa con la sobrevida y el estado ganglionar en la paciente.

El carcinoma mínimo de glándula mamaria se ha definido como aquel carcinoma ductal in situ, lobulillar in situ o carcinoma invasivo que mide menos de 0,5 cm de diámetro. Se ha reportado en algunos trabajos que el 28% de estos carcinomas tienen metástasis ganglionares. Sin embargo, Silverstein y col. reportaron una incidencia de metástasis ganglionares de sólo 3% a 5% y observaron que cuando el tamaño del tumor aumentaba de 0,6 a 1,0 cm también la incidencia de metástasis ganglionares aumentaba hasta el 16%. Rosen y col. encontraron sobrevida libre de enfermedad de 91% a los 10 años y 87% a los 20 años, para pacientes con carcinoma ductal o lobulillar infiltrante con tamaño del tumor menor o igual a 1 cm; por otro lado, aquellas pacientes con tumores mayores de

1 cm tuvieron un período de sobrevida libre de enfermedad de 73% y 68% a los 10 y 20 años, respectivamente.

Es importante reportar el tamaño del tumor de la forma más exacta posible, por lo que se pueden seguir las siguientes recomendaciones:

- El tumor se debe medir cuando menos en dos dimensiones y el diámetro mayor es el que se toma como referencia para la estadificación.
- El tamaño macroscópico debe correlacionarse con el tamaño microscópico. En tumores con amplio componente in situ, sólo se tomará como tamaño el componente invasivo, el cual se debe medir durante el examen microscópico.
- Cuando se encuentran dos o más tumores, éstos se deben reportar por separado y cada uno con su medida.

Estado ganglionar

En el presente, el mejor indicador de pronóstico en pacientes con cáncer temprano de glándula mamaria, es la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares. El 20% a 30% de las pacientes con ganglios negativos presentan recurrencia dentro de los primeros 10 años, mientras que recurren el 70% de las pacientes con ganglios axilares positivos. El número de ganglios afectados también es importante, aquellas pacientes con 4 ganglios o más afectados tienen un peor pronóstico.

La disección de la axila se puede hacer de la manera convencional. El método de aclaramiento con técnicas especiales aumenta el número de ganglios detectados en un 30% a 40%; sin embargo, no se ha observado cambio al momento de estadificar con los métodos habituales de disección de ganglios. Actualmente, se considera que una disección de axila es adecuada cuando incluye 15 a 20 ganglios.

El reporte de patología debe incluir la cantidad total de ganglios, especificando el número

de afectados por metástasis, el estado de su cápsula y la presencia de neoplasia en el tejido adiposo periférico. También se debe mencionar la presencia de conglomerados metastásicos. La micrometástasis es aquella que mide o es igual a 2 mm de diámetro en el ganglio linfático. En 9% a 13% de las pacientes con ganglios negativos, se pueden encontrar pequeños focos microscópicos metastásicos en múltiples rebajes teñidos con hematoxilina-eosina y el porcentaje aumenta hasta en un 15% a 20% cuando se utiliza inmunohistoquímica para detectar células neoplásicas metastásicas en los ganglios. El significado de las micrometástasis por inmunohistoquímica aún no ha sido definido.

Grado histológico

El grado histológico es un factor de pronóstico importante, ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de glándula mamaria.

El método de graduación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema modificado de Scarff-Bloom-Richardson que consta de los siguientes parámetros a considerar:

- a) **Formación de túbulos:** cuando el 75% o más del tumor presenta túbulos se le asigna un punto, entre el 10% y 75% del tumor con formación de túbulos se le asignan dos puntos, y el tumor con menos del 10% con formación de túbulos se le asignan tres puntos.
- b) **Grado nuclear:** cuando el núcleo de las células neoplásicas es relativamente pequeño, uniforme en tamaño y patrón de cromatina, con escasa variación con respecto a un núcleo normal se le asigna un punto (grado nuclear 1). Al núcleo mayor que uno normal, con cromatina vesicular, nucléolo aparente, variaciones importantes en tamaño y patrón de cromatina, se le asignan dos puntos (grado nuclear 2). Al núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de la cromatina, con dos o más nucléolos apa-

rentes, se le asignan tres puntos (grado nuclear 3).

- c) **Número de mitosis:** sólo se deben contar las figuras mitóticas en metafase, telofase, anafase, y no células hipercromáticas o apoptóticas, siempre tomando las áreas más celulares y de mayor actividad mitótica.

Los puntos son asignados de acuerdo al área del campo de gran aumento utilizado para cada microscopio y siempre contando el número de mitosis por 10 campos de gran aumento. Por ejemplo, para el área de 0,274 mm² se asigna un punto para 0 a 9 mitosis por 10 campos de gran aumento, dos puntos para 10 a 19 mitosis por 10 campos de gran aumento y tres puntos para 20 mitosis o más por 10 campos de gran aumento. El área del campo de gran aumento se debe determinar para cada microscopio.

En base a lo anterior, la calificación menor es de tres y la mayor de nueve.

Los tumores con calificación de 3 hasta 5 son bien diferenciados (grupo 1), aquellos con calificación de 6 y 7 son moderadamente diferenciados (grupo 2), y los que obtienen calificación 8 y 9 son poco diferenciados (grupo 3). El alto grado histológico se ha relacionado con mayor frecuencia de metástasis a ganglios axilares, recurrencias tumorales, muerte por enfermedad metastásica, menor intervalo libre de enfermedad y sobrevida global más corta (Figuras 29 a 31).

Permeación linfática

Los émbolos tumorales dentro de los vasos linfáticos predicen recurrencia local y sobrevida global más corta. Los émbolos tumorales linfáticos se encuentran en 10% a 15% de las pacientes con ganglios negativos; algunos estudios han demostrado pronóstico desfavorable en estas pacientes, especialmente en aquellas clasificadas como T1N0M0. Los espacios linfáticos deben distinguirse de los espacios vacíos que se

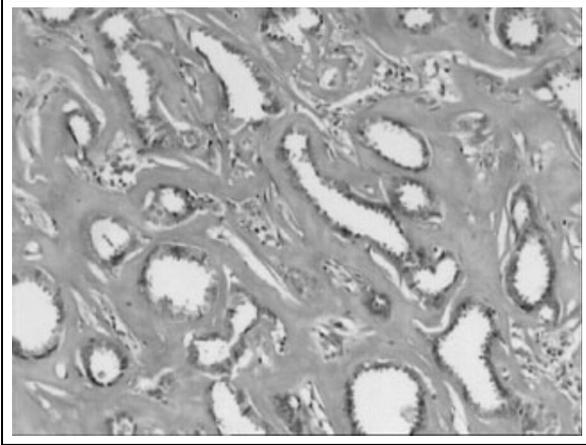


Figura 29. Grado 1.

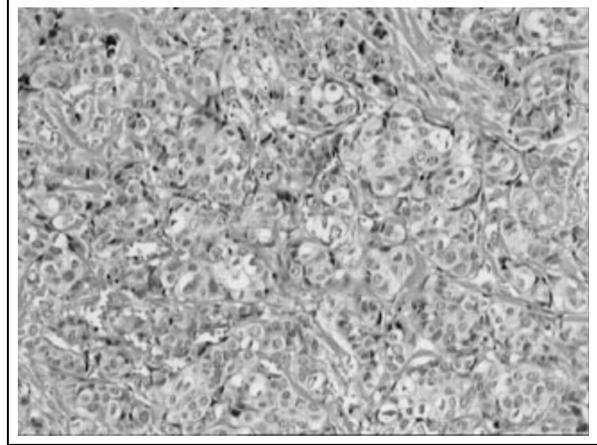


Figura 31. Grado 3.

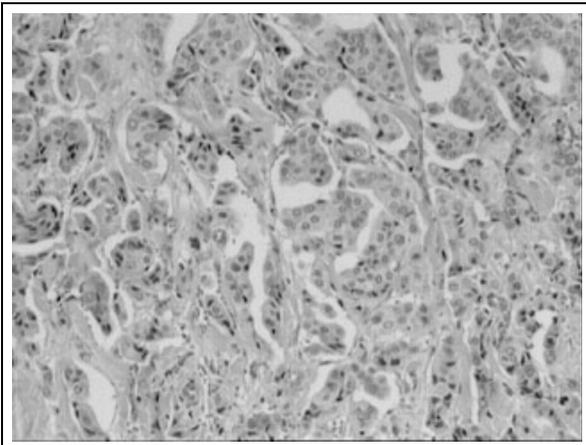


Figura 30. Grado 2.

observan alrededor de las células neoplásicas y que son artefactos de contracción del tejido fibroconectivo. Los émbolos tumorales deben observarse dentro o adosados a canales vasculares delineados por una sola capa de células endoteliales y sin presencia de músculo liso o elástica.

Invasión vascular

Es la penetración de células neoplásicas en la luz de un vaso arterial o venoso. Estas estructuras vasculares se pueden distinguir por la presencia de una pared de músculo liso con soporte

de fibras elásticas; en algunas ocasiones se deben utilizar tinciones de histoquímica para fibras elásticas, ya que es importante definir la presencia de una verdadera permeación vascular.

Las metástasis viscerales de cáncer de mama se han observado en 67% de las pacientes con invasión vascular, en comparación con sólo el 35% de las pacientes sin invasión vascular. Así también, las recurrencias son más frecuentes en pacientes que tienen invasión vascular.

Infiltrado linfoplasmocitario

La presencia de infiltrado linfoplasmocitario en la periferia del tumor es un hecho interesante y controversial. El carcinoma medular, el cual es de buen pronóstico, se caracteriza por prominente infiltrado linfoplasmocitario; sin embargo, este hallazgo en carcinomas ductales sin patrón específico se ha relacionado a mal pronóstico.

La caracterización de los linfocitos ha mostrado células CD-4 Y CD-8 con predominio de estas últimas.

Características del estroma

Se han observado ciertas características del tumor que se relacionan con el estroma. Los tumores que contienen mínima reacción estromal

son bien circunscriptos, grado nuclear e histológico alto, reacción linfoplasmocitaria prominente, son receptores de estrógeno negativos. Por otro lado, los carcinomas con estroma fibrótico, escirros, con aspecto estelar, son moderadamente diferenciados con escasa reacción linfoplasmocitaria y son receptores de estrógeno positivos.

Oncogenes

Los oncogenes se identificaron primero como secuencias genómicas en retrovirus RNA transformantes que causaban tumores en sus huéspedes, posteriormente se identificaron secuencias genómicas homólogas en células animales normales (protooncogenes), éstos desempeñan un papel fundamental en regulación, proliferación y diferenciación, de la célula normal.

Los oncogenes son variantes alteradas de los protooncogenes, su activación como oncogenes la adquieren por mutaciones, translocaciones y amplificaciones.

Ya sea el oncogén o la proteína producto "oncoproteínas", se puede demostrar con técnicas de Southern blot, Northern blot, Western blot, hibridización in situ, estudio de cariotipos, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), análisis de polimorfismo de restricción de fragmentos e inmunohistoquímica (IHQ). En carcinoma de mama, datos obtenidos por toda esta metodología, sugieren que la expresión de algunos oncogenes puede tener influencia sobre el pronóstico y respuesta al tratamiento.

HER2/neu (c-erbB-2)

La identificación y clonación del HER2/neu hace casi dos décadas, representó un importante avance en la comprensión de la biología molecular de tumores sólidos en general y en particular del cáncer de mama. Después de los reportes iniciales que describen en cáncer primario de mama la correlación de la amplificación o

sobreexpresión de HER2/neu con otras características ya conocidas con pronóstico adverso y del éxito de terapia dirigida contra la anomalía molecular, se destacó la importancia de este gen como un posible factor de pronóstico nuevo y un razonable blanco terapéutico. El protooncogén HER2/neu fue localizado sobre el cromosoma 17q11; es un miembro de la familia de oncogenes de la tirosincinasa, codifica para una glicoproteína transmembrana (receptor HER2), también llamada p85/HER2 que fue identificada en 1985. La proteína HER2 es un mediador para la transformación a través de la transmisión de señales de crecimiento, desde la membrana celular al núcleo, las que aumentan la división celular. El c-erb-2 pertenece a la familia de receptores de factores de crecimiento epidérmico, se conocen cuatro miembros (erb B-1, 2, 3, 4). La expresión de cantidades anormales del receptor HER2 se observa en aproximadamente la cuarta parte de tumores de mujeres con cáncer de mama, sugiriendo que la sobreexpresión del factor puede contribuir a la transformación maligna. Algunas evidencias soportan el papel directo de la sobreexpresión de HER2 en la patogénesis y curso clínico pobre en tumores humanos.

Los métodos para determinar la amplificación del gen HER2/neu o sobreexpresión de la proteína HER2 han sido realizados en tejidos congelados, bloques de parafina y en citosol de tumor de tejidos frescos. Las técnicas empleadas fueron Southern blot, hibridización in situ fluorescente (FISH), Northern blot, PCR, Western blot e IHQ.

En la extensa literatura que evalúa la amplificación de HER/neu o sobreexpresión de HER2 en cáncer de mama, los resultados no son consistentes cuando se evalúa tamaño del tumor, estado ganglionar, grado de diferenciación, tipo histológico, estado menstrual o historia familiar; ni cuando se relaciona con otros marcadores como bcl-2 y receptores de estrógeno y progesterona. Unos autores han informado que HER2/

neu está presente más a menudo en tumores mayores de 2 cm, y otros mostraron tendencia similar comparando tumores mayores de 5 cm. Cuando se buscó la frecuencia entre tumores receptor hormonal negativo y HER2/neu hubo discordancias. La información con relación al tipo histológico y HER2/neu es, desde estudios, que no encuentran correlación entre amplificación y tipo histológico, hasta los que dan porcentajes desde el 8% hasta el 33% en carcinoma medular. En la mayoría de reportes no encontraron amplificación de HER2/neu en las variedades mucinoso, papilar y tubular.

Los estudios relacionando amplificación de HER2/neu con pronóstico empiezan a publicarse en 1987, aunque algunos han sido contradictorios, existe ya suficiente evidencia que soporta que la amplificación y sobreexpresión de HER2/neu son más frecuentes en carcinomas de mama agresivos y especialmente en pacientes con ganglios positivos.

En una revisión de 1999 en que se analizan 52 estudios que comprendían 16.975 pacientes, se encontró que en 46 estudios que incluían 15.753 pacientes (93%), ambas, la amplificación de HER2/neu o la sobreexpresión de HER2 (p185neu) predecían independientemente el pronóstico de pacientes con cáncer de mama y en solamente 6 estudios con 1.222 pacientes (7%) no se encontró correlación entre pronóstico y sobreexpresión de HER2/neu o HER2. En una extensa revisión reciente se señala que c-erbB-2 (HER2/neu) sea ambos, factor de pronóstico y predicción, y que la amplificación de HER2 pueda asociarse con pobre pronóstico y/o con relativa sensibilidad o resistencia a varios tipos de terapia, incluyendo terapia endocrina, quimioterapia, radioterapia y trastuzumab. La determinación del rol de predicción verdadera no ha sido aclarado y se requieren todavía metaanálisis muy exactos.

En carcinomas ductales in situ tipo comedo y de alto grado, el HER2 es positivo, en tanto que en los subtipos cribiforme y micropapilar

es negativo. Se asocia además su presencia con un índice de proliferación alto, aneuploidía del DNA, sobreexpresión de proteína p53 y desarrollo de enfermedad invasiva. Evaluaciones parecen confirmar que el estado de HER2/neu, puede ser clínicamente útil para estratificar pacientes dentro de grupos de bajo riesgo, que se pueden seguir con terapia conservadora y grupos que deban requerir escisiones más extensas para prevenir recurrencia.

La sobreexpresión de HER2 en pacientes masculinos con carcinoma de mama, medida con IHQ se presentó en el 35%. Para la demostración de la amplificación de HER2/neu uno de los métodos más empleados es el FISH. Los kits comercialmente disponibles evalúan la sobreexpresión del gen HER2/neu.

El método más económico y que actualmente está más generalizado es el de IHQ; en éste se demuestra la sobreexpresión de la proteína HER2. Existen en el mercado diferentes kits; con el que nosotros tenemos experiencia es con el HercepTest de Dako, método cuya tinción se lleva a cabo en cortes de bloques de parafina.

La lectura de los casos positivos se resume en la Tabla V, y fue estadísticamente significativo como predicción de sobrevida.

En una revisión reciente se concluye que el estado de HER2/neu en terapia adyuvante no debe ser empleado para determinar si una mujer debe recibir terapia sistémica adyuvante; tampoco para determinar si una paciente debe recibir terapia endocrina. Cuando la quimioterapia adyuvante sea establecida, la terapia basada en antraciclina debe ser el régimen preferido para pacientes positivas a HER2/neu; cuando las antraciclina están contraindicadas, agentes alquilantes pueden ser la opción. El c-erbB-2 es un fuerte factor de predicción para respuesta a trastuzumab. Los datos con relación a respuesta a taxanos o radioterapia, no son suficientes para su recomendación en la decisión de tratamiento.

En la actualidad la prueba, ya sea amplificación de HER2/neu con FISH o la sobreexpresión

Score	Sobreexpresión HER2/neu	Patrón de tinción
Cero (0)	Negativo	Tinción negativa o tinción en membrana en menos del 10% de las células tumorales.
Uno (1+)	Negativo	tinción perceptible en membranas en más del 10% de las células. La tinción está en parte de la membrana.
Dos (2+)	Positivo	Tinción débil a moderada. La membrana completa se observa en más del 10% de las células tumorales.
Tres (3+)	Positivo	Tinción fuerte y completa en todas las membranas en más del 10% de las células tumorales.

Tabla V

presión de HER2 con IHQ, es ya de rutina en algunos centros hospitalarios; algunos oncólogos la ordenan para ayudar a decidir el tipo de terapia adyuvante y para señalar pacientes tributarias a tratamiento con Herceptin (trastuzumab). Las pruebas con el anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab (Herceptin) dirigido contra la proteína de superficie HER2 en pacientes con cáncer de mama metastásico ha dado buenos resultados, aunque todavía son tempranos. La respuesta a trastuzumab (Herceptin) se ha correlacionado con tinción intensa de la membrana celular a HER2, por el método de HerceptTest. El anticuerpo está ya con licencia para el tratamiento de cáncer avanzado de mama en varios países.

Genes supresores (antioncogenes)

Mientras que los protooncogenes al activarse adquieren una función transformante y se dice que son reguladores positivos, debido a que codifican proteínas que promueven crecimiento celular, se conocen otros genes cuya expresión normal inhibe la transformación. La pérdida de estos genes conlleva a la conversión neoplásica, son los denominados "genes supresores"; la pérdida de la mencionada supresión es tumorigénica. Estos genes supresores codifican varios componentes del patrón inhibitor del crecimiento.

p53

Es uno de los genes supresores de tumores mejor estudiados; está localizado sobre el cromosoma 17p13 y es la alteración genética más común en tumores humanos. Interviene en la regulación del ciclo celular y en la apoptosis, en respuesta al daño del DNA; poco más del 50% de los tumores humanos contienen mutaciones de este gen. Muchas son mutaciones puntuales en exones, que dan como resultado una proteína no funcional pero muy estable que se acumula en altos niveles dentro del núcleo; la demostración de la expresión de la proteína por IHQ es relativamente fácil y segura.

En 48 estudios, que involucran más de 11.000 pacientes con cáncer de mama, se evaluaron implicaciones de pronóstico y predicción de p53. En la mayoría encuentran fuerte relación entre el fenotipo anormal de p53 y un pronóstico pobre. En los que incluyen pacientes con ganglios negativos, enfatizan que p53 es un importante factor de pronóstico. En la mayoría de los estudios las pacientes con ganglios positivos, quienes usualmente reciben terapia adyuvante y son también fuertemente positivas a p53, sugieren que p53 es un factor de pronóstico y predicción. La asociación de p53 en estudios in vitro con resistencia a quimioterapia y radiación, han sido ambiguos en ciertos tipos de líneas celulares de cáncer. La evidencia soporta

la conclusión que p53 es un factor de pronóstico fuerte e independiente, muy bueno para detectar pacientes con alto riesgo, pero no es bueno para definir pacientes con bajo riesgo.

Algunos oncólogos ordenan el análisis de p53 y usan los resultados para ayudar en la decisión del tratamiento para pacientes cuando su pronóstico es limítrofe o complicado para otros factores.

Receptores hormonales

Éstas son proteínas que unidas a hormonas circulantes actúan mediando los efectos celulares de dichas hormonas. Los receptores más extensamente estudiados en carcinoma de mama, son los receptores unidos a estrógeno y progesterona (RE y RP). La expresión de RE y RP se correlaciona bien con tumores de mama de bajo grado histológico y con la respuesta a manipulación hormonal, sobre todo en pacientes en posmenopausia.

La evaluación de receptores en los tumores mamarios se ha llevado a cabo mediante dos métodos diferentes. El primero que se empleó y que corresponde a la mayoría de los primeros reportes, es el método bioquímico con carbón dextrán; actualmente el que más se utiliza es el de IHQ. La segunda generación de anticuerpos monoclonales unidos a antígeno garantiza mejor sensibilidad, es más barato, útil en tejidos fijados en formol e incluidos en parafina; además, visualiza específicamente la célula tumoral y en varias publicaciones ha mostrado excelente correlación con el método bioquímico. En publicaciones recientes y desde hace aproximadamente 10 años las evaluaciones son con IHQ.

Se ha concluido que la expresión de los receptores en los tumores de mama es un débil pero favorable factor de pronóstico; se ha reportado un beneficio recurrencia-sobrevida de aproximadamente 10% en pacientes con receptores positivos. La razón más importante para medir receptores hormonales en cáncer de ma-

ma es la posibilidad de predecir respuesta a terapia endocrina; se ha informado la reducción de 20% a 30% en recurrencia-mortalidad en pacientes receptor positivo, que reciben terapia endocrina adyuvante y aproximadamente 60% de respuesta clínica en pacientes con cáncer de mama avanzado y receptores positivos, tratadas con terapia endocrina. Desde 1975 se reportó una correlación significativa entre receptores de estrógeno/progesterona positivos y la histopatología del carcinoma de mama. El carcinoma ductal infiltrante mostró relación inversa entre grado nuclear o histológico y RE y RP positivos. Receptores de estrógeno/progesterona positivos se han asociado más frecuentemente en tumores de mujeres en posmenopausia que en premenopausia.

Los receptores positivos son un importante determinante para la respuesta a terapia hormonal en pacientes con carcinoma recurrente. La determinación de los receptores en lesiones recurrentes debe hacerse en el tumor primario y en las metástasis, ya que se han observado variaciones en la determinación en el 25% de los casos. La posibilidad para encontrar diferencias es menor cuando el tumor primario y una metástasis fueron RE negativos. La posibilidad de discrepancia aumenta cuando el tumor primario fue RE positivo y el intervalo entre la recurrencia o la metástasis fue amplio.

La diferencia absoluta en sobrevida entre mujeres con receptores positivos y negativos con ganglios negativos es solamente de 8% a 10%, y algunos estudios han mostrado que cualquier ventaja en sobrevida de RE y RP positivos se pierde después de 5 años. No hay duda de que lo más importante para las pacientes con tumores que son receptores positivos es el hecho de que pueden recibir manipulación hormonal; aproximadamente 77% de pacientes con RE y RP positivos responden a terapia hormonal, contra sólo 27% de pacientes con tumores RE y RP negativos. El 33% de las pacientes con tumores receptores positivos no responden a la te-

rapia hormonal. La evaluación del número de células con la señal positiva intranuclear con el método de IHQ se basa en la proporción de núcleos teñidos y en la intensidad de tal valor positivo. El grado de beneficio de la terapia endocrina está directamente relacionado con la cantidad de receptores. La calidad del estudio de receptores es importante, se deben comparar los estudios entre diferentes instituciones.^{9,26,32,41-43}

TIPO NO ESPECIAL DE CARCINOMA DE MAMA (NOS)

Comprende un grupo grande y heterogéneo de tumores que fallan en exhibir suficientes características, como para ser clasificados como un tipo anatomopatológico específico.

Es sinónimo el carcinoma infiltrativo ductal tipo no especial. El término ductal no es indicativo del origen en los ductos, dado que la mayoría de los tumores mamarios encuentran su origen en la UDLT.

NOS constituye el más amplio grupo de tumores invasivos, entre el 45% y 80% según las series. El amplio rango de incidencia está en relación con que no todos los autores separan la categoría de tumores tipo mixtos de los carcinomas invasivos.

Un carcinoma es clasificado como NOS si el subtipo específico compromete menos del 10% del total, y como mixto si el porcentaje es entre el 10% y el 90%. La mayoría de las pacientes tienen entre 50 y 70 años de edad, aunque en un 6% de los casos el tumor se manifiesta antes de los 40 años, de los cuales un 65% constituyen tumores poco diferenciados grado 3.

La forma de presentación es como nódulo palpable o asimetría mamográfica en *screening*. A la exploración macroscópica, la mayoría de los carcinomas NOS son firmes a duros, de bordes irregulares, que se proyectan dentro de la grasa y el estroma circundante. Menos frecuentemente tienen un borde bien delimitado y pueden ser de consistencia blanda a firme. En el

centro del carcinoma existen pequeños focos punteados o estrías de estroma elastótica blanca y ocasionalmente pequeños focos de calcificación. Al cortarlo o rasparlo se oye un sonido chirriante característico.

A nivel microscópico las lesiones tipo NOS son tan heterogéneas que un caso no es similar al previo, muestran una amplia gama de aspectos. Los tumores bien diferenciados consisten en túbulos revestidos por células mínimamente atípicas, con túbulos bien formados y nidos de células con núcleos pequeños monomórficos que invaden el estroma con respuesta desmoplásica circundante y ocasionalmente puede ser difícil diferenciarlos de lesiones esclerosantes benignas. Estos cánceres típicamente expresan receptores hormonales y no sobreexpresan HER2/neu. Otros poco diferenciados están formados por sábanas anastomóticas irregulares de células pleomórficas, sin formación de túbulos infiltrando el estroma subyacente, tienen menos posibilidades de expresar receptores hormonales y mayor sobreexpresión de HER2/neu. Los espacios perineurales se encuentran invadidos en un 30% de los casos. La mayor parte de carcinomas tipo NOS se sitúan entre estos dos extremos. La mayoría inducen un aumento importante de estroma desmoplásica, fibrosa, densa, dando al tumor una consistencia dura a la palpación y sustituyendo a la grasa, provocando una zona de densidad en la mamografía (carcinoma escirro).

Los carcinomas tipo NOS se acompañan de cantidades variables de CDIS, aproximadamente 30% según las series. El grado de CDIS habitualmente se correlaciona con el grado de carcinoma invasivo. El CDIS tipo comedo se asocia habitualmente a carcinoma invasivo pobremente diferenciado y el CDIS de bajo grado suele asociarse a carcinomas invasivos bien diferenciados. Los carcinomas asociados a CDIS requieren escisiones extensas con márgenes amplios para reducir las recidivas locales.

A nivel inmunohistoquímico, virtualmente todos los carcinomas tipo ductales son positivos

para E-cadherina. Las células neoplásicas reaccionan fuertemente para citoqueratina (CK7, CAM 5.2) y antígeno de membrana epitelial (EMA). Una gran proporción de casos son positivos para luminal, CK7/8, 18 y 19, aproximadamente 90%. Hasta el 60% de los casos son proteína S-100 positivas, mientras que CK20, CK17 y CK14, negativos. Cuando CK17, CK14 y actina son positivos, marcadores de tipo basal, el tumor es denominado carcinoma ductal invasivo rico en células mioepiteliales.

El foco de fibrosis central es caracterizado por miofibroblastos, que son muy abundantes en la periferia. Hay células de músculo liso, calponina, desmina, y miosina positivas. En el 20% de los casos los focos fibróticos contienen CD10 positivos. El centro fibrótico es CD34 negativo, lo que los diferencia del estroma de la cicatriz radiada. Elastosis focal o difusa está presente en los focos de fibrosis central en el 86% de los carcinomas invasivos. La elastosis focal es de dos tipos, elastosis periductal y elastosis vascular, perivascular, la cual puede ser tan prominente que comprime la luz venosa o la hace desaparecer, siendo únicamente demostrada por inmunohistoquímica. Estudios han demostrado una correlación positiva entre el grado de elastosis y RE positivos, edad aumentada y carcinoma tubular. La elastosis está usualmente ausente en carcinoma medular y mucoso.

La elastosis periductal y difusa puede ser hallada en lesiones benignas, como ectasia ductal, mastopatía obliterativa, cicatriz radiada y adenosis esclerosante. Por el contrario, elastosis vascular se halla sólo ocasionalmente en lesiones benignas. Existe consenso general de que, al menos en carcinomas, la elastosis es inducida por las células neoplásicas y el tejido elástico anormal es sintetizado por fibroblastos y células de músculo liso.

La lesión benigna que más frecuentemente es confundida con carcinoma, es el fibroadenoma; la presencia de células de tipo mioepitelial y epitelial en este último, es el criterio más usado

para diferenciarlos.

La necrosis está presente en forma frecuente en los carcinomas y hallada en el 33% aproximadamente de los tipo NOS. Cuando la necrosis central y la fibrosis son abundantes, y las células neoplásicas muestran evidencias de diferenciación mioepitelial, existe un alto riesgo de metástasis cerebrales y pulmonares, y de muerte por cáncer independientemente del tamaño tumoral o el estado ganglionar.

Las microcalcificaciones son frecuentes y fueron halladas en aproximadamente el 60%; descritas también en el mismo porcentaje en mamografías. Se observan en el estroma o en las células neoplásicas, como precipitados granulares, fuertemente basófilos o cuerpos psamomatosos laminares. Corresponde a ADN debriado derivado de necrosis celular. Material proteínico mucoso se halla en los alrededores de las calcificaciones laminares, las cuales se hallan frecuentemente en la luz de las glándulas neoplásicas.^{5,7-11,26-29,33,34,37,39-45,48,49}

TIPOS ESPECIALES DE CARCINOMA DE GLÁNDULA MAMARIA

Carcinoma lobulillar

El carcinoma lobulillar ocupa 0,7% a 15,0% de todos los carcinomas invasivos de la glándula mamaria, con un rango de edad de presentación de 45 a 57 años. En 14% a 31% de los casos es multicéntrico, bilateral en 4% a 28% de los casos, y en 9% a 14% se observa carcinoma contralateral subsecuente.

El patrón clásico de carcinoma lobulillar se caracteriza por células pequeñas con un ribete de citoplasma, núcleo oval con un ocasional lumen intracitoplasmático (Figura 32).

Las células infiltran en cordones, "filas indias", y en algunas zonas adquiere el patrón de "tiro al blanco". Las células en "anillo de sello" se pueden observar como una diferenciación en carcinoma lobulillar. Se han descrito otros pa-

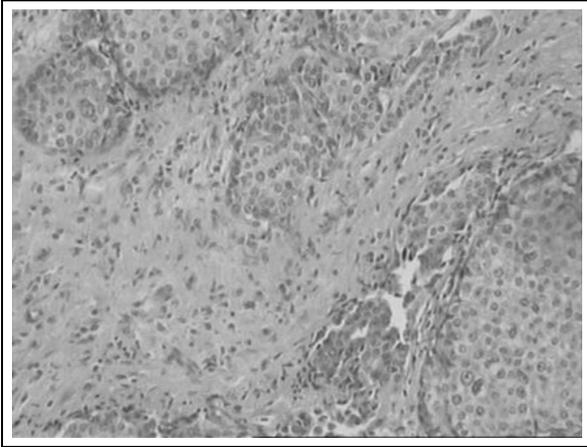


Figura 32

trones de carcinoma lobulillar, tales como patrón sólido, alveolar, túbulo-lobular, pleomórfico, mixto.

El patrón sólido se caracteriza por nidos cohesivos, empaquetados, de células o trabéculas separadas por una cantidad mínima de estroma con delicados canales vasculares.

El patrón alveolar forma nidos redondos e islas de 20 células o más, separadas por estroma escaso.

En el patrón túbulo-lobular las células neoplásicas forman microtúbulos.

En el patrón mixto se observan dos o más patrones de la neoplasia.

En el carcinoma lobulillar pleomórfico se observa atipia celular y pleomorfismo nuclear marcado.

Toit y col. analizaron 171 pacientes con carcinoma lobulillar, encontrando que la mejor sobrevivencia correspondió a las pacientes con carcinoma lobulillar variante túbulo-lobular con un porcentaje de recurrencias de 13% contra 47% a 57% de recurrencias de los otros tipos de carcinoma lobulillar. Además, observaron que las pacientes con el subtipo clásico tienen ligeramente un mejor pronóstico que la variante alveolar y sólida. El tipo pleomórfico parece ser una variante agresiva; el 60% de las mujeres mueren dentro de los 42 meses posteriores al diagnós-

tico.

Los receptores de estrógeno son positivos en 70% a 92% de los carcinomas lobulillares, los receptores de progesterona son positivos en 33% a 63% de los casos. Recientemente se han descrito muy frecuentemente mutaciones en el gen de la E-cadherina en el carcinoma lobulillar infiltrante, por lo que en inmunohistoquímica el carcinoma lobulillar es positivo a la E-cadherina.

Los factores más importantes en el pronóstico y tratamiento, son el tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos.

Es bueno mencionar que el denominado carcinoma histiocitoide, actualmente se considera como una variante apocrina de carcinoma lobulillar.^{5,7-10,28,29,31,34,39-43,45,50}

Carcinoma mucinoso

La OMS define al carcinoma mucinoso como: "aquel carcinoma que contiene grandes cantidades de mucina extracelular suficiente para ser visible macroscópicamente y reconocible microscópicamente en la periferia y dentro de las células tumorales". Cuando el diagnóstico de carcinoma mucinoso se restringe, sólo un 2% de los carcinomas de glándula mamaria cae dentro de estas características (Figura 33).

La media de edad de mujeres con carcinoma mucinoso es mayor que para aquellas con carcinoma no mucinoso, constituye el 7% de carcinomas en mujeres de 75 años o mayores y solamente un 1% en mujeres menores de 35 años.

La expresión carcinoma mucinoso puro debe aplicarse exclusivamente a aquellos tumores que tengan un 75% de patrón de crecimiento mucinoso. La expresión carcinoma ductal infiltrante con diferenciación mucinosa, se debe usar para tumores con patrones histológicos mixtos, mencionando el porcentaje de cada uno de los patrones.

Capella C y col. sugirieron dividir las formas puras en dos grupos principales A y B. El gru-

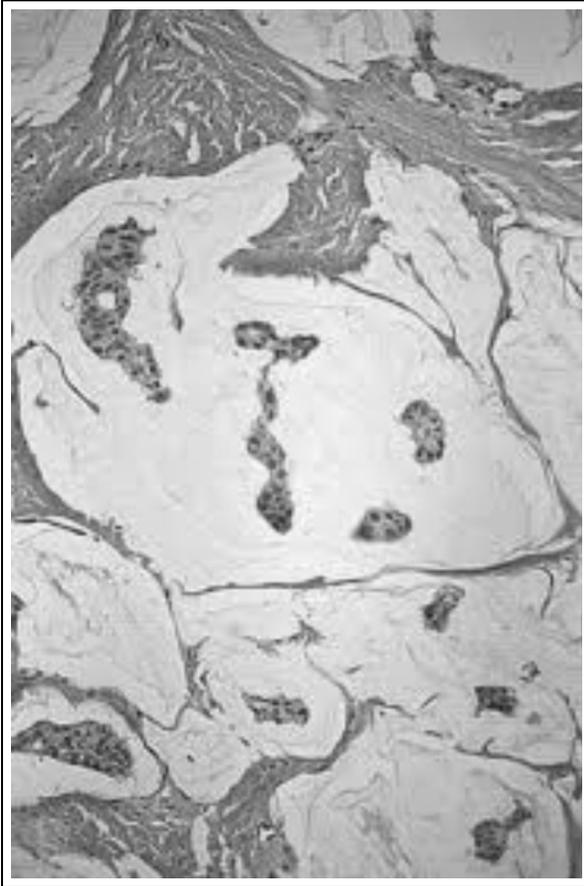


Figura 33

po A caracterizado por abundante mucina extracelular con pocas células tumorales y menos mucina intracelular, sin presencia de gránulos argirofilos. El grupo B caracterizado por tumores más celulares, con mayor cantidad de mucina intracelular, ocasionales células en anillo de sello y con gránulos argirofilos. Además, un pequeño grupo intermedio AB con características entremezcladas. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas de sobrevida en estos grupos y/o con la presencia de gránulos argirofilos. Komaki K y col. reportaron sobrevida de 90,4% a los 10 años para las formas puras de carcinoma mucinoso y de 66% para las formas mixtas. Al parecer en cuanto mayor es el porcentaje de carcinoma canalicular en el tumor,

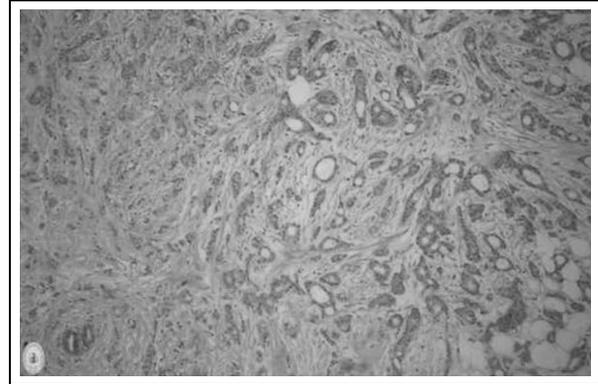


Figura 34

éste es más agresivo.

El carcinoma mucinoso es positivo a receptores de estrógeno en 43% a 75% de los casos y en 14% es positivo a receptores de progesterona.

El 90% de los casos de carcinomas mucinosos puros son diploides, el 50% de los carcinomas mixtos son aneuploides.^{8-10,45}

Carcinoma tubular

El carcinoma tubular es un tipo poco común de carcinoma bien diferenciado de glándula mamaria, compuesto por canaliculos bien formados similares a túbulos y que tiene excelente pronóstico (Figura 34).

El carcinoma tubular tiene incidencia de 0,4% a 8,0% entre todos los carcinomas de glándula mamaria, con edad promedio de presentación de 50 años, es multicéntrico en 28% de los casos y bilateral en 12% a 38% de los casos.

Se han descripto dos variantes, el carcinoma tubular puro con excelente pronóstico y sobrevida de hasta 100% en un seguimiento de 15 años y el carcinoma tubular mixto cuyo pronóstico depende del tipo de carcinoma asociado. Por lo anterior, consideramos importante categorizar el diagnóstico de carcinoma tubular puro como aquel que reúne las siguientes características histológicas:

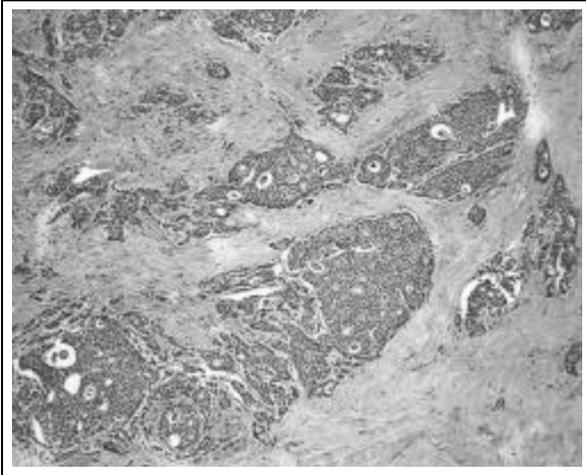


Figura 35

- a) Estructuras tubulares elongadas, ovoides, anguladas y dilatadas.
- b) Revestimiento por una sola capa de células con ausencia de atipias.
- c) Células con citoplasma acidófilo y secreción hacia la luz (hocicos secretorios).
- d) Núcleos uniformes (grado 1).
- e) Se puede observar nucléolo pero no es prominente.
- f) Mitosis no existen o son esporádicas.
- g) Se puede observar estroma fibroso.

Aquellas neoplasias que no reúnan en el 100% las características antes mencionadas deberán ser consideradas como "carcinoma tubular mixto" y las neoplasias que más frecuentemente se le asocian son carcinoma canalicular sin patrón específico, carcinoma papilar, cribiforme, carcinoma intraductal de tipo sólido y comedocarcinoma, carcinoma mucinoso y lobulillar. El carcinoma tubular puro presenta en el 1% a 8% de los casos metástasis ganglionares, habitualmente en el nivel más bajo. El carcinoma tubular mixto presenta un porcentaje mayor de metástasis, habitualmente del carcinoma más agresivo asociado.

El carcinoma tubular se puede asociar a condiciones benignas como cambios fibroquísticos y lesiones preneoplásicas, como hiperplasia ductal y lobulillar. Se ha observado que el tamaño del tumor es inversamente proporcional al porcentaje del componente tubular, por lo que se recomienda muestrear adecuadamente la neoplasia.^{8-10,45}

Carcinoma cribiforme

Es un tipo raro de cáncer de glándula mamaria con frecuencia de 1,7% hasta 3,5% que muestra excelente pronóstico. Se presenta desde los 19 hasta los 86 años. Microscópicamente debe presentar patrón cribiforme en más del 50% del tumor, para denominarse carcinoma cribiforme puro; las masas angulares y redondas de células bien diferenciadas se encuentran entremezcladas con abundante estroma de colágeno. Se observa secreción de mucina dentro de las luces (Figura 35).

En ocasiones es difícil establecer el diagnóstico diferencial con carcinoma cribiforme intraductal. En algunas neoplasias se puede observar componente de carcinoma tubular hasta en un 50% de él tumor. El diagnóstico diferencial es con carcinoma adenoideo-quístico; sin embargo, en este último hay componente cilindromatoso, mientras que está ausente en carcinoma cribiforme. Los carcinomas cribiformes mixtos (menos del 50% del tumor con patrón cribiforme) pueden presentar combinación con carcinomas ductales sin patrón específico; el comportamiento es diferente.

El 69% de los casos son receptores de estrógeno y progesterona positivos.

En algunos estudios se ha reportado supervivencia de 100% con seguimientos de 10 a 21 años. Además, se ha reportado que las pacientes con carcinoma cribiforme clásico, es más difícil que desarrollen metástasis que aquéllas con carcino-

ma cribiforme mixto.^{8-10,45}

Carcinoma medular

Es una neoplasia de pronóstico relativamente favorable que se define como "carcinoma bien circunscripto compuesto de células pobremente diferenciadas con estroma escaso y prominente infiltrado linfoide" (Figura 36).

El carcinoma medular constituye un 5% a 7% de todos los tumores en algunas series. Las pacientes son relativamente jóvenes; al menos 10% de los carcinomas diagnosticados en mujeres de 35 años o menos son carcinomas medulares. El promedio de edad es 46 a 54 años. El 3% a 18% son bilaterales y en 10% de los casos es multicéntrico.

Macroscópicamente la superficie de corte muestra aspecto lobulado o nodular, la fibrosis de la periferia sugiere un aspecto encapsulado, tiene color café-gris; la hemorragia y necrosis son poco frecuentes.

Las características microscópicas de esta neoplasia deben reconocerse bien y totalmente, ya que el diagnóstico correcto es primordial, debido al pronóstico relativamente favorable del carcinoma medular. El diagnóstico correcto de carcinoma medular debe incluir las siguientes características:

- a) Patrón de crecimiento sincicial (en más del 75% de la neoplasia).
- b) Márgenes no infiltrantes.
- c) Abundante a moderado infiltrado linfoplasmocitario.
- d) Ausencia de arreglo glandular.
- e) Pleomorfismo nuclear (alto grado nuclear).
- f) Ausencia de carcinoma ductal in situ.

En el pasado se usó la expresión de "carcinoma medular atípico" para aquellos carcinomas que presentaban similitud con el carcinoma medular clásico, pero no reunían todas las características; sin embargo, actualmente estas neoplasias se deben clasificar como carcinomas

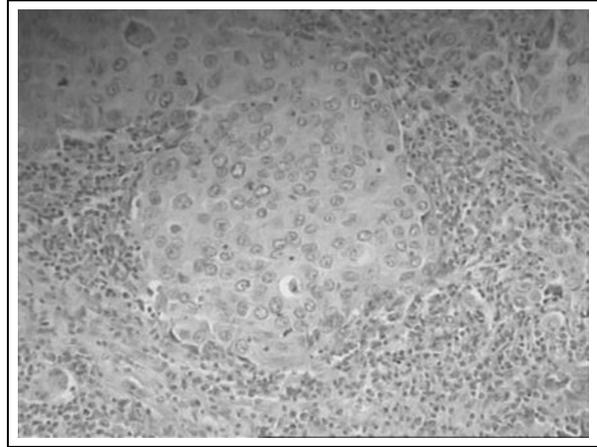


Figura 36

ductales de alto grado histológico.

El 90% de los carcinomas medulares son negativos a receptores de estrógeno y progesterona. El carcinoma medular tiene uno de los más altos índices de crecimiento y los tumores son aneuploides y poliploides.

El carcinoma medular es de buen pronóstico. La supervivencia a 5 años es aproximadamente de 78%, con una mortalidad de 10,0% a 11,5%.^{8-10,45}

Carcinoma papilar

El carcinoma papilar ocupa el 1% al 2% de los carcinomas de glándula mamaria en la mujer. La edad de presentación es de 63 a 67 años. El 50% de los carcinomas papilares se originan en la porción central de la glándula mamaria, como consecuencia se presenta sangrado y secreción por el pezón en 22% a 34% de las pacientes; el sangrado y secreción por el pezón se observa en más pacientes con carcinoma papilar que con papiloma.

En algunos carcinomas papilares se observan áreas quísticas, mientras que en otros se observa patrón papilar sólido. El carcinoma papilar se caracteriza por una trama de células arregladas en varios patrones incluyendo micropapilar, filiforme, cribiforme, trabecular y sólido (Figura

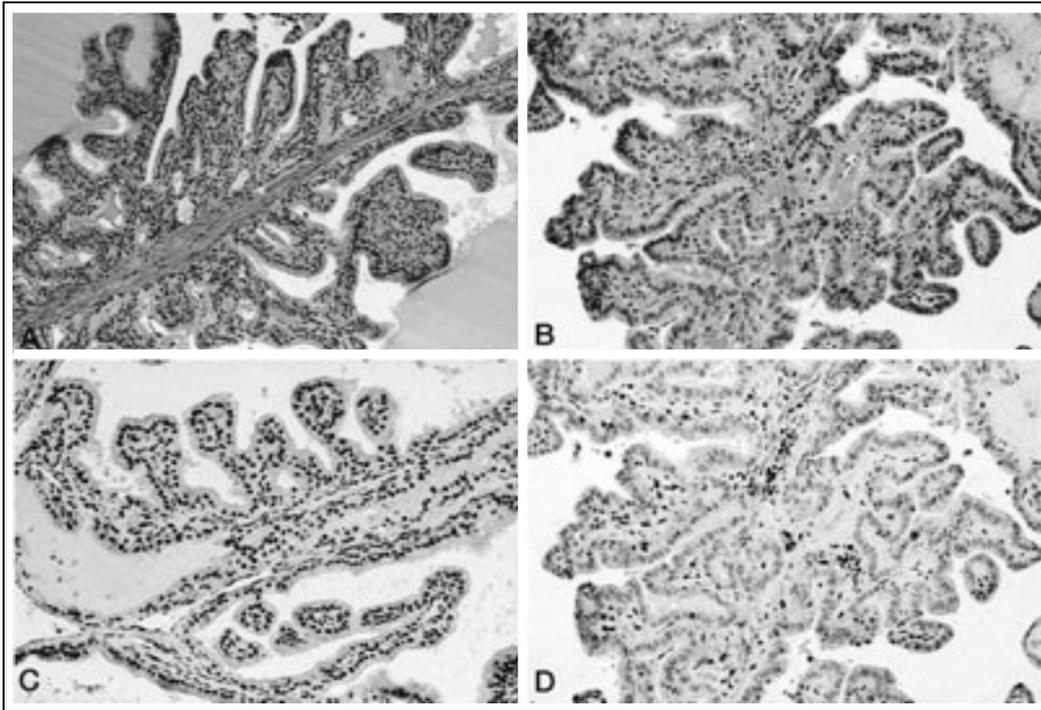


Figura 37

ra 37). Se observa estroma fibrovascular inconspicuo. Las células no están ordenadas, presentan atipia nuclear y se observan abundantes mitosis. Las células mioepiteliales son escasas y si se observa metaplasia apocrina, ésta presenta abundantes atipias. Es de mencionar que para los patólogos representa un problema el diagnóstico diferencial entre carcinoma papilar y papiloma, por lo que es importante siempre tener en mente los criterios de Kraus y Neubecker cuando se enfrenta a este tipo de lesiones. En la Tabla VI se muestran dichos criterios.

En algunos estudios la inmunohistoquímica ha ayudado en el diagnóstico diferencial, ya que se ha observado que el antígeno carcinoembrionario (CEA) es positivo en el citoplasma de las células de carcinoma papilar y negativo en papilomas. La actina es positiva en células mioepiteliales, las cuales sólo se observan en papilomas y son muy escasas en carcinomas papilares.

Los carcinomas papilares habitualmente son positivos a estrógenos y progesterona, tienen un bajo índice de crecimiento.

El pronóstico de carcinoma papilar es muy favorable. Las recurrencias se observan más allá de los 5 años.^{8-10,38,45}

Carcinoma micropapilar invasivo

El carcinoma micropapilar invasivo fue descrito recientemente como un tipo raro de cáncer de glándula mamaria. Walsh y col. reportan un promedio de edad de 58 años. La neoplasia se caracteriza por nidos sólidos, estructuras tubulares y de forma rara, estructuras micropapilares con un artefacto de vacío en la periferia de los nidos. Además, se observa prominente permeación linfática. En 90% y 70% de los casos son positivos para receptores de estrógeno y progesterona, respectivamente. En 60% de los casos es positivo para HER2/neu. El pronóstico es malo,

Características histológicas	Papiloma	Carcinoma papilar
Cromasia	Núcleo normocrómico	Núcleo hiperocrómico
Metaplasma apocrina	Presente	Ausente
Patrón glandular	Complejo	Cribiforme
Estroma	Prominente, fibrosis con atrapado epitelial	Delicado o ausente, estroma invadido en lesiones invasivas
Ductos adyacentes	Hiperplasia	Carcinoma intraductal
Adenosis esclerosante	Algunas veces presente en tejido mamario adyacente	Usualmente ausente

Tabla VI

debido a la alta predilección por la permeación linfática.^{8,9}

Carcinoma apocrino

Es un tipo de carcinoma compuesto predominantemente de células con abundante citoplasma eosinófilo con reminiscencia de células metaplásicas apocrinas.

El 1% de los carcinomas son diagnosticados como apocrinos. La edad de presentación es similar a la del carcinoma ductal sin patrón específico.

El carcinoma apocrino tiene la misma estructura que el resto de los carcinomas de glándula mamaria; sólo difiere por las características de las células, las cuales presentan núcleos grandes y pleomórficos con nucléolo prominente eosinófilo. El citoplasma exhibe eosinofilia, puede ser homogéneo o granular.

La vacuolización y el citoplasma claro se observan frecuentemente en el carcinoma. Las células contienen gránulos PAS positivos diastasa resistente, los cuales también son positivos con azul de toluidina y aparecen como rojos con tricrómico.

Los estudios muestran hallazgos diversos en receptores hormonales; en algunos son positivos, mientras que en otros son francamente negativos.

El pronóstico de carcinoma apocrino está determinado por el tamaño del tumor, grado

histológico y estado ganglionar.⁹

Carcinoma adenoideo quístico

Menos del 0,1% de los tumores mamarios tienen patrón adenoideo quístico. Se presentan desde los 25 años de edad hasta los 80 años con una mediana de 50 a 63 años.

Esta compuesto de proliferación de glándulas y estroma o elementos de membrana basal (componente cilindromatoso). Puede presentar múltiples patrones como cribiforme, sólido, glandular, reticular y basaloide. Puede haber diferenciación sebácea y diferenciación adenoescamosa. La inmunohistoquímica es positiva para laminina y fibronectina, en las zonas de membrana basal y positiva para EMA, queratina, ACE, en las zonas epiteliales. Ro y col. propusieron clasificarlo en tres grados de acuerdo a el componente sólido que presentan: 1) elementos no sólidos; 2) menos del 30% sólidos; y 3) más del 30% sólidos. Observaron que los grados 2 y 3 son tumores más grandes y tienen más recurrencias que los tumores grado 1.

Los receptores hormonales son variables en carcinoma adenoideo quístico, quizás porque en la literatura hay pocos casos reportados con receptores hormonales.

La mastectomía es virtualmente curativa; pocos casos se ha reportado con metástasis sistémicas, especialmente a pulmones. La recidiva local es excepcional.⁹

Carcinoma secretor

Es un carcinoma con células que se tiñen pálidas con prominente secreción, del tipo que se observa en el embarazo o lactancia. El material es PAS positivo y se observa en el citoplasma de las células y espacios acinares. También se le denomina carcinoma juvenil debido a que los primeros fueron descritos en jóvenes y niñas; sin embargo, en los últimos años la mayoría de los casos se han reportado en adultos. Se han reportado casos desde los 9 a los 69 años de edad, con una mediana de edad de 25 años.

Presenta patrón papilar, microquístico, cribiforme, las células tienen citoplasma abundante anfófilo con apariencia en burbuja, el núcleo es pequeño y redondo. Se observa secreción PAS positiva diastasa resistente, mucicarmin positiva. En inmunohistoquímica la secreción es positiva para alfa-lactalbúmina, las células son positivas para antígeno carcinoembrionario y proteína S-100. Se puede observar componente in situ de tipo papilar o cribiforme y de manera infrecuente tipo sólido y comedonecrosis.

La mayor parte de los casos reportados y evaluados para ploidía han sido diploides. Los receptores hormonales son negativos en la mayoría de los casos.

La mayoría de las pacientes con carcinoma secretor tienen un curso clínico de bajo grado y pronóstico favorable; se recomienda como tratamiento quirúrgico la mastectomía. Se han descrito metástasis axilares, pero de forma rara involucran sólo tres ganglios linfáticos.⁹

Carcinoma hipersecretorio quístico

Es una variante rara de carcinoma de glándula mamaria, se presenta desde 34 a 79 años de edad, con promedio de edad de presentación de 56 años.

Macroscópicamente el tumor puede medir de 1 a 10 cm y es una masa café-gris con múltiples quistes de 1,5 cm que presentan secreción

gelatinosa semejante a coloide de la tiroides.

Microscópicamente se observan múltiples quistes con secreción eosinófila que semeja coloide. La secreción es homogénea y acelular, condiciona retracción del epitelio de la periferia dando una imagen festoneada. La ruptura de los quistes condiciona en la periferia intenso infiltrado de histiocitos y linfocitos. El epitelio de los quistes presenta un aspecto de carcinoma intraductal micropapilar, se observan penachos y frondas complejas de células con núcleos hiperocrómicos; además, se observa componente invasivo con patrón sólido poco diferenciado. El contenido de los quistes es PAS positivo, también tiñe para reactivos de mucina. La inmunohistoquímica es positiva para ACE y alfa-lactalbúmina.

El diagnóstico diferencial es con hiperplasia hipersecretoria quística; en esta entidad las células que revisten los quistes habitualmente se disponen en una sola capa, son de tamaño uniforme, algunas veces planas con núcleos blandos y citoplasma eosinófilo.

En 10 tumores que se estudiaron bioquímicamente, 8 fueron negativos a receptores hormonales, sólo 2 fueron positivos a estrógeno y progesterona.⁹

Carcinoma rico en glucógeno

Se han descrito 31 casos de carcinoma rico en glucógeno; las pacientes tienen un rango de edad de 41 a 78 años. El tumor presenta patrón sólido, cordones, papilar de células con bordes bien definidos y forma poligonal. La extracción de glucógeno soluble en agua durante el procesamiento histológico provoca que el citoplasma de las células aparezca vacuolado y ópticamente claro. En algunas ocasiones el citoplasma es finamente granular o espumoso. El núcleo es central y excéntrico hiperocrómico, algunas veces muestra nucléolo. Se puede observar componente in situ de tipo sólido, comedo o papilar. Se han reportado émbolos tumorales e invasión

perineural.

La tinción de PAS es positiva no resistente a la diastasa, el azul-alcian, mucicarmin focalmente positivo, el rojo oleoso es negativo. Se han reportado casos positivos para ACE, queratina y EMA.

Los receptores de estrógeno son positivos en algunos casos y los receptores de progesterona siempre han sido negativos.

En citometría de flujo tienen fracción S alta y no son diploides.⁹

Carcinoma rico en lípidos

Esta es una rara variante de carcinoma de glándula mamaria que está compuesto de células que contienen abundantes lípidos. Las células tienen citoplasma claro, vacuolado con núcleo pequeño, redondo y uniforme; dichas células son similares a las células claras del carcinoma renal. Los lípidos se pueden demostrar en cortes congelados en fresco. Se han reportado pocos casos en la literatura, por lo que su comportamiento biológico no es bien conocido.⁹

Carcinoma con células gigantes tipo osteoclasto

Sólo se han reportado 100 casos en la literatura que constituyen el 0,5% a 1,2% de los carcinomas de glándula mamaria. Las pacientes tienen un rango de edad de presentación de 28 a 88 años. En la mamografía debido al margen bien circunscripto del tumor, se puede confundir con fibroadenoma o quiste.

Los tumores son carcinomas ductales invasivos moderadamente a poco diferenciados; hay pocos ejemplos de carcinoma tubular, lobulillar, papilar, mucinoso y metaplásico con células gigantes tipo osteoclasto. Las células gigantes se localizan en los márgenes y luces de las glándulas del carcinoma.

El estroma tumoral es altamente vasculari-

zado con abundantes eritrocitos extravasados y hemosiderina que le confiere un aspecto macroscópico de color café. También hay reacción fibroblástica, colagenización e infiltrado de linfocitos. En estudio ultraestructural se ha confirmado la naturaleza histiocítica de las células gigantes.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con carcinomas que contienen células gigantes neoplásicas anaplásicas, carcinomas metaplásicos con diferenciación ósea y cartilaginosa.

Los tumores pueden tener niveles bajos de receptores de estrógeno y altos niveles de receptores de progesterona.

El tratamiento primario es usualmente mastectomía con disección axilar y las metástasis a ganglios linfáticos axilares se reportan en un tercio de los casos. Cerca de dos tercios de las pacientes reportadas se encuentran vivas con seguimientos de 5 años o menos.⁹

Carcinoma de células en anillo de sello

La forma pura de este carcinoma tiene una frecuencia de 2% a 4% de los casos de carcinomas en glándula mamaria. El rango de edad de las pacientes es de 33 a 87 años.

La forma más frecuente de presentación es la forma combinada con carcinoma lobulillar infiltrante y carcinoma canalicular infiltrante; en estos casos el reporte debe ir acompañado por el porcentaje de componente de células anillo de sello, ya que su presencia se relaciona con pronóstico más pobre. La presencia de un porcentaje de 10% de células en anillo de sello en pacientes con estadio I de carcinoma lobulillar infiltrante, se relaciona con un más alto índice de recurrencias y metástasis. Esta relación no se encontró en las pacientes que presentaban estadios mayores de la enfermedad. Se observan metástasis a sitios poco usuales como vejiga, estómago, otros sitios del tubo digestivo y superficies serosas.⁹

Carcinoma con características neuroendocrinas

Algunos carcinomas de glándula mamaria producen hormonas como ACTH, paratormona, epinefrina, gonadotropina coriónica humana; dichas hormonas pueden ser detectables por medios bioquímicos en el organismo y por inmunohistoquímica en el tumor. En la mayoría de las veces no se relacionan con cambios estructurales en la histología del tumor; sin embargo, en algunas ocasiones hay cambios estructurales, tal es el caso del carcinoma con diferenciación coriocarcinomatosa. La presencia de argirofilia en carcinomas de glándula mamaria es de 3% a 21%; esto se observa en carcinomas lobulillares, carcinomas ductales, mucinosos, tubulares y papilares, así como también en carcinomas in situ canaliculares y lobulillares.

Los carcinomas deben ser positivos a grime-lius por histoquímica y cromogranina, enolasa neurona-específica positivas por inmunohistoquímica.

Los reportes en cuanto al pronóstico son controvertidos; sin embargo, al parecer, el pronóstico se relaciona con el estadio en el que se encuentra la neoplasia al momento del diagnóstico.

Actualmente se considera que los carcinomas con características endocrinas no forman un tipo especial de carcinoma de glándula mamaria, sino que esta diferenciación se puede presentar en diversos tipos de carcinoma.⁹

Carcinoma metaplásico

Es un grupo heterogéneo de neoplasias que se caracteriza por la presencia de adenocarcinoma entremezclado con zonas de diferenciación hacia células fusiformes, escamosas, óseas, condroides. La clasificación de carcinoma metaplásico propuesta por la Dra. Tavassoli es:

- Carcinoma escamoso:
Células grandes (queratinizante / no que-

ratizante)

- Carcinoma adenoescamoso:
Alto grado.
Bajo grado (incluyendo variante siringomatososa).
- Adenocarcinoma con metaplasia de células fusiformes
- Carcinoma con diferenciación condroide:
Ductal infiltrante regular.
Otros tipos de carcinoma con diferenciación condroide focal.
Carcinoma condroide (¿condrosarcoma epiteliode?).
- Carcinoma con diferenciación ósea:
Se debe hacer la diferencia con carcinosarcoma, el cual está constituido por un carcinoma y un sarcoma.

CARCINOMA ESCAMOSO

Es un carcinoma constituido exclusivamente por células escamosas y para ser considerado como primario de glándula mamaria, no debe tener conexión con la epidermis suprayacente. Ocupa menos del 1% de los carcinomas de glándula mamaria. El promedio de edad de presentación es de 54 años con un rango de 20 a 80 años.

Microscópicamente se reconocen tres variantes: el carcinoma escamoso queratinizante de células grandes, acantolítico y de células fusiformes. Estas últimas se pueden presentar en diferentes proporciones en el tumor.

La variante acantolítica se caracteriza por una población mixta de células fusiformes y focos de aspecto edematoso "espongiótico" con una intrincada red de canales que semejan un tumor vascular. Los canales están revestidos por células columnares y se observa material amorfo mucoide. Los canales son positivos a queratina y negativos a marcadores vasculares.

Los receptores hormonales en algunos casos excepcionales se han reportado positivos. El pronóstico algunos creen que es igual al carci-

noma canalicular sin patrón específico, mientras que otros reportan casos agresivos.

El carcinoma epidermoide acantolítico es de mal pronóstico.

CARCINOMA ADENOESCAMOSO

También se denomina carcinoma con diferenciación escamosa, adenoacantoma sarcomatoide, y en este grupo se incluyen los llamados carcinomas mucoepidermoides. La edad de presentación es de 57 años.

Microscópicamente se observa neoplasia constituida por adenocarcinoma, principalmente del tipo ductal sin patrón específico (puede verse cualquier tipo de adenocarcinoma) entremezclado con carcinoma de células escamosas, habitualmente de células grandes bien diferenciado, pero puede verse componente de células fusiformes. También puede verse morfología similar a carcinoma mucoepidermoide.

En algunos artículos se ha reportado resultado positivo a receptores hormonales.

El pronóstico depende del grado de diferenciación de los componentes. El carcinoma mucoepidermoide de alto grado es agresivo.

ADENOCARCINOMA CON METAPLASIA DE CÉLULAS FUSIFORMES

Estas neoplasias muestran una población mixta de adenocarcinoma y células fusiformes. El diagnóstico indudablemente debe incluir inmunohistoquímica; los anticuerpos recomendados son la citoqueratina-7 y CAM 5.2, debido a que dichos anticuerpos en la enfermedad de Paget reaccionan con las células del adenocarcinoma, pero son negativas para las células escamosas de la epidermis. En ultraestructura el adenocarcinoma con células fusiformes tiene desmosomas, pero no tonofilamentos; además, tiene luces intracitoplasmáticas.

La biología y comportamiento de esta neoplasia aún no se ha establecido.

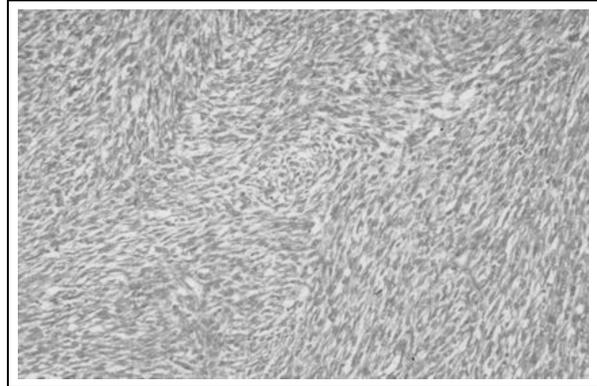


Figura 38

CARCINOMA CON DIFERENCIACIÓN CONDROIDE

Estas neoplasias presentan un adenocarcinoma con zonas de diferenciación condroide.

Estas lesiones se pueden observar con un rango de edad de 30 a 80 años.

Microscópicamente se observa carcinoma habitualmente ductal infiltrante (se pueden observar otros tipos de carcinoma) con zonas de diferenciación condroide benigna. La inmunohistoquímica es positiva para proteína S-100 en las zonas de diferenciación condroide y positiva para queratina en las zonas de adenocarcinoma y diferenciación condroide.

Los receptores hormonales habitualmente son negativos.

El pronóstico en un estudio se encontró que se correlacionaba con el tamaño del tumor y el tiempo del diagnóstico. Se ha reportado supervivencia a 5 años de 60% a 68% en algunos estudios. Las metástasis a ganglios linfáticos se observan en 23% de los casos y sólo excepcionalmente se ha reportado el componente condroide en dichas metástasis.

CARCINOMA CON DIFERENCIACIÓN ÓSEA

Este tumor está compuesto por un carcinoma habitualmente de tipo canalicular infiltrante (se pueden ver otro tipo de carcinomas, incluso

mucinoso). Se observa una zona reactiva de células estromales en la periferia del carcinoma e inmediatamente la diferenciación ósea que debe ser madura. Los osteoblastos se observan más frecuentemente que los osteoclastos. Estas células son negativas a queratina (Figura 38).

El pronóstico de esta neoplasia no está bien estudiado; sin embargo, en algunos estudios se ha reportado sobrevida de 60% a 5 años.^{8,9,45,51}

MISCELÁNEAS

Carcinoma en fibroadenoma

La edad media de presentación es a los 40 años. El carcinoma puede variar de unos pequeños focos a casi la sustitución completa del componente epitelial del tumor.

El carcinoma lobular in situ es el más común, debido seguramente a que comparten el origen de la unidad conducto lobular terminal. Focos de carcinoma invasivo pueden ocurrir con componentes no invasivos. Para diferenciar un componente de adenosis esclerosante con un carcinoma lobular, se pueden utilizar tinciones de inmunohistoquímica.

Cistosarcoma *phyllodes* (filoides)

La OMS lo define como una neoplasia más o menos bien circunscripta que tiene estructura foliada, compuesta de tejido conectivo y elementos epiteliales análogos al fibroadenoma, pero caracterizado por un gran tejido conectivo celular.

Son el 1% de los tumores de mama y 2% a 3% de las neoplasias fibroepiteliales.

Con una historia de crecimiento rápido, de consistencia firme, generalmente tienden a tener lóbulos y el tamaño varía de 1 a 15 cm.

Microscópicamente el patrón, en general, es una exageración de un fibroadenoma intracanalicular. El componente ductal es alargado y láminas de estructuras polipoides parecen inva-

ginarse dentro del forro epitelial de los quistes y estas estructuras le dan la apariencia del cual se origina el nombre del tumor.

Carcinoma en la lactancia

No es frecuente. El patrón microscópico de los carcinomas es similar a los que ocurren en las no embarazadas. Lo que sucede es una demora en el diagnóstico dado que los hallazgos se encubren por los cambios fisiológicos.

No está clara la asociación con el nivel hormonal.

Carcinoma inflamatorio

No es un subtipo histológico específico. Clínicamente el tumor se localiza en la parte central de la mama. La piel está engrosada hasta 4 mm, siendo lo normal de 1,0 a 1,5 mm.

Microscópicamente estos carcinomas son pobremente diferenciados. Embolias tumorales son vistas dentro de la mama. Muchos de los espacios vasculares carecen de glóbulos rojos, contienen células tumorales, lo que los hace parecer linfáticos. La reacción de infiltrado inflamatorio no se relaciona con la severidad y la distribución de la manifestación cutánea clínica.

El diagnóstico se puede hacer fácilmente por biopsia con aguja, si la masa es palpable. Una reacción linfoplasmática es vista alrededor de los linfáticos dilatados.

Enfermedad de Paget del pezón

La enfermedad de Paget del pezón es una forma de CDIS que se extiende desde los conductos del pezón hasta la piel adyacente de éste y de la areola.

Esta lesión se manifiesta con fisuras, ulceraciones y exudado; se observa hiperemia, inflamación con edema y en ocasiones, ulceración completa del pezón; en el 50% al 60% de los casos existe una masa palpable subyacente que in-

dica habitualmente la presencia de un carcinoma infiltrante. La característica histológica típica de esta enfermedad es la afectación de la epidermis por células malignas denominadas células de Paget; estas células son grandes y presentan un citoplasma amplio y claro, con un núcleo en el que se incluye un nucléolo prominente; con frecuencia las células contienen en su citoplasma inmunohistoquímica positiva para el antígeno de membrana epitelial c-erb D2 (HER2/neu) y queratina de bajo peso molecular; además de las células de Paget están presentes los restantes criterios histológicos de carcinoma ductal.

El pronóstico depende de la extensión del carcinoma adyacente.

Carcinoma oculto presente con metástasis a ganglios linfáticos axilares

Ocurre en el 1% de las pacientes con carcinoma mamario, con metástasis en ganglios axilares palpables como primer signo. La edad de ocurrencia no varía mucho de otros, 30 a 80 años. Las lesiones mamarias no superan por lo general 2 cm y son casi siempre en el cuadrante superior externo.

Carcinoma mamario en el hombre

Con una frecuencia de 1% de todos los carcinomas, es el 0,1% de causa de mortalidad por cáncer en el hombre.

La mayoría de los carcinomas son centrales, retroareolares, pero han sido encontradas lesiones en los cuadrantes externos. El 75% presentan una masa dolorosa a la exploración; en otras ocasiones la lesión se detecta al observar secreción del pezón, ulceración o retracción. Generalmente se presenta en la sexta década de la vida. El 85% de los tejidos son positivos a receptores de estrógeno. Los hallazgos macroscópicos de los carcinomas en el hombre son similares a los presentes en la mujer.

Microscópicamente se ha observado que el 85% son variedades ductales y la mayoría son de moderado a pobremente diferenciados.

Aproximadamente el 2% de los carcinomas en el hombre se complican por la enfermedad de Paget del pezón. Los carcinomas papilares son más frecuentes que en las mujeres (3-5%) y la mayoría son intraquísticos y no invasivos. El 5% son enteramente lesiones intraductales; cuando el carcinoma se origina en la ginecomastia, es inusual encontrar transición de la hiperplasia atípica a carcinoma.

Angiosarcoma

La localización mamaria es la más común. Generalmente se presenta como una masa poco dolorosa, de coloración azulada o púrpura de la piel, de varios centímetros de diámetro.

Microscópicamente existen tres patrones de crecimiento distintivos y reflejan el grado de diferenciación.

Los de bajo grado están compuestos por anastomosis de canales vasculares abiertos, que proliferan en el tejido glandular y la grasa.

El grado intermedio se diferencia del anterior por que tienen áreas focales dispersas de más proliferación celular, estas últimas usualmente tienen bandas pequeñas o estructuras papilares de células endoteliales que se proyectan dentro de los lúmenes vasculares.

El angiosarcoma de alto grado exhibe un patrón histológico más maligno. Copetes prominentes de endotelio y formaciones papilares que contienen células endoteliales atípicas caracterizan esta lesión.^{8-10,45,52,53}

CONCLUSIÓN

Como dijera alguna vez un filósofo: cuanto más sabemos, más se amplía el límite de nuestra ignorancia; es decir, es cada vez mayor el límite entre lo que sabemos y no sabemos. En la época de nuestros comienzos, teníamos muchas

más certidumbres en la patología mamaria que las que tenemos actualmente, pero a la vez, hoy tenemos muchos más conocimientos que podemos poner al servicio de la atención de las pacientes.

La mastología es una actividad esencialmente multidisciplinaria y la patología tiene un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de las lesiones mamarias, estableciendo no sólo el diagnóstico histopatológico de estas lesiones, sino una gran cantidad de otros datos necesarios y de fundamental importancia para la toma de decisiones; toda esta cantidad de información que el patólogo debe brindar al resto del equipo mastológico implica un trabajo extremadamente meticuloso y exhaustivo de los materiales de las biopsias y de las piezas quirúrgicas. La exigencia ha ido en aumento a pesar de que algunos suponen que la anatomopatología como actividad primariamente morfológica va en extinción, y que toda esta información que brinda será reemplazada por los estudios moleculares y genéticos. En la actualidad y desde todo punto de vista, por unos cuantos años más, el estudio anatomopatológico guía y va a seguir guiando al equipo mastológico.

El cáncer de mama, de causa incierta, ha captado la atención de los médicos en todas las épocas. Después de siglos de vicisitudes teóricas e investigaciones científicas, sigue siendo una de las enfermedades humanas más temidas. La historia de los esfuerzos por hacer frente a esta dolencia es compleja y no tiene aún un final feliz, como sucede con otras enfermedades para las cuales se ha encontrado la causa y la curación. Sin embargo, se ha progresado mucho y se ha logrado disminuir los horrores que antes devastaban cuerpo y mente de la mujer.

La calidad de vida es uno de los constructos más utilizados entre los aspectos psicológicos del cáncer de mama. En el ámbito de la salud, la expresión de calidad de vida aparece de manera explícita en el llamamiento mundial para la promoción de la salud, realizado por la OMS en la

Conferencia Internacional sobre la Atención Primaria de la Salud en el año 1978, en Alma Ata. En este llamamiento, se consideraba la salud como uno de los índices indiscutibles del desarrollo y de la mejora de una sociedad. La conferencia reitera firmemente que la salud estaría constituida por ese estado de completo bienestar físico, psíquico y social, y no solamente por la ausencia de afectación o patología. Desde dicha conferencia, se comenzó a hablar también de añadir vida a los años y no sólo años a la vida; es decir, desde este punto se plantea que los pacientes quieren vivir, no tan sólo sobrevivir, en contraposición al objetivo fundamental del sistema de salud hasta no hace demasiados años, que era salvar la vida y prolongarla a cualquier precio.

La a veces heroica, frecuentemente trágica y siempre punzante y emocionante historia del cáncer de mama, es aún incompleta. Feliz será el día en que el capítulo final sea escrito, aunque cuando ese día llegue no recibirá la atención que merece. Pero los que hemos formado parte de este largo devenir, aunque con una mínima contribución, nos sentiremos orgullosos de las vidas alargadas y salvadas día a día, intentándolo.^{5,10,29,36,54}

REFERENCIAS

1. Fernández Cid A y col. Mastología. 2ª edición. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Instituto Universitario Dexens. Ed. Masson, 2000.
2. Junceda Avello E. Cáncer de Mama. España.
3. Delgado Bueno S, Tejerina A. Medicina legal en patología mamaria. Ed. Díaz de Santos, España, 2002.
4. Tejerina F, González de la Rivera. El Seno femenino. Ed. Díaz de Santos, España, 1997.
5. Escudero Fernández M. Avances en cáncer de mama. Real Academia Nacional de Medicina, 2006.
6. Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Mama. Pautas para el manejo y diagnóstico de las lesiones mamarias subclínicas. 2006.
7. U.S. Breast Cancer Statistics. www.breastcancer.org.
8. Kumar, Robbins, Cotran. Patologic basis of disease. 8ª edición, Elsevier, 2009.

9. Secretaria de Salud, Dirección General de Salud Reproductiva. Compendio de anatomía patológica de la glándula mamaria, 2002.
10. Bland, Copeland III. La Mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. Ed. Panamericana, 2007.
11. Haagensen CD. Enfermedades de la mama. 3ª edición. Ed. Beta, 1987.
12. Renter KL, et al. Risk factors for breast cancer in women undergoing mammography. *AJR* 1992; 158: 273-278.
13. van Gils CH, et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA* 2005; 293: 183-93.
14. Willey SC, Cocilovo C. Screening and follow up of the patient at high risk for breast cancer. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1404-16.
15. Dodds L, et al. Relationship of time since childbirth and other pregnancy factors to premenopausal breast cancer prognosis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 1167-1173.
16. Weiss LK, et al. Hormone replacement regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1148-1158.
17. Bush TL, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 498-508.
18. Griffing JL, Pearlman MD. Breast cancer screening in women at average risk and high risk. *Obstet Gynecol* 2010; 110: 1410-21.
19. Wingo PA, et al. Oral contraceptives and the risk of death from breast cancer. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 793-800.
20. Matheu J, et al. Primary breast cancer in men: clinical, imaging and pathologic findings. *AJR* 2008; 191: 1631-1639.
21. Li J, et al. Breast RMI after conservation therapy. *AJR* 2010; 195: 799-807.
22. Brennan S, et al. Breast RMI screening of women with a personal history of breast cancer. *AJR* 2010; 195: 510-516.
23. ACOG Practice Bulletin n 42. Breast cancer screening. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 821-832.
24. Gykert S, Phifer N, Hansen C. Tamoxifen for breast cancer prevention: a framework for clinical decisions. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 433-442.
25. Rouse DJ. Primary prevention of breast cancer: whether tamoxifen? *Obstet Gynecol* 2004; 104: 431-432.
26. Domchek SM, Weber BL. Recent advances in breast cancer biology. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 589-93.
27. Bieche I, Liderean R. Genome-based and transcriptome-based molecular classification of breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 93-99.
28. Berger DH, Fuhrman GM. Oncología quirúrgica, MD Anderson Cancer Center. Ed. Marban.
29. Bernardello ETL, Bustos JA. El carcinoma clínico, PROACI, vol 5, pp.1-13.
30. Farrow JH. Clinical considerations and treatment of in situ lobular breast cancer. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968; 102(3): 652-6.
31. Bren RF, et al. Lobular neoplasia at percutaneous breast biopsy: variables associated with carcinoma at surgical excision. *AJR* 2008; 190: 637-41.
32. Nofech Mozes S, et al. Prognostic and predictive molecular markers in DCIS: a review. *Adv Anat Pathol* 2005; 12: 256-64.
33. Pinski RW, et al. Recurrent cancer after breast conserving surgery with radiation therapy for ductal carcinoma in situ: mammographic features, method of detection and stage of recurrence. *AJR* 2007; 189: 140-144.
34. Simpson JF, Page DL. Pathology of preinvasive and excellent prognosis breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 426-430.
35. Grases PJ, Tresserra F, Fabregas R. Carcinoma ductal in situ de la mama, *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 1999; 42: 201-215.
36. Rostagno R, Castro Barba M. Avances en diagnóstico por imágenes. Colegio Interamericano de Radiología, Mama, ed. Journal.
37. Luck AA, et al. Breast carcinoma with basal phenotype: mammographic findings. *AJR* 2008; 191: 346-351.
38. Lam WWM, et al. Role of radiologic features in the management of papillary lesions of the breast. *AJR* 2006; 186: 1322-27.
39. Kim EK, et al. Clinical application of the BI-RADS final assessment to breast sonography in conjunction with mammography, *AJR* 2008; 190: 1209-15.
40. Smith EL, Threatt B. Characteristics of breast cancer in an incident cancer population. *AJR* 1984; 143: 403-406.
41. Legorreta AP, et al. Diagnosis, clinical staging and treatment of breast cancer: a retrospective multi-year study of a large controlled population. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 185-190.
42. Gallager HS. Treatment selection in primary breast cancer pathologic considerations. 57 Annual Meeting of the American Radium Society, Puerto Rico, mayo 4 al 9, 1975.
43. Bickell NA, et al. The quality of early-stage breast cancer care. *Ann Surg* 2000; 232: 220-224.
44. Consenso Nacional Intersociedades sobre Cáncer de Mama: Pautas para el manejo del carcinoma ductal in situ, 2009.
45. Tavassolli FA, Eusebi V. Tumors of the mammary gland. Armed Forces Institute of Pathology, Atlas of tumor pathology: series 4, 2009.

46. 2ª Reunión Científica DAKO. Avances en patología mamaria, 17 de mayo del 2000.
47. Recomendaciones para la determinación de HER2 en cáncer de mama. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
48. Torres Gómez FJ, Calle Cruz LF, Olivera FJT. Valoración pronóstica del carcinoma ductal infiltrante mamario en PAAF. Estudio comparativo de tres sistemas de graduación citológico. *Rev Esp Patol* 2008; 41(4): 279-285.
49. Tanaka K, et al. Invasive carcinoma of the breast accompanied by coarse calcification. *AJR* 2009; 193: w70-71.
50. Brem RF, et al. Invasive lobular carcinoma: detection with mammography, sonography, MRI and breast specific gamma imaging. *AJR* 2009; 192: 379-383.
51. Yang WT, et al. Imaging differences in metaplastic and invasive ductal carcinomas of the breast. *AJR* 2007; 189: 1288-93.
52. Dirix LY, et al. Inflammatory breast cancer: current understanding. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 563-571.
53. Barni S, Mandala M. Locally advanced breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 47-52.
54. Link J, Cáncer de mama y calidad de vida. Ed. Robinbook, España, 2008.