

Compendio de

Anatomía patológica de la glándula mamaria





Compendio de
Anatomía patológica
de la glándula mamaria



Exploración mamaria. Códice Badiano

1 000 ejemplares
Primera Edición, 2002
ISBN 970-721-093-1
Derechos Reservados

© 2002 Secretaría de Salud
Dirección General de Salud Reproductiva
Homero No. 213, 7° piso
Col. Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo
C. P. 11750 México, D. F.

Se permite la reproducción total o parcial de este documento citando la fuente.

SECRETARÍA DE SALUD

Dr. Julio Frenk Mora

Secretario de Salud

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Subsecretario de Innovación y Calidad

Dr. Roberto Tapia Conyer

Subsecretario de Prevención y Protección de la Salud

Dr. Roberto Castañón Romo

Subsecretario de Regulación y Fomento Sanitario

Lic. María Eugenia de León-May

Subsecretaria de Administración y Finanzas

Dr. Eduardo González Pier

Coordinador General de Planeación Estratégica

Lic. Gustavo Lomelín Cornejo

Director General de Comunicación Social

Dra. María de Lourdes Quintanilla Rodríguez

Directora General de Salud Reproductiva

DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD REPRODUCTIVA

Dra. María de Lourdes Quintanilla Rodríguez

Directora General

Dra. Mirella Loustalot Laclette San Román

Directora de Prevención y Control del Cáncer de la Mujer

Dr. Vicente Díaz Sánchez

Director de Normatividad y Asistencia Técnica en
Planificación Familiar

Dr. Cuitláhuac Ruíz Matus

Director del Programa "Arranque parejo en la vida"

Act. Yolanda Varela Chávez

Directora de Desarrollo Gerencial

Lic. Trinidad Gutiérrez Ramírez

Directora de Desarrollo Humano

GRUPO TÉCNICO

Secretaría de Salud- Dirección General de Salud Reproductiva

Dra. Mirella Loustalot Laclette

Dr. Arturo Vega Saldaña

Dr. Gustavo Fuentes Sánchez

Dr. Eugenio Cáliz Gutiérrez

Dr. Julián Palomares Trejo

Dra. Verónica Segovia Pineda

Laboratorio de Anatomía Patológica y Citología Exfoliativa

Dra. Ana Gabriela Macías Gómez

Dr. Nahum Flores Chávez

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Victor Manuel Pérez Sánchez

Dra. Arcelia Mora Tescareño

Dra. María Alva Laguna

Dr. David Nuñez González

Dra. Martha García Perales

Índice

Presentación	7
Introducción	9
1. Objetivos	11
2. Generalidades de la glándula mamaria	13
3. La célula	19
4. Patología de la glándula mamaria	21
5. Histopatología, factores pronósticos y predictivos en cáncer infiltrante de la glándula mamaria	45
6. Avances y marcadores biológicos pronósticos y predictivos en cáncer de mama	69
7. Tumores mamarios en el hombre	95
8. Tumores benignos del mesénquima	99
9. Sarcoma de la mama	103
10. Neoplasias linfáticas y hematopoyéticas	105
11. Miscelánea de neoplasias	107
12. Patología de ganglios linfáticos axilares	109
13. Estudios diagnósticos	111
14. Bibliografía	119

Presentación

El Plan Nacional de Salud 2001-2006 tiene como prioridad la Salud Reproductiva y como parte de ésta, el cáncer de mama reviste importancia ya que el cáncer de mama es la segunda causa de muerte por cáncer en nuestro país en las mujeres de 25 años y más. El personal humano que participa en la atención a la salud de nuestra población, es la piedra angular para hacer frente a esta enfermedad; es por eso que la Secretaría de Salud tiene el interés que los médicos de todos los niveles de atención continúen actualizándose en sus diferentes especialidades para brindar una mejor calidad en la atención a nuestra población.

Introducción

La Secretaría de Salud entre sus principales funciones esta la capacitación de sus recursos humanos. Entre estos existen especialidades con más relación en la atención de la patología mamaria; los médicos radiólogos, los médicos patólogos, los cirujanos oncológicos, y los ginecólogos son los más relacionados con la atención de ésta enfermedad. Cada uno de los especialistas tiene su labor muy específica; en éste trabajo nos enfocamos a los médicos patólogos del país, que son quienes darán el diagnóstico definitivo a una lesión sospechosa.

Sabemos que la preparación de los especialistas en la mayoría de las ocasiones es muy buena y ahora con el advenimiento de las subespecialidades tenemos la certeza de que existen grandes especialistas y expertos en la materia, pero también sabemos que en muchas ocasiones los médicos patólogos no se dedican sólo a una sola área, lo que trae consigo que existan casos especiales que se salen de su rutina diaria de diagnóstico.

El presente trabajo no pretende sustituir el elemento esencial de enseñanza, como lo es el ejercicio continuo de la profesión y la asesoría personalizada de los expertos, ni tampoco sustituir los libros de consulta de los grandes maestros; más bien pretende de una manera muy general recordar y guiar en los conceptos básicos de la patología mamaria, enfatizando en el problema principal que es el cáncer mamario, así como un semblante de los nuevos adelantos en la genómica y en genética del cáncer mamario.

El trabajo no toca aspectos de tratamiento ni profundiza en las nuevas técnicas de imagen dado que se elaboraran materiales más adecuados para este fin.

Es pues un material que pretende servir de consulta y de guía para todos aquellos especialistas que no son expertos ni se dedican al cien por ciento de su tiempo a esta patología.

1. Objetivos

OBJETIVO GENERAL

- ▶ Actualización en anatomía patológica de la glándula mamaria

OBJETIVO ESPECÍFICO

- ▶ Recordar las características macro y microscópicas de las principales lesiones benignas de la glándula mamaria.
- ▶ Recordar las características macro y microscópicas de las principales lesiones malignas de la glándula mamaria.
- ▶ Mencionar los principales métodos de estudio de las lesiones sospechosas de malignidad de la glándula mamaria.

2. 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 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 consituyen los conductos de menor calibre y los alveolos de la glándula (*Figura 1*).

En un principio los conductos galactóforos desembocan en un pequeño hundimiento epitelial, poco después del nacimiento éste hundimiento se convierte en pezón por proliferación del mesénquima subyacente (*Figura 2*).



Figura 1



Figura 2

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 3*). 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 terminan 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 conductillo componen las unidades lobulillares ductales terminales (*Figura 4*).

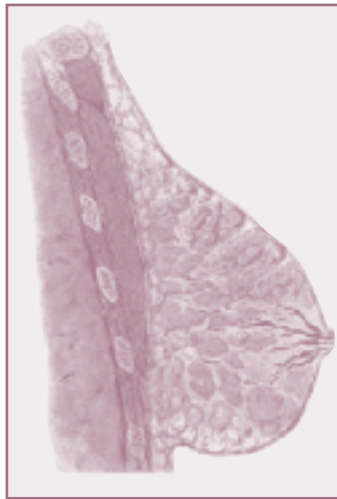


Figura 3

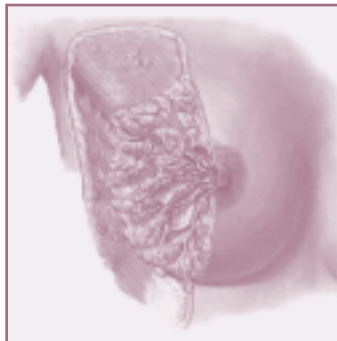


Figura 4

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 5*). Por debajo del epitelio de revestimiento, más prominente, puede verse una capa baja de células aplanadas (células mioepiteliales) (*Figura 6*). Las células mioepiteliales 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, calágeno y fibroso (*Figura 7*).

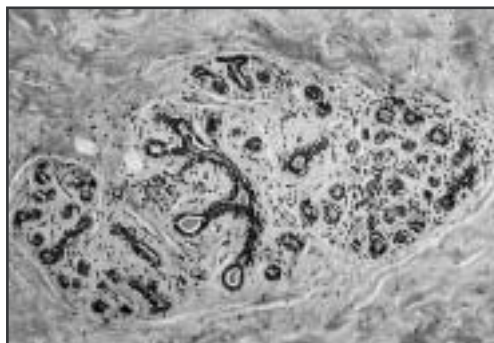


Figura 5

Mujer adolescente

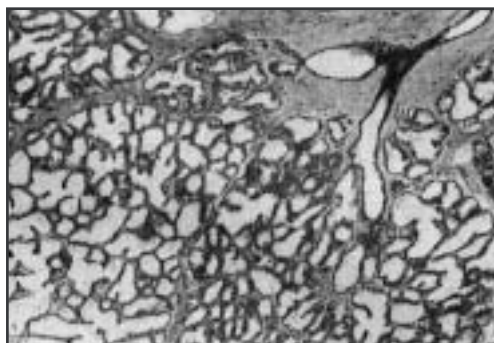


Figura 6

Mujer en la lactancia

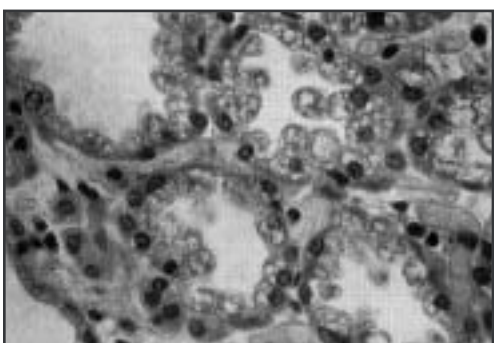


Figura 7

Mujer en la postmenopausia

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 en relación con el pectoral mayor, y el gran dentado por la facia 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 circulo venoso de Haller (*Figura 8*).

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 9*).



Figura 8



Figura 9

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 de los estrógenos, 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.

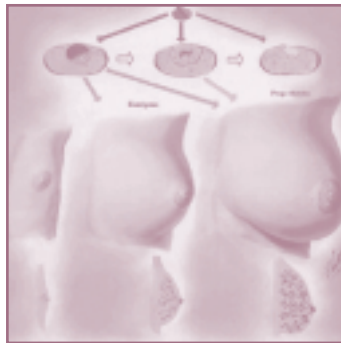


Figura 10

Las células del estroma proliferan y, además existe edema del estroma. Este efecto combinado del estrógeno y de la progesterona sobre los elementos intralobulillares de la mama son la causa de la sensación de tumefacción que se experimentan las mujeres en la fase premenstrual del ciclo. Cuando ocurre la menstruación, la caída de los niveles del 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

Solo 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 esta 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 solo conductos para formar un patrón similar a la del hombre. En muchas ocasiones queda suficiente estímulo estrogénico posiblemente de origen suprarrenal o de conversión periférica, para mantener los vestigios de los lobulillos.

3. La célula

LESIÓN Y MUERTE CELULAR

Las causas de lesión celular van desde un traumatismo grave ocasionadas 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.

No siempre es posible determinar el lugar bioquímico donde actúa un agente que reproduzca daño, pero son 4 los sistemas a determinar: a) el mantenimiento de la integridad de las membranas celulares, de la que dependen la homeostasis iónica y osmótica de la célula y sus organelos; b) la respiración aeróbica que afecta la fosforilación oxidativa y a la producción de ATP; c) la síntesis de proteínas enzimáticas y estructurales y d) la conservación del aparato genético de la célula.

La apoptosis: Es responsable de numerosos acontecimientos fisiológicos y patológicos incluyendo, la destrucción programada de las células durante la embriogénesis, la involución hormonodependiente en el adulto, deleción celular en la proliferación de poblaciones celulares, muerte celular en tumores, y de las células inmunitarias, atrofia patológica de tejidos hormonodependientes, así como de órganos parenquimatosos tras la obstrucción de conductos, muerte celular inducida por células T citotóxicas, lesión celular en ciertas enfermedades virales.

CRECIMIENTO Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

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 dañadas irreversiblemente para replicarse y sustituir a las células dañadas.

La reparación celular comprende dos procesos distintos 1) la regeneración en el que se sustituyen las células lesionadas por células del mismo tipo, que en ocasiones no deja rastro. 2) La sustitución que es por tejido conectivo o fibrosis que deja una cicatriz.

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.

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 proto-oncogenes 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 rearrreglos 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.

4. Patología de la glándula mamaria

ANORMALIDADES DEL DESARROLLO Y FISIOLÓGICAS

Aplasia e hipoplasia

Esta entidad frecuentemente asociada a sobredesarrollo del lado contralateral. Puede aparecer en forma adquirida atribuible a radiación por un tumor intratorácico o en la pared de éste en la pubertad. La hipoplasia debe distinguirse de la amastia uni o bilateral. La amastia es probablemente la manifestación de una displasia congénita ectodérmica.

La hipoplasia también se asocia a otras anomalías por ejemplo del riñón. En ocasiones también se asocia a displasia del pezón lo que da por resultado en un rudimentario, invertido o una dupla de pezones.

Macromastia

Puede ser el resultado de un crecimiento de una lesión intrínseca ya sea un carcinoma o en los jóvenes de un fibroadenoma juvenil o múltiples fibroadenomas; esto sucede generalmente en una sola de las mamas en contraste con lo que ocurre en el embarazo o en algunas adolescentes (virginal) que en ambos casos se podría considerar fisiológico.

- Macromastia de la pubertad (virginal)

Mientras que el desarrollo de la mama lleva varios años, en ocasiones crece rápidamente y en forma masiva provocando el achatamiento de los pezones; esto no cede espontáneamente y requiere cirugía. Microscópicamente el rasgo característico es la abundancia de tejido conectivo separando los conductos mamarios, este tejido puede ser hialinizado o escasamente ordenado al igual que el tejido adiposo. El epitelio ductal puede ser hiperplásico aunque esto frecuentemente es solo focal. Los lóbulos son pobremente desarrollados y en ocasiones no evidentes resultando en una simulación microscópica de ginecomastia.

- *Macromastia del embarazo*

Es extremadamente raro, generalmente se asocia a mamas que anteriormente ya habían tenido algún rasgo de crecimiento rápido, pudiendo llegar a ser macroscópicamente eritematosa, edematosa, dolorosa y la piel puede llegar a ulcerarse. La involución en el postparto en ocasiones no es suficiente por lo que requerirá cirugía. Microscópicamente los hallazgos son menos dramáticos que los hallazgos clínicos. El crecimiento lobular atribuible al embarazo esta presente como el tejido conectivo abundante periductal, y éste puede estar hialinizado, desordenado y edematoso.

Mama ectópica

- *Mama supernumeraria*

Esta deriva de la línea mamaria de la leche embrionaria de una de las crestas que estaba atrofiada. Ocurre en 1 al 6% de las mujeres adultas. Unilateral generalmente y frecuentemente a nivel de axila. En la mayoría de las veces solo se ven los pezones (politelia), aunque en ocasiones además de éste se ve areola y algunos conductos (polimastia). Se ha reportado tejido ectópico a nivel de vulva.

- *Tejido mamario aberrante*

Es aquel parénquima de tejido mamario encontrado fuera de la línea mamaria. Este no forma areola ni pezón y clínicamente rara vez se detecta a menos que se localice en una zona donde exista un proceso patológico. Los conductos y los lóbulos en este tejido aberrante son estructuralmente normales e histológicamente indistinguibles de una extensión periférica de la mama.

CONDICIONES INFLAMATORIAS Y REACTIVAS

Necrosis grasa

Reviste importancia dado que puede simular un carcinoma por clínica y por mastografía. Puede ser secundaria a un trauma, pero más comunmente se debe a una intervención quirúrgica o a radioterapia. La lesión contiene histiocitos con citoplasma espumoso, y ocasionalmente células gigantes multinucleadas. Está presente un infiltrado de células inflamatorias crónico incluyendo linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Como el proceso evoluciona la lesión llega a rodearse por una fibrosis densa que progresara a encapsular el área anormal.

Necrosis hemorrágica con coagulopatía

Esta lesión puede ocurrir en forma súbita posterior a la administración de derivados de la warfarina. Generalmente a pocos días de iniciado el tratamiento las pacientes presentan dolor y edema de la mama seguido por hemorragia dentro de la piel y necrosis en el tejido subyacente. Esto generalmente sucede a pacientes con deficiencia de proteína C.

Lesiones asociadas con aumento de mama

Los agentes más utilizados son el shellac, putty glazier, spun, glass, resina epoxica, beeswax y shredded silk. La cera de parafina usada para este propósito a dado como resultado oleogranulomas. El líquido dimetilpolisiloxano al cual se ha añadido ácidos grasos o vegetales a inducido fibrosis y formación de granulomas resultando en masas duras dolorosas en la mama, por lo que la inyección de silicón ha venido en desuso. Microscópicamente se observan formas redondas, dobles refractantes en espacios rodeados por histiocitos. Frecuentemente pigmentos granulares y cristales son lo que se ven fagocitados y refractantes. Cuando se usan bolsas de contenido de líquido o gel de silicón, alrededor se forma una envoltura fibrosa llamada cápsula (*Figura 11*).

Los implantes de poliuretano pueden sufrir fibrosis en el tejido adyacente, el material de los cristales dobles refractantes con células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño tienen una forma triangular en contraste con la forma redonda u ovalada de la apariencia del silicón (*Figura 12*).

Puede ocurrir linfadenopatía en asociación con implantes o inyección de silicón y generalmente se identifica incidentalmente.

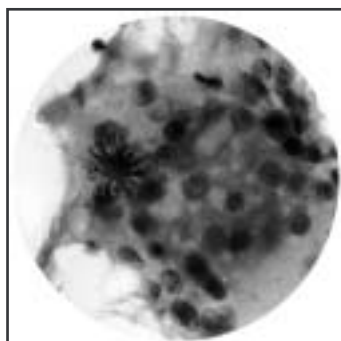


Figura 11

Inyección de silicón. Glóbulos de silicón doblemente refractantes (flecha) son evidentes en alta resolución.

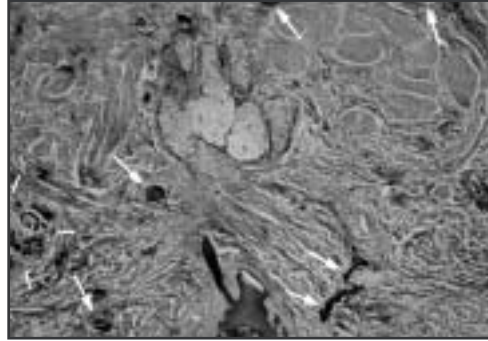


Figura 12

Mastitis por modelantes. La imagen muestra infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y polimorfonuclear en forma importantes, con algunas células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño.

Lesiones inflamatorias en el embarazo y la lactancia

Ocurre en un 5 % de todas las mujeres y se presenta más frecuentemente entre la segunda y tercera semana de lactación. Generalmente por la acumulación de leche facilita el crecimiento de bacterias como el estafilococo. En muchas ocasiones esto provoca un absceso que generalmente cede con la administración de antibióticos.

La fibrosis y la reacción inflamatoria asociada a un absceso crónico resulta en distorsión de los conductos adyacentes y puede producir una masa que puede simular una neoplasia.

Infarto

Poco común, pero puede confundirse con un carcinoma. Esto puede ser más frecuente en los papilomas intraductales como una complicación de embarazo o lactancia. Esto provoca inflamación y distorsión de los conductos en los márgenes del infarto, así como a la ocasional presencia de metaplasia escamosa. La patogénesis es incierta raramente se encuentra la oclusión trombótica del vaso sanguíneo en estas lesiones.

Lesiones inflamatorias no específicas

- *Mastitis lobular granulomatosa*

Diferente a la mastitis granulomatosa periductal. La etiología es desconocida la distribución perilobular y el carácter granulomatoso de la inflamación sugiere una reacción mediada por células, de una o más sustancias concentradas en la secreción mamaria o células lobulares pero no se ha identificado un antígeno específico. La lesión ocurre más en el postparto que en el

embarazo. La edad de ocurrencia es entre los 17 y 42 años. Se presenta típicamente como una masa dura en la periferia de la mama generalmente respetando el espacio subareolar. Casi siempre unilateral con dimensiones alrededor de 6 cm. Macroscópicamente es una masa nodular dura, en algunos casos estos nódulos parecen formar pequeños abscesos.

Microscópicamente es una reacción inflamatoria granulomatosa concentrada sobre los lóbulos, (lobulitis granulomatosa). Los granulomas están compuestos por histiocitos epitelioides, células gigantes de tipo Langhans acompañadas por linfocitos, células plasmáticas y ocasionalmente eosinófilos encontrados alrededor de los lóbulos. La sarcoidosis y la tuberculosis deben de considerarse como diagnóstico diferencial.

- *Ectasia mamaria ductal*

La etiología es desconocida. Algunos autores creen que es debido a una atrofia glandular y otros a una obstrucción ductal. La ectasia ductal, galactorrea y la mastitis lipogranulomatosa se han asociado a tratamientos largos con fenotiazidas. La forma de presentarse es con secreción por pezón intermitente. Generalmente no palpable pero en casos avanzados puede presentarse como una masa y simular un carcinoma. El dolor como un síntoma primario en las mujeres jóvenes y la inversión del pezón en las mujeres de mas edad. La edad de presentación entre los 30 y 80 años. Macroscópicamente se observan los conductos dilatados con una secreción pastosa o granular ocasionalmente con algunas calcificaciones y en casos avanzados zonas de necrosis.

Microscópicamente En los conductos esta presente un contenido granular eosinofílico o un material amorfo proteináceo (*Figura 13*). Usualmente hay una mezcla de células espumosas lipídicas y células ductales epiteliales descamadas, histiocitos en y alrededor de los conductos que contienen pigmentos ceroides (*Figura 14*). Cristales de colesterol y calcificaciones pueden ser encontradas en los detritos ductales y en la necrosis grasa.



Figura 13

Se observa conducto dilatado, el epitelio de revestimiento no muestra cambios atípicos.



Figura 14

Ectasia ductal. Se observa conducto dilatado, el epitelio es estratificado sin cambios atípicos, observe el engrosamiento de la membrana basal y el infiltrado inflamatorio.

- Mastitis de células plasmáticas

Algunos consideran que es una variante de una mastitis periductal o de una ectasia ductal mamaria. Se presenta entre los 29 a 44 años de edad, con dolor, congestión y secreción del pezón generalmente espesa. Después de los síntomas de inflamación puede persistir una masa firme dura de varios centímetros, la secreción por el pezón es continua y puede haber retracción de éste. Los ganglios axilares están generalmente aumentados de tamaño.

Macroscópicamente el área afectada es indurada, tiene conductos dilatados conteniendo una secreción cremosa espesa y algunos pueden ser quísticos.

Microscópicamente son dos los rasgos que la distinguen de otras formas de mastitis: la hiperplasia del epitelio ductal y una marcada infiltración difusa de células plasmática alrededor de los conductos y de los lóbulos.

Infecciones específicas

- Tuberculosis:

La tuberculosis parece tener predilección por la mama lactante pero puede ocurrir en cualquier momento. En las mujeres jóvenes el cuadro clínico semeja a la de un absceso y en la mujeres de más edad simula a un carcinoma. Generalmente unilateral. Se afectan los ganglios ipsilaterales axilares. Aunque puede haber la infección en forma primaria generalmente es secundaria. Se puede presentar en tres formas: mastitis nodular, mastitis tuberculosa difusa y la variedad esclerosante. Macroscópicamente el espécimen es nodular, indurado, gris o bronceado con focos amarillos a blancos de necrosis caseosa.

Microscópicamente el rasgo característico es el granuloma con necrosis caseosa central. Los granulomas se asocian más a los conductos que con los lúbulos. El examen citológico de la secreción del pezón es inespecífico mostrando histiocitos espumosos, neutrófilos y detritos celulares de necrosis.

- Infecciones micóticas

Son poco comunes. La actinomicosis es vía pezón. El diagnóstico se realiza por observar organismos Gram-positivos como filamentos o colonias en secciones de tejido.

Histoplasmosis: Se puede presentar como una masa unilateral. La masa es nodular con granulomas necrotizantes. También se han reportado casos de blastomicosis y cryptococosis

- Infecciones parasitarias

Filariasis: Generalmente en zonas endémicas, se presenta hasta 6 años después del contacto. Microfilarias han sido encontradas en secreción por pezón. La mayoría de los tumores miden de 1 a 3 cm. Microscópicamente se ven formas adultas de filarias; la reacción inflamatoria es granulomatosa con la formación de abscesos eosinofílicos. Otros parásitos reportados son *Schistosoma Japonicum* y cisticercosis por *tenia solium*.

- Infecciones Miscelaneas

Mastitis tifoídica: Histológicamente se observa infección granulomatosa no necrotizante.

Absceso mamario: Generalmente consecuencia de la obstrucción de los conductos galactóforos asociado a la lactancia. Se comienza con una mastitis estéril. Las bacterias aisladas de la secreción por el pezón son estreptococo, estafilococo aureus y estafilococo coagulasa negativo. El espécimen quirúrgico muestra una mezcla de reacción inflamatoria aguda y crónica que puede incluir necrosis grasa.

Sarcoidosis

Se puede presentar como un tumor primario acompañado de crecimiento de ganglios linfáticos pero generalmente se presenta después de hacer el diagnóstico de la enfermedad. Ocurre entre los 20 y 30 años. La masa es dura y firme y puede confundirse con carcinoma.

Macroscópicamente el espécimen es de color café oscuro sin calcificaciones ni zonas de necrosis, de dimensiones generalmente menores a 5 cm.

Microscópicamente se observan granulomas epiteliales formando nódulos entre los lóbulos y los conductos. Las células gigantes que acompañan a los granulomas pueden presentar asteroides o cuerpos de Schaumann.

Vasculitis

- Arteritis

Las lesiones mamarias causadas por vasculitis asemejan al carcinoma clínicamente. Se puede presentar en forma aislada o como parte de una entidad clínica (*Figura 15*). El diagnóstico se hace en base a los hallazgos histológicos y a la clínica.



Figura 15

Arteritis. Inflamación necrotizante transmural de arterias de tamaño medio en la mama. Elástica es parcialmente destruida (tinción de van Gieson)

Arteritis de células gigantes (*Figura 16*): Se presenta como una masa, firme, dura, dolorosa menos de 4 cm de diámetro. Microscópicamente la inflamación granulomatosa envuelve a las pequeñas y medianas arterias a través del tejido afectado. Las venas y las arteriolas están respetadas.



Figura 16

Arteritis de células gigantes. El lumen de estas arterias está virtualmente obliterado por inflamación subintimal y mural incluyendo células gigantes (flechas) Note la calcificación en la parte baja de la arteria.

El proceso reactivo consiste en un infiltrado transmural perivascular compuesto principalmente de linfocitos, histiocitos y células gigantes. Edema, necrosis grasa y atrofia glandular son elementos que ocurren alrededor del tejido.

- *Flebitis*

Muy rara y generalmente lo que sucede es una tromboflebitis superficial. Llamada enfermedad de Mondor. Asociada a un trauma o postcirugía de mama o pared de tórax. Ocurre entre los 20 y 40 años. Clínicamente revela un cordón subcutáneo. El diagnóstico se establece clínicamente. La biopsia revela tromboflebitis de la venas subcutáneas.

Efectos secundarios del tratamiento del cáncer

- *Radiación*

Los cambios mayores ocurren en la unidad conducto-lobular terminal. Estos cambios incluyen colagenización del estroma intralobular, engrosamiento de la membrana basal periacinar y periductal, atrofia severa del epitelio acinar y ductal y atipia de las células epiteliales y mioepiteliales residuales. Los efectos de la radiación en los conductos grandes son menos pronunciados. En los vasos se observa atipia del endotelio y proliferación de la íntima, lo que conduce a esclerosis (*Figura 17-20*).

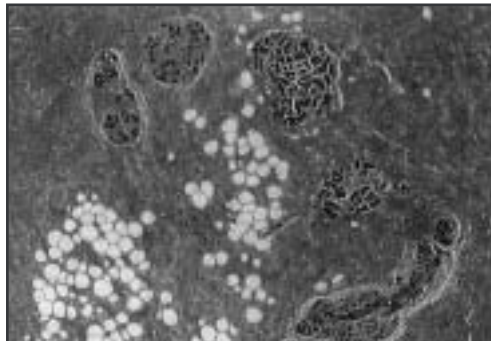


Figura 17

Lóbulo normal en una mujer premenopáusica previa a la radiación.

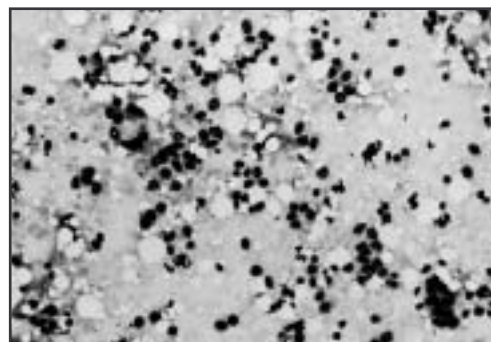


Figura 18

Lóbulos 6 meses después de la radiación donde se muestra colagenización del estroma intralobular y atrofia glandular.

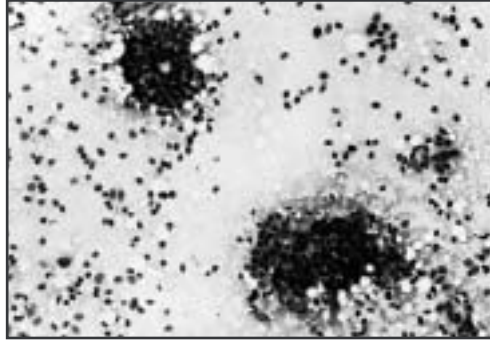


Figura 19

Lóbulo postradiación muestra engrosamiento de las membranas basales.

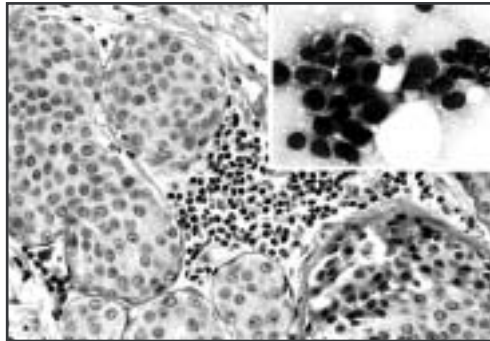


Figura 20

Carcinoma lobular in situ. Note cambios en un lóbulo normal en la esquina superior.

- Quimioterapia

Generalmente esto se ve después de que se a realizado la cirugía. Cuando clínicamente no existe evidencia de tumor residual un 60% lo tienen histológicamente. Si persiste, se observa disminución de la celularidad, zonas de infarto y necrosis; y si ya no existe en el sitio donde estuvo el tumor se observa, fibrosis, edema del estroma, incremento de la vascularidad y células de un infiltrado inflamatorio crónico (*Figura 21-24*).

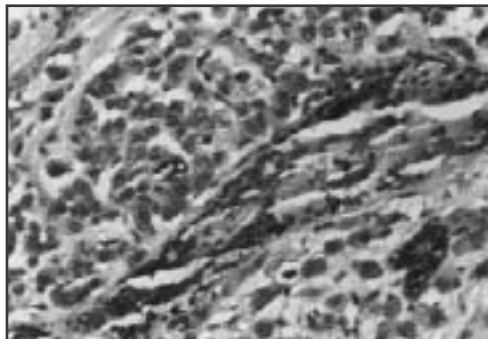
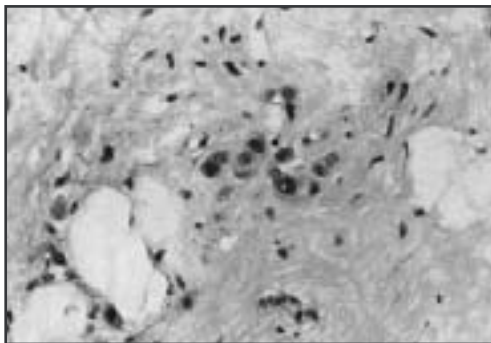
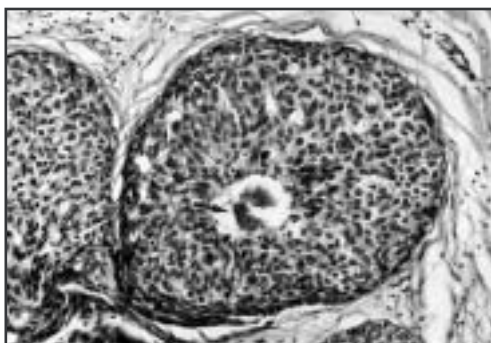


Figura 21

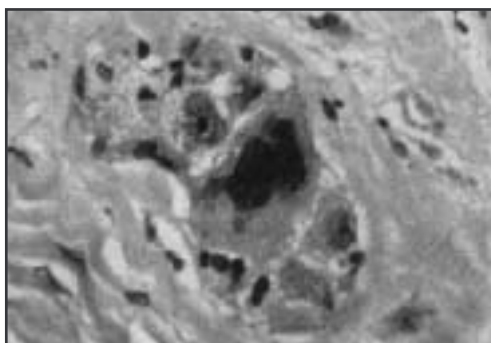
Efectos de quimioterapia. Carcinoma lobular invasor previo a la quimioterapia en un paciente con un carcinoma inflamatorio e infiltración carcinomatosa difusa de la mama.

**Figura 22**

Espécimen de mastectomía después del tratamiento con citocina, adriamicina y 5-fluoracilo conteniendo solo microscópicos grupos de células del carcinoma en el estroma colagenoso.

**Figura 23**

En este carcinoma ductal después de la quimioterapia son evidentes el núcleo hiper cromático y vacuolización del citoplasma.

**Figura 24**

Efectos de la quimioterapia. Múltiples núcleos agrandados hiper cromáticos están presentes en una célula. Note la vacuolización del citoplasma.

- Tratamiento hormonal

Anteriormente se usaban estrógenos y andrógenos, pero se observó que el efecto de proliferación ocurría sobre estructuras anormales pero no malignas. El advenimiento de los antiestrógenos vino a cambiar esto.

LESIONES PROLIFERATIVAS BENIGNAS

Metaplasia apócrina y quística (mastopatía fibroquística)

Esta se origina en la unidad conducto lobular terminal, probablemente por el desarrollo de conductos adyacentes, los quistes pueden ser simples o múltiples, uniloculares o multiloculares de dimensiones microscópicas o de grandes dimensiones. La salida de la secreción de los conductos quísticos puede producir inflamación crónica periductal y fibrosis, los quistes están forrados por un epitelio plano o por células cuboidales o columnares las cuales frecuentemente presentan metaplasia apócrina. El epitelio apócrino puede tener pequeñas proyecciones papilares dentro del lumen. La importancia de la metaplasia apócrina radica en que se encuentra muy frecuente en las biopsias por lo que su asociación con carcinoma aun no es clara (*Figura 25-27*).

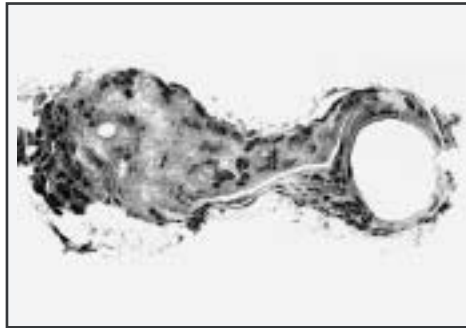


Figura 25

Quiste ductal forrado por múltiples capas de epitelio apócrino. El epitelio de la metaplasia apócrina está engrosado y es el resultado del crecimiento celular.

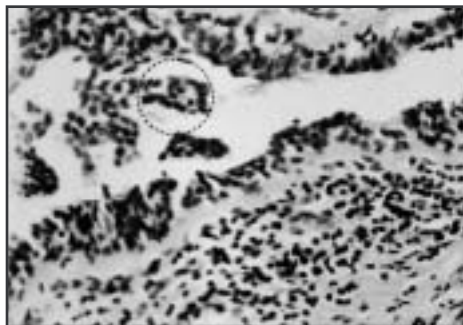


Figura 26

Múltiples quistes con algunos macrófagos en su interior y leve infiltrado linfocitario en el estroma.

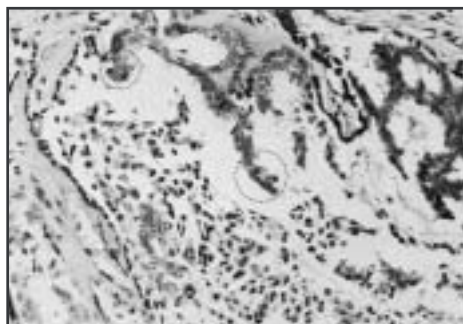


Figura 27

Dilatación quística de algunos conductos, con material proteináceo en su interior.

Fibrosis focal

Esta en duda de que sea una entidad patológica, mas bien es un rasgo mas de la involución de la mama. Ocurre entre la cuarta y quinta década de la vida. Se presenta como una masa en el CSE de las mamas, no se asocia con retracción de la piel y pueden ser varios nódulos.

Microscópicamente se observan extensas áreas de tejido fibroconectivo parvicelular separando conductos y lóbulos atróficos reemplazando el tejido conectivo intralobular. Es común un infiltrado linfocítico periductal

Adenosis

- La adenosis

Implica un alargamiento de los conductos terminales de los lóbulos mamarios. Esto es importante dado que se puede confundir con carcinoma. El prototipo de la lesión es la proliferación ductal lobulocéntrica en forma circunscrita, consistiendo en células epiteliales y mioepiteliales asociadas con cantidades variables de fibrosis. Cuando la fibrosis es mínima se le conoce como adenosis florida y cuando predomina la fibrosis interductal se le conoce como adenosis esclerosante.

- Variantes de la adenosis

Adenosis tumoral: Se observa una fibrosis densa en la confluencia de los nódulos de adenosis y los conductos atrapados pueden simular un crecimiento invasivo.

Adenosis ductal franca: Es cuando un agregado de conductos aparentemente finalizan en forma brusca sin formar un lóbulo (*Figura 28*).



Figura 28

Adenosis ductal franca: lóbulos individuales están marcadamente alargados y hay dilatación y algo de proliferación celular de componentes individuales.

Adenosis en fibroadenomas: La adenosis esclerosante puede ocurrir focalmente o como patrón predominante en los fibroadenomas (*Figura 29-31*).

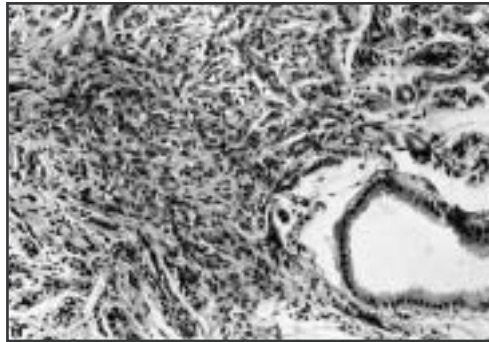


Figura 29

Adenosis esclerosante.

A. Vista con bajo poder. La configuración lobular de la lesión es obvia.

B. Tinciones de inmunohistoquímica para actina muestra una reacción fuerte en el componente celular mioepitelial.

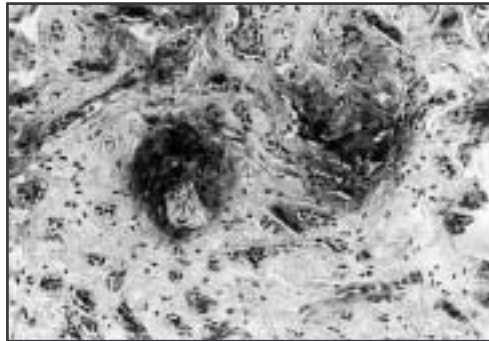
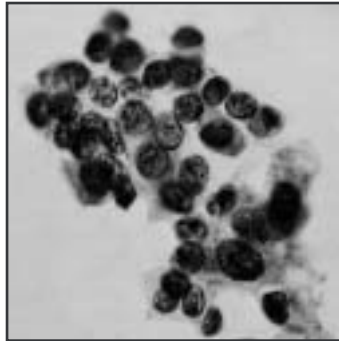


Figura 30

Adenosis esclerosante envolviendo el espacio perinuclear.

Nidos de glándulas bien diferenciadas están presentes. Estos hallazgos no son evidencias de malignidad.

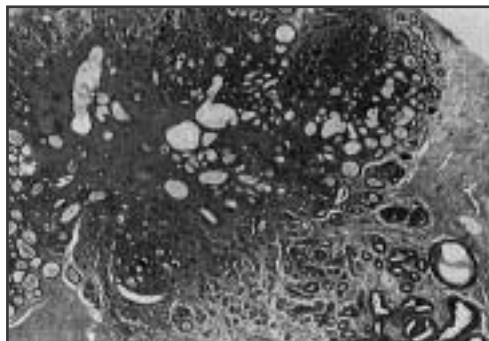


Figura 31

Adenosis esclerosante.

Observe la proliferación lobular y mioepitelial; estos cambios pueden confundirse con un carcinoma.

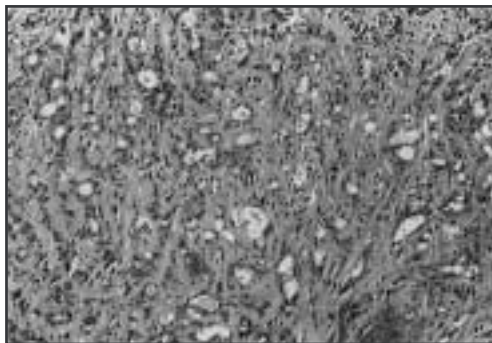


Figura 32

Adenosis apócrina: Se asocia a hipertrofia nuclear y a nucleolos prominentes, el citoplasma es frecuentemente claro así como eosinofílico y granular. A veces simula carcinoma (*Figura 32*).

Adenosis tubular: Se observan numerosos conductos alargados y aparentemente interdigitados de tamaño relativamente uniforme. Son comunes las microcalcificaciones.

Adenosis microglandular: Difiere de otras en que las unidades glandulares están dispersas en forma fortuita en lugar de estar lobulocéntricas.

Adenosis adenomioepitelial: Es rara y tiene un patrón parecido a la adenosis microglandular pero las glándulas tienen una prominente capa de células mioepiteliales (*Figura 33a y b*).

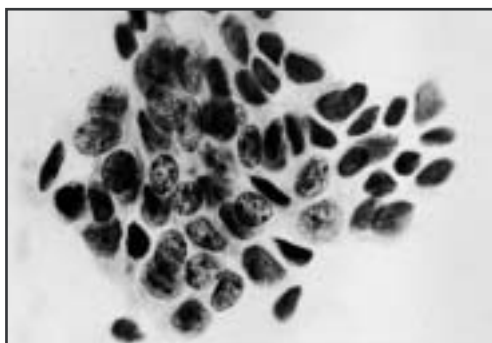
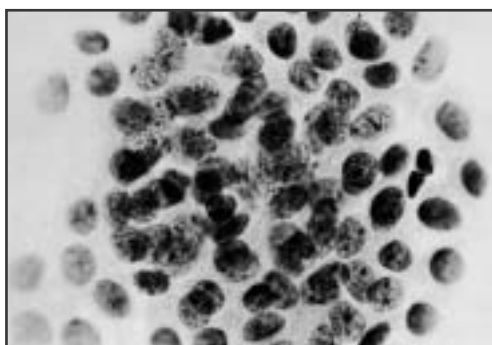


Figura 33 a y b

A y B Adenosis adenomioepitelial. Las glándulas están relativamente grandes con el lumen abierto y una extensa metaplasia apócrina. El componente celular entre ellas está compuesta por células mioepiteliales. B. S-100 tinciones de proteínas evidencia el prominente componente mioepitelial 20-28 Hiperplasia epitelial florida con conductos dilatados. No hay evidencia de necrosis y las células individuales están bien sustentadas por su estroma. Se forman hendiduras prominentes entre la proliferación intraluminal sólida y la fila (row) epitelial externa. Generalmente rasgos de benignidad.

- Adenosis en carcinoma

Es inusual que un carcinoma invasor se origine de una área de adenosis, pero si puede ser que un carcinoma invada una área de adenosis. Algunos carcinomas lobulares in situ pueden originarse en estas lesiones mas que un carcinoma intraductal, por el origen de esta lesión. Generalmente el tipo mas asociado es la adenosis tumoral. Frecuentemente el carcinoma originado en una área de adenosis es de pronóstico favorable y no afecta a los ganglios linfáticos axilares.

Lesión esclerosante radial

Se le han dado varios nombres como papilomatosis esclerosante, proliferación papilar esclerosante, epiteliosis infiltrante, mastopatía indurada, lesión escleroelastótica, cicatriz radial, mastopatía obliterante (*Figura 34*).

Esta es una lesión estelar no encapsulada que consiste en un núcleo fibroelastótico y bandas de tejido fibroconectivo conteniendo lóbulos con adenosis y conductos con hiperplasia intraductal papilar o difusa.

Clínicamente aparece como una lesión no palpable y puede ser confundida con carcinoma cuando es grande. Existe debate si esta lesión puede ser precursora del carcinoma tubular.

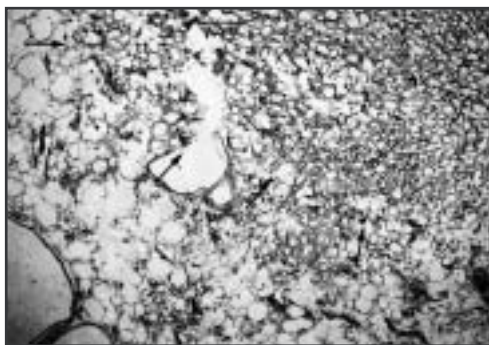


Figura 34

Lesión esclerosante ductal.
Es una cicatriz radial con elastosis focal prominente solo con mínimos grados de proliferación epitelial.

Mastopatía Diabética

Se ha asociado más a diabetes tipo I, en mujeres jóvenes, bilateral en el 50 % de los casos. El cuadro clínico inicia con un tumor de firme a duro de 2 a 6 cm, suele ser de color blanco a gris pálido de consistencia homogénea que puede estar trabeculada. Esta lesión no se caracteriza por tener quistes ni otras alteraciones proliferativas grandes.

Microscópicamente el tejido consiste en un estroma de colágena con un ligero incremento de la densidad de fibroblastos cuando se compara con el tejido mamario de alrededor (*Figura 35*).

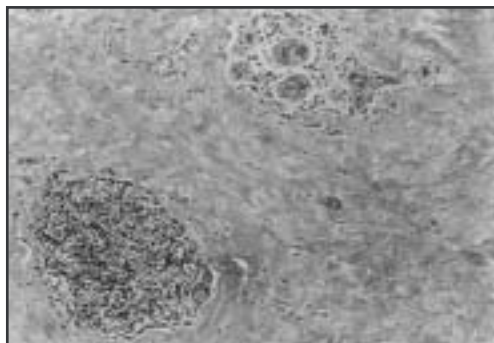


Figura 35

Mastopatia diabética.
Infiltrado linfocítico localizado alrededor de vasos sanguíneos pequeños están largamente separados del lóbulo.

LESIONES EPITELIALES BENIGNAS

Adenoma

- *Adenoma tubular*

Se presenta en adultos jóvenes, microscópicamente es un paquete compacto de túbulos uniformes, pequeños alineados con una sola capa de células epiteliales y una capa de células mioepiteliales; el estroma se encuentra disperso. En ocasiones se asocia al fibroadenoma (*Figura 36*).

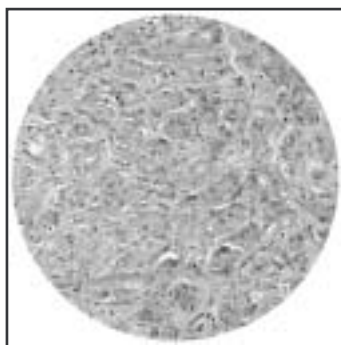


Figura 36

Adenoma tubular de mama.
Pequeños conductos uniformes están presentes con muy poco estroma.

- *Adenoma de la lactancia*

Son tumores bien circunscritos compuestos predominantemente por estructuras glandulares con escaso estroma con cambios secretores prominentes en los conductos (*Figura 37*).

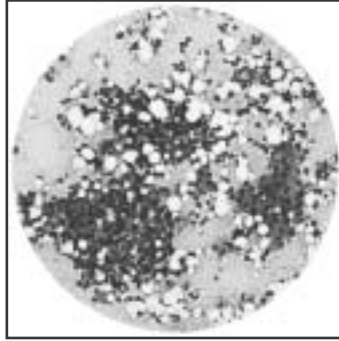


Figura 37

Adenoma de la lactancia.
El lumen largo y el citoplasma activamente secretor.

- Adenoma apócrino

Esta constituido exclusivamente por células apócrinas. Es muy raro y debe de distinguirse de la enfermedad fibroquística con cambios apócrinos prominentes y con el carcinoma apócrino bien diferenciado.

- Adenolipoma

Es una masa de tejido adiposo maduro, generalmente considerada como una variante de los hamartomas.

- Adenoma Ductal

Se presenta como una masa bien circunscrita, con discreta esclerosis, solitaria o múltiple, raramente excede los 2 cm. La edad media es de 51 años. La lesión presenta una mezcla de fibrosis hialinizante y elementos parciales ductales atenuados, en un patrón nodular alrededor de la fibrosis. En la lesión los ductos lesionados presentan láminas uniformes de células epiteliales y mioepiteliales y una membrana basal claramente definida de colágena tipo IV.

- Adenoma mixto o pleomórfico

Poco común, tiene rasgos que semejan tumor de glándula salival. Forman una discreta masa firme; casi siempre solitarios, menos de 2 cm. El rasgo característico es la metaplasia condroide y ósea. La calcificación es frecuente y puede verse claramente en la mastografía.

Papiloma intraductal

Es un tumor benigno epitelial papilar que se origina de los conductos mamarios. Aunque es más común en los conductos galactóforos subareolares puede ocurrir en cualquier conducto de la mama. Ocasionalmente presenta dilatación quística de los conductos por lo que también se le ha conocido como papiloma intraquístico.

Debe de distinguirse de la papilomatosis ya que éste es un término inespecífico que incluye una variedad de patrones microscópicos. Presentan descarga del pezón el 70% de las pacientes.

Macroscópicamente se observa un conducto dilatado que puede llegar a ser palpable, hasta de 4 cm de diámetro, pero mucho de la lesión es más el conducto dilatado que el papiloma. Microscópicamente consiste en una ordenada proliferación de epitelio ductal sobre un bien definido pedículo vascular. El epitelio distribuido en una sola capa tiene un pequeño pleomorfismo celular o hiper cromatismo nuclear con mínima actividad mitótica; una capa mioepitelial esta presente entre el pedículo fibrovascular y las células epiteliales. Generalmente los papilomas benignos tienen áreas de metaplasia apócrina. Característicamente existe fibrosis hialinizante en los papilomas.

Papilomatosis florida del pezón

Según la clasificación de la OMS se define como un tumor benigno que se origina en los conductos del pezón y muestra una proliferación intraductal que en estados avanzados presenta también un patrón tubular. Ocurre entre los 40 a 50 años, casi siempre unilateral. Se presenta con descarga hemática por el pezón.

Se agrupa en cuatro grupos según su patrón de crecimiento: Papilomatosis esclerosante, papilomatosa, de adenosis y proliferativo mixto.

El 16.5% de las pacientes con esta lesión presentan carcinoma de mama.

Adenoma siringomatoso

Pocos caso reportados en edades de 11 a 67 años. Masa de 1 a 3 cm , firme, dura grisácea, bronceada o blanca. Microscópicamente consiste en túbulos, conductos y una banda compuesta de pequeñas células basófilas que infiltran la dermis de la piel y el estroma del pezón.

Hiperplasia ductal subareolar esclerosante

Se refiere a la lesión radial esclerosante que se origina de los conductos lactíferos subareolares y que no afecta al pezón. Ocurre entre los 26 a 73 años. Clínicamente se presenta como una masa por debajo del pezón y de la areola, no hay erosión del pezón y algunos pacientes presentan descarga hemática por el mismo. Es una masa dura, firme, ovalada o redonda de no más de 2 cm, muy parecida a otras lesiones radiales, presenta elastosis y esclerosis hacia el centro del tumor, mientras que en la periferia existe hiperplasia ductal.

Neoplasia mioepitelial

- *Adenomioepitelioma*

Son poco comunes, se presenta entre los 30 a 80 años, masa unilateral en la periferia de la mama, tamaño no más de 5 cm, bien delimitados, firmes y duros.

Microscópicamente (*Figura 38*) consiste en una proliferación balanceada de células redondas, ovaladas o elementos glandulares tubulares con una mezcla de bandas o nidos de células poligonales mioepiteliales con citoplasma claro. Ocasionalmente el componente intraductal presenta proyecciones papilares.

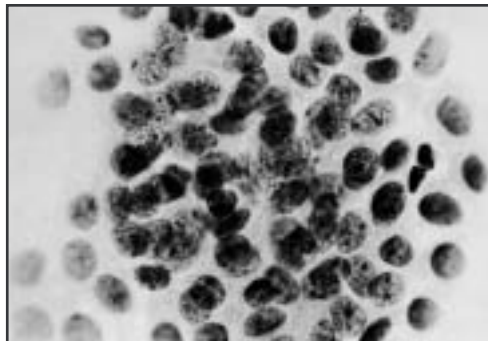


Figura 38

Adenomioepitelioma.
Componente intraductal de células mioepiteliales.

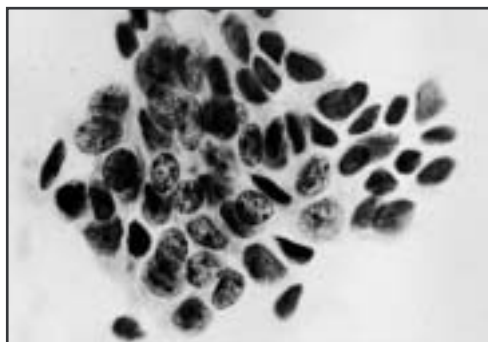


Figura 39

Adenomioepitelioma.
Células mioepiteliales con citoplasma claro son suficientemente numerosas para el crecimiento del epitelio y se expanden dentro del estroma.

- Mioepitelioma

Muy poco común, es una masa firme, dura dolorosa. Lesión nodular, consiste microscópicamente (*Figura 39*). en conductos dilatados en los cuales el componente epitelial proliferativo consiste en células mioepiteliales que casi llenan los conductos.

NEOPLASIAS FIBROEPITELIALES

Fibroadenoma

Es el más común de los tumores de mama en adolescentes y adultos jóvenes. Masa firme, móvil, no adherida no dolorosa, frecuentemente solitarios en un 75% (*Figura 40*). Microscópicamente el estroma presenta proliferación fibroblástica con colágena interpuesta. Los conductos pueden estar distorsionados. Puede haber celularidad variable desde hiper celularidad a hipo celularidad, avascularidad y hialinización, con atrofia de conductos. Los cambios fibroquísticos se presentan hasta en un 50% (*Figura 41-42*).

Se ha asociado con ectasia ductal en el 17.7%, con metaplasia apócrina 15.6%, enfermedad fibroquística florida 12.9%, papilomatosis ductal 11.6%, carcinoma ductal infiltrante 5.4% e in situ 3.4%.



Figura 40

En la fotografía macroscópica se observa lesión nodular blanda, al corte los fibroadenomas son sólidos, de bordes bien delimitados, de tamaño variable, cuando son tumores grandes distorsionan la glándula mamaria.



Figura 41

Microscópicamente los fibroadenomas son lesiones circunscritas, los conductos se observan comprimidos por el estroma como se muestra en las imágenes, el epitelio de revestimiento es plano o con zonas de hiperplasia, sin cambios atípicos, el estroma puede presentar de 1 a 3 mitosis por 10 campos de seco fuerte y carece de atipia celular.

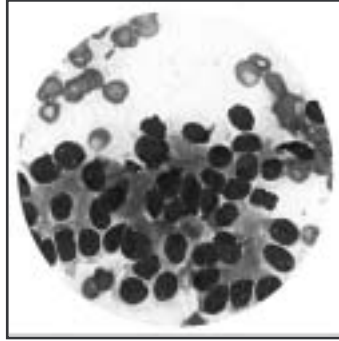


Figura 42

Pueden ser pericanaliculares e intracanaliculares.

Hiperplasia lobular esclerosante

Más común en la mujer joven, es una masa móvil, elástica y nodular en contraste con el fibroadenoma. Esta lesión consiste en un alargamiento de los lóbulos fácilmente reconocidos.

Es un tumor palpable caracterizado por una prominente hiperplasia de los lóbulos con asociación de hiperplasia del estroma, el cual puede ser celular especialmente en la periferia pero con esclerosis central.

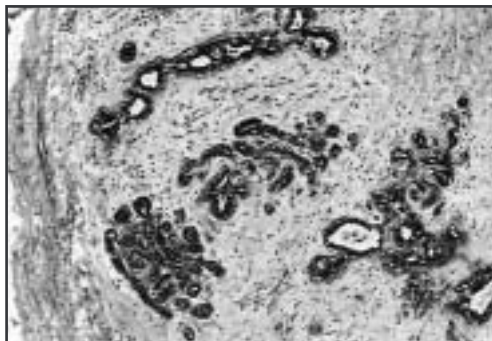
Fibroadenoma juvenil

También llamado fibroadenoma fetal, fibroadenoma celular y cistosarcoma filoides benigno. Sucede generalmente en niñas que acaban de empezar a menstruar o en adolescentes. Son masas solitarias, móviles, firmes, de rápido crecimiento. Estos tumores son elásticos y bien circunscritos. Esta caracterizado por hiper celularidad del estroma e hiperplasia del epitelio ductal con rasgos atípicos ocasionales. Característicamente estroma celular envuelve a los conductos.

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 (*Figura 43*), debido seguramente a que comparten el origen de la unidad conductolobular terminal. Focos de carcinoma invasor pueden ocurrir con componentes no invasivos. Para diferenciar un componente de adenosis esclerosante con un carcinoma lobular se pueden utilizar tinciones de inmunohistoquímica.

**Figura 43**

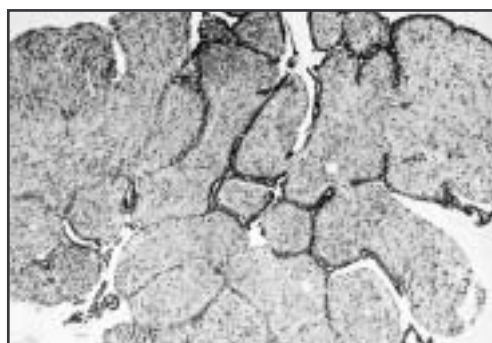
Fibroadenoma con transformación maligna manifestada por carcinoma lobular in situ.

Cistosarcoma Phyllodes (filoides)

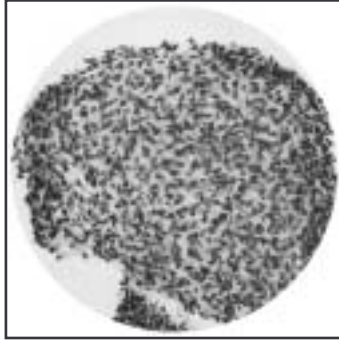
La OMS lo define como una neoplasia mas o menos bien circunscrita que tiene estructura foliada, compuesta de tejido conectivo y elementos epiteliales análogos al fibroadenoma pero caracterizado por un gran tejido conectivo celular.

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 varia de 1 a 15 cm.

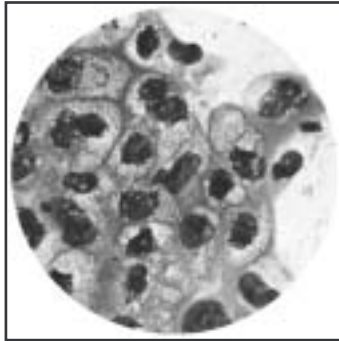
Microcópicamente el patrón en general es una exageración de un fibroadenoma intracanalicular (*Figura 44-46*). El componente ductal es alargado y láminas de estructuras polipoides parecen invaginarse dentro del forro epitelial de los quistes y estas estructuras le dan la apariencia del cual se origina el nombre del tumor.

**Figura 44**

Cistosarcoma phyllodes benigno. Tumor con margen bien definido. El componente epitelial esta elongado y aparece de estructura foliacea.

**Figura 45**

Cistosarcoma phyllodes maligno. Las células estromales neoplásicas que separan el componente ductal de este tumor manifiesta incremento en la actividad mitótica y tiene características sarcomatosas

**Figura 46**

Cistosarcoma phyllodes maligno. Células gigantes multinucleadas en medio de la proliferación del estroma en este tumor maligno

5. Histopatología, factores pronósticos y predictivos en cáncer infiltrante de la glándula mamaria

En la actualidad el patólogo ha pasado de el terreno morfológico- descriptivo, hacia un espacio en la toma de decisiones en el tratamiento de el cáncer de glándula mamaria, debido a que tiene un papel importante en la determinación de factores pronósticos y predictivos.

Los factores pronósticos son cualquier característica de él tumor o el paciente que puede usarse para predecir la historia natural de la neoplasia y por ende el periodo libre de enfermedad, recidiva y sobrevida de las pacientes. Los factores predictivos indican la respuesta a una terapia en especial (1).

En el manuscrito de el consenso de 1999 de el Colegio Americano de Patólogos (2) los factores pronósticos los dividen en tres categorías, la categoría I incluye aquellos factores que proveen de bastante información en el manejo de el paciente y que deben ser usados de manera rutinaria, la categoría II son factores biológicos y clínicos que han sido bastante estudiados, pero que todavía se necesita información estadística más sólida para ser validados y pueden ser opcionales, la categoría III son todos aquellos factores que no han sido totalmente estudiados y que deben incluirse solo en caso de protocolos. La clasificación de factores pronósticos de acuerdo a él Colegio Americano de Patólogos se muestra en la *tabla 1*.

En este capítulo será descrito el aspecto morfológico de el cáncer de glándula mamaria en correlación directa con los factores pronósticos y predictivos más comunes.

TAMAÑO DEL TUMOR

El tamaño del tumor es un factor pronóstico importante ya que tiene una asociación directa con la sobrevida y el estado ganglionar en la paciente (3).

El carcinoma mínimo de glándula mamaria se ha definido como aquel carcinoma ductal in situ, lobulillar in situ o carcinoma invasor que mide menos de 0.5 cm. de diámetro (4). Se ha reportado en algunos trabajos que el 28% de estos carcinomas tienen metástasis nodales (5). Sin embargo, Silverstein y cols. Reportaron una incidencia de metástasis nodales de sólo 3 a 5% y

observaron que cuando el tamaño de el tumor aumentaba de 0.6 ha 1 cm. también la incidencia de metástasis nodales aumentaba hasta el 16 % (6,7).

Rosen y cols. 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 de el tumor menor o igual a 1 cm., por otro lado aquellos pacientes con tumores mayores de 1 cm. tuvieron un periodo de sobrevida libre de enfermedad de 73% y 68% a los 10 y 20 años respectivamente (8).

Es importante reportar el tamaño del tumor de la forma más exacta posible por lo que se pueden seguir las siguientes recomendaciones (2):

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

ESTADO GANGLIONAR

En el presente el mejor indicador 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 los pacientes con ganglios negativos presentan recurrencia dentro de los primeros 10 años, mientras que recurren el 70% de los pacientes con ganglios axilares positivos. El número de ganglios afectados también es importante, aquellos pacientes con 4 o más ganglios afectados tienen un peor pronóstico (2).

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 (9). 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-eósina y el porcentaje aumenta hasta en un 15 a 20% cuando se utiliza inmunohistoquímica para detectar células neoplásicas metastásicas en los ganglios (10,11). El significado de las micrometástasis por inmunohistoquímica aun no ha sido definido.

GRADO HISTOLÓGICO

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

El método de gradificación histológica que se utiliza actualmente, es el sistema modificado de Scarff-Bloom-Richardson (12) que consta de los siguientes parámetros a considerar:

- a) **Formación de túbulos.** Cuando el 75% o más de el tumor presenta túbulos se le asigna un punto, entre el 10 a 75% de el tumor con formación de túbulos se le asignan dos puntos y el tumor con menos de el 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). El 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). El núcleo con marcada variación en forma, tamaño y patrón de la cromatina con dos o más nucléolos aparentes 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 mm cuadrados se asigna un punto para 0 ha 9 mitosis por 10 campos de gran aumento, dos puntos para 10 ha 19 mitosis por 10 campos de gran aumento y tres puntos para 20 o más mitosis 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 (13,14). En la *figura 47* se muestra fotografía microscópica de carcinoma canalicular infiltrante sin patrón específico.

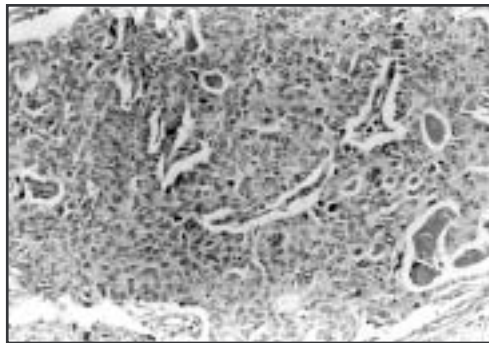


Figura 47

Carcinoma canalicular infiltrante sin patrón específico (x 100 hematoxilina-eósina).

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 (15,16). Los espacios linfáticos deben distinguirse de los espacios vacíos que se 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 los pacientes con invasión vascular en comparación con solo el 35 % de los pacientes sin invasión vascular. Así también las recurrencias son más frecuentes en pacientes que tienen invasión vascular (16).

INFILTRADO LINFO-PLASMOCITARIO

La presencia de infiltrado linfo-plasmocitario en la periferia de él tumor es un hecho interesante y controversial. El carcinoma medular, el cual es de buen pronóstico, se caracteriza por prominente infiltrado linfo-plasmocitario, sin embargo este hallazgo en carcinomas ductales sin patrón específico, se ha relacionado a mal pronóstico (17).

La caracterización de los linfocitos ha mostrado células CD-4 Y CD-8 con predominio de estas últimas (18,19).

CARACTERÍSTICAS DE EL ESTROMA

Se han observado ciertas características de él tumor que se relacionan con el estroma. Los tumores que contienen mínima reacción estromal son bien circunscritos, grado nuclear e histológico alto, reacción linfo-plasmocitaria prominente, son receptores de estrógeno negativos. Por otro lado, los carcinomas con estroma fibrótico, esclerosis, con aspecto estelar son moderadamente diferenciados con escasa reacción linfo-plasmocitaria y son receptores de estrógeno positivos (20, 21,22).

TIPOS ESPECIALES DE CARCINOMA DE GLÁNDULA MAMARIA

Carcinoma Lobulillar

El carcinoma lobulillar ocupa 0.7 ha 15% de todos los carcinomas invasores de la glándula mamaria con un rango de edad de presentación de 45 a 57 años. En 14 % ha 31% de los casos es multicéntrico, bilateral en 4 ha 28% de los casos y en 9 ha 14% se observa carcinoma contra lateral subsecuente.

El patrón clásico de carcinoma lobulillar se caracteriza por células pequeñas con un ribete de citoplasma, núcleo oval con un ocasional lumen intracitoplasmático. 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 patrones de carcinoma lobulillar tales como patrón sólido,

alveolar, tubulo-lobular, pleomórfico, mixto (23,24). El patrón sólido se caracteriza por nidos cohesivos, empaquetados de células o trabeculas 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 tubulo-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 cols. (24) analizaron 171 pacientes con carcinoma lobulillar, encontrando que la mejor sobrevivida correspondió a las pacientes con carcinoma lobulillar variante tubulo-lobular con un porcentaje de recurrencias de 13% contra 47 ha 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. En la *figura 48* se muestra fotografía microscópica de carcinoma lobuillar infiltrante con patrón clásico y sólido. El tipo pleomórfico parece ser una variante agresiva, el 60% de las mujeres mueren dentro de los 42 meses posteriores a el diagnóstico (25).

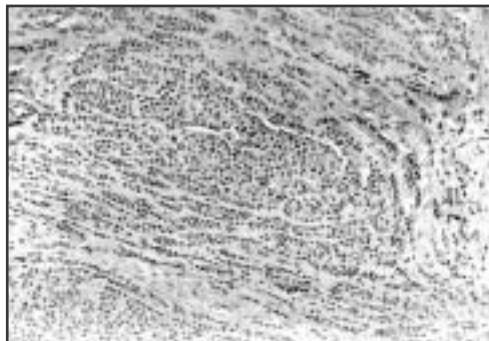


Figura 48

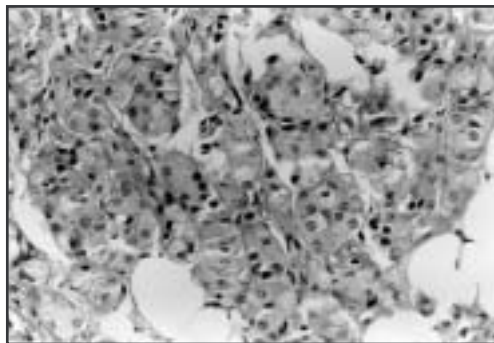
Carcinoma lobulillar infiltrante con patrón clásico y sólido.

Los receptores de estrógeno son positivos en 70 ha 92% de los carcinomas lobulillares, los receptores de progesterona son positivos en 33 a 63% de los casos (26).

Recientemente se han descrito muy frecuentemente mutaciones en el gen de la E-caderina en el carcinoma lobulillar infiltrante (27), por lo que en inmunohistoquímica el carcinoma lobulillar es positivo a la E-caderina.

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

Es bueno mencionar que el denominado carcinoma histiocitoide actualmente se considera como una variante apocrina de carcinoma lobulillar. En la *figura 49* se muestra fotografía microscópica de carcinoma histiocitoide.

**Figura 49**

Carcinoma histiocitoide, el cual se considera como una variante apocrina de carcinoma lobulillar.

Carcinoma mucinoso

La OMS (61) define a el 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.

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 (29).

El término de carcinoma mucinoso puro debe aplicarse exclusivamente a aquellos tumores que tengan un 75% de patrón de crecimiento mucinoso (30). En la *figura 55* se muestra fotografía microscópica de carcinoma mucinoso puro. El término de 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 cols. (31) sugirieron dividir las formas puras en dos grupos principales A y B, el grupo 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 cols. (32) 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, este es más agresivo.

El carcinoma mucinoso es positivo a receptores de estrógeno en 43 ha 75% de los casos y en 14% es positivo a receptores de progesterona (33). El 90% de los casos de carcinomas mucinosos puros son diploides, el 50% de los carcinomas mixtos son aneuploides (34).

En la *figura 50* se observa fotografía microscópica de carcinoma mucinoso puro.

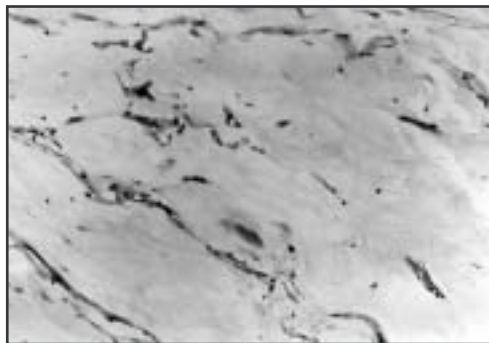


Figura 50

Carcinoma mucinoso puro.

Carcinoma tubular

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

El carcinoma tubular tiene incidencia de 0.4 a 8% 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 (35,36).

Se han descrito 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 de él tipo de carcinoma asociado (37). Por lo anterior, consideramos importante categorizar el diagnóstico de carcinoma tubular puro como aquel que reúne las siguientes características histológicas:

- a) Estructuras tubulares elongadas, ovoides, anguladas y dilatadas
- b) Revestimiento por una sola capa de células con ausencia de atipias

- c) Células con citoplasma ácido-filo 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 (38). En la *figura 51* se muestra fotografía microscópica de carcinoma tubular clásico puro.

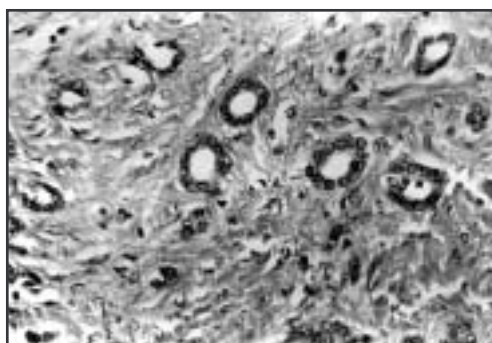


Figura 51

Carcinoma tubular clásico.

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 de él carcinoma más agresivo asociado (35,37).

El carcinoma tubular se puede asociar a condiciones benignas como cambios fibroquísticos y lesiones preneoplásicas como hiperplasia ductal y lobulillar (35). 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.

Carcinoma cribiforme

Es un tipo raro de cáncer de glándula mamaria con frecuencia de 1.7 hasta 3.5% que muestra excelente pronóstico (38). Se presenta desde los 19 años hasta los 86 años (30).

Microscópicamente debe presentar patrón cribiforme en más de el 50% de el tumor para denominarse carcinoma cribiforme puro, las masas angulares y redondas de células bien diferenciadas se encuentran entremezcladas con abundante estroma de colágena. Se observa secreción de mucina dentro de las luces. 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 el tumor (38,39). El diagnóstico diferencial es con carcinoma adenoideo-quístico, sin embargo en este último hay componente cilindromatoso, mientras que esta ausente en carcinoma cribiforme. Los carcinomas cribiformes mixtos (menos de el 50% de el 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 (39).

En algunos estudios se ha reportado supervivencia de 100 % con seguimientos de 10 ha 21 años. Además se ha reportado que las pacientes con carcinoma cribiforme clásico es más difícil que desarrollen metastásis que aquellas con carcinoma cribiforme mixto (38).

Carcinoma medular

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

El carcinoma medular constituye un 5 ha 7% de todos los tumores en algunas series (40,41). 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 de 46 a 54 años (41,42). El 3 ha 18% son bilaterales y en 10% de los casos es multicéntrico (41).

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 a el pronóstico relativamente favorable de el carcinoma medular. El diagnóstico correcto de carcinoma medular debe incluir las siguientes características:

- 1) Patrón de crecimiento sincitial (en más de él 75% de la neoplasia)
- 2) Márgenes no infiltrantes
- 3) Abundante a moderado infiltrado linfoplasmocitario
- 4) Ausencia de arreglo glandular
- 5) Pleomorfismo nuclear (alto grado nuclear)
- 6) Ausencia de carcinoma ductal in situ

En el pasado se uso el termino 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 ductales de alto grado histológico.

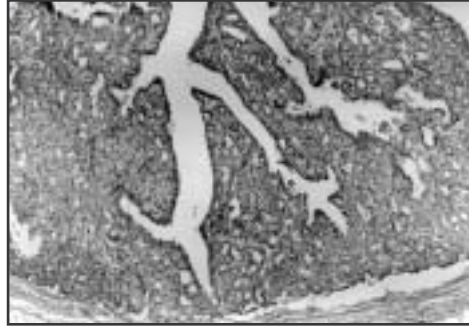
El 90% de los carcinomas medulares son negativos a receptores de estrógeno y progesterona (43,44). El carcinoma medular tiene uno de los más altos índices de crecimiento y los tumores son aneuploides y poliploides (30).

El carcinoma medular es de buen pronóstico. La sobrevivida a 5 años aproximadamente es de 78% con una mortalidad de 10% ha 11.5%. (41, 42,45).

Carcinoma papilar

El carcinoma papilar ocupa el 1 a 2% de los carcinomas de glándula mamaria en la mujer (46,47). 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 descarga por el pezón en 22 ha 34% de los pacientes, el sangrado y descarga por el pezón se observa en más pacientes con carcinoma papilar que con papiloma (46).

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 micro papilar, filiforme, cribiforme, trabecular y sólido. 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 esta 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 (48) cuando se enfrenta a este tipo de lesiones. En la *tabla 2* se muestran dichos criterios. En la *figura 52* se muestra fotografía microscópica de carcinoma papilar.

**Figura 52**

Carcinoma papilar.

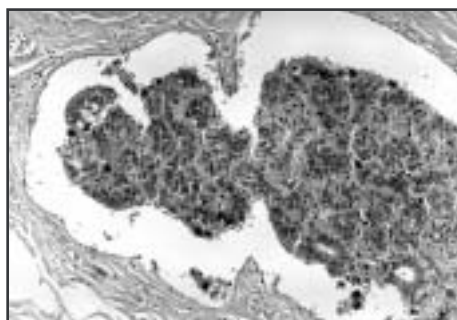
En algunos estudios la inmunohistoquímica ha ayudado en el diagnóstico diferencial, ya que se ha observado que el antígeno carcino-embriionario (CEA) es positivo en el citoplasma de las células de carcinoma papilar y negativo en papilomas. La actina es positiva en células mioepiteliales, las cuales sólo se observan en papilomas y son muy escasas en carcinomas papilares (49,50).

Los carcinomas papilares habitualmente son positivos a estrógenos y progesterona, tienen un bajo índice de crecimiento (51,52).

El pronóstico de carcinoma papilar es muy favorable. Las recurrencias se observan más allá de los cinco años (47).

Carcinoma microcapilar invasor

El carcinoma micropapilar invasor fue descrito recientemente como un tipo raro de cáncer de glándula mamaria (53). Walsh y cols. Reportan un promedio de edad de 58 años (54). 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 (53,54). En 90% y 70% de los casos son positivos para receptores de estrógeno y progesterona respectivamente (55). En 60% de los casos es positivo para Her-2neu (56). El pronóstico es malo, debido a la alta predilección por la permeación linfática. En la *figura 53* se muestra fotografía microscópica de carcinoma micropapilar invasor con permeación vascular-linfática.

**Figura 53**

Infiltración vascular-linfática por carcinoma micropapilar invasor.

Carcinoma apocrino

Es un tipo de carcinoma compuesto predominantemente de células con abundante citoplasma eosinófilo reminiscente 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 (57).

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 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 en receptores hormonales muestran hallazgos diversos, en algunos son positivos, mientras que en otros son francamente negativos (58).

El pronóstico de carcinoma apocrino esta determinado por el tamaño del tumor, grado histológico y status nodal.

Carcinoma adenoideo quístico

Menos de el 0.1 % de los tumores mamarios tienen patrón adenoideo quístico. Se presentan desde los 25 años de edad hasta los 80 con una mediana de 50 a 63 años (59).

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 (60). En la *figura 54* se muestra fotografía microscópica de carcinoma adenoideo-quístico.

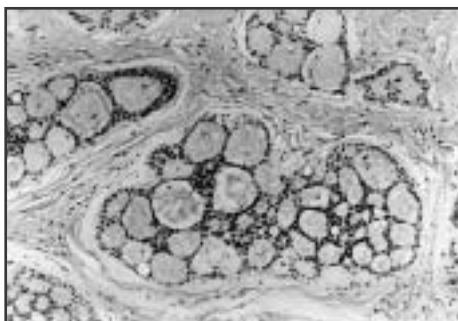


Figura 54

Carcinoma adenoideo-quístico.

Ro y cols. (61) propusieron clasificarlo en tres grados de acuerdo a el componente sólido que presentan; 1) elementos no sólidos, 2) menos de el 30% sólidos, 3) más de el 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 (30).

La mastectomía es virtualmente curativa, pocos casos se ha reportado con metastásis sistémicas, especialmente a pulmones. La recidiva local es excepcional (30).

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 (62), sin embargo en los últimos años la mayoría de los casos se han reportado en adultos.

Se han reportado casos desde los 9 hasta los 69 años de edad con una mediana de edad de 25 años.

Presenta patrón papilar, microquístico, cribiforme las células tienen citoplasma abundante, anfófilico 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-lactalbumina (63), las células son positivas para antígeno carcinoembrionario y proteína S-100 (65). Se puede observar componente in situ de tipo papilar o cribiforme y de manera infrecuente tipo sólido y comedonecrosis. En la *figura 55* se muestra fotografía microscópica de carcinoma secretor con secreción PAS positiva.

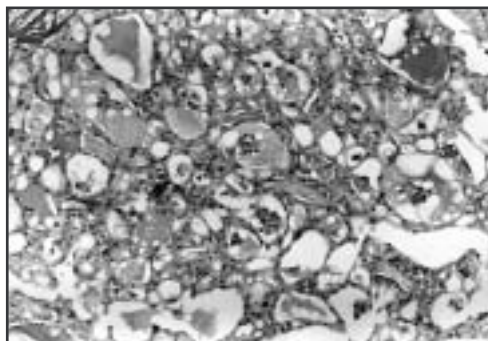


Figura 55

Secreción PAS positiva en carcinoma secretor de glándula mamaria.

La mayor parte de los casos reportados y evaluados para ploidia han sido diploides. Los receptores hormonales son negativos en la mayoría de los casos (64).

La mayoría de los pacientes con carcinoma secretor tienen un curso clínico de bajo grado y pronóstico favorable, se recomienda como tratamiento quirúrgico la mastectomía. Se han descrito metastásis axilares, pero de forma rara involucran solo tres ganglios linfáticos (96).

Carcinoma hipersecretorio quístico

Es una variante rara de carcinoma de glándula mamaria, se presenta desde 34 hasta 79 años de edad con promedio de edad de presentación de 56 años (65).

Macroscópicamente el tumor puede medir de 1 ha 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 eosinofila que semeja coloide. La secreción es homogénea y acelular, condiciona retracción de el 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 hipercrómicos, además se observa componente invasor con patrón sólido poco diferenciado. El contenido de los quistes es PAS positivo, también tiñe para reactivos de mucina. En inmunohistoquímica es positiva para ACE y alfa-lactalbumina (30).

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 dos fueron positivos ha estrógenos y progesterona (30).

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 (30).

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 o excéntrico hipercrómico, 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 positivos, el rojo oleoso es negativo. Se han reportado casos positivos para ACE, queratina y EMA (66,67).

Los receptores de estrógeno son positivos en algunos casos y los receptores de progesterona siempre han sido negativos (68,69).

En citometría de flujo tienen fracción S alta y no son diploides (68).

Carcinoma rico en lípidos

Esta es una rara variante de carcinoma de glándula mamaria que esta 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 de el 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 (69).

Carcinoma con células gigantes tipo osteoclasto

Sólo se han reportado 100 casos en la literatura que constituyen el 0.5 ha 1.2 % de los carcinomas de glándula mamaria. Las pacientes tienen un rango de edad de presentación de 28 ha 88 años. En la mastografía debido al margen bien circunscrito del tumor, se puede confundir con fibroadenoma o quiste (70).

Los tumores son carcinomas ductales invasores 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 vascularizado 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 (71).

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 (71, 72).

El tratamiento primario es usualmente mastectomía con disección axilar y las metastásis ha 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 cinco o menores de cinco años (73).

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 ha 87 años (74, 75).

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 1 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 (76). Se observan metástasis ha sitios poco usuales como vejiga, estomago, otros sitios de el tubo digestivo y superficies serosas (75,77).

Carcinoma con características neuroendócrinas

Algunos carcinomas de glándula mamaria produce hormonas como ACTH, paratormona, epinefrina, gonadotropina corionica humana, dichas hormonas pueden ser detectables por medios bioquímicos en el organismo y por inmunohistoquímica en el tumor (30). En la mayoría de las veces no se relacionan con cambios estructurales en la histología de el tumor , sin embargo en algunas ocasiones hay cambios estructurales, tal es el caso de el carcinoma con diferenciación coriocarcinomatosa (78).

La presencia de argirofilia en carcinomas de glándula mamaria es de 3 ha 21 %(73), 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 grimelius por histoquímica y cromogranina, enolasa neuron-especifica positivas por inmunohistoquímica.

Los reportes en cuanto a 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 (79).

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.

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 se presenta en la *tabla 3* (80).

Se debe hacer la diferencia con carcinosarcoma, el cual esta 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 ha 80 años (81).

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 (81,82) se caracteriza por una población mixta de células fusiformes y focos de aspecto edematoso "espongiotico" 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 ha el carcinoma canalicular sin patrón específico, mientras que otros reportan casos agresivos (83).

El carcinoma epidermoide acantolítico es de mal pronóstico (81,82).

Carcinoma adenoescamoso. También se denomina carcinoma con diferenciación escamosa, adenoacantoma sarcomatoides y en este grupo se incluyen los llamados carcinomas mucoepidermoides. La edad de presentación es de 57 años (73).

Microscópicamente se observa neoplasia constituida por adenocarcinoma principalmente de el 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 positividad a receptores hormonales (84).

El pronóstico depende de él grado de diferenciación de los componentes. El carcinoma mucoepidermoide de alto grado es agresivo (73,83).

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 epidérmis. 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 esta establecido (85). En la *figura 56* se muestra fotografía microscópica de carcinoma con metaplasia de células fusiformes.

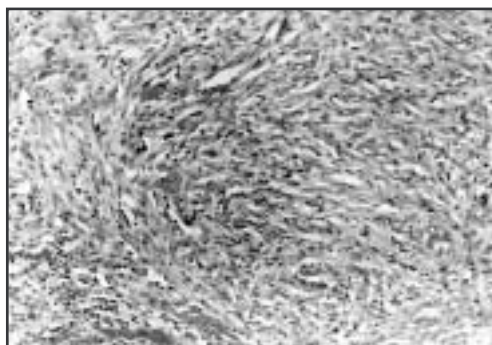


Figura 56

Carcinoma con metaplasia de células fusiformes.

Carcinoma con diferenciación condroide. Estas neoplasias presentan un adenocarcinoma con zonas de diferenciación condroide (80, 86, 87). 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 (87). En la *Figura 57* se muestra fotografía microscópica de carcinoma productor de matrix condroide.

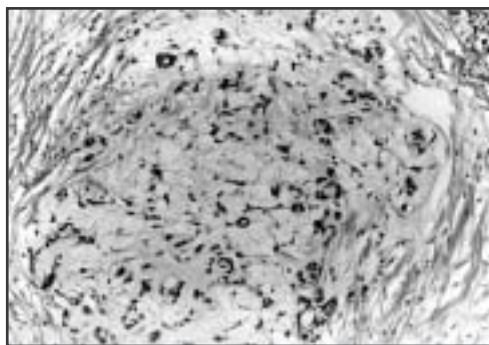


Figura 57

Carcinoma metaplásico
productor de matrix mixoide.

El pronóstico en un estudio se encontró que se correlacionaba con el tamaño de él tumor y el tiempo del diagnóstico (83). Se ha reportado sobrevida a 5 años de 60 a 68% en algunos estudios. Las metástasis a ganglios linfáticos se observan en 23% de los casos (88) y sólo excepcionalmente se ha reportado el componente condroide en dichas metástasis (73).

Carcinoma con diferenciación ósea. Este tumor esta 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 de el 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 (80,89).

El pronóstico de esta neoplasia no esta bien estudiado, sin embargo en algunos estudios se ha reportado sobrevida de 60% ha 5 años (88).

En este capítulo hemos analizado y sintetizado los tipos más frecuentes de carcinoma de glándula mamaria, factores pronósticos y predictivos principales que pueden ser de ayuda para el médico clínico y patólogo en la toma de decisiones. Nuestro objetivo no fue hacer un tratado de patología de glándula mamaria.

TABLA 1
FACTORES PRONÓSTICOS EN CÁNCER DE GLANDULA
MAMARIA. CONSENSO DE EL COLEGIO AMERICANO DE
PATÓLOGOS EN EL AÑO 1999.

Categoría 1

Tamaño del tumor
Status nodal
Micrometástasis
Ganglio sentinela
Grado histológico
Tipo histológico
Número de mitosis
Status de receptores hormonales

Categoría 2

HER-2-neu
P53
Permeación vascular o linfática
Marcadores de proliferación celular
(Ki-67, MIB-1)
Análisis de ADN (Fracción de fase)

Categoría 3

Análisis de PLOIDIA DE ADN
ANGIOGENESIS
Factor de crecimiento epidérmico
Factor de crecimiento transformante
Alfa
bcl-2
pS2
Catapsina D

TABLA 2
GUÍA PARA EL REPORTE DE LA TINCIÓN CON DAKO
HERCEPTEST

Puntuaje para reporte	Valoración de la sobre-expresión de HER-2	Patrón de tinción
0	Negativo	No se observa tinción o la tinción en la membrana es en menos del 10% de las células del tumor.
1	Negativo	Tinción leve apenas perceptible en más del 10% de células. Solo se tiñe parte de la Membrana celular.
2	Positivo	Tinción leve a moderada de la membrana completa en más del 10% de las células del tumor.
3	Positivo	Tinción intensa en la membrana completa en más del 10% de las células del tumor.

TABLA 3
CRITERIOS DE KRAUS Y NEUBECKER PARA EL
DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES PAPILARES EN
GLÁNDULA MAMARIA

Características histológicas	Papiloma	Carcinoma papilar
Tipo de células	Epitelial/mioepitelial	Epitelial
Cromasia	Núcleo normocromico	Nucleo hiperocrómico
Metaplasia apócrina	Presente	Ausente
Patrón glandular	Complejo	Cribiforme
Estroma	Prominente; fibrosis con atrapamiento 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 4
CLASIFICACIÓN DE CARCINOMA METAPLÁSICO DE
GLÁNDULA MAMARIA.**

Carcinoma escamoso

- ▶ Células grandes (queratinizante / no queratinizante)

Carcinoma adenoescamoso

- ▶ alto grado
- ▶ bajo grado (incluyendo variante siringomatosa)

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

6. Avances y marcadores biológicos , pronósticos y predictivos en cáncer de mama

El carcinoma de la mama es una enfermedad heterogénea, el 40 al 50% de las pacientes mueren por la enfermedad. El prospecto 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 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(1); ambos son los parámetros que señalan a grupos para tratamiento adyuvante, pero no precisan que 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 Pronósticos**, 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 Predictivos**, son también aspectos clínicos, patológicos y biológicos que se utilizan para estimar la probabilidad de una respuesta a un tipo particular de terapia adyuvante (2,3,4).

Hasta la fecha desafortunadamente no contamos con factores biológicos pronósticos y/o predictivos que identifiquen, con precisión quienes morirán o responderán a la terapia, la literatura reporta más de 100 factores pronósticos, se publican guías para clasificar, evaluar y usar nuevos factores pronósticos y predictivos. 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 (2,3,4).

Incluidos en la amplia y expansiva categoría de factores biológicos relacionados con pronóstico o predictividad, en cáncer de mama se investigan entre otros: Proteínas y Enzimas proteolíticas; catepsina D (CD), activador plasminogeno uroquinasa (uPA): Actividad proliferativa y ritmo de crecimiento

del tumor; citometría de flujo (DNA), valoración inmuno-histoquímica de proliferación; bromodeoxiuridina (BrdU), Ki 67, PCBA/Ciclina, KiSi, expresión de ciclinas A, B1 Y D1. Marcadores en sangre y tejidos; antígeno carcinoembrionario, glicoproteína preñez específica¹, Ca 15.3. Marcadores en tejidos; lactalbumina μ , gonadotrofina coriónica, componente secretorio-glicoproteína, isoantígenos de grupo sanguíneo, complejo de glicoproteínas TAG72, proteína S-100, proteína de quistes de enfermedad fibroquística (GCDGP-15), interleucina 6 (5,6), receptores de estrógeno (ER) y progesterona (PgR). Proteínas transmembrana de adhesión celular; cadherinas e integrinas. Proteínas de matriz extracelular; fibronectinas, tenascinas colagenasa tipo IV, stromelisin. oncogénos; Ras, HER-2 neu c-erb, p53, c-myc, Pradi/ciclina D1, INT2 Bcl-2 y BRCA-1, BRCA-2 Factores de crecimiento; factor de crecimiento epidérmico (EGFR), factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)(7), angiogenesis y otros.(4).

Revisaremos los marcadores biológicos con mayor posibilidad de aplicación clínica y algunos avances en cáncer de mama.

ONCOGENES

Los oncogénos se identificaron primero como secuencias genómicas en retrovirus RNA transformantes que causaban tumores en sus huéspedes, posteriormente se identificaron secuencias genómicas homologas en células animales normales (proto-oncogenes), estos desempeñan un papel fundamental en regulación, proliferación y diferenciación de la célula normal. Los oncogénos son variantes "alteradas" de los proto-oncogenes, su activación como oncogénos la adquieren por mutaciones, translocaciones y amplificaciones. Ya sea el oncogen o la proteína producto "onco-proteínas" se pueden demostrar con técnicas de Southern blott, Northern blott, Western blott, hibridización in-situ, estudio de cariotipos, reacción en cadenas 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 oncogénos, puede tener influencia sobre el pronóstico y respuesta a tratamiento (1, 2, 3, 4 y 5).

HER-2 neu (c-erbB-2)

La identificación y clonación del HER-2 neu hace casi dos décadas, representó un importante avance en la comprensión de la biología molecular de tumores sólidos en general y en particular cáncer de mama. Después de los reportes iniciales que describen en cáncer primario de mama, la correlación de la

amplificación o sobreexpresión de HER-2 neu con otras características ya conocidas con pronóstico adverso y del éxito de terapia dirigida contra la anormalidad molecular, se destacó la importancia de este gen como un posible factor pronóstico nuevo y un razonable blanco terapéutico (8). El proto-oncogen Her-2neu fue localizado sobre el cromosoma 17q11, es un miembro de la familia de oncogénes de la tirosin-cinasa, codifica para una glicoproteína transmembrana (receptor HER-2), también llamada p85/HER-2 que fue identificada en 1985. La proteína HER-2 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(9,10,11). c-erb-2 pertenece a la familia de receptores de factores de crecimiento epidérmico, se conocen cuatro miembros (erbB-1-2,3,4), no se ha identificado ligado a c-erbB-2,

Varios péptidos de factores de crecimiento se unen a los otros miembros de la familia, dependiendo de las concentraciones relativas de ligandos y receptores, los cuatro miembros de la familia pueden interactuar para crear hetero y homodímeros que resultan en la activación de diversos patrones subcelulares de señales de transducción. Al parecer esta familia es crítica para el control de crecimiento, diferenciación y movilidad de muchas células epiteliales normales o transformadas (9,11).

La expresión de cantidades anormales del receptor HER-2 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(10). Algunas evidencias soportan el papel directo de la sobreexpresión de HER-2 en la patogénesis y curso clínico pobre en tumores humanos, cuando el gen mutado es trasfectado en fibroblastos murinos NIH3T3 causa transformación y la célula resultante, es tumorigénica en el ratón desnudo. Ratones transgénicos que sobreexpresan el gene neu, que es el homólogo en roedores, del HER-2 humano, desarrollan cáncer de mama (12).

Los métodos para determinar la amplificación del gen HER-2 neu o sobreexpresión de la proteína HER-2 han sido realizados en tejidos congelados, bloques de parafina y en citosol de tumor de tejidos frescos. Las técnicas empleadas Southern Blot, hibridización In situ fluorescente (FISH), Northern Blot, PCR, Western Blot e IHQ (13,14).

En la extensa literatura que evalúa la amplificación de HER-2 neu o sobreexpresión de HER 2 en cáncer de mama los resultados no son consistentes cuando se evalúa tamaño del tumor, status 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(13,

15,16,17,18. Unos autores han informado que HER-2 neu esta presente más a menudo en tumores mayores de 2 cm, y otros mostraron tendencia similar comparando tumores mayores de 5 cm. Cuando se busco la frecuencia entre tumores receptor hormonal negativo y HER-2neu hubo discordancias. La información en relación con el tipo histológico y HER-2 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 HER-2 neu en las variedades mucinoso, papilar y tubular 2, 3, 4.

Los estudios relacionando amplificación de HER-2 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 HER-2 neu son más frecuentes en carcinomas de mama agresivos y especialmente en pacientes con ganglios positivos (2,3,15,16,17,18).

En una revisión de 1999(15) 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 HER-2 neu o la sobreexpresión de HER-2 (p185-neu) predecían independientemente el pronóstico de pacientes con cáncer de mama y en solamente 6 estudios 1 222 pacientes (7%) no se encontró correlación entre pronóstico y sobreexpresión de HER-2 neu o HER-2(15). En una extensa revisión reciente(9) se señala que C-erb-B2 (HER-2 neu) sea ambos factor pronóstico y predictivo y que la amplificación de Her-2 pueda asociarse con pobre pronóstico y/o con relativa sensibilidad o resistencia a varios tipos de terapia incluyendo terapia endocrina, quimioterapia, radioterapia y transtuzumab. La determinación del rol predictivo verdadero no ha sido aclarado y se requieren todavía meta-análisis muy exactos.

HER-2 neu en carcinoma ductal in-situ

En carcinomas ductales in-situ tipo comedo y de alto grado el HER-2 es positiva, en tanto que en los subtipos cribiforme y micropapilar son negativos. Se asocia además su presencia con un índice de proliferación alto, aneuploidia del DNA, sobre expresión de proteína p53 y desarrollo de enfermedad invasiva. Evaluaciones parecen confirmar que el estado de HER-2 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 excisiones más extensas para prevenir recurrencia (20).

HER-2 neu y carcinoma mamario en hombres

La sobreexpresión de HER-2 en pacientes masculinos con carcinoma de mama, medida con IHQ se presentó en el 35%, y fue estadísticamente significativo como predictor de sobrevida. En otros estudios el rango de sobreexpresión, fue similar al de pacientes femeninas y en otro estudio la expresión con inmunohistoquímica fue menor que en mujeres (21).

HER-2 neu y HER-2 Demostarción en tejidos

Para la demostración de la amplificación de Her-2-neu uno de los métodos más empleados es el de (FISH). Los kits comercialmente disponibles evalúan la sobreexposición del gene HER-2 neu.

El método más económico y que actualmente esta más generalizado es el de IHQ, en este se demuestra la sobreexpresión de la proteína Her-2. Existen en el mercado diferentes kits, con el que nosotros tenemos experiencia es con el Hercep-Test de Dako(22), con este método cuya tinción se lleva a cabo en cortes de bloques de parafina.

La lectura de los casos positivos se resume en la tabla I. En la *figura 58*, se muestra un caso de carcinoma de glándula mamaria positivo 3 con la tinción Hercep -Test.

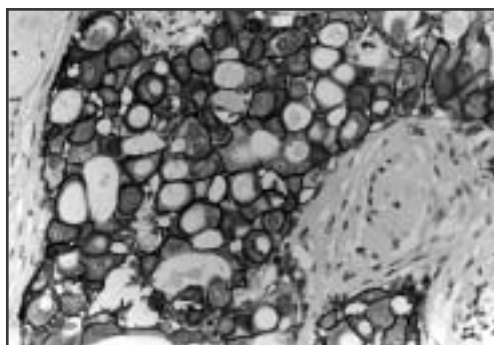


Figura 58

Se muestran células neoplásicas con reactividad en la membrana nuclear con calificación de intensidad 3 según Hercep-Test DAKO.

HER-2- neu en relación a quimiosensibilidad y otros

Otro aspecto muy interesante en la evaluación de la expresión de HER-2 neu es con relación a quimiosensibilidad. La determinación del estado de HER-2 neu puede eventualmente, tener implicaciones para terapia adyuvante en pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama 23,24. En un estudio prospectivo se evaluó el valor pronóstico de la amplificación de HER-2 neu

en mujeres con ganglios negativos, la amplificación fue un factor pronóstico independiente para recurrencia. El riesgo relativo para pacientes con amplificación del gen fue de 2.11 en el grupo no tratado y contradictoriamente de 6.22 para el grupo que recibió quimioterapia, esto sugiere que la sobreexpresión de HER-2 neu puede conferir resistencia relativa a quimioterapia 23.

Un mecanismo potencial para variaciones en quimiosensibilidad asociado a HER-2 neu, fue propuesto en el Simposium de San Antonio sobre cáncer de mama. La activación del receptor de HER-2 neu conduce a una alta regulación de proteína topoisomerasa-2 y a la fosforilación de residuos de tirosina, esta actividad catalítica aumentada de topoisomerasa 2, lleva a un aumento de la sensibilidad de doxorubicina (inhibidor de topoisomerasa 2) y resistencia a ciclofosfamida (23). Unos pocos estudios randomizados revelan una correlación directa entre expresión de c-erbB-2 y la resistencia a citoxan/methotrexate, el cual es un tipo de quimioterapia adyuvante para cáncer de mama. Hay pocos estudios que sugieren resistencia a tamoxifen(24).

En una revisión reciente(9) se concluye que el estado de HER-2 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 endócrina. Cuando quimioterapia adyuvante sea establecida, terapia basada en antraciclina debe ser el regimen preferido para pacientes positivas a HER-2 neu, cuando antraciclinas estan contraindicadas agentes alquilantes pueden ser la opción. C-erb-B2 es un fuerte factor predictivo para respuesta a trastuzumab. Los datos con relación a respuesta a taxanes o radioterapia no son suficientes para su recomendación en la decisión de tratamiento 9.

En la actualidad la prueba ya sea amplificación de HER-2 neu con FISH o la sobreexpresión de HER-2 con IHQ es ya de rutina en algunos Centros Hospitalarios y algunos oncólogos, la ordenan para ayudar a decidir el tipo de terapia adyuvante y para señalar pacientes tributarias a tratamiento con Herceptin (trastuzumab).

Terapia contra HER-2 como nueva modalidad en tratamiento para cáncer de mama

Se desarrolló un anticuerpo monoclonal murino contra el dominio extracelular HER-2, su administración en humanos fué limitada por la respuesta inmune a las proteínas no humanas. Posteriormente se generó un anticuerpo humano rhuMab HER-2 (trastuzumab), que se une específicamente a HER-2, el anticuerpo es altamente homólogo a la inmunoglobulina humana nativa y así es referido como humanizado (25,26).

Las pruebas con el anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab (Herceptin) dirigido contra la proteína de superficie HER-2 en pacientes con cáncer de mama metastásico ha dado buenos resultados, aunque todavía son tempranos 27,28 La respuesta a trastuzumab (herceptin) se ha correlacionado con tinción intensa de la membrana celular a HER-2, por el método de Hercept Test 16,18,22 El anticuerpo esta ya con licencia para el tratamiento de cáncer avanzado de mama en varios países entre ellos; Estados Unidos, Canadá, México, Brasil, Israel y otros.

GENES SUPRESORES (ANTI-ONCOGENES)

Mientras que los proto-oncógenes 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(5).

p53

Es uno de los genes supresores de tumores mejor estudiados, esta localizado sobre el cromosoma 17 p13 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 (5,29).

En 48 estudios que involucran más de 11 mil pacientes con cáncer de mama, en que evalúan implicaciones pronósticas y predictivas 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 pronóstico. En la mayoría de estudios las pacientes con ganglios positivos, quienes usualmente reciben terapia adyuvante y son también fuertemente positivas a p53, sugieren que p53 es un factor pronóstico y predictivo. 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 pronóstico fuerte e independiente, muy bueno para detectar pacientes con alto riesgo pero no es bueno para definir pacientes con bajo riesgo (29,32).

Algunos oncólogos ordenan el análisis de p53 y usan los resultados para ayudar en la decisión del tratamiento para pacientes, quienes su pronóstico es limitrofe o complicado para otros factores 30.

En la *figura 59* se observa biopsia por aspiración de cáncer de glándula mamaria positivo a p53.

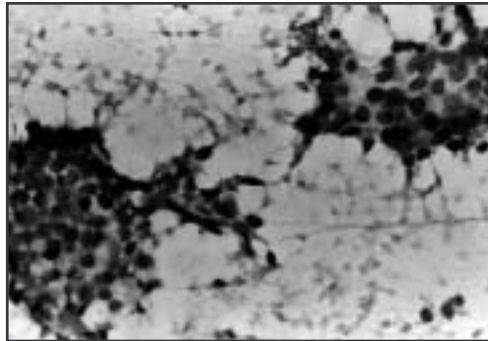


Figura 59

Se observan grupos de células de carcinoma canalicular infiltrante con reacción nuclear positiva a p53.

HERENCIA Y CANCER DE MAMA (BRCA-1 Y BRCA-2)

BRCA-1 está localizado sobre el cromosoma 17q12-21 y BRCA-2 sobre el cromosoma 13q12-13, ambos se asocian con cáncer de mama y otros cánceres. Como con otros genes supresores, los individuos quienes heredan mutación de BRCA-1 y BRCA-2 solamente son susceptibles al desarrollo de cáncer de mama, aproximadamente 5 a 10% de cáncer de mama son familiares, mutaciones de BRCA-1 y BRCA-2 acontecen en el 80% de los casos familiares, mutaciones de BRCA-1 y BRCA-2 se encuentran muy raramente en cáncer de mama esporádico. La función de BRCA-1 y BRCA-2 no está enteramente definida, los productos de ambos genes se localizan en el núcleo, se piensa que están involucrados en la regulación de la transcripción, y algunos datos sugieren que están involucrados en la reparación del ADN (33-35).

La evidencia actual sugiere que el cáncer de mama heredado se transmite con un patrón autosómico dominante y representa el 5 al 10% de todos los cánceres de mama. Recientemente se ha descubierto que los genes BRCA-1 y BRCA-2, están asociados directamente al cáncer de mama de mujeres con alto riesgo de cáncer familiar, la gran mayoría de estos cánceres son secundarios a mutación en uno ó en los dos genes. Existe otro síndrome hereditario de cáncer de mama. (Li-Fraumeni y Cowden), este representa en la práctica clínica una fracción muy pequeña de los cánceres heredados. Los varones de familias con mutaciones de BRCA-1 y BRCA-2 tienen también alto riesgo para cáncer de próstata, el cáncer de

mama masculino es también comunmente visto en familias con mutaciones de BRCA-2, (40% de cánceres de mama masculina se relacionan con esta mutación), se ha demostrado también riesgo para otras malignidades; páncreas, vesícula biliar, estómago, melanoma y carcinoma peritoneal primario. La significancia de la mutación de BRCA-1 Y BRCA-2 es tan alta como 85% para cáncer de mama y para ovario 50% (BRCA-1), existe evidencia que sugiere que el cáncer de mama con la mutación tiende a mostrar pobre pronóstico, alto grado histológico y sobreexpresión de p53, otros autores señalan que cánceres asociados a la mutación, tienen igual pronóstico que el cáncer esporádico (33, 35).

En la actualidad es posible demostrar la mutación, sin embargo el procedimiento es caro y tiene limitaciones. Además de realizar el pedigree de la familia se han identificado 4 grupos potenciales, en los que debe efectuarse la prueba:

- ▶ Miembros de familias de quienes han tenido la prueba positiva para la mutación.
- ▶ En mujeres con cáncer de mama ó de ovario y que en la familia haya miembros con cáncer.
- ▶ Mujeres con historia personal de cáncer de mama y de ovario, sin historia familiar de cáncer, pero con características que sugieran riesgo de la mutación.
- ▶ Mujeres con no historia personal de cáncer pero con fuerte historia familiar de cáncer.

Para la prevención de cáncer de mama en pacientes con la mutación se proponen varias opciones terapéuticas; una es la manipulación hormonal, otra la ooforectomía profiláctica y una tercera la mastectomía profiláctica. La necesidad emocional y personal de cada paciente es muy importante que sea tomada en cuenta, puesto que cualquier manejo tiene limitaciones, la paciente debe ser informada objetivamente para la toma de una decisión (36).

GENES QUE REGULAN APÓPTOSIS

Es ahora conocido que genes que previenen o inducen la muerte celular programada, son también variables importantes en la ecuación cáncer. El primer gen antiapoptótico identificado fue Bcl-2, mientras que otros bax, bad, bcl-xS favorecen la muerte programada (37).

Bcl-2

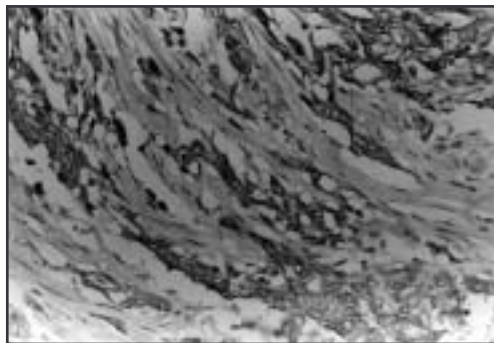
El proto-oncogen Bcl-2 codifica para una proteína de 24 kilodaltones asociada a membrana intracelular, la cual ha sido localizada en la envoltura nuclear, retículo endoplásmico y por fuera de la membrana mitocondrial de células linfoides y hematopoyéticas, neuronas y epitelio glandular con influencia endocrina como es el de tiroides, próstata, endometrio y mama(37). Bcl-2 es un miembro de una familia de proteínas citoplásmicas (la familia BL-2) cuya transcripción es regulada por fosforilación de tirosinas cinasas. Algunos miembros de la familia promueven apoptosis (Bax,Bad) mientras que otros la inhiben (BCL2,BCLX1). Bcl-2 inhibe la apoptosis, inhibiendo la liberación de citocromo-c y por prevenir la activación de caspasa 3. BCL-2 es clásicamente sobreexpresado en asociación con linfoma folicular, un tumor de bajo grado y crecimiento lento. Es menos conocido acerca de Bcl-2 en cáncer de mama, ocurre su sobreexpresión en el 25 al 50% de tumores, frecuentemente se correlaciona con bajo índice de proliferación y receptores positivos. Como implicación pronóstica la sobreexpresión de Bcl-2 parece ser similar a linfoma y que la resistencia a quimioterapia y radioterapia asociada con esta proteína en linfoma se pueda también aplicar a cáncer de mama37

La presencia de Bcl-2 en tumores de mama, ha correlacionado con positividad de receptores y larga sobrevida libre de enfermedad, mejor que en tumores negativos(38,39). No se ha demostrado significado pronóstico para expresión de Bcl-2 en ganglios negativos, Bcl-2 correlaciona negativamente sin reducción de sobrevida en pacientes con ganglios positivos(40). La expresión de Bcl-2 en aspirados con aguja fina evaluado con IHQ correlacionó con características favorables; como receptores positivos, p53 negativa, bajo índice de Ki-67 y alto grado de diferenciación(37).

A Bcl-2 se le ha llamado “el guardián de la integridad de los microtúbulos” y drogas como taxotere, son capaces de inducir fosforilación de Bcl-2 y muerte apoptótica a concentración más baja que taxol en células de cáncer de mama. La inducción de muerte en células cancerosas a través de la fosforilación de Bcl-2, provee la oportunidad para blancos de terapia mas refinados y también para el entendimiento de un importante camino que conduce a la apoptosis. La fosforilación de Bcl-2 ocurre en G2-M que es la fase del ciclo en que es activa esta clase de drogas(41).

Bcl-2 está todavía inadecuadamente estudiada como factor predeictivo en cáncer de mama13.

En la *figura 60* se observa biopsia de glándula mamaria con carcinoma ductal positivo a Bcl-2.

**Figura 60**

Carcinoma canalicular infiltrante con expresión de Bcl-2 en la membrana celular.

RECEPTORES HORMONALES

Estos 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 estrógenos y progesterona (ER y PgR). La expresión de ER y PgR se correlaciona bien con tumores de mama de bajo grado histológico y con la respuesta a manipulación hormonal, sobre todo en pacientes post-menopáusicas (2,3,4).

La evaluación de receptores en los tumores mamarios se ha llevado a cabo mediante dos métodos diferentes. El primero que se empleo 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 (42,43,44). En publicaciones recientes y desde hace aproximadamente 10 años las evaluaciones son con IHQ. En la tabla II traducida de McGuire WL y col. (45), se muestran porcentajes de respuesta a receptores.

Se ha concluido que la expresión de los receptores en los tumores de mama es un débil pero favorable factor 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 mama es la posibilidad de predecir respuesta a terapia endocrina, se ha informado la reducción de 20 a 30% en recurrencia-mortalidad en pacientes receptor positivas, 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 (46-47,48,49).

Desde 1975 se reportó una correlación significativa entre positividad a receptores de ER/PgR y la histopatología del carcinoma de mama. El carcinoma ductal infiltrante mostró relación inversa entre grado nuclear o histológico y positividad para ER y PgR (50). Receptores de ER/PgR positivos se han asociado más frecuentemente en tumores de mujeres post-menopáusicas que pre-menopáusicas (2,3).

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 ER negativos. La posibilidad de discrepancia aumenta cuando el tumor primario fue ER positivo y el intervalo entre la recurrencia o la metástasis fue amplio(2,3,47,51).

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 ER y PgR (+) se pierde después de 5 años. No hay duda de que lo más importante para los pacientes con tumores que son receptores positivos es el hecho de que pueden recibir manipulación hormonal, aproximadamente 77% de pacientes con ER y PgR positivos responden a terapia hormonal contra solo 27% de pacientes con tumores ER y PgR negativos. El 33% de los pacientes con tumores receptores positivos no responden a la terapia hormonal (2,3,47,51).

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 positividad, HISTOSCORE (método) HSCORE 2 Wilbur y Col., y Kinsel y Col. informan un método semi-cuantitativo para el informe de resultados Método HSCORE (2).

HSCORE= (3% de núcleo teñidos intensamente) + (2% de núcleos teñidos moderadamente) + (1% de núcleos teñidos débilmente).

La formula provee un resultado de 0 a 300, por ejemplo si en el tumor vemos un porcentaje de células de 40% con intensidad de 3, 30% con intensidad de 2 y sólo 10% con intensidad de 1. La ecuación quedaría de la siguiente manera:

$3(40\%)+2(30\%)+1(10\%)$, el resultado sería $120+60+10$ HSCORE= 190

En la *figura 61* se muestra un tumor positivo a receptores de estrógeno y en la *figura 62* un tumor positivo a receptores de progesterona.

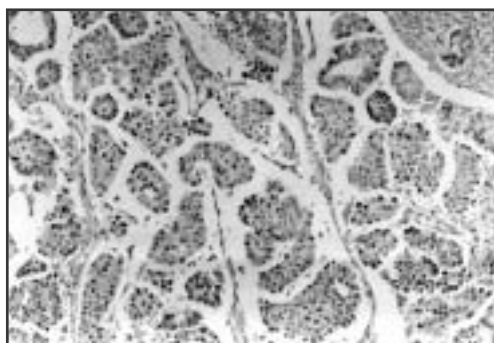


Figura 61

Carcinoma canalicular infiltrante con expresión nuclear de receptores de estrógeno.

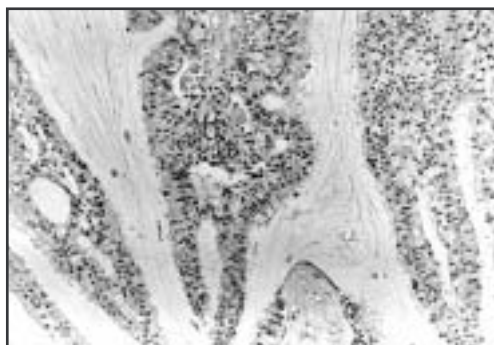


Figura 62

Carcinoma canalicular infiltrante con expresión nuclear de receptores de progesterona.

El grado de beneficio de la terapia endocrina está directamente relacionado con la cantidad de receptores. La calidad del estudio de receptores es importante, deben compararse los estudios entre diferentes instituciones como lo recomienda el Grupo de Estudio para Receptores y Biomarcadores con 20 años de experiencia, en el programa de calidad de receptores estrogénicos (52).

Recientemente se investiga sobre los mecanismos mediante los cuales el receptor estrogénico nuclear regula la transcripción del gen, esto implica tres componentes principales; el receptor, sus ligandos y sus correguladores; los correguladores parecen constituir al menos dos clases, los que aumentan la actividad del receptor referidos como coactivadores y los que reprimen al receptor referidos como correpresores. En una publicación reciente los resultados preliminares en 40 casos de cáncer de mama mostraron que la expresión e identificación del represor REA (represor selectivo de la actividad transcripcional del receptor estrogénico), correlaciono junto con los ER con mejor pronóstico la evaluación de ambos fue mejor que la del receptor por si solo (53).

CITOMETRÍA DE FLUJO Y RANGO DE PROLIFERACIÓN CELULAR

Existen numerosas publicaciones que relacionan en tumores malignos el valor de la ploidía de flujo y análisis de flujo de la fase S para predicción de supervivencia 54. En cáncer de mama la aneuploidia de flujo generalmente se asocia con grado histológico alto, fracción alta de fase S, aumento de índice mitótico y ausencia de ER – PgR, por el contrario la diploidía se ha asociado con tipos especiales de cáncer que tienen mejor pronóstico, bajo grado histológico, baja fracción S, bajo índice mitótico y ER-PgR positivos 55. Los pacientes con tumores aneuploides tienen mal pronóstico 54. En el panel de marcadores tumorales de la ASCO en 1996 opinaron que el índice de ploidía del DNA por citometría de flujo no tenía datos suficientes para recomendar su uso de rutina 56.

La evaluación de células de adenocarcinoma de mama, mediante análisis de citometría, en que se estudian simultáneamente ploidía del DNA y distribución en el ciclo celular del patrón de expresión de las ciclinas, mostró expresión alta de ciclinas en aneuploidia y una relación positiva entre ciclinas A y D1 e índice de timidina H56. Además se encontró que existía desregulación de expresión de ciclinas en las células transformadas de adenocarcinoma de mama (MCF-7) (56,57).

En células en muestras de microdissección por captura de láser (LCM) se demostró que los núcleos microdisecados pueden ser usados para análisis de ploidía y ciclo celular por citometría de flujo. El advenimiento de la microdissección por captura de láser ofrece múltiples ventajas para analizar morfológicamente poblaciones celulares definidas, mejora la especificidad y simplifica la interpretación de ploidía y ciclo celular(58). La citometría de flujo, se perfila en el futuro como una herramienta para el estudio de distintos parámetros en tumores como son: expresiones de proteínas inherentes a oncogenes, estudios de clonogenicidad, expresión de ciclina y por supuesto ploidía y ciclo celular.

PROLIFERACIÓN CELULAR

La fracción de células tumorales sintetizando DNA (fracción fase-S) correlaciona con el pronóstico en ciertos tumores y especialmente en carcinoma de mama. La fracción de fase-S alta se correlaciona con mal pronóstico. La fase-S puede ser estimada de diferentes maneras como son; la medición de la incorporación de precursores del DNA en el DNA nuevamente sintetizado, citometría de flujo y determinación inmunohistoquímica en antígenos nucleares asociados a proliferación. La incorporación de precursores de DNA durante

la fase-S se considera el estándar de oro para el análisis del ciclo celular, timidina (H3) es empleada para determinar el índice de marcaje de timidina. Recientemente bromodeoxiuridina-BRDU ha mostrado resultados equivalentes. Todas las mediciones tienen limitaciones (59).

Algunos investigadores señalan que el simple conteo del índice mitótico al tiempo del diagnóstico inicial, por un patólogo bien entrenado, con tinción de H y E, tiene una excelente correlación con el índice de proliferación celular. Dicho método es simple, barato y uno de los mejores indicadores pronósticos, sin embargo tiene algunas limitaciones como reproductibilidad entre patólogos, cantidad de estroma del tumor y otros. Estos pormenores pueden reducirse expresando el conteo de mitosis como un porcentaje por ejemplo el conteo de figuras mitóticas por 1 000 células neoplásicas (índice mitótico) lo cual es tan representativo como los marcadores de proliferación celular (2,3,4,60).

Ki-67

Ki-67, KiS1/topoisomerasa II, histone H3 y mitosina son antígenos nucleares de proliferación celular. El más estudiado es Ki-67. Gerdes y Col desarrollaron un anticuerpo monoclonal Ki-67 que reacciona con un antígeno nuclear presente en todas las células que no están en G-0. Ki-67 identifica las células proliferando dentro de un tumor, la determinación de la fracción Ki-67 puede reflejar información significativa acerca del componente de células proliferando en un tumor. La señal positiva con IHQ de Ki-67 refleja "fracción de crecimiento", fracción de crecimiento más alta se correlaciona con mayor agresividad del tumor. Al menos hay 14 trabajos que involucran más de 4 mil pacientes de cáncer de mama que tratan de evaluar las implicaciones pronósticas de Ki-67 por IHQ, todos estos estudios reportan algún tipo de relación significativa entre sus resultados y el pronóstico, en análisis univariados. Muchos estudios evalúan Ki-67 en cortes congelados usando anticuerpos de generación temprana, los cuales limitan la utilidad, el anticuerpo MIB-1 el cual reconoce el antígeno Ki-67 se desarrolló específicamente para uso en tejido fijado. Se conocen 4 estudios pronósticos con cerca de 1,500 pacientes usando MIB-1 y todos reportan buena correlación con el pronóstico. Sin embargo, la mayoría de estudios que evalúan la relación entre Ki-67 y pronóstico son en poblaciones en que se mezcla estadio y tratamiento, lo que hace difícil separar las verdaderas implicaciones pronósticas o predictivas (60,61).

En la *figura 63* se muestra carcinoma de glándula mamaria con alto índice de proliferación celular positivo a Ki-67.

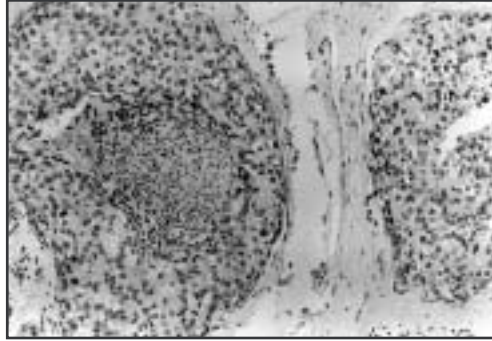


Figura 63

Carcinoma canalicular infiltrante con alto porcentaje de expresión nuclear a Ki-67 que indica alto índice de proliferación celular.

MICROSATÉLITES

Los microsatélites son pares repetidos de 1 a 6 nucleotidos dispuestos al azar a través del ADN del genoma. La secuencia de microsatélites de un individuo son fijas de por vida y son las mismas en cada tejido.

La inestabilidad microsatélital es una marca de defecto de reparación (debida a errores causados por la expansión y contracción). En tumores de mama se determinó la incidencia de alteraciones de microsatélites en carcinoma in-situ y carcinoma ductal invasor. La inestabilidad microsatélital fue más alta en carcinoma invasor que en carcinoma *in-situ* (62).

TELOMERASA Y CÁNCER

La célula normal tiene un número de divisiones hasta que llega a la senectud. Se ha observado que con cada división celular sucede acortamiento de una estructura especializada llamada telomero, situada al final de los cromosomas, se hipotetiza que el acortamiento de los telomeros corresponde a un "reloj biológico" que cuenta las divisiones celulares. En la célula somática normal proliferante, la ausencia de actividad de telomerasa resulta en acortamiento progresivo del telomero. Estudios en líneas celulares cancerosas y en especímenes de tumores malignos humanos, en los que se realizó ensayo con PCR, que midió actividad de telomerasa, en contraste a las células somáticas normales, la gran mayoría de células malignas < 95%, se caracterizan por actividad de telomerasa y así capacidad proliferativa no restringida. La determinación de la productividad de telomerasa se ha sugerido como un biomarcador para la detección temprana de cáncer (5,63).

La telomerasa es una enzima ribonucleoproteína, la que repone nucleotidos repetidos que son perdidos en cada replicación, el RNA de la telomerasa humana ha sido recientemente clonado y se ha identificado una proteína

asociada a telomerasa TP1 y la subunidad catalítica hTERT. Se propone que los niveles altos de mRNA hTERT, puedan tener importantes significancia pronóstica en cáncer mamario humano (64).

ANGIOGÉNESIS Y FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF)

El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos es un evento crucial para el tumor primario y las metástasis, el crecimiento de nuevos vasos es requerido para el crecimiento del tumor y su progresión, la vascularización del tumor ocurre a través de una serie de pasos secuenciales, antes y durante la progresión de la neoplasia, acontecen numerosos eventos durante la formación de los nuevos vasos, los cuales son controlados por interacciones entre factores de crecimiento, células vasculares y matriz extracelular. Si bien muchos factores de crecimiento exhiben actividad angiogénica, VEGF y las angiopoyetinas (Ang1 y Ang2) que regulan proliferación vascular más los factores con señal inhibitoria (Ang1/Tie2), son los eventos más importantes a ocurrir durante la formación de nuevos vasos, además los macrófagos asociados tienen también influencia en la angiogenesis, secretando enzimas inhibitoras y citoquinas(65-68).

Numerosos estudios han mostrado que la medida de la densidad de los microvasos intratumor, predice agresividad del tumor no solamente en carcinoma de mama, sino también en otros tumores sólidos, para visualizar los microvasos se emplea tinción de IHQ (anti-F8RA, anti-CD31 o anti-CD34)(4). En nuestro laboratorio utilizamos anti-CD34, seleccionamos a bajo aumento un área de carcinoma invasor con un buen número de micro vasos (HOT SPOT) y contamos todos los microvasos dentro de un campo de 400X.

La cuantificación de la densidad de los vasos se ha correlacionado con metástasis o recurrencia sobre todo en cáncer de mama y pulmón (67). Estudios clínicos y experimentales indican que el carcinoma es un tumor angiogenesis-dependiente, estudios retrospectivos que evalúan el conteo de microvasos encuentran que la densidad de microvasos es un indicador pronóstico significativo e independiente en carcinoma de mama con ganglios negativos y positivos⁶⁵

Recientemente se han evaluado la expresión de ciertos factores de crecimiento endotelial. VEGF es el más potente mitógeno endotelial y también es un regulador de permeabilidad vascular, se perfila como una herramienta pronóstica. Se menciona que pacientes con estadio temprano de mama que presentan elevados los niveles de VEGF, tienen alto riesgo de recurrencia,

altos niveles de VEGF pueden diferenciar subgrupos de pacientes de cáncer de mama con pobre pronóstico 65.

Otra alternativa es la de aplicación terapéutica de agentes con propiedades anti-angiogénicas, los factores angiogénicos pueden ser el blanco para terapia génica con anticuerpos, otra más es la de combinar terapia anti-angiogénica con drogas citotóxicas y que ambas pueden aumentar la actividad anti-tumor 66,67,68. En un futuro próximo la posibilidad de terapia anti-angiogénica pueda ser una alternativa para mejorar el tratamiento del cáncer, incluyendo el de mama 66.

En la *figura 64* se observa carcinoma de glándula mamaria con la tinción CD34 que tiñe vasos.

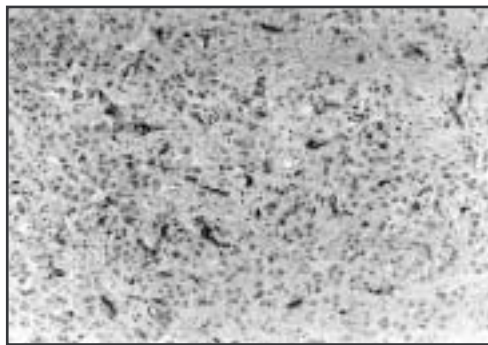


Figura 64

Carcinoma canalicular infiltrante con tinción de CD34 que tiñe los vasos en el estroma.

MARCADORES EN “CASCADA METASTÁSICA”

La invasión y metástasis son las causas mayores de morbilidad y mortalidad en tumores malignos. La cascada metastásica se puede dividir en; 1) Invasión de la matriz extracelular y 2) diseminación y establecimiento de la célula tumoral. La invasión y metástasis en cáncer es un evento de múltiples pasos que involucran invasión de la matriz extra-celular, angiogenesis, invasión de la pared de los vasos, sobrevida de la célula maligna en el sistema vascular, extravasación y establecimiento de crecimientos secundarios. Durante muchos de estos pasos las barreras naturales tienen que ser degradadas, es ampliamente aceptado que el rompimiento de estas barreras es catalizado por enzimas proteolíticas liberadas desde el tumor invadiendo. El balance y la demostración de diferentes tipos de proteasas es motivo de estudio en diferentes tumores malignos, por ejemplo el melanoma y los sarcomas tienen altos niveles de colagenasa. En carcinoma de mama las proteasas más estudiadas han sido Catepsinas y uPA (2,4,5).

CATEPSINA D

Esta fue aislada en 1979 de una línea de carcinoma de mama ER+. La enzima existe como un precursor en forma de Procatepsina D, 52 kilodaltones, que es procesada dentro de los lisosomas a una forma intermedia y una enzima madura. Se ha postulado que la catepsina D contribuye a la proliferación e invasión, así como a el desarrollo de metástasis en carcinoma mamario, esta localizada en lisosomas y fagolisosomas de células de carcinoma mamario y también en macrófagos, se ha empleado anticuerpo monoclonal para medir su expresión. Algunos estudios reportan su expresión como predictor independiente de sobrevida, sin embargo no esta totalmente claro la forma que la enzima catepsina D esta relacionada al curso clínico del carcinoma mamario. En otros estudios no se encontró correlación entre tumores positivos a catepsina -D y teñidos con IHQ y sobrevida en pacientes con carcinoma de mama y ganglios negativos. Los autores no han encontrado correlación entre pronóstico y expresión de catepsina D (69,70).

CATEPSINA B

Lah TT y Col. estudiaron la actividad y concentración de proteínas de Catepsinas D, B y L medidas en 282 citosoles de carcinoma mamario invasor. La concentración de Catepsina D se correlacionó en su estudio con ganglios linfáticos positivos. Niveles altos de Catepsina B y L correlacionaron con grado histológico alto. Concluyen que CATEPSINA B es útil como indicador pronóstico en pacientes con ganglios negativos (71).

ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO UROQUINASA (UPA)

Es una serina proteasa con múltiples actividades, su acción mejor conocida es catalisis en la conversión de plasminógeno inactivo o plasmina. La plasmina es una proteasa de amplio espectro que degrada muchos sutratos en la matriz extracelular y también activa metaloproteinasas que rompen colágena de la matriz extracelular, uPA puede ser un buen indicador pronóstico para múltiples tipos de adenocarcinoma especialmente en cáncer de mama (72).

Aproximadamente 20 diferentes grupos han demostrado que altos niveles de uPa en tejido de tumor mamario predicen pobre pronóstico y en cáncer de mama, proporciona información que es independiente de los factores tradicionales como son: tamaño del tumor, grado, estado de los ganglios axilares y de receptores de estrógenos, uPa parece ser un factor pronóstico en pacientes con ganglios negativos (73).

En la actualidad se ha acumulado evidencia de que las células estromales reactivas, al menos a través de la producción de proteasas, juegan un papel importante en la progresión del carcinoma de mama 74. En un estudio reciente en que se analizan; catepsina D por IHQ, Stromelisin-3 y uPA con hibridación in-situ, en muestras obtenidas de bloques de parafina de tejidos fijados en formol al 10%, realizados en 557 carcinomas de mama sin metastasis a distancia en el momento del diagnóstico y con seguimiento a 10 años. Los casos que expresaron las 3 proteasas que fueron 80(14.3%, $P > 0.0001$) tuvieron peor pronóstico que los que no expresaron ninguna proteasa que fueron 134 (24%). Los autores sugieren que su estudio añade evidencia al concepto de que proteasas producidas por células estromales, juegan un rol en la progresión tumoral. Su validez como marcadores de rutina para empleo clínico no está claro todavía (75).

CADHERINAS

Las cadherinas son una familia de glicoproteínas que actúan como adhesivos entre células epiteliales. La pérdida de cadherinas puede favorecer el comportamiento maligno del tumor por permitir la fácil disgregación de las células, que entonces pueden invadir localmente o metastatizar. La reducción de la expresión de cadherina E, se ha encontrado en muchos tipos de cánceres incluyendo; esófago, colon, mama, ovario, próstata y otros. En una pequeña proporción de casos se ha demostrado mutaciones en el gen de la cadherina E (localizados sobre el cromosoma 16q 22.1). En otros cánceres la reducción de expresión de cadherina E es secundaria a mutaciones en los genes de cadherinas. Disminución de la Cadherina E es uno de los cambios característicos de fenotipo agresivo (5).

Heiman R y Col., en material archivado de 168 casos de cáncer de mama con ganglios negativos determinaron la expresión de Cadherina E y nm23-H1 que es un gene de la familia de los genes supresores que inhibe potencial metastásico en líneas celulares de carcinoma humano y conteo de microvasos (MVC) después de teñirlos con IHQ. El seguimiento de las pacientes fue con una media de 14 años y concluyen que expresión de Cadherina E se correlaciona con mal pronóstico. Nm23-H1 y MVC bajo identificaron pacientes con mejor pronóstico. La pérdida de Cadherina E puede ser un paso tardío en la progresión metastásica comparada con angiogenesis y pérdida de la expresión de Nm23-H1 76.

¿PODRÍA EVITARSE LA DISECCIÓN AXILAR CON “MARCADORES MOLECULARES”?

Otra vertiente de los marcadores moleculares para cáncer de mama es la revisada por Lindahl y Col., sobre la posibilidad de que los estudios moleculares del tumor primario, pudieran dar la pauta para evitar la disección axilar, ésta puede conducir en una proporción hasta de 70% de pacientes a efectos colaterales; como son reducción de la fuerza, movilidad reducida, riesgo aumentado de infección local en la extremidad que sufrió un drenaje linfático alterado y linfedema, todavía aumentados cuando se combina con radioterapia post-operatoria, sería pues muy trascendental lograr suprimirla.

Los marcadores con pretensión de marcadores pronósticos en mama es una lista muy larga pero la de los marcadores que tratan de predecir riesgo para metástasis axilares es mucho más corta, los mencionados a continuación son los que más probablemente identifican grupos de pacientes con bajo riesgo para recaída regional o sistémica:

- ▶ Bajos niveles de enzimas proteolíticas en el tumor y/o estroma del tumor
- ▶ Expresión no aumentada de c-erbB-2 y p53 no mutada
- ▶ Baja densidad de microvasos en el tumor
- ▶ Ausencia de micrometástasis en la médula ósea

Los marcadores más importantes para predecir invasión de células tumorales y capacidad metastásica son el grupo de proteasas, uPA y metaloproteinasas.

En conclusión, todavía al presente ninguno de los marcadores moleculares da una predicción segura del estado de los ganglios axilares, en el futuro es muy probable que el pronóstico y la predicción, podrían estas basadas en la huella biológica molecular de cada tumor primario de cada individuo y que pueda excluirse en cáncer de mama la disección axilar como procedimiento de rutina (77).

OPINIONES Y RECOMENDACIONES DE COMITES DE EXPERTOS

En el comunicado de 1999, del Comité Americano para Factores Pronósticos en cancer(78), el punto de vista del Grupo de Expertos para cáncer de mama, es que todavía no existe evidencia suficientemente segura para añadir, en el Sistema de Estadios a los marcadores biológicos, comentan al respecto; los marcadores serológicos que se relacionan con carga tumoral todavía no tienen valor para definir su uso pronóstico al tiempo del diagnóstico

inicial y terapia . Para el monitoreo de la enfermedad MUC-1 y erb-B2 aún se están evaluando. Los marcadores en tejido así como p53, (erb-B2, angiogenesis y rango de proliferación), en ciertos estudios han sido reportados al tener significado estadístico como factores pronósticos o predictivos, pero la reproductibilidad y magnitud de sus hallazgos no es suficiente para recomendar su uso clínico y todavía es prematuro, emplearlos en el sistema de estadios para subestratificar pacientes con propósito terapéutico.

Sobre los receptores de estrógeno y progesterona mencionan, que su valor es limitado para que sean incluido en el sistema de estadios, sin embargo estos marcadores son muy útiles para predecir respuesta a terapia hormonal, su valoración clínica es útil, las mujeres con receptores positivos deben tener mejor pronóstico.

Los marcadores para detectar micrometástasis así como keratina y/o muc-1, son técnicas muy sofisticadas al igual que rt-PCR en caso de realizarse deben ser reportadas como N ("unusual").

Los marcadores de proliferación celular, son de valor para predecir sobrevida en términos cortos de 2 a 6 años. En algunos sitios el índice de proliferación celular se corrobora con Ki-67 (inmuno-reacción) y/o citometría de flujo, todavía esta metodología no se ha generalizado a todos los laboratorios. El índice mitótico es un muy razonable predictor de proliferación celular, por lo que sugieren sea reportado por separado, como parte integral del sistema de gradientes. Emiten las siguientes recomendaciones en modificación al anterior Sistema de Estadios.

- ▶ Anadir el grado histológico al sistema TNM como sigue: T1cN0M0 ahora estadio I, el cual persistirá estadio I si el grado es uno o dos. Si el grado fuera tres sería estadio II A T2N0M0 ahora estadio II B. (El grado histológico que sugieren sea aceptado es la modernizada modificación de Nottingham del SCARF-Bloom-Richardson).
- ▶ El carcinoma lobular in-situ se ha separado de la categoría Tis (tumor in-situ) pasando a significar un factor de riesgo. Hiperplasia lobular atípica y carcinoma lobular in-situ, quedan como indicadores de riesgo respetando sus diferencias en criterio diagnóstico.
- ▶ Los ganglios linfáticos se modifican debido a lo demostrado en distintos estudios sobre validación pronóstica. PN1: 1 a 3 ganglios positivos. PN2: 4 a 9 ganglios positivos. PN3: más de 10 ganglios positivos.

- ▶ La evaluación del mapeo del “ganglio centinela” continua bajo investigación. Si es identificado por un cirujano experto y es negativo, tiene alta predictividad para negatividad de los ganglios axilares, se añade una especial designación pN0, pN0s indica que el ganglio centinela se examinó y fue negativo con tinciones convencionales.
- ▶ Se recomienda que las micrometástasis detectadas por técnicas no usuales como son múltiples rebajes u otras técnicas como keratina, mucí, o rt-PCR se designen con la “u” (unusual).
- ▶ Revisar periódicamente los estadios basándose en el riesgo de muerte sin terapia sistémica a 10 años.
- ▶ La afección de ganglios linfáticos supraclaviculares sea cambiada y que sea análoga a la extensa enfermedad en ganglios linfáticos axilares.

Con relación al diagnóstico de carcinoma inflamatorio (IC) mencionan que este debe ser clarificado, IC debe tener un característico aspecto difuso y debe ser confirmado clínica e histológicamente 78.

Finalizaremos con la clasificación del Grupo Multidisciplinario de Clínicos Patólogos y Estadistas sobre factores pronósticos en cáncer de mama. Este Grupo de Expertos aludiendo a la utilidad e importancia dichos factores pronósticos los agrupan en tres categorías 79:

▶ **Categoría I**

- ▷ Tamaño del tumor
- ▷ Estado de los ganglios
- ▷ Biopsia de ganglios centinela
- ▷ Grado histológico
- ▷ Tipo histológico
- ▷ Conteo de figuras mitóticas
- ▷ Estado de los receptores hormonales

▶ **Categoría II**

- ▷ c-erbB-2 (HER-2 neu)
- ▷ p53
- ▷ Invasión vascular o linfática
- ▷ Marcadores adicionales de proliferación (Ki-67)
- ▷ Análisis DNA

► Categoría III

- ▷ Angiogenesis tumoral
- ▷ Receptor de factor de crecimiento epidérmico
- ▷ Factor Alfa de crecimiento transformante
- ▷ bcl-2
- ▷ pS2*
- ▷ Catepsina D

*pS2 no fue mencionada, es una proteína citoplásmica que se expresa solo después de estimulación estrogénica y parece funcionar como un factor de crecimiento, algunos estudios han mostrado que tumores positivos a pS2 tienen mejor pronóstico y mejor respuesta a tamoxifen 80.

TABLA 5 GUÍA PARA REPORTE DEL HERCEPTEST*		
Score a reportar	Subexpresión de proteína HER-2**	Patron de tinción
0	Negativo	Tinción negativa o tinción en membranas en menos del 10% de las células tumorales.
1+	Negativo	Tinción perceptible en membranas en más del 10% de las células. La tinción está en parte de la membrana.
2+	Positivo	Tinción débil a moderada (la membrana completa se observa en más del 10% de las células tumorales.
3+	Positivo	Tinción fuerte y completa en todas las membranas en más del 10% de las células tumorales.

* Según DAKO.

**Para fines de tratamiento con Herceptin son positivos solo los casos 2+ y 3+, en que la tinción esta bien definida en toda la membrana de la célula en los porcentajes señalados, (Fig. 59, 60 y 61).

TABLA 6
VALOR PREDICTIVO DE RECEPTORES COMBINADOS,
ESTRÓGENO Y PROGESTERONA *

Fenotipo	Incidencia %	Respuesta % (al tratamiento hormonal)
ER +/PgR+	58	77
ER +/PgR+	23	27
ER +/PgR+	4	46
ER +/PgR+	15	11

*Con el Método de Carbón-Dextrán (44).

Carcinoma en situaciones especiales

- *Carcinoma en la lactancia*

No es frecuente. El patrón microscópico de los carcinomas son similares 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 esta 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 esta engrosada hasta 4 mm siendo lo normal de 1 a 1.5mm.

Microscópicamente estos carcinomas son pobremente diferenciados. Embolias tumorales son vistan 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 (*figura 65*).

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

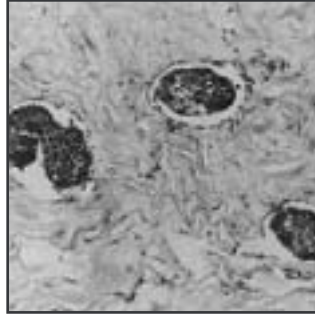


Figura 65

Invasión dispersa a los linfáticos de la piel en el carcinoma inflamatorio.

- Carcinoma oculto presente con metástasis a ganglios linfáticos axilares

Ocurre en el 1% de los 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 CSE.

- 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 indica 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 nucleolo prominente, con frecuencia las células contienen en su citoplasma positividad inmunohistoquímica para el antígeno de membrana epitelial C-erb-D2 (her 2 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 en mama ectópica

Hay 2 tipos de tejido ectópico mamario, la mama supernumeraria y el tejido aberrante. La primera sufre la misma patología que la mama normal; la segunda es una condición microscópica que por definición anatómicamente esta separada del sistema ductal de la mama y difiere respecto a la extensión periférica de la mama.

Se han descrito carcinomas en tejido mamario aberrante en clavícula, región axilar anterior, esternón y en la piel abdominal superior.

7. Tumores mamarios en el hombre

PAPILOMA

La presentación clínica es con secreción por el pezón, que generalmente es hemática o serosanguinolenta. Las lesiones quísticas pueden ser palpables. Los razgos histológicos son indistinguibles de los casos de la mujer. En el hombre hay una alta proporción de lesiones papilares entre los carcinomas.

PAPILOMATOSIS FLORIDA DEL PEZÓN

Aproximadamente el 5% de los casos reportados de esta lesión han ocurrido en hombres y cerca de la mitad de estas lesiones se asocian a carcinoma.

TUMORES FIBROEPITELIALES

El cistosarcoma casi siempre se origina en hombres con ginecomastia. Se han documentado pocas lesiones, la mayoría parecen ser focos nodulares de ginecomastia. Los fibroadenomas y cistosarcomas verdaderos son muy poco comunes dado que estos se originan en el tejido glandular lobular, mismo que es muy raro encontrar en los hombres.

ECTASIA DUCTAL

Generalmente asintomática, encontradas en la mayoría de las veces en piezas de autopsia y asociada a la ginecomastia. Histológicamente se presenta con menos inflamación y fibrosis

CAMBIOS PROLIFERATIVOS (FIBROQUÍSTICOS)

Similar a los casos de la mujer. Las lesiones incluyen quistes con metaplasia apócrina.

GINECOMASTIA

Es la anomalía de la mama del hombre más común. El crecimiento mamario se puede deber a un discreto incremento nodular en el tejido subareolar o a una difusa acumulación del tejido.

Ocurre hasta en un 40% de los adultos mayores. Se ha asociado al uso de digitales, cimetidina, espironolactona, marihuana y antidepresivos tricíclicos; las neoplasias que se han asociado a causar ginecomastia es el cáncer de pulmón y el tumor testicular de células germinales. El tejido de la ginecomastia contiene receptores para estradiol, dihidrotestosterona, andrógenos, progesterona y glucocorticoides.

Macroscópicamente se revela una suave masa discreta de color blanco grisáceo o una área de induración mal definida.

Se han identificado tres fases de cambios proliferativos: la ginecomastia florida que casi siempre tarda 1 año, donde se establece proliferación prominente del epitelio en los conductos que pueden tener patrones papilares y cribiformes; hay concomitantemente hiperplasia mioepitelial. La segunda fase es la ginecomastia fibrosa o inactiva que se presenta después de que la lesión ha estado presente por lo menos 6 meses. La proliferación del epitelio es menos evidente que en la fase florida y el estroma es más colagenoso con menos edema y vascularidad. La tercera fase es la ginecomastia intermedia la cual tiene componentes de las otras 2 fases y tiende a estar presente por 12 meses y quizá es una etapa de transición.

La metaplasia apócrina y la atipia epitelial son rasgos comunes. Se debe de poner atención al patrón celular, la presencia de láminas de células ductales y la ausencia de células atípicas darán la clave para un buen diagnóstico.

CARCINOMA EN LA MAMA DE 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 o ulceración o retracción. Generalmente se presenta en la sexta década de la vida. El 85% de los tejidos son positivos a receptores de estrógenos.

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 (*Figura 66*).

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. 5% son enteramente lesiones intraductales; cuando el carcinoma se origina en la ginecomastia es inusual encontrar transición de la hiperplasia atípica a carcinoma.

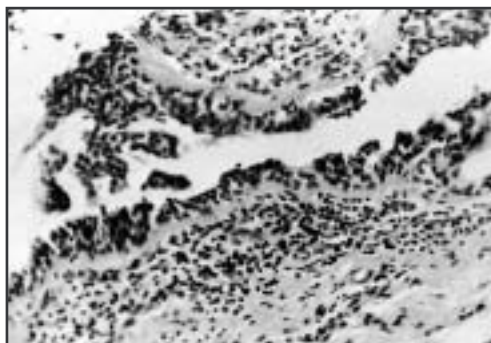


Figura 66

Carcinoma de mama en hombre compuesto de células tumorales bien diferenciadas con abundante citoplasma granular teniendo rasgos oncológicos.

8. Tumores benignos del mesénquima

HEMANGIOMAS

Ocurren muy rara vez en la mama de la mujer. Son microscópicos y casi siempre son de localización perilobular.

Hemangioma Perilobular

Son lesiones benignas de entre 2 y 4 mm. Se han encontrado en 1 a 2% de las mastectomías por carcinoma, en el 11% de las autopsias y en el 4.5% de las lesiones benignas. Su presentación puede ser múltiple, en muchas ocasiones pueden estar parcial o completamente entre el estroma lobular y otros se localizan extralobularmente en la proximidad de los conductos. La lesión es típicamente una pequeña colección de distintos canales vasculares ordenados en una red, con variación del calibre de los capilares. No hay evidencia de que el angiosarcoma se origine de esta lesión.

Hemangioma Perilobular atípico

Algunos hemangiomas perilobulares tienen células endoteliales atípicas con núcleo prominente e hiper cromático. No se ha visto la proliferación papilar endotelial, la actividad mitótica ni la anastomosis vascular extensa.

Hemangioma clásico

Son tumores benignos vasculares que crecen lo suficiente para ser clínicamente detectados mediante palpación o mastografía. De 3mm a 7cm de diámetro.

Microscópicamente la forma más común es el hemangioma cavernoso que revela vasos dilatados congestionados de glóbulos rojos.

ANGIOMATÓISIS

Es un tumor compuesto de cambios hemangiomasos y linfangiomasos. Es una lesión vascular benigna difusa.

HEMANGIOMA VENOSO

Se han reportado muy pocos casos (5 hasta 1992).

FIBROMATOSIS

Es una proliferación en forma de huso celular histológicamente de bajo grado, infiltrante, compuesto de fibroblastos con grados variables de colágena. Clínicamente se presenta como una masa firme o dura. De tamaño variable, de 1 a 10 cm. Típicamente no está bien circunscrita; algunas tienen forma estelar y otras en forma nodular. Microscópicamente esta compuesto por células fusiformes y calagena.

MIOFIBROBLASTOMA

Es un tumor benigno compuesto por células fusiformes con rasgos de fibroblastos y de músculo liso.

NEUROFIBROMA-NEURILEMOMA

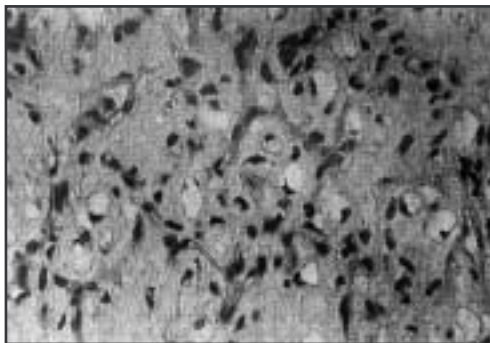
Los tumores de vaina nerviosa son muy raros, como en otras localizaciones la encapsulación del tumor y el patrón de crecimiento Antoni A y B son distintivos.

LEIOMIOMA

Aunque un componente de músculo liso puede ocurrir en fibroadenomas y hamartomas, los tumores de músculo liso solo son muy raros. La mayoría ocurren en la región subareolar.

LIPOMA

Los tumores de tejido adiposo maduro son frecuentes; los que contienen múltiples capilares son denominados angioliomas y los que contienen conductos mamarios normales se les denomina adenoliomas (*Figura 67*).

**Figura 67**

Lipoma. La imagen muestra tejido adiposo maduro con algunos capilares sanguíneos.

CONDROMA

Elementos condroides benignos pueden presentarse como un componente de miofibroblastoma, adenoma pleomórfico y hamartomas. Los tumores originados por debajo de las costillas compuestos solamente de cartilago benigno, clínicamente simulan lesiones primarias de la mama. La principal importancia es la apreciación de focos cartilaginosos que ocurren muy frecuéntemente como componente metaplásico de carcinomas mamarios o sarcomas.

9. Sarcomas de la mama

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 ésta lesión.

HEMANGIOPERICITOMA

Este tumor se origina en los tejidos blandos. En la mama es muy raro. 20 casos reportados hasta 1992. Microscópicamente es idéntico a los hemangiopericitomas de otros sitios.

SARCOMA POSTRADIACIÓN

La frecuencia aumenta dado que cada vez más mujeres se someten a este tratamiento. No obstante es muy baja su proporción. Este tipo de sarcomas se pueden originar en tejidos blandos o hueso y generalmente con la apariencia microscópica de fibrosarcoma, fibrohistiocitoma maligno u osteosarcoma. El intervalo de presentación varía de 4 a 30 años.

LEIOMIOSARCOMA

Casos muy aislados. Estos tumores circunscritos se pueden originar del músculo liso del pezón o de los vasos sanguíneos. Microscópicamente la apariencia es análoga a leiomiosarcomas en otras localizaciones.

LIPOSARCOMA

Generalmente se presentan como metaplasia del componente estromal del cistosarcoma. El liposarcoma puro, típicamente son bien circunscrito y se presenta como una masa móvil. El pronóstico es favorable.

10. Neoplasias linfáticas y hematopoyéticas

LINFOMA NO HODKING

El diagnóstico de linfoma primario de mama debe de estar limitado a pacientes sin enfermedad concomitante de leucemia o linfoma sistémico. Clínicamente esta lesión solo involucra a la mama o a los ganglios linfáticos axilares ipsilaterales. Menos del 0.5% de todos los linfomas malignos y cerca del 2% de los linfomas extraganglionares involucran a la mama. Clínicamente se presenta como una masa poco dolorosa de rápido crecimiento, casi siempre solitaria de dimensiones que van de 1 a 12 cm.

Microscópicamente el 50% son de tipo histiocítico difuso (Sistema Rappaport).

ENFERMEDAD DE HODKING

Es muy raro que se encuentre en la mama. La infiltración mamaria es usualmente el resultado de la extensión directa de los ganglios axilares o una manifestación sistémica de la enfermedad.

PLASMACITOMA

Extremadamente raro. El plasmacitoma extramedular limitado sólo a la mama ha sido reportado solo en 4 casos hasta 1992. Contiene una mezcla de células plasmáticas maduras e inmaduras. Las estructuras glandulares mamarias se ven muy afectadas donde el infiltrado de células plasmáticas está más concentrado.

INFILTRACIÓN LEUCÉMICA

La infiltración leucémica de la mama es común en estadios avanzados.

Sarcoma granulocítico: la leucemia granulocítica puede presentarse como una tumoración mamaria. También se le conoce como cloroma.

Leucemia linfocítica: la infiltración mamaria ha sido descrita en pacientes con leucemia linfocítica crónica. la lesión tiende a ser bilateral.

Metaplasia mieloide: se presenta como una masa compuesta por células hematopoyéticas maduras e inmaduras incluyendo megacariocitos.

11. Miscelánea de neoplasias

TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES

Clínicamente es una masa firme, dura y dolorosa, de no más de 3 cm. Salvo en raras ocasiones presenta un comportamiento benigno. El tumor esta compuesto por nidos o láminas de células fusiformes o poligonales que contienen gránulos eosinófilos citoplasmáticos.

TUMOR AMILOIDE

Son tumores usualmente solitarios y poco dolorosos y su localización puede ser en cualquier parte de la mama incluyendo el pezón. De no más de 5 cm. La lesión es firme, gris o blanquecina. Microscópicamente se observan depósitos homogéneos amorfos eosinofílicos distribuidos en la grasa, en el estroma fibrocolagenoso y vasos sanguíneos.

METÁSTASIS EN MAMA DE NEOPLASIAS NO MAMARIAS

Una lesión en la mama es el síntoma inicial de una neoplasia mamaria no maligna en cerca del 25% de los pacientes en quienes la primera manifestación es un tumor metastásico. El tumor más frecuente es del pulmón, otros son el melanoma, carcinoma de riñón, estómago así como el tumor carcinoide de intestino.

MELANOMA EN PIEL DE LA MAMA

Cualquier región de la mama se puede afectar, pero es más raro en el complejo areola pezón. Ocurre más frecuentemente en hombres.

Las metástasis ocurren en los ganglios linfáticos axilares en el 50% de los casos. El diagnóstico de melanoma maligno de piel en la mama se realiza con los mismos criterios que en otra localización

LESIONES DE PIEL QUE NO SON MELANOMA EN LA MAMA

La mayoría de las lesiones se originan en la piel y en el tejido subcutáneo de la mama.

Los tumores de los anexos de la piel son ocasionalmente lo suficientemente grandes para invadir el tejido mamario oscureciendo su origen en piel.

Carcinoma basocelular del pezón: 15 casos reportados hasta 1992.

HAMARTOMA Y LESIONES VARIANTES

Estas son masas bien delimitadas de lóbulos y conductos conteniendo cantidades variables de tejido adiposo y fibroso. Histopatológicamente hay varios patrones de crecimiento, los cuales todos son dominados por tejido mesenquimatoso benigno.

12. Patología de ganglios linfáticos axilares

HISTIOCITOSIS SINUSAL

Se define como la distensión de los sinusoides de los ganglios linfáticos por proliferación de histiocitos que contienen un citoplasma fino, granular, eosinofílico en un arreglo sincicial. Se ha sugerido que es una manifestación a una reacción mediada por células del carcinoma.

GLÁNDULAS HETEROTÓPICAS

Inclusiones glandulares en los ganglios linfáticos axilares son derivadas de la mama o de la piel. Se han reportado 9 casos hasta 1992. La histogénesis es desconocida, pero se cree que se debe a un mal desarrollo embriológico o a un desplazamiento embólico de tejido benigno propiciado por un traumatismo o cirugía.

LESIÓN VASCULAR

Los hemangiomas son lesiones microscópicas que pueden ser encontrados por casualidad en los ganglios linfáticos removidos cuando se hace una disección axilar por diferentes motivos.

DEPÓSITOS DE PIGMENTO

Varios tipos de materiales pigmentosos han sido detectados en los ganglios linfáticos axilares. Los histiocitos pueden contener pigmentos negros antracóticos los cuales aparentemente se acumulan como resultado de un flujo de los linfáticos torácicos. El pigemento es poco abundante y tiende a estar en la parte más apical.

CARCINOMA METASTÁSICO EN GANGLIOS INTRAMAMARIOS

Los ganglios linfáticos intramamarios son más frecuentes en una localización profunda, en los cuadrantes externos de la mama. El crecimiento de estos ganglios se puede deber a histiocitosis sinusal, reacción a dermatitis o por neoplasias incluyendo linfoma, melanoma metastásico y metástasis de carcinoma.

13. Estudios diagnósticos

CITOLOGÍA

En lesiones quísticas: En la mayoría de las ocasiones el aspirado del contenido de un quiste es terapéutico y diagnóstico, pero en ocasiones habrá que tener más cuidado; cuando el contenido del líquido es hemático o serohemático o cuando existe una masa residual inmediatamente después de la aspiración, así como la reacumulación de líquido son circunstancias que requieren una citología. A pesar de la utilidad de la citología del aspirado, se debe realizar una biopsia si el aspirado es hemático, si persiste una masa, si existen antecedentes familiares de carcinoma; existe cáncer contralateral o si en biopsias previas existe la presencia de atipias. La frecuencia de carcinoma en lesiones quísticas se ha buscado y en recientes estudios se ha comprobado sólo un 2% en 1 714 especímenes.

En muchas ocasiones los especímenes tienen muy pocas células y en especial cuando no se ha hecho centrifugación o filtración. Células epiteliales benignas se encuentran solas o en pequeños grupos, histiocitos (células espumosas), linfocitos y células epiteliales mostrando rasgos apócrinos son encontradas en varias proporciones. Células agrupadas generalmente indican proliferación papilar de la cápsula epitelial del quiste, hallazgo que aparece frecuentemente cuando hay metaplasia apócrina.

En secreción del pezón: Esto es el estudio de la secreción exprimida del pezón o la aspirada de los conductos lactíferos mayores. Las secreciones por el pezón están más asociadas a lesiones benignas que malignas. En algunos estudios se ha visto que el 87% de las lesiones fueron benignas. En casi un 40% de las secreciones del pezón están ausentes células epiteliales. Hay varios tipos de secreción: lácteas, multicoloreadas, purulentas, acuosas, serosas, serohemáticas y hemáticas. Generalmente son unilaterales y sólo el 2.5% son bilaterales. En 24.5% no se detecta ninguna patología. En un estudio hecho en población mexicana se observó que las secreciones serohemáticas se presentaron con mayor frecuencia en el papiloma intraductal y la mastopatía fibroquística, así como en los carcinomas.

Las secreciones tipo seroso se apreciaron predominantemente en los papilomas (33%) y en la mastopatía fibroquística (28%). Las secreciones hemáticas se presentaron con igual frecuencia en los papilomas y en las mastitis periductales (27 y 26% respectivamente). Es preciso hacer notar

que en varias ocasiones coexisten entidades, por ejemplo mastitis periductal con papiloma intraductal, mastopatía fibroquística con hiperplasia ductal y mastitis e hiperplasia atípica. La incidencia de carcinoma mamario demostrado histológicamente sin masa palpable es del 6-12%, mientras que con masa palpable aumenta hasta un 60%.

En tumores sólidos: La intención de obtener una muestra de una tumoración sólida es de llegar a un diagnóstico rápido, pero esto depende de la habilidad de quien toma la muestra, la selección adecuada de la paciente y de quien interpreta la muestra. El porcentaje de verdaderos positivos varía entre 70 y 90%. Los falsos negativos son quizá resultado de intentar puncionar lesiones de menos de 2 cm, lesiones muy profundas en mamas grandes y lesiones no palpables evidenciadas sólo por mastografía. Existe ahora la punción de lesiones guiadas con rayos X (estereotaxia) o por ultrasonido. Los falsos positivos están en un 0 a 3%.

BIOPSIAS Y EXCISIONES LOCALES DE LESIONES PALPABLES

Generalmente las biopsias abiertas son realizadas en forma periareolar (por razones cosméticas) o en forma radial a ésta. Se remueve la lesión ya sea parcialmente (biopsia insicisional) o en forma completa con un margen de tejido sano alrededor (Biopsia excisional). La biopsia escisional es sinónimo de lumpectomía y en algunas veces es combinada con muestras de ganglios linfáticos axilares.

Procedimiento

- ▶ Medir el espécimen antes de cortarlo. Pesarlo si se considera que el espécimen pesa más de 50 gr.
- ▶ Secar la humedad, aplicar Ink India a la superficie y secar otra vez
- ▶ Si está indicado tomar Rx a la lesión
- ▶ Sección del espécimen : si el espécimen es de 3 cm o menos hacer 3 ó 4 cortes; si es más grande cortar transversalmente, fijar los hemisferios residuales por 1 ó 2 hrs, cortar la superficie hacia abajo, y tome los bloques sagitales a través de la porción superior e inferior
- ▶ Si está indicado tomar una muestra para estudio de receptores hormonales.

Descripción

- ▶ Dimensiones y consistencia del tumor
- ▶ Apariencia de la superficie al corte, fibrosis, quiste (tamaño, número, contenido), calcificaciones, masas tumorales (tamaño en tres dimensiones, color, bordes, consistencia, necrosis, distancia del margen quirúrgico).

Sección para histología

- ▶ **Especímenes pequeños:** Colocarlo en su totalidad (5 ó más cápsulas)
- ▶ **Especímenes grandes:** Muestrear completamente, debe ser procesado al menos 2 tercios de tejido mamario (excluyendo el tejido adiposo). Esto debe de incluir el grueso de la lesión y los márgenes quirúrgicos.

EXCISIONES DIRIGIDAS POR MASTOGRAFÍA

Procedimiento

- ▶ Obtener una radiografía del espécimen intacto
- ▶ Medir el espécimen antes de cortar
- ▶ Secar, teñir con India Ink y secar otra vez
- ▶ Slice especímenes en dirección del plano ecuatorial cada 3 a 4mm
- ▶ Obtener radiografías de los cortes
- ▶ Rotular cada corte en la radiografía
- ▶ Tomar una muestra para estudio de receptores de estrógeno solo si el tumor es lo suficientemente grande. No se debe de hacer si no es evidente el tumor.

Descripción

- ▶ Dimensiones y consistencia del tumor
- ▶ Apariencia de la superficie al corte, fibrosis, quiste (tamaño, número, contenido), calcificaciones, masas tumorales (tamaño en tres dimensiones, color, bordes, consistencia, necrosis, distancia del margen quirúrgico).

Sección para histología

- ▶ Analizarlo completamente. Etiquetar cada cápsula como en las radiografías

EXAMEN DE PIEZAS QUIRÚRGICAS (MASTECTOMÍA)

Existen varios tipos de mastectomías. La mastectomía radical tipo Halsted se ha venido abandonado, consistía en remover completamente el parenquima de la mama, el tejido adiposo, el pectoral mayor y menor y el contenido axilar continuo. Posteriormente se hicieron variantes como la llamada mastectomía total que consistía en remover todo el tejido mamario incluyendo la cola de la axila junto con el pezón, la piel de alrededor y una cantidad variable de ganglios linfáticos y el cojinete de grasa bajo de la axila. Los músculos pectorales son conservados. La mastectomía simple consiste en remover todo o casi todo el tejido mamario, el pezón y cantidades variables de piel de alrededor. La mastectomía subcutánea incluye la mayoría del tejido mamario sin la piel ni el pezón.

En la cuadrantectomía una porción de la mama que corresponde a uno de los cuatro cuadrantes de la mama es removido, frecuentemente en combinación con el contenido axilar. La lumpectomía (lumpectomía, biopsia excisional) consiste en remover enteramente la masa y una cantidad variable de tejido sano alrededor de la lesión.

Procedimiento

- 1^{er} día

- ▶ Pesar el espécimen
- ▶ Orientar el espécimen. En los casos de mastectomía radical, usar la grasa axilar como marcador para el lado lateral y la sección quirúrgica del músculo como marcador de la parte superior. El espécimen es orientado como si el disector estuviera detrás de éste.
- ▶ Disección de ganglios linfáticos por grupos
 - ▷ Mastectomía radical. Aunque ya se realiza poco se debe de saber trabajarla.
 - Arregle el músculo pectoral y el contenido axilar en posición anatómica. Use la superficie de corte de las fibras musculares del músculo pectoral como guía.

- Use el pectoral menor como guía divida la axila en tres segmentos:
 - Nivel I (bajo): abajo de borde inferior del músculo
 - Nivel II (medio): Entre e borde superior e inferior del músculo
 - Nivel III (alto): Superior al borde superior del músculo
 - Remueva el músculo pectoral menor y busque ganglios linfáticos interpectoriales (Rotter), estos se encuentran cerca del corte lateral de la superficie posterior del pectoral mayor.
 - Remueva el músculo pectoral mayor y observe si existe invasión del tumor
- ▷ Mastectomía radical modificada:
- Separe el tejido axilar de la mama
 - Use hilos como marcas en el espécimen cuando no estén presentes. Divida el tejido axilar en superior e inferior y fije por separado.
- ▶ De vuelta el espécimen, con la piel hacia arriba y la posición de las 6 hrs cerca del disector(como si el disector estuviera dando la cara al paciente
- ▶ Observe las características de la apariencia externa. Palpe el espécimen para localizar masas o nódulos. Con un marcador resistente al agua haga una línea vertical sobre el pezón y otra perpendicular a éste también pasando por el pezón. Esto divide el espécimen en 4 cuadrantes, superior externo, inferior externo, superior interno e inferior interno.
- ▶ Remueva el pezón y la areola utilizando bisturí o tijeras y fije el espécimen toda la noche.
- ▶ Con un cuchillo grande afilado corte la mama longitudinalmente, en gajos de 2 cm de grosor, uno de los cortes debe de pasar exactamente a nivel el pezón usando como guía la linera vertical previamente marcada en la piel. esto permitirá una separación precisa en parte interna y externa. Manténgalas siempre orientadas. Examine cuidadosamente cada uno de los gajos. Tome fotografías o Rayos X cuando este indicado. Tome un fragmento para estudio de los receptores hormonales. Fije todos los gajos toda la noche manteniendo su orientación.

- 2^{do} día

- ▶ **Ganglios linfáticos (mastectomía radical modificada):** separe el tejido axilar y diseque todos los ganglios linfáticos los cuales se observan como nódulos blancos. Un mínimo de 20 ganglios linfáticos deben ser encontrados en este tipo de cirugía.
- ▶ **Pezón:** si después de la fijación el pezón está eréctil realice cortes de aproximadamente 2 a 3 mm perpendicular a la superficie de la piel a treves de la areola y del pezón.
- ▶ **Mama:** reexamine los gajos. Haga cortes adicionales si es necesario y tome la sección donde se observe la lesión para cortes histológicos.

Descripción

Es preferible tomar notas al tiempo que es examinado el espécimen.

- ▶ **Sitio (derecha, izquierda) y tipo de mastectomía**
- ▶ **Lista de estructuras incluidas en el espécimen:** piel, pezón, mama, musculos pectorales mayores y menores, facia, tejido axilar,
- ▶ **Peso y dimensiones**
- ▶ **Características de la apariencia externa:**
 - ▷ Forma y color de la piel
 - ▷ Localización y extensión de cambios de la piel (cicatrices, incisiones quirúrgicas recientes, eritema, edema, adelgazamientos, retracción, ulceración).
 - ▷ Apariencia del pezón y la areola (erosión, ulceración, retracción, inversión).
 - ▷ Localización de lesiones y otras características debe de designarse por su distancia del pezón y cuadrante y su dirección según las manecillas del reloj.
 - ▷ Descripción de anomalías sobre la palpación
- ▶ **Características de la sección del corte:**
 - ▷ Relativo a la cantidad de grasa y parénquima
 - ▷ **Quistes y ductos dilatados:** tamaño, número localización y contenido
 - ▷ **Masas:** localización por cuadrantes y distancia del pezón, profundidad con respecto a la piel, tamaño, forma, consistencia, color, necrosis?, hemorragia?, calcificación?, relación o unión con la piel, músculo, facia o pezón.

- ▷ **Ganglios linfáticos cuando están presentes:** número de ganglios por grupo, tamaño del ganglio linfático más grande, tamaño y localización de los ganglios que contienen macroscópicamente evidencia del tumor.

Sección para histología

- ▶ **Mama:** tome 3 cortes del tumor; muéstrée la lesión evidente macroscópicamente o radiológicamente y tome un corte por cada cuadrante (use como guía las marcas que previamente fueron puestas en la piel)
 - ▶ **Pezón:** se coloca en una cápsula por separado.
 - ▶ **Músculo pectoral mayor:** (en mastectomías radicales) tome una sección de cualquier anomalía aparente o cuando no se ha encontrado, del área más cercana al tumor.
 - ▶ **Ganglios linfáticos:** todos los ganglios identificados deben de ser estudiados histológicamente
 - ▷ **Mastectomía radical:**
 - Axilares inferiores (nivel I)
 - Axilares medios (nivel II)
 - Axilares superiores (nivel III)
 - InterpectORALES (Rotter) si no se observan se debe de poner tejido adiposo de este lugar.
 - ▷ **Mastectomía radical modificada:**
 - Mitad superior
 - Mitad inferior
- Para esta operación es mejor no usar el término inferior, medio y superior, este solo se debe de usar para mastectomías radicales.

14. Bibliografía

1. Rosen PP, Oberman HA. *Atlas of Pathology. Tumors of the Mammary Gland. Series AFIP No.7, Washington, D.C.* 1992
2. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology. Breast.* Mosby, 8va. edición. New York. 1996
3. Cotran RS, Kumar V, Robins S. *Patología estructural y funcional.* Interamericana-McGraw-Hill. 6ta edición. Madrid 2000.
4. Quiroz GF. *Anatomía Humana.* Editorial Porrúa S.A., 26va. edición. México, D. F. 1985
5. Sanchez BC, Sánchez FE. *La glándula mamaria durante el climaterio : Climaterio. Estudio diagnóstico y tratamiento.* Ed. Septien G Jintersistemas S.A. de C.V., México, D. F. 2000.
6. Dupont WD, Page DL. *Risk Factors for breast cancer in women with proliferative breast disease.* N Engl J Med 1985;312:146:
7. Page DL, Dupont WD. *Anatomic indicators (histologic and Cytologic) of increased breast cancer risk.* Breast Cancer Res Treat, 1993;28:157
8. Ensebi V. *Pleomorphic lobular carcinoma of the breast. An aggressive tumor showing apocrine differentiation.* Hum Pathol 1992;23:655-662
9. Fisher ER. *Tubuloalveolar invasive breast cancer: A variant of lobular invasive cancer.* Hum Pathol 1977 ;8:679-683
10. Amrikachi M, Green LK, Rone R, Ramzy I. *Gynecomastia: citologic features and diagnostic pitfalls in fine needle aspirates.* Acta Cytol 2001;45(6):948-952.
11. Dowlatshahi K, Fransescatti DS, Bloom KJ, JewellWR, Schwartzberg BS, Singletary SE, Rominson D. *Image-guided surgery of small breast cancers.* Am J Surg 2001;182:419-425.
12. Saxe A, Philips E, Orfanaou P, Husain M. *Role of samples adequacy in fine needle aspiration biopsy of palpable breast lesions.* A J Surg 2001; 182(4):369-371.
13. Hieken TJ, Harrison J, Herreros J, Velasco J. *Correlating sonography, mammography, and pathology in the assessment of breast cancer size.* Am J Surg 2001;182(4):351-354.

14. Hernández EF, Dorantes BP. Descargas del pezón. Correlación clínico-patológica. *Rev Mex Mast* 1999; 1: 12-23
15. Hamilton A , Piccart M. *The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: A review of the literature on Her-2, p-53 and bcl2.* *Ann Oncol* 11: 647-63, 2000.
16. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D y cols. *Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists. Consensus Statement 1999.* *Arch Pathol Lab Med* 124: 966-78, 1999.
17. Stenkuist B, Bentsson E, Dahlquist B y cols. *Predicting breast cancer recurrence.* *Cancer* 50 :2884- 93, 1982.
18. Hartman WH. *Minimal Breast Cancer . An update.* *Cancer* 53: 681-84, 1984.
19. Carter CL, Allen C, Henson DE. *Relation of tumor size, Lymph node status and survival in 24 740 breast cancer cases.* *Cancer* 63 : 181-87, 1989.
20. Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JG y cols. *Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Treatment by local excision and surveillance alone.* *Cancer* 70 : 2468- 74, 1992.
21. Silverstein MJ, Gierson ED, Waisman JR y cols. *Axillary lymph node disecction for T1a breast carcinoma.* *Cancer* 73: 664-67, 1994.
22. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW y cols. *Factors influencing prognosis in node negative breast carcinoma. Analysis of 767 T1N0M0/T2N0M0 patients with long-term follow up.* *J Clin Oncol* 11: 2090-100, 1993.
23. Morrow M, Foster RS. *Staging of breast cancer a new nationale for internal mammary node biopsy.* *Arch Surg* 116: 748, 1981.
24. *International (Ludwing) breast cancer study group prognostic impotence of occult axillary lymph node micrometastasis from breast cancers.* *Lancet* 335: 1565-68, 1990.
25. Noguchi S, Aihdra T, Nakamori S y cols. *The detection of breast carcinoma micrometastasis in axillary lymph nodes by means of reverse transcriptase-polimerase chain reaction.* *Cancer* 74: 1575-1600, 1994.
26. Simpson JF, Page DL. *Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data.* *Am J Clin Pathol* 102 (suppl 1): S3 – S8, 1994.
27. Hopton DS, Thorogood J, Clayden AD y cols. *Histological grading of breast cancer: significance of grade on recurrence and mortality.* *Eur J Surg Oncol* 15: 25-31, 1989.

28. Thoressen S. *Histological grading and clinical stage at presentation in breast carcinoma*. Br J Cancer 46: 457 – 8, 1982.
29. Rosen PP. *Tumor emboli in intramammary lymphatics in breast carcinoma: Pathologic criteria for diagnosis and clinical significance*. Pathol Annu 18(pt2): 215-32, 1983.
30. Roses Df, Bell DA, Flotte TJ y cols. *Pathologic predictors of recurrence in stage 1 (T1N0M0) breast cancer*. Am J Clin Pathol 78: 817-20, 1982.
31. Rosen PP, Lesser ML, Kinne D y cols. *Breast carcinoma in women 35 years or younger*. Ann Surg 199: 133-42, 1984.
32. Horny HP, Horst HA. *Lymphoreticular infiltrates in invasive ductal breast cancer. A histological and immunohistological study*. Virchows Arch (A) 409: 275-86, 1986.
33. Whiteside TL, Miescher S, Hurlimann J y cols. *Clonal analysis and in situ characterization of lymphocytes infiltrating human breast carcinoma*. Cancer Immunol Immunother 23: 169-73, 1986.
34. Humeniuk V, Forrest APM, Hawkins RA y cols. *Elastosis and primary breast cancer*. Cancer 52: 1448-52, 1983.
35. Rasmussen BB, Pedersen BV, Thorpe SM y cols. *Cancer Res* 45: 1428-30, 1985.
36. Masters JRW, Sangster K, Hawkins RA y cols. *Elastosis and estrogen receptors in human breast cancer*. Br J Cancer 33: 342-43, 1976.
37. Fechner RE. *Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast*. Hum Pathol 6: 373-78, 1975.
38. Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO y cols. *Invasive lobular carcinomas of the breast-the prognosis of histopathological subtypes*. Br J Cancer 60: 605-9, 1989.
39. Eusebi V, Magaihaes F, Azzopardi JG. *Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: an aggressive tumor showing apocrine differentiation*. Hum Pathol 23: 655-62, 1992.
40. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B y cols. *Infiltrating lobular carcinoma of the breast clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns*. Cancer 77: 113-120, 1996.

41. Berx G, Nollet F, Van Roy y cols. *Disregulation of the E-cadherin/catenin complex by irreversible mutations in human carcinomas. Cell Adhes Commun* 6: 171-84, 1998.
42. World Health Organization. *Histological typing of breast tumors. Tumori* 68:181-98, 1982.
43. Lesser ML, Kinne DW. *Breast carcinoma at the extremes of age: a comparison of patients younger than 35 years and older than 75 years. J Surg Oncol* 28: 90-6, 1985.
44. Capella C, Eusebi V, Mann B y cols. *Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. Histopathology* 5: 613-30, 1980.
45. Komaki K y cols. *Carcinoma of the breast in Japan. Cancer* 61: 989-96, 1988.
46. Mc Carty KS, Barton TK, Fetter BF y cols. *Correlation of estrogen and progesterone receptors with histologic differentiation in mammary carcinoma. Cancer* 46; 2851-58,1980.
47. Eerola E, Ekfars TO. *Pure and mixed mucinous breast carcinomas: DNA stemline and prognosis. J Clin Pathol* 41: 300-3, 1988.
48. Peters GN, Wolff M, Haagensen CD. *Tubular carcinoma of the breast clinical pathologic correlation based on 100 cases. Ann Surg* 193: 138-49, 1981.
49. Cooper HS, Patchefsky AS, Krall RA. *Cancer* 42: 2334-42, 1978.
50. Deos PH, MAJ, USAF y cols. *Well differentiated (tubular) carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 145 pure and mixed cases. Am J Clin Pathol* 78: 1-7, 1982.
51. Page DL, Dixon JM, Andersen TI y cols. *Invasive cribriform carcinoma of the breast. Histopathology* 7: 525-36, 1983.
52. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. *Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: a distinctive clinicopathologic entity. Hum Pathol* 21: 333-8, 1990.
53. Richardson WW, Fields JR. *Host resistance and survival in carcinoma of breast a study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 141 cases of breast cancer followed for 20 years. Br Med J* 3: 181-8, 1970.
54. Rapin V, Contesso G, Mouriecse H y cols. *Medullary breast carcinoma. A reevaluation of 95 cases of breast cancer with inflammatory stroma. Cancer* 61: 2503-10, 1988.

55. Ridolfi RL, Rosen PP, Part A y cols. *Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with 10 year follow-up*. *Cancer* 40: 1365-85, 1977.
56. Reiner A, Reiner G, Spona J y cols. *Histopathologic characterization of human breast cancer in correlation with estrogen receptor status. A comparison of immunocytochemical and biochemical analysis*. *Cancer* 61: 1149-54, 1988.
57. Ponsky JL, Gliga L, Reynolds S. *Medullary carcinoma of the breast: an association with negative hormonal receptors*. *J Surg Oncol* 25: 76-8, 1984.
58. Wargotz ES, Silverberg SG. *Medullary carcinoma of the breast: a clinicopathologic study with appraisal of current diagnostic criteria*. *Hum Pathol* 19: 1340-6, 1988.
59. Orr SL, Merino MJ. *Intracystic papillary carcinoma of the breast after mastectomy radiotherapy or excisional biopsy alone*. *Cancer* 52: 14-9, 1983.
60. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C y cols. *Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol No. 4). VI. Invasive papillary cancer*. *Am J Clin Pathol* 73 : 313-22, 1980.
61. Krauss FT, Neubecker RD. *The differential diagnosis of papillary tumors of the breast*. *Cancer* 15: 44-55, 1962.
62. Papotti M, Eusebi V, Gugliotta P. *Immunohistochemical analysis of benign and malignant papillary lesions of the breast*. *Am J Surg Pathol* 7: 451-61, 1983.
63. Gugliotta P, Ghiringello B, Bussolati G. *Association of breast carcinoma and multiples intraductal papillomas and histological and immunohistochemical investigation*. *Histopathology* 8: 963-75, 1984.
64. Masood S, Barwick K. *Estrogen receptor expression of the less common breast carcinomas (abstract)*. *Am J Clin Pathol* 93: 437, 1990.
65. Meyer JS, Bawer WL, Rao BR. *Subpopulation of breast carcinoma defined by S-phase fraction morphology and estrogen receptor content*. *Lab Invest* 39: 225-35, 1978.
66. Sirianungkul S, Tavassoli FA. *Invasive micropapillary carcinoma of the breast*. *Mod Pathol* 6: 660-62, 1993.
67. Walsh MM, Bleiweiss IJ. *Invasive micropapillary carcinoma of the breast: eighty cases of an underrecognized entity*. *Hum Pathol* 32: 583-89, 2001.

68. Luna-More S, de los Santos F, Breton JJ y cols. *Estrogen and progesterone receptors, c-erbB2, p53 and bcl2 in thirty-three invasive micropapillary breast carcinomas. Pathol Res Pract* 192: 27-32, 1996.
69. Middleton LP, Tressera F, Sobel ME y cols. *Infiltrating micropapillary carcinoma of the breast. Mod Pathol* 12: 499-504, 1999.
70. Mossler JA, Banton TK, Brinkhous AD, Mc Carty KS y cols. *Apocrine differentiation in human mammary carcinoma. Cancer* 46: 2463-71, 1980.
71. Abati AD, Kimmel M, Rosen PP. *Apocrine mammary carcinoma. A clinicopathologic study of 72 cases. Am J Clin Pathol* 94: 371-7, 1990.
72. Rosen PP. *Adenoid cystic carcinoma of the breast a morphologic heterogeneous neoplasm. Pathol Annu* 24(pt2): 237-54, 1989.
73. Lamovec J, US-Krasovec M, Zidar A y cols. *Adenoid cystic carcinoma of the breast: histologic, cytologic and immunohistochemical study. Semin Diagn Pathol* 6: 53-64, 1989.
74. Ro JY, Silva EG, Gallager ER y cols. *Adenoid cystic carcinoma of the breast. Hum Pathol* 18: 1276-81, 1987.
75. Mc Divitt RW, Stewart FW. *Breast carcinoma in children. JAMA* 195: 388-90, 1966.
76. Bott AG, Fessia L, Ghirinhello B. *Juvenile milk protein secreting carcinoma. Virchows Arch (A)* 395: 145-52, 1982.
77. Lamovec J, Bracko M. *Secretory breast carcinoma of the breast: Light microscopic, immunohistochemical and flow cytometric study. Mod Pathol* 7: 475-79, 1994.
78. Guerry P, Erlandson RD, Rosen PP. *Cystic hipersecretory hyperplasia and cystic hiperscretory duct carcinoma of the breast. Pathology, therapy and follow-up of 39 patients. Cancer* 61: 1611-20, 1988.
79. Sorensen FB, Pavisen SM. *Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: a solid variant with mucus: a light microscopic, immuno-histochemical and ultrastructural study of a case. Histopathology* 11: 857-69, 1987.
80. Warfel KA. *Glycogen-rich clear cell carcinomas of the breast. A clinicopathologic and ultrastructural study. Am J Surg Pathol* 10: 553-9, 1986.
81. Toikkanen S, Joensuu H. *Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and flow cytometric study. Hum Pathol* 22: 81-3, 1991.

82. Van Bogaert LJ, Maldague P. *Histologic variants of lipid secreting carcinoma of the breast. Virchows Arch (A):* 375: 345-53, 1977.
83. Holland R, Van Haelst UJGM. *Mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells: additional observations on six cases. Cancer* 53: 1963-73, 1984.
84. Viacava P, Noccato AG, Nardini V y cols. *Breast carcinoma with osteoclast like giant cells: Immunohistochemical and ultrastructural study of a case a review of the literature. Tumori* 81: 135-141, 1995.
85. Tavassoli FA, Norris HJ. *Breast carcinoma with osteoclastic giant cells. Arch Pathol Lab Med* 110: 636-39, 1986.
86. Tavassoli FA. *Pathology of the breast. 2nd. Ed. Washington,DC. Mc Graw Hill, 1999.*
87. Hull Mt, Seo IS, Battersby JS y cols. *Signet-ring cell carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 24 cases. Am J Clin Pathol* 73 : -35, 1980.
88. Merino MJ, Livolsi VA. *Signet ring carcinoma of the female breast. A clinicopathologic analysis of 24 cases. Cancer* 48: 1830-37, 1981.
89. Frost AR, Terahat S, Yeh I-T y cols. *The significance of signet ring cells in infiltrating lobular carcinoma of the breast. Arch Pathol Lab Med* 119: 64-68, 1995.
90. Raju U, Ma CK, Shaw J. *Signet ring variant of lobular carcinoma of the breast: A clinicopathologic and immunohistochemical study. Mod Pathol* 6: 516-20, 1993.
91. Saigo PE, Rosen PP. *Mammary carcinoma with "chorocarcinomatous" features. Am J Surg Pathol* 5: 773-8, 1981.
92. Toyoshima S. *Mammary carcinoma with argyrophil cells. Cancer* 52: 2129-38, 1983.
93. Tavassoli FA. *Classification of metaplastic carcinomas of the breast. Pathol Annu* 27 (pt2): 89-119, 1992.
94. Eusebi V, Lamovec J, Cattani MG y cols. *Acantholytic variant of squamous-cell carcinoma of the breast. Am J Surg Pathol* 10: 855-61, 1986.
95. Lamovec J, Kloboves-Preudnic V. *Telangiectatic sarcomatous carcinoma of the breast. Tumori* 78: 293-96, 1992.
96. Oberman HA. *Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 patients. Am J Surg Pathol* 11:918-29, 1987.

97. Woudard BH, Brinkhous HT, Mc Carty KS y cols. *Adenosquamous differentiation in mammary carcinoma an ultrastructural and steroid receptor study*. *Arch Pathol Lab Med* 104: 130-33, 1980.
98. Wargotz ES, Deos PH, Norris HJ. *Metaplastic carcinomas of the breast II. Spindle cell carcinoma*. *Hum Pathol* 20: 732-40, 1989.
99. Smith BH, Taylor HB. *The occurrence of bone and cartilage in mammary tumors*. *Am J Clin Pathol* 51: 610-618, 1969.
100. Wargotz ES, Norris HJ. *Metaplastic carcinomas of the breast I. Matrix-producing carcinoma*. *Hum Pathol* 20:628-35, 1989.
101. Chhieng C, Cranor M, Lesser ME y cols. *Metaplastic carcinoma of the breast with osteocartilaginous heterologous elements*. *Am J Surg Pathol* 22: 188-94, 1998.
102. An T, Grath WM, Frable WJ. *Breast carcinoma with osseous metaplastic: an electron microscopic study*. *Am J Clin Pathol* 81: 127-32, 1984.
103. Weidner N, Cady B, Goodson III W.: *Prognostic Indicators For Cancer. Weidner y Col. Pathologic Prognostico Factor for Patients With Breast Carcinoma. Surgical Oncology North America. V.6, Ed. W.B. Saunders Company, 1997; 415-461.*
104. Allered CD, Harvey MJ, Berardo M, Clark GM.: *Prognostic and predictive factor in Breast Cancer by Immunohistochemical Analysis. Mod Pathol* 1998, 11(2): 155-168.
105. Paul Peter Rosen M.D. *Rosen's Breast Pathology. Biological Markers of prognosis. Chapter 16, Ed. Lippincott Raven 1996,1996; 295-320.*
106. Robbins, *Pathologic Basis of Disease. Cotran, Kumar, Collins, Sixt Edition. Ed. Saunders 1999; 276-327.*
107. Karczewska A, Nawrocki S, Breborowicz D, Filas V, Mackiewicz A.: *Expression of interleukin-6 receptor and glycoprotein 130 correlates with good prognoses for patients with breast carcinoma*. *Cancer* 2000; 1:88(9):2061-2071.
108. Linderholm B, Lindh B, Tavelin B, Grankvist K, Henriksson R.: *p53 and vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression predicts outcome in 833 patients with primary breast carcinoma*. *Int J Cancer* 2000;89(1):51-62.
109. Hortobagyi G.N.: Introducción. *Seminars in Oncology* 2000;27(6) Suppl II: 1-2.

110. Yamauchi H, Steins V, Hayes DF.: *When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB-2 as a predictive factor in breast cancer.* J Clin Oncol 2001; 19(8):2334-2356.
111. Cross M, Dexter TM.: *Growth factors in development, transformation and tumorigenesis.* Cell 1991;64:271-280.
112. Hynes NE, Stern DF.: *The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer.* Biochim Biophys Acta 1994; 1198:165-184.
113. Di Flore PP, Pierce JH, Kraus MH, Segatto O, King CR, Aaronson SA.: *erbB-2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH-3T3 cells.* Science 1987; 237:178-182.
114. Ross JS, Fletcher JA.: *HER-2 neu (c-erb-B2) Gene and Protein in Breast Cancer.* Am J Clin Pathol 1999; 112 (Suppl): S53-S67.
115. Vang R, Cooley LD, Wilbur R, Harrison MS, Reese T, Abrams.: *Immunochemical Determination of HER-2 neu. Expression in invasive breast carcinoma.* Am J Clin Pathol 2000; 113:669-674.
116. Slamon DJ, Clark GM.: *Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2 neu oncogene.* Science 1987; 235:177-182.
117. Toikkanen S, Helin H, Isola J, et al.: *Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer a 30 years follow up.* J Clin Oncol 1992; 10:1044-1048.
118. Bobrow WLG, Happerfield LC, Gregory WM.: *Ductal carcinoma in-situ: assessment of necrosis in nuclear morphology and their association with biological markers.* J Pathol 1995; 176:333-341.
119. Moreno A, Lloveras B, Figueroas A, et al.: *Ductal carcinoma in-situ of the breast: correlation between histologic classification and biologic markers.* Mod Pathol 1997; 10:1088-1092.
120. Joshi MG, Lee AK, Loda M, et al.: *Male breast carcinoma: an evaluation of prognostic factors contributing to a poorer outcome.* Cancer 1996; 77:490-498.
121. DAKO. HERCEPTEST. DAKO Corporation Carpinteria CA 93013.
122. Shuster TD, Girshovich L, Whitney TM, et al.: *Multidisciplinary care for patients with breast cancer.* Surgical Clin of North American 2000; 80(2):505-533.

123. Lupu R, Cardillo M, Harris L, et al.: *Interaction between ER-2-receptors and breast cancer tumor progression and drug resistance. Semin Cancer Biol* 1995; 6:135-145.
124. Fendly BM, Winget M, Hudziak RM, Lipari MT, Napier MA, ULLrich A.: *Characterization of murine monoclonal antibodies reactive to either the human epidermal growth factor receptor or HER-neu gene product. Cancer Res* 1990; 50:1550-1558.
125. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy NJ, et al.: *Efficacy and safety of Herceptin R (humanized anti-human HER-2 Antibody) as agent in 222 women with HER-2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. Proceeding American Society of Clinical Oncology* 1998;(Abst): 17-97.
126. Vogel C, Cobleigh M, Tripathy D, Harris L, Fehrenbacher L, Slamon D, et al.: *First-line, non-hormonal, treatment of women with HER-2 overexpressing metastatic breast cancer with Hecertin (Trastuzumab), humanized (anti-HER-2 anti body) "abstract". Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:17^a.
127. Clark GM.: *Should selection of adjuvant chemotherapy for patients with breast cancer be based on erbB-2 status?. J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1320-1321.
128. Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ, Levison DA, Millis RR.: *Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma: An important new independent indicator of prognosis. Hum Pathol* 1993;24:469-476.
129. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ, Gundersen S, Host M, Marthin J.: *The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma a multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a Follow-up of 14-30 years. Cancer* 2000;88:804-813.
130. Lacoppettan B, Elsaleh H, Grieu F, Joseph D, Sterret G, Robbins P.: *Routine analysis of p53 mutation in clinical breast tumor specimens using fluorescence-based polymerase chain reaction and sigle strand conformation polymorphism. Diag Mol Pathol* 200; 9(1): 20-25.
131. Kerns BJ, Jordan PA, Moore MB.: *p53 overexpression in formalinixed, paraffin-embedded tissue detected by immunohistochemistry. J Histochem Cytochem* 1992;40:1047-1051.
132. Karp SE, Facs CM.: *Clinical Management of BRCA-1 and BRCA-2 Associated Breast Cancer. Semin Surg Oncol* 2000;18:296-304.

133. Collins PJ, Barfoot R.: *Prevalence of BRCA and BRCA2 gene mutation in patients with early-onset breast cancer. J Natl Cancer Inst* 1999;91:943-949.
134. Torlacius S, Struewing JP, Hartge P, et al.: *Population based study of risk of breast cancer in carriers of BRCA2 mutation. Lancet* 1998;352(9237): 1337-1339.
135. Hughes KS, Papa MZ, Whitney T, McLelan R.: *Prophylactic mastectomy and inherited predisposition to breast carcinoma (Review). Cancer* 1999;86:2502-2516.
136. Bozzetti C, Nizzoli R, Naldi N, Guazzi A, Camisa R, Bella MA, Cocconi G.: *Bcl-2 Expression on Fine-Needle Aspirates from primary breast carcinoma, Cancer (Cancer Cytopathol)* 1999;87:224-230.
137. Elledge RM, Green S, Howes L.: *bcl-2, p53, and response to tamixefen in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer: A Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol* 1997;15:1916-1922.
138. Visscher DW, Sarker F, Tabaczka P, Crissman J.: *Clinicopathologic analysis of bcl-2 immunostaining in breast carcinoma. Mod Pathol* 1996;9:645-646.
139. Hellemans P, van Dam PA, Weyler J.: *Prognostic value of bcl-2 expression in invasive breast cancer. Br J Cancer* 1995;72:354-360.
140. Haldar S, Basu A, Croce CM.: *Bcl2 is the guardian of microtubule integrity. Cancer Res* 1997 Jan 15;57(2):229-233.
141. Wilbur DC, Willis J, Mooney RA, Falton MA, Moynes R.: *Estrogen and progesterone receptor detection in archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue from breast carcinoma: a comparison inimmuno-histochemistry with the dextran-coaten charcoal assay. Mod Pathol* 1992;5:79-84.
142. Tesch M, Shawwa A, Henderson R.: *Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptor status in breast cancer. Am J Clin Pathol* 1993;99:8-12.
143. Rhodes A, Jasani B, Balaton AJ, Miller KD.: *Immunohistochemical demonstration of estrogen and progesterone recep correlation of standards achieved on in house tumours with that achie external quality assessment material in over 150 laboratories from 26. J Clin Pathol* 2000;53(4):292-301.
144. McGuire WL, Chamness GC, Fuqua SA.: *Estrogen receptor variants in clinical breast cancer. Mol Endocrinol* 1991;5:1571-1577.

145. Spyrateo F. et al.: *Prognostic value of ER and PR in primary infiltrating breast cancer. A sequential multivariate analysis of 1262 patients.* *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1233-1240.
146. Castagnetta L, Traina A, Carruba G, Fecarotta E, Palazotto G.: *The prognosis of breast cancer patients in relation to the estrogen receptor status of both primary disease and involved nodes.* *Br J Cancer* 1992;66:167-170.
147. Ruder AM, Lubin F, Wax Y, Geir A, Alfundary E, Chetrit A.: *Estrogen and progesterone receptors in breast cancer patients. Epidemiologic characteristics and survival differences.* *Cancer* 1989;64:196-202.
148. Spataro V, Price K, Goldhirsch A, Cavalli F, Simoncini E, et al.: *For the International Breast Cancer Study Group (Formerly Ludwig Group). Sequential estrogen receptor determination from primary breast cancer and at relapse: prognostic and therapeutic relevance.* *Am Oncol* 1992;3:733-740.
149. Mohammed RH, Lakatua DJ, Haus E, et al.: *Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer; correlation with histologic subtype and degree of differentiation.* *Cancer* 1986;58:1076-1091.
150. Raemaekers JM, Beex LV, Koenders AJ.: *Disease-free interval and Er activity in tumor tissue of patients with primary breast cancer. Analysis after long-term follow-up.* *Breast Cancer Res Treat* 1985;6:123-130.
151. Geurts-Moespot J, Leake R, Benraad TJ, Sweep CG.: *Twenty years of experience with the steroid receptor external quality program- the paradigm for tumour biomarker EQA studies. Behalf of Receptor and Biomarker Study Group.* *Int J Oncol* 2000;17(1):13-22.
152. Simon SL, Parkers A, Leygue E, Dotzlaw H, Snell L, et al.: *Expression of repressor of estrogen receptor activity in human breast tumor: Relationship to some known prognostic markers.* *Cancer Res* 2000; 60(11):2796-2799.
153. Shankey TV, et al.: *Guidelines for the implementation of clinical DNA cytometry: International Society for Analytical Cytology, Cytometry.* 1993;14:472-477.
154. Wenger CR, Clark GM.: *DNA ploidy, S-phase, and steroid receptors in more than 127 000 breast cancer patients.* *Breast Cancer Res Treat.* 1993;28:9-20.

155. Collecchi O, Santoni T, Gnesi E, Giuseppe Naccarato A, Passoni A, et al.: *Cyclins of phases G1, S and G2/M are overexpressed in aneuploid mamary carcinomas. Cytometry* 2000;42(4):254-260.
156. Bedner E, Ruan Q, Chen S, Kamentsky LA, Darzynkiewicz Z.: *Multiparameter analysis or progeny of individual cell by laser scan cytometry. Cytometry* 2000;40(4):271-279.
157. DiFrancesco LM, Murthy SK, Luider J, Demetrick DJ.: *Laser capture microdissection-guided fluorecence in-situ hybridizat citometric cell cycle analysis of purified nucleo from paraffin sect. Mod Pathol* 2000;13(6):705-711.
158. Barzanti F, Dak Susino M, Volpi A, Amadori D, Riccobon A, et al.: *Comparison between different cell kinetic variables in human breast. Cell Prolif* 2000;33(2):75-89.
159. Veronese SM, Gambacorta M.: *Detection of L1-67 proliferation rate in breast cancer. Correlation with chemical and pathologic features. Am J Clin Pathol* 1991;95:30-34.
160. Bouzubar N, Walker KJ, Griffiths K, Ellis I, Elston CW, et al.: *K1-67 immunostaining in primary breast cancer: Pathological and clinical association. Br J Cancer* 1989;943-947.
161. Shen KL, et al.: *Microsatellite alteraions on human chromosome 11 in in-situ and Invacancer: A microdissection microsatellite analysis and correlation with (estrogen receptor) protein immunorea. J Surg Oncol* 2000;74(2):100-107.
162. Wisman BG, Jong S, Meersma GD, et al.: *Telomerase in (Pre) neoplastic cervical disease. Hum Pathol* 2000;31:1304-1312.
163. Bieche I, et al.: *Quantitation of hTERT gene expression in sporadic breast tumors with a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. Clin Cancer Res* 2000;6(2):452-459.
164. Gasparini G.: *Prognostic value of vascular endothelial growt factor in breast cancer. Oncologist* 2000;Suppl 1:37-44.
165. Rayson D, Vantyghem SA, Chambers AF.: *Angiogenesis as a target for breast cancer therapy. J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1999;4(4):415-423.
166. Pluijm G, Lowik C, Papapoulos S.: *Tumour progression and angiogenesis in bone metastasis from breast cancer, approaches to an old problem. Cancer Treat Rev* 2000;26(1):11-27.

167. Locopo N, Fanelli M, Gasparini G.: *Clinical significance of angiogenic factors in breast cancer. Breast Cancer Treat* 1998;52(1-3):159-173.
168. Roger P, et al.: *Cathepsin D immunostaining in paraffin-embedded breast cancer cells and macrophages: Correlation with cytosolic assay. Hum Pathol* 1994;25:863.
169. Armas P, et al.: *Immunohistochemical detection of cathepsin D in T2N0M0 breast carcinoma. Am J Surg Pathol* 1994;18:158-166.
170. Lah TT, Cercek M, Blejec A, Kos J, Gorodetsky E, Somers R, Daskal I.: *Cathepsin B a prognostic indicator in lymph node-negative breast carcinoma patients: comparison with cathepsin D, Cathepsin L, and Other clinical indicators. Clin Cancer Res* 2000;6(2):578-584.
171. Duffy MJ, Maguire TM, McDermott EW, O'Higgins N.: *Urokinase plasminogen activator: A prognostic marker in multiple types of cancer. J Surg Oncol* 1999;71:130-135.
172. Rha SY, Yang WI, Gong SJ, Kim JJ, Yoo NC, Roh JK, Min JC, Lee KS, Kim BS.: *Correlation of tissue and blood plasminogen activation system in breast cancer. Cancer Lett* 2000;150(2):173-175.
173. Heiman R, Lan F, McBride R, Hellman S.: *Separating favorable from unfavorable prognostic markers in breast cancer. The role of E-cadherin. Cancer Res* 2000;60(2):298-304.
174. Lindahl T, Engel G, Ahlgren J, Klaar S, Bjöhle J, et al.: *Can axillary dissection be avoided by improved molecular biological diagnosis. Acta Oncol* 2000;39(3):319-326.
175. Yarbro JW, Page DL, Fielding PL, et al.: *American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. Cancer* 1999; 11(86): 2436-2446.
176. Soubeyran I, Quemel N, Coindre JM, et al.: *pS2 protein a marker improving prediction of response to neoadjuvant tamoxifen in post-menopausal breast cancer patients. Br J Cancer* 1996;74:1120-1125.



www.salud.gob.mx