

UNIVERSIDAD DE SEVILLA. FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA DE HISTOLOGIA Y ANATOMIA PATOLOGICA

Prof. Dr. D. Hugo Galera Davidson

"ESTUDIO DE LOS CRITERIOS CLINICO - EVOLUTIVOS  
DIFERENCIADORES DE LOS CARCINOMAS 'NO HABITUALES'  
DE LA MAMA Y SU INFLUENCIA EN EL PRONOSTICO."

Tesis Doctoral presentada por

D. Juan Antonio Virizuela Echaburu

T. D.  
V/30

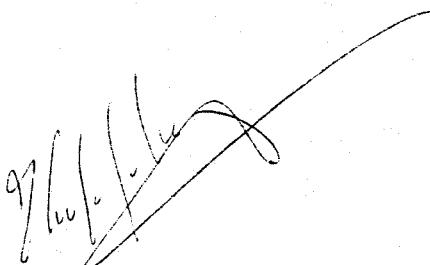
HUGO GALERA DAVIDSON, CATEDRÁTICO DE HISTOLOGÍA Y -  
ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE  
SEVILLA,

C E R T I F I C A: Que bajo su Dirección y la  
Co-Dirección del Dr. D. Juan J. Sabaté Diaz, Profe-  
sor Asociado de Radiología y Medicina Física, ha  
realizado el trabajo titulado:

"ESTUDIO DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS-EVOLUTIVOS DI-  
FERENCIADORES DE LOS CARCINOMAS "NO HABITUA-  
LES" DE LA MAMA Y SU INFLUENCIA EN EL PRONOS-  
TICO".

por D. JUAN ANTONIO VIRIZUELA ECHABURU, para op-  
tar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste se expide el presente -  
Certificado en Sevilla a Doce de Febrero de Mil No-  
vecientos Ochoenta y Ocho.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARÍA GENERAL

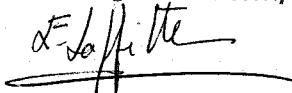
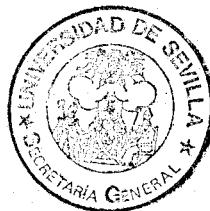
Co-Director:

Dr. Juan J. Sabaté Diaz.

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
en el folio 234 número 13 del libro  
correspondiente.

Sevilla, 23 FEB. 1988

El Jefe del Negociado de Tesis,

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento al Profesor Hugo - Galera Davidson, bajo cuya dirección he realizado este trabajo, - por la posibilidad que me ha brindado por acceder al grado de Doctor.

Mi más sincera gratitud al Dr. Sabaté, coordinador de esta tesis, quien con su continua solicitud, aliento y enseñanza, ha hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

Especial mención de agradecimiento quiero hacer al Dr. Murillo Capitán, quien desde los primeros pasos de mi tarea profesional con gran cariño y dedicación, supo enseñarme e iluminarme con la Oncología Médica.

Así mismo, quiero hacer constar mi gratitud al Dr. - Pastor Gaitán por su ayuda continua en la realización de la tesis y en especial en lo referente al tema estadístico de la misma.

Este trabajo no podía haberse llevado a cabo sin el apoyo de mis compañeros, los doctores: J. A. Sánchez Romero, - P. Valero, M. A. Abrio, E. Torija, F. Sánchez y E. Fernández Bautista y demás personal facultativo y sanitario del Centro Regional de Oncología "Duques del Infantado" de Sevilla .

Por último quiero expresar mi gratitud a las secretarías del Centro Regional de Oncología por su solicitud en la realización de este trabajo, al igual que a la Srta. M<sup>a</sup> Isabel Moreno y al Sr. Murube.

**A Mis Padres.**

## I N D I C E

### AGRADECIMIENTOS

I. <u>INTRODUCCION</u>	1
1.1. IMPORTANCIA ACTUAL DEL CANCER DE MAMA	1
1.1.1. Etiopatogenia	1
1.1.2. Frecuencia	7
1.1.3. Morbilidad y Mortalidad	9
1.2. HISTORIA NATURAL DEL CARCINOMA DE MAMA	27
1.3. METODOS DIAGNOSTICOS DEL CANCER DE MAMA	29
1.3.1. Diagnóstico Clínico	30
1.3.2. Diagnóstico Citológico	47
1.3.3. Diagnóstico Radiológico	59
1.3.4. Diagnóstico Anatomopatológico	92
1.4. CLASIFICACION DEL CARCINOMA DE MAMA	96
1.5. FACTORES PRONOSTICOS	99
1.6. VARIEDADES ESPECIALES DEL CARCINOMA DE MAMA	101
1.6.1. Comedocarcinoma	101
1.6.2. Carcinoma Medular	107
1.6.3. Carcinoma Papilar	113
1.6.4. Carcinoma Mucoide	122
1.6.5. Carcinoma Lobulillar	127
1.6.6. Carcinoma Epidermoide	140
1.6.7. Carcinoma Paget	142
1.6.8. Carcinoma Inflamatorio	151
1.6.9. Carcinoma Intraquístico	158
1.6.10. Carcinoma Adenoide Quístico	162
1.6.11. Carcinoma Tubular	165

1.6.12. Carcinoma Apocrino	167
1.6.13. Carcinoma Rico en Lípidos	168
II. <u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	170
III. <u>PACIENTES Y METODO</u>	171
3.1. Datos Personales	172
3.2. Datos Clínicos	172
3.3. Tratamiento inicial	172
3.4. Estudio Anatomopatológico	173
3.5. Evolución Posterapéutica	173
3.6. Valoración de la supervivencia	173
3.7. Estudio estadístico de los datos recogidos	173
IV. <u>RESULTADOS</u>	175
4.1. Carcinoma Lobulillar infiltrante	175
4.2. Carcinoma Lobulillar in situ	177
4.3. Carcinoma Medular	177
4.4. Carcinoma Coloide	179
4.5. Comedocarcinoma	180
4.6. Carcinoma Papilar	182
4.7. Enfermedad de Paget de la Mama	183
4.8. Carcinoma Inflamatorio	184
4.9. Carcinoma Papilar Intraquístico	185
4.10. Carcinoma de Células en Anillo de Sello	186
4.11. Carcinoma Tubular	186
4.12. Carcinoma Apocrino	187
4.13. Análisis Comparativo de los Parámetros Estudiados	188
V. <u>DISCUSION</u>	277
5.1. Carcinoma Lobulillar infiltrante	277

5.2. Carcinoma Lobulillar in situ	278
5.3. Carcinoma Medular	279
5.4. Carcinoma Coloide	280
5.5. Comedocarcinoma	281
5.6. Carcinoma Papilar	282
5.7. Enfermedad de Paget de la Mama	283
5.8. Carcinoma Infiltrante	284
5.9. Carcinoma Papilar Intraquístico	285
5.10. Discusión del Análisis Comparativo de los Parámetros Estudiados	285
VI. <u>CONCLUSIONES</u>	294
VII. <u>RESUMEN</u>	297
VIII. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	302

## I. I N T R O D U C C I O N

## 1.1. IMPORTANCIA ACTUAL DEL CANCER DE MAMA

Basada en la epidemiología, que puede ser definida como el estudio de la distribución de la enfermedad, el cáncer de mama adquiere actualmente una importancia relevante. La epidemiología incluye la incidencia, mortalidad y factores de riesgos (1).

### 1.1.1. Etiopatogenia

Para DE VITA, HELIMAN y ROSEMBERG (2), poco se sabe de la etiología de las enfermedades de la mama, con excepción de las infecciones identificables y de ciertas variedades de traumas. No obstante hay ciertos factores principales que influyen de modo evidente sobre el desarrollo de los procesos mamarios, y, en consecuencia, probablemente representan un papel en su etiología.

Los principales factores de riesgos para el cáncer de mama incluyen: antecedentes menstruales y reproductivos, familiares y de enfermedad benigna de mama (2).

Los factores menstruales comprenden un grupo de asociaciones que atribuyen un papel importante al ovario activo en la génesis del cáncer. Para SMITH y DOLL (3), es ilustrativo el hecho de que la castración, ya sea por cirugía o por radioterapia, reduce sustancialmente el cáncer de mama en la mujer. La reducción es mayor cuanto antes se haga, y una ooforectomía realizada antes de los 35 años de edad se asocia con una reducción del riesgo a un tercio frente a las mujeres con menarquia temprana o con menopausia tardía, parecen que corren un riesgo mayor (1) (2) (3).

Si aceptamos la hipótesis que con cada ciclo menstrual hay una fase de estímulo hormonal para el crecimiento del epitelio mamario, y que cada repetición anormal de este estímulo de crecimiento cíclico podría ser un factor etiológico en el carcinoma mamario; el hecho que las mujeres que desarrollan la enfermedad hayan tenido más ciclos que aquellas que no lo hacen merece nuestra atención (4).

HEIBERG y HEIBERG (5) revisaron las historias menstruales en una serie de 517 mujeres danesas con carcinoma de mama y llegaron a la conclusión de que la menopausia ocurrió tardíamente en este grupo

que en las mujeres normales. OLCHE (6) llegó a una conclusión similar al revisar las historias clínicas de 342 mujeres con carcinoma de mama. Estudios similares con conclusiones parecidas realizaron diversos autores, entre ellos: BUCALOSI, CATANIA, PELLEGRIS y VERONESI (7), MACMAHON y FEINLEIB (8).

Entre los antecedentes reproductivos de la mujer, para MACMAHON, COLE y LIN (9), la característica que está más asociada al cáncer de mama es la edad en que la mujer tiene su primer hijo. Las mujeres que tienen un embarazo a término antes de los 18 años presentan sólo un tercio del riesgo de cáncer de mama respecto de aquellas cuyo primer hijo se retrasa hasta los 30 años. Las mujeres que tienen su primer hijo después de los 30 años tienen un riesgo ligeramente mayor que las nulíparas.

En el estudio que realizó PEREZ-LOPEZ y URCIA (10) sobre la incidencia de factores de riesgos para el cáncer de mama a 162 mujeres con esta enfermedad y en un grupo de control con similar extracción sociocultural y edad, destacó que, la menopausia tardía, esterilidad o primer parto después de los 30 años, son los factores de riesgo que se presentaron con mayor frecuencia en las mujeres con cáncer de mama.

En la mayoría de estudios revisados no se asocia ningún efecto protector adicional de embarazos siguientes al primero, pero teniendo en cuenta que cuanto antes da a luz la mujer su primer hijo, mayor puede ser la paridad total; hay una asociación global inversa entre riesgo y paridad total. De todos modos en algunos estudios parece que hay un efecto protector de la paridad total adicional al asociarlo a un primer nacimiento precoz (4) (2).

En los antecedentes familiares, existen claras pruebas de un aumento de la frecuencia de cáncer de mama entre las hermanas y las madres de las enfermas afectadas (1). También se ha comprobado, según LYNCH, KRUSH y LEMONI (11), que las familias en las cuales dos o más mujeres enferman de cáncer de mama, están más expuestas a padecer cáncer de colon, estómago, ovario, endometrio, sistema nervioso central, leucemias y sarcomas.

Esta asociación puede atribuirse a factores ambientales y genéticos, pues parece que la herencia desempeña un papel no despreciable (1). Así, PETRAKIS (12), indica que las mujeres que tienen un familiar de primer grado o directo con cáncer de mama tienen un riesgo especialmente elevado aproximadamente dos veces mayor que el de la población general. Son pocas las familias en las que el riesgo parece sustancialmente mayor que ese. En dichas familias la enfermedad es a menudo bilateral y premenopáusica en su comienzo. SATTIN (13), analizó que el riesgo es mayor si su familiar de primer grado tenía cáncer mama unilateral que si lo tenía bilateral o si este cáncer se había hecho a edad tardía.

En las enfermedades benignas de la mama, MONSON, YEN y MACMAHON (14), en su estudio, asocia una historia de mastopatía benigna con un riesgo de cáncer de mama aproximadamente cuatro veces mayor que el de las mujeres sin dicho antecedente. Las neoplasias en este grupo de riesgo aparecen al menos 30 años después del diagnóstico de la enfermedad benigna.

Hasta la fecha no se ha establecido todavía ninguna hipótesis que sirva de explicación válida a estas asociaciones. Parece que alguna alteración endocrina no identificada todavía está asociada aumento de riesgo y es muy probable que la grasa de la dieta influya, quizá alterando los perfiles hormonales (2).

Las estadísticas de varios países han evidenciado una clara relación entre cáncer de mama y el consumo anual per capita de azúcar, proteínas y grasas, siendo los factores predisponentes la dieta rica en grasas y la obesidad (1).

Para HILL, GODDARD y WILLIAMS (15), una dieta rica en grasas aumenta la proporción de esteroides biliares en las heces, a la vez que, facilita el crecimiento intestinal de un clostridio anaeróbico lecitinasasa negativo, que, in vitro, puede producir estrona, estradiol y 17-metoxi-estradiol.

En concreto, parece probable que un fuerte o prolongado estímulo estrogénico esté asociado al aumento de riesgo, pero el origen y mecanismo de acción de ese estímulo son poco conocidos (2).

Se conocen dos causas externas de cáncer de mama: las radiaciones ionizantes y los estrógenos utilizados como paliativo de los síntomas menopáusicos (2). Así como, se han descrito factores que podrían llamarse predisponentes, dentro de estos se situarían los víricos, inmunológicos y químicos (1).

En los estudios realizados por MACGREGOR, LAND y CHOI (16), BOICE y MONSON (17) y SHORE, HEMPERMAN y KOWALVK (18), se ha demostrado un aumento de riesgo asociado a la exposición a dosis relativamente altas de radiaciones ionizantes (100 rads y mayores) en supervivientes de los bombardeos atómicos de Hiroshima y Nagasaki, en mujeres sometidas a sucesivas radiaciones durante el tratamiento de la tuberculosis con neumotorax y en las que han sido irradiadas por una mastitis puerperal. El efecto de las dosis mucho menores y fragmentadas particularmente en la mamografía, es discutible, ya que aun que posiblemente carcinogénicas, los beneficios que proporcionan en cuanto al diagnóstico minimizan sus riesgos (1).

Se están acumulando datos sobre el hecho de que un tratamiento largo con estrógenos para los síntomas de la menopausia amente el riesgo de cáncer de mama, por lo que ROSS, PAGANINI-HILL y GERKINS (19), en sus estudios, destacaron que dicho riesgo en mujeres con ovarios intactos, tratadas con una acumulación total de estrógenos superior a 1.500 mgr., es aproximadamente dos veces y media mayor que el de las mujeres no tratadas.

Es de considerable importancia teórica y también práctica que no se haya observado en los diversos estudios realizados, ningún riesgo de presentar cáncer de mama en las mujeres que toman las combinaciones de estrógenos-progesterona habituales para la contra-cepción (1) (2). Así, en los trabajos realizados por HISLOP y THRELFALL (20), sacaron en conclusión, que uso de contraceptivos orales reduce el riesgo y por lo tanto un descenso en la incidencia de presentar signos de mastopatías benignas.

En el estudio realizado por ROSENBERG (21) sobre 1.191 pacientes con cáncer de mama y 5.026 pacientes control, sacó en conclusión que el uso de contraceptivos orales durante cinco años o más, no está asociado al cáncer de mama. Las mujeres cuyo riesgo de base

era elevado, incluidos, mujeres premenopáusicas o antecedentes de cáncer de mama en la familia, tampoco parece que los contraceptivos aumenten el riesgo de padecer cáncer de mama.

Los virus como factor predisponente. BITTNER (22), demostró que el cáncer de mama en el ratón requería la transmisión de un agente carcinogénico a través de la leche, que más tarde fué identificado por MOORE, SARKAR y KELLY (23), como una partícula vírica de tipo B. Observó que un agente viral semejante al virus tumoral del ratón podría estar implicado en la etiología del cáncer de mama, ya que se halló partículas tipo B en la leche de mujeres con cáncer de mama.

También ha sido identificada por AXEL, SCHLOM y PIEGEL - MAN (24) una RNA-transcriptasa inversa, que siendo un marcador bioquímico de un virus oncogénico, está presente en la leche de ratón con cáncer de mama, a la vez que puede observarse en la leche de mujeres afectadas por cáncer de mama, así como en las que tienen historia familiar de este.

La posibilidad de transmisión viral a través de la leche desaconseja la lactancia materna en los niños con historia familiar de cáncer de mama (1).

Los factores inmunológicos. El progresivo conocimiento de los mecanismos inmunológicos y su estudio en los procesos tumorales, ha abierto la posibilidad de que una alteración inmunológica del huésped pueda condicionar el desarrollo de una lesión maligna. En el cáncer de mama también ha sido observada esta relación, ya sea por el desequilibrio inmunológico en sí mismo o en combinación con factores genéticos, víricos, químicos y hormonales (1).

Los factores químicos. La carcinogénesis por sustancias hidrocarbonadas policíclicas es operativa en la rata, facilitando la aparición de tumores mamarios muy parecidos a los humanos en cuanto a su respuesta a las manipulaciones hormonales. SHAY, AEGERTER, GRUENSTEIN y KOMAROV (25) provocaron carcinomas mamarios en ratas en 1.949, mediante instilación gástrica de metil-colantreno. Algunas aminas aromáticas producen cáncer de mama en el ratón según los estu

dios realizados por HOWELL, MARCHANT y ORR (26).

Estos hidrocarburos policíclicos que provocan carcinoma de mama en los pequeños animales de laboratorio, tienen una estructura similar a la de las hormonas esteroideas. Algunos de estos hidrocarburos tienen efectos fisiológicos en animales similares a los de los esteroides hormonales. Por ejemplo, el benzatraceno y el benzopireno producen queratinización vaginal en el ratón (4) (1) (25).

Sin embargo, esta relación no ha podido ser demostrada en la raza humana. Si bien no ha podido ser detectada ninguna sustancia determinada como inductora de un cáncer de mama (4) (1).

La falta de una etiología específica, la relación de factores de riesgos y predisponentes mencionados anteriormente y la alta incidencia, hacen del cáncer de mama que adquiriera una verdadera importancia, y justifica la necesidad de unos constantes estudios etiopatogénicos.

HERMINIA DOMINGUEZ (27), cuantificó positivamente y sobre una base individual, el concepto de salud por métodos cronobiológicos. Incluye reconocimientos característicos de ritmos circardianos, circanuales y otros, de carácter endocrino. Hizo tres grupos de edades, mujeres y determinación de doce hormonas. Los datos revelaron una correlación entre el riesgo familiar de desarrollar cáncer de mama y la amplitud circanual de prolactina y TSH circulante.

ROSENBERG (28), realizó otro estudio sobre el hábito de fumar cigarrillos y su reducción en la incidencia. Comparó mujeres no fumadoras y fuertemente fumadoras. Los datos proporcionados no demostraron que pueda reducir la incidencia. Otros como SCHECHTER, MILLEN y HOWE (29), en un estudio de mujeres canadienses de 40 a 59 años de edad, participantes en un programa de screening, sacaron en conclusión que en mujeres premenopáusicas existe un riesgo relativo y las mujeres postmenopáusicas no; sin tener en cuenta la menopausia persiste el riesgo.

Hay un trabajo realizado por LE (30), sobre el consumo de bebidas alcohólicas y su relación sobre el cáncer de mama. Teniendo en cuenta los clásicos factores de riesgos en este estudio, el

consumo regular de alcohol en las comidas proporcionaron los siguientes datos: los riesgos de cáncer de mama eran mayores para las mujeres que bebían vino que para las no bebedoras y el riesgo aumentaba con la cantidad de cerveza, de vino y del total consumo de alcohol en gramos de alcohol puro.

Debido a que la lactancia inhibe la función ovárica, se ha supuesto que, de forma semejante a la ovariectomía, la alimentación materna ejerce una acción protectora respecto a una futura degeneración neoplásica (4) (1). BYERST (31), evidenció una asociación negativa entre la duración de la lactancia y el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, es decir, existe un efecto protector. Para MACMAHON, LINT y LOWE (32), la acción protectora de la lactancia no ha sido avalada de forma concluyente por las estadísticas, y en una recopilación internacional evidenció la ausencia de relación entre la lactancia y cáncer de mama. En todo caso, el efecto profiláctico de la lactancia sería muy débil, y sólo ejercería efecto en las mujeres que han lactado durante largos periodos de tiempo.

Por último, ROSENBERG (33), además de los estudios realizados anteriormente, intentó relacionar el consumo de café con el cáncer de mama, partiendo de la hipótesis planteada de que la enfermedad fibroquística de la mama como factor de riesgo de cáncer de mama, regresa tras la abstención de café y otras metilxantinas. Los resultados sugieren que el consumo reciente de café no tiene influencia sobre la incidencia del cáncer de mama.

### 1.1.2. Frecuencia

Según MOON, WOODROW, ALIAPOLIOS y WILSON (34), cerca del 25% de mujeres padecerán un cáncer a lo largo de su vida y de éstas, 25% presentarán un cáncer de mama. En otras palabras, podemos prever que una de cada 14-17 mujeres, padecerá un cáncer de mama a lo largo de su vida. El 99% de cánceres de mama aparecerán en mujeres, la incidencia en varones no llega al 1%.

Los porcentajes de incidencia y mortalidad del cáncer de mama son aproximadamente cinco veces mayores en Norteamérica y en el Norte de Europa que en muchos países de Asia y Africa. Los países del

sur de Europa y de Sudamérica tienen índices intermedios entre estos extremos (2).

La incidencia anual del cáncer de mama conocida por 100.000 habitantes era de 70 en 1.947, aumentando a 72'5 en 1.969 en los blancos y de 47'8 a 60'1 en la raza negra (1).

Los emigrantes de Asia (principalmente chinos y japoneses) a Estados Unidos no experimentan apenas cambios, o ninguno, en el riesgo de cáncer de mama; pero sus descendientes de la primera y segunda generación tienen índices sustancialmente más altos que sus antecesores, acercándose a los de la población de Estados Unidos. Los porcentajes de afectación en negras de Estados Unidos no presentan diferencias significativas con las de las blancas (2).

El cáncer de mama para los emigrantes mexicanos en Estados Unidos es según DEL REY CALERO (35), de 13'5 cuando en su población de origen es de 4 por 100.000 habitantes; para emigrantes polacos es de 20, cuando en su población de origen es de 7 por 100.000 habitantes; para los irlandeses es de 33 a 7 respectivamente; para los italianos es de 20 a 15 respectivamente.

En un estudio realizado por SACHS y MAAS (36), recopilaron en las mujeres de Hamburgo en los años 1.957 a 1.967, la incidencia de las distintas localizaciones de cáncer. Vemos que en los últimos años el cáncer de mama se encuentra en primer lugar, mientras que en años anteriores, el más frecuente fue el cáncer de cuello de útero.

En los países tropicales, para PATEL (37), el cáncer de cuello de uterino es el más frecuente en las mujeres, seguido por el de mama y estómago.

Holanda es entre todos los países del mundo, el que muestra una de las mayores incidencias, 21'38 casos por 100.000 habitantes y el Japón exhibe la tasa más baja de todas las naciones industrializadas, con 3'76 casos por 100.000 habitantes. Para explicar esta amplitud de variación se ha incriminado diversos factores de riesgo, siendo la edad de la mujer al nacimiento del primer hijo, el único factor apoyado con cifras significativas (37).

La incidencia mucho más baja en zonas geográficas poco desarrolladas como Africa tropical y China, así como Japón a pesar de su crecimiento industrial, también podría deberse a un factor psicosocial (37).

El progresivo aumento del cáncer de mama se realiza, según LEIS, MERSCHEIMER, BLACK y DE CHABON (38), a expensas de la población de edad más avanzada, aunque también es muy llamativa la tendencia a presentarse en mujeres jóvenes. Sólo el 0'09% de cánceres de mama se presenta antes de los 20 años de edad y el 1'8% antes de los 30 años, mientras que el 75% aparecen por encima de los 40 años y su incidencia es máxima entre los 45 y los 59 años de edad (4).

Resumiendo, la distribución geográfica de la morbilidad del cáncer de mama se caracteriza por su menor frecuencia en los países asiáticos y su progresivo aumento en los países industrializados de occidente y Australia. El Japón es el país con menor incidencia de cáncer mamario (1).

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer, estimandose que unos 100.000 nuevos casos serán diagnosticados en Estados Unidos a lo largo de cada año (1).

### 1.1.3. Morbilidad - Mortalidad

#### 1.1.3.1. Evolución espontanea del cáncer de mama.

Afortunadamente, cada vez tenemos menos ocasiones de enfrentarnos ante un cáncer de mama que evolucione espontáneamente sin interferencias terapéuticas. Sin embargo, por desgracia, siguen presentandose casos (1).

Lo más habitual es que una mujer de edad comprendida entre los 50 y 55 años descubra por sí misma un bulto mamario, no doloroso, de un tamaño que nos referirá como el de una aceituna, nuez, huevo de gallina, etc. de consistencia firme, bordes imprecisos, que en ocasiones retrae la piel y/o el pezón. Pasados seis meses, el nódulo ha duplicado su tamaño y está fuertemente ya adherido a la piel. Transcurrido un año, puede aparecer un ganglio linfático axilar,

grande, duro, a veces doloroso, que dificulta la movilidad del brazo. Al mismo tiempo, el nódulo primitivo habrá condicionado un edema de adyacente (piel de naranja), y estará adherido en profundidad a la pared torácica. Al cabo de varios meses, la mama se ulcera, se forma un mazacote adenopático axilar, y frecuentemente aparecen signos demostrativos de metástasis a distancia, como tos y disnea por afectación pleuropulmonar, o bien dolores óseos, de preferencia an la columna, por metástasis osteolíticas. En este momento es muy frecuente la aparición de ganglios supraclaviculares metastásicos homolaterales (1).

Una vez aparecidas las metástasis a distancia, la evolución dependerá de su número y localización. La afectación ósea única permite una larga evolución con dolores progresivos y posibles fracturas patológicas costales, aplastamientos vertebrales, fractura de la diáfisis y el cuello femoral, etc. Las metástasis pleurales y pulmonares cursan un un progresivo derrame pleural e invasión parenquimatosa, que provocan insuficiencia respiratoria progresiva. La invasión hepática evoluciona con una gran distensión abdominal, palpandose una hepatomegalia dura, abollonada, dolorosa, a menudo con ascitis, y aparece tempranamente ictericia coluria y acolia (1).

La muerte se aproxima tras anorexia, impregnación tóxica paraneoplástica, caquexia, pérdida de la actividad física, narcosis y un progresivo estado de derrumbamiento global propenso a todo tipo de infecciones en el que es típica la bronconeumonía terminal, facilitada por las metástasis pulmonares y por la inmovilización en cama debida al cuadro general o a las fracturas patológicas y dolores oséos (1).

Diversos autores: DALAND (39), FORBER (40), NATHANSON y WELCH (41) y BLOOM (42), recopilaron datos de pacientes cuyo proceso se hallaba demasiado avanzado para ser sometido a un tratamiento quirúrgico, el único conocido en aquel momento; en las que rechazaban el tratamiento y en las que consultaban en la fase terminal de su enfermedad. La tasa de supervivencia global fue de 28'7 meses, contando a partir de la aparición del primer síntoma. Un pequeño número de enfermas no tratadas presentan una larga supervivencia. La supervivencia media fue menor en las mujeres jóvenes, corroborando la mayor agresividad en edades tempranas.

### 1.1.3.2. Enfermedad local y enfermedad sistemática en la mama.

Los recientes conocimientos sobre biología tumoral celular permiten afirmar que el cáncer de mama no es una enfermedad localizada, sino una enfermedad sistémica, ya desde su inicio. En efecto, no es sorprendente si consideramos que un nódulo mamario de un centímetro de diámetro, que es el límite inferior en el que puede efectuarse un diagnóstico precoz ha experimentado ya treinta duplicaciones celulares y que alcanzada las cuarenta duplicaciones sobreviene la muerte de la paciente (1).

COLLINS, LOEFFLER y TIVEY (43), han hecho algunas especulaciones respecto a la velocidad de crecimiento de tumor. Observaron que el tiempo que tarda una metástasis pulmonar en doblar su tamaño varía con los diferentes tipos de tumores. Para el carcinoma de mama este fue de 28 días y basándose en el cálculo del tamaño celular, se requieren 30 duplicaciones para que un tumor originado en una sola célula alcance un centímetro de diámetro.

Teniendo en cuenta que el tiempo de duplicación de la célula cancerosa mamaria puede oscilar, según GERSHON-COHEN, BERGER y KLISCKSTEIN (44), entre 23 209 días y suponiendo un diagnóstico muy precoz, con un nódulo de un centímetro de diámetro, la evolución natural puede haberse originado desde 2 hasta 17 años antes de la aparición clínica (4) (1).

Como la mayoría de enfermas son diagnosticadas con tumores de varios centímetros de diámetro, es evidente que no podemos considerar ya más el cáncer de mama como una enfermedad local, sino como un proceso sistémico, que cuando se manifiesta está ya avanzado localmente y con micrometástasis a distancias, que serán las responsables de la muerte de la enferma, sea cual fuere el tratamiento locorregional instaurado. De esta forma quedan explicados los decepcionantes resultados obtenidos con las terapéuticas locorregionales, quirúrgicas y radioterápicas (1). A los 10 años, para FISHER (45), el 25% de enfermas sin invasión axilar, y por tanto de teórico buen pronóstico, presentan recidivas y estas aumentan con la progresiva invasión axilar inicial.

Los recientes avances en el campo de la cinética celular aportan interesantes datos demostrativos de que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde su inicio (1).

La localización primaria del cáncer de mama se describe en los cuadrantes de la mama. En un estudio realizado por SPRATT y DONEGAN (46), sobre 696 casos, un 48% estaba localizado en el cuadrante superior externo, un 15% en el cuadrante superior interno, un 11% en el cuadrante inferior externo, un 6% en el cuadrante inferior interno y un 17% en la región central situada a un centímetro de la areola. Un 3% se consideró difuso por causa de su origen multifocal o por la involucración masiva de toda la mama. El motivo del aumento de frecuencia del cáncer de mama en el cuadrante superior externo se cree está simplemente relacionado con la mayor cantidad de tejido de mama en ese cuadrante (4). En las pacientes de dicho estudio no se han encontrado diferencias de supervivencias con relación al cuadrante (46).

A menudo se hallan múltiples focos de carcinoma dentro de la mama. MUIR (47) fue uno de los primeros en recalcar la naturaleza multicéntrica del carcinoma de mama. Observó que los focos múltiples tienen a menudo una distribución regional en la mama. QUALHEIM y GALL (48), hicieron un estudio especial de 157 mamas utilizando grandes bloques de tejido de 8 X 12 para determinar la frecuencia de los múltiples sitios de origen. Ellos hallaron carcinomas múltiples independientes, generalmente de tamaño microscópico, en el 54% de estas mamas.

Esta multiplicidad de los carcinomas de mama es una de las razones para extirpar toda la mama cuando se practica una mastectomía radical. Cuando se cortan colgajos gruesos, como es la habitual, se deja una buena cantidad de tejido mamario en ellos y no hay dudas de que algunas recidivas locales se explican por focos independientes y ocultos de carcinoma que quedaron en el tejido mamario de los colgajos (4).

#### 1.1.3.3. Extensión local del cáncer de mama.

El foco primitivo de carcinoma dentro de la mama crece mediante la división de sus células constitutivas e infiltran los tejidos de la glándula (4).

La propagación del cáncer en la mama, se resume de la siguiente forma (4) (2):

- a) Infiltración directa en el parénquima de la mama.
- b) A través de los conductos mamarios.
- c) Por los linfáticos de la mama.

La infiltración directa del cáncer acostumbra darse en forma de proyecciones ramificadas que le dan una apariencia estrellada característica al examen macroscópico. Si no es tratado, como veíamos anteriormente en la evolución espontánea del cáncer de mama, suele verse involucración directa de la piel cercana o fascia pectoral profunda. A medida que las células carcinomatosas se multiplican parecen estimular la proliferación de fibroblastos en el estroma mamario, de modo que, en la mayoría de los carcinomas de mama las células yacen en una matriz fibrosa densa. Esta matriz fibrosa es la que da a los carcinomas de mama su consistencia densa (4) (2).

La extensión a lo largo de los conductos se da con frecuencia y puede incluir varios segmentos de la mama. No está claro de todos modos, si existe compromiso intraductal, representa una verdadera extensión del cáncer primario a través de todos los conductos o es una cancerización local que da como resultado una transformación simultánea a lo largo de todos los conductos. Puede suceder que se den ambos procesos (4) (2).

La extensión también puede producirse por la red de linfáticos de masa (2). Uno de los tipos de invasión linfática más fáciles de reconocer es el que se presenta en los linfáticos perineurales. Los linfáticos pericanaliculares de la mama, también proporcionan una vía para la diseminación linfática del carcinoma (4). HANDLEY (49), HANDLEY y THACKRAY (50), cuyos estudios sobre la diseminación linfática de los carcinomas de mamas, estuvieron entre los más extensos que se han realizado; llegaron a la conclusión, que la dirección principal de diseminación linfática en la mama no es centrípeta respecto del plexo subareolar sino que se dirige verticalmente hacia abajo en dirección al plexo linfático en la fascia pectoral profunda que yace bajo la mama. DE VITA y COLS (1) hablan de una extensión a la región central subareolar, además de la descrita anteriormente.

El carcinoma también crece a través de las paredes de los vasos sanguíneos a medida que se extiende en la mama, y a veces vemos émbolias carcinomatosas dentro de la luz de las arterias así como también de las venas (4).

Estos múltiples mecanismos de extensión a través de la mama refuerzan la probabilidad de que el cáncer esté presente en la mama, mucho más allá de la masa primaria palpable de la misma, y desde un punto de vista práctico, estos hechos significan que un cirujano nunca puede estar seguro de la extensión del carcinoma dentro de la mama, ni de la dirección en que se disemina (4) (2).

El edema de la piel que cubre la mama es un fenómeno clínico importante que se desarrolla en el curso de un carcinoma de mama. Ha sido denominado piel de naranja, pero edema es un nombre más apropiado porque identifica la naturaleza del fenómeno. El edema es evidente clínicamente por la inspección de la piel con buena luz. La textura de la piel a la palpación muy suave, está engrosada y a veces es áspera (4).

Hemos hallado que la piel está muy engrosada por el edema del corion. En un periodo inicial del proceso, los linfáticos de la malla profunda del corion están dilatados y contienen émbolos ocasionales de células carcinomatosas. En un estadio posterior, cuando el edema de la piel es muy extenso, los linfáticos más pequeños, más superficiales, así como los más profundos situados en el corion, están llenos de células carcinomatosas (4).

La inmovilidad de la piel que cubre el tumor y el enrojecimiento localizado son signos de que ha comenzado la infiltración de la piel. La ulceración sobreviene después de un periodo variable de tiempo. La úlcera típica tiene bordes elevados, rojizos y una base costrosa o necrótica y deprimida. En la mayoría de los pacientes el área ulcerada se agranda muy lentamente. La hemorragia, a veces, severa, es una complicación agregada ocasional (4).

Una forma especial de compromiso cutáneo carcinomatoso, se le dio el nombre de "en coraza". Afecta a una sola área y a veces varias áreas aisladas de tejido subcutáneo y piel. Las áreas comprom

tidas son duras, ásperas, rígidas y están engrosadas. Tienen un color rojizo anormal y una apariencia moteada. Las pequeñas placas diseminadas tienen las mismas características y se las observa como pequeñas manchas de color rojo violáceo. Habitualmente las más grandes están rodeadas por una multitud de placas pequeñas (4). Microscópicamente, la epidermis está atrofiada y el corion muy engrosado por el edema y la fibrosis y por la infiltración linfocítica alrededor de los vasos sanguíneos y los linfáticos (4).

El carcinoma primitivo de la mama no siempre crece expansivamente y forma un tumor voluminoso y ulcerado. En algunos casos, la reacción fibrótica en la mama debida a la presencia de carcinoma es tan marcada que la mama se derrumba en vez de agrandarse. Lo que alguna vez fue una mama grande, péndula, blanda y móvil se transforma en un órgano duro, aplanado, encogido, sólidamente fijado a la pared torácica (4).

#### 1.1.3.4. Extensión regional del cáncer de mama.

Los sistemas linfático y vascular en el mecanismo de invasión neoplásica desde el tumor primitivo, están tan íntimamente correlacionados que es un anacronismo considerarlos aisladamente y pensar que las células tumorales sólo circularán, primero por vía linfática; invadirán luego los ganglios linfáticos de drenaje, que representarían la barrera defensiva regional y que en último término, pasarían a la circulación sanguínea con la consiguiente metastatización a distancia (1). Esta nueva comprensión sobre la función de los ganglios linfáticos en el cáncer de mama se debe a los trabajos de FISCHER y WOLMARK (51).

El carcinoma de mama metastatiza a través de los troncos linfáticos que proceden de la mama hacia los ganglios regionales. Muestran un pequeño émbolo en el sinusoides periférico de un ganglio linfático, donde estas células carcinomatosas proliferan y crecen en la sustancia del ganglio e infiltra la grasa que lo rodea (4).

Aunque muchos ganglios linfáticos que contienen metástasis están agrandados y la enfermedad en ellos es macroscópicamente

evidente, no es raro que se halle metástasis microscópicas en los ganglios linfáticos muy pequeños que miden sólo unos pocos milímetros de diámetro (4).

Cuando los ganglios axilares no están invadidos por células tumorales, no significa unívocamente que la enfermedad está en una fase precoz y que el tumor aún no se ha diseminado. En realidad, ante unos nódulos negativos debemos considerar varias posibilidades (1):

- a) La enfermedad está en una fase muy precoz y aún no se ha producido la diseminación.
- b) Las células tumorales han eludido los ganglios linfáticos.
- c) Las células tumorales han sido ya destruidas por los ganglios linfáticos.
- d) Las células tumorales permanecen acantonadas, latentes en alguna parte del ganglio linfático.
- e) Posibilidad de que el examen histopatológico haya sido insuficiente.

De forma parecida, ante unos ganglios linfáticos positivos debemos plantearnos (1):

- a) La enfermedad está ya en una fase avanzada por la diseminación ganglionar.
- b) El excesivo número de células presentes en el ganglio han agotado sus posibilidades de respuesta inmunológica.
- c) Existen alteraciones inmunológicas que han permitido la anidación ganglionar, o bien las células tumorales están dotadas de una particular agresividad por lo que han vencido la barrera inmunológica ganglionar.

Las vías más habituales involucradas en la extensión del cáncer de mama a los ganglios regionales son las regiones ganglionares axilar, mamaria interna y supraclaviculares (2).

.- Afectación de los ganglios linfáticos axilares.

La vía principal para las metástasis linfáticas del carcinoma de mama es la de la axila, siendo sus ganglios axilares los primeros afectados. Aproximadamente entre un 40 y un 50% de pacientes con cáncer de mama lo tienen extendido a los ganglios axilares (4) (2).

Durante un periodo variable de tiempo, estos ganglios son habitualmente los únicos ganglios regionales comprometidos (4).

Tiene importancia conocer como el sitio del carcinoma primitivo en la mama influye sobre la probabilidad de metástasis en la axila. En un estudio realizado por HAAGENSEN (4), sobre 1.007 mastectomías radicales mostraron que las metástasis axilares son más frecuentes cuando provienen de tumores primitivos del sector superoexterno. Los tumores que se originan en el sector central de la mama dan metástasis siguiendo aproximadamente el mismo patrón que aquellas del sector superoexterno. Las lesiones ubicadas en los otros sectores de la mama aparentemente tienen menos probabilidades de dar metástasis en la axila. Para DE VITA y COLS (2), la evidencia de que la localización del cáncer primario en la mama ejerce una influencia en la posibilidad de afectación de los ganglios axilares no está clara.

La posibilidad de afectación de los ganglios axilares está directamente relacionada con el tamaño del primario (2). Es evidente que en pacientes que tienen metástasis axilares, la probabilidad de tener más ganglios afectados aumenta a medida que aumenta el tamaño del tumor (4).

Las embolias carcinomatosas llegan habitualmente a la parte central del filtro ganglionar axilar, no sólo los más seguidamente afectados sino los más frecuentemente comprometidos en forma exclusiva. Los ganglios más altos del filtro, los subclaviculares, son los últimos afectados y no están comprometidos en forma aislada (4).

La detección de la afectación axilar por exploración física tiene un alto índice de falsos positivos y falsos negativos. Cuando los ganglios axilares son palpables no se encuentra evidencia histológica de enfermedad metastásica en aproximadamente un 25% de los casos. Una serie reciente realizada por ROSE, BOTNICK y HARRIS (52) muestran un 92% de correlación entre los descubrimientos patológicos y la evolución clínica ante la sospecha de que los ganglios contengan tumor. A la inversa, cuando los ganglios axilares no son palpables, la invasión histológica se detecta en un 30% de casos aproximadamente (2). Dichos resultados son de una especial importancia, ya que la invasión histológica de los ganglios axilares tiene gran correlación con el pronóstico (2).

Los índices de supervivencias a los 10 años después de la mastectomía radical en pacientes con metástasis en ganglios axilares es aproximadamente del 30% (4).

Para un mejor análisis de los ganglios linfáticos axilares, se consideran según HAAGENSEN (4), seis agrupaciones ganglionares: centrales, subclaviculares, interpectorales subescapulares, mamarios externos y de la vena axilar.

El grupo central contiene regularmente el número más grande de ganglios. La proporción de ganglios afectados fue también mucho mayor en este grupo, que en ningún otro grupo ganglionar, aproximadamente en un 90% (4). GOKSEL (53) realizó un estudio sobre el mismo y sacó en conclusión la predominación en el grupo axilar central.

El grupo subclavicular está situado en el punto más alto del filtro ganglionar linfático axilar. Estos ganglios subclaviculares constituyen la última barrera en el filtro ganglionar linfático. Cuando estos ganglios están comprometidos, los otros grupos siempre contienen metástasis. En raras circunstancias, cuando hay afectación de los ganglios subclaviculares, las pacientes tienen una supervivencia mayor de 10 años (4).

El grupo ganglionar interpectoral, es excepcional su afectación. Estos ganglios pueden proporcionar una vía separada para los ganglios subclaviculares en el vértice de la axila, sorteando los gru

pos ganglionares linfáticos axilares principales (4).

La vía interpectoral no lleva exclusivamente al grupo subclavicular de ganglios, sino que conduce a otros grupos, tales como el de la vena axilar y al central (4).

Los grupos ganglionares subescapular y sobre todo mamario externo tienen un porcentaje de afectación mínimo (4).

.- Afectación de los ganglios linfáticos mamaros internos

La segunda gran área de drenaje del cáncer de mama es la cadena mamaria interna. Uno de los primeros autores en documentar esta segunda vía de extensión fue HANDLEY (49) (50) (51) (52), que después de diversos trabajos y estudios estableció tres factores básicos respecto de las metástasis del carcinoma en los ganglios mamaros internos:

- a) Las metástasis mamaras internas son más frecuentes de lo que se sospechaba, siendo halladas en alrededor de un 25% de todos los pacientes con carcinoma de mama.
- b) Estas metástasis son más frecuentes en los tumores de la zona central y de la mitad medial de la mama que en los tumores de la mitad lateral de la misma.
- c) Las metástasis mamaras internas generalmente se presentan sólo después del compromiso de los ganglios axilares y cuanto más numerosas son las metástasis axilares, mayor es la probabilidad de metástasis mamaras internas.

El tamaño del tumor primitivo también guarda relación con la probabilidad de metástasis mamaras internas. Estos ganglios están afectados tres veces y media más a menudo cuando el tumor primitivo tiene ocho centímetros más de diámetro que cuando tiene tres centímetros de diámetro (4).

.- Afectación de los ganglios linfáticos supraclaviculares.

La mayor vía de extensión a las áreas ganglionares supraclaviculares es a través de la cadena ganglionar axilar (2). En una serie de pacientes en las que se estaba llevando a cabo una disección habitual supraclavicular, DAHL-IVERSE (56), encontró invasión de la región supraclavicular en 23 de las 125 pacientes (18%) que tenían afectación de los ganglios axilares y en ninguna de las 149 pacientes (0%) que no la tenían. El significado de la afectación de los ganglios supraclaviculares lo demostró HALSTED (57) por primera vez, realizando una disección supraclavicular en 119 pacientes. De ellos, 44 tenían invadidos estos ganglios y sólo 2 estaban libres de cáncer a los 5 años.

La afectación de los ganglios supraclaviculares representa un estadio tardío de la invasión ganglionar axilar y lleva consigo un pronóstico grave (2).

#### .- Afectación de los ganglios de la axila contralateral

Ocasionalmente las metástasis aparecen en los ganglios de la axila opuesta. Este fenómeno se observa por lo general tardíamente en el curso del carcinoma, cuando las metástasis ya han desarrollado en otras partes (4).

Es interesante hacer especulaciones acerca de la vía linfática que sigue la enfermedad para llegar a los ganglios de la axila opuesta. Si aceptamos que la vía es la de los linfáticos de la piel la enfermedad alcanzaría y afectaría la mama opuesta antes que a los ganglios de la axila contralateral. Hay una fuerte evidencia de que el carcinoma llega a los ganglios de la axila opuesta por embolismo o permeación a través del plexo fascial linfático profundo, bajo la mama opuesta y llegan a los ganglios antes que la enfermedad tenga tiempo de crecer hacia arriba e invadir la mama opuesta (4).

#### 1.1.3.5. Metástasis a distancia a través de la corriente sanguínea.

Las embolias que se desprenden del carcinoma, son arras

tradas por la corriente venosa, ya sea hacia las venas mamarias internas o hacia las venas axilares. Ambos grupos de venas llevan a las venas innominadas, a la vena cava superior y a los pulmones. La tercera vía venosa hacia los pulmones es la que sigue las venas intercostales que se vacían posteriormente en las venas ácigos, que a su vez terminan en la vena cava superior (4).

Respecto de la presencia de células carcinomatosas de la mama en la corriente sanguínea, CANDAR, RITCHIE, HOPKIAK y LONG (58), afirmaron ya, en 1.962, que si se estudia una cantidad de muestras suficientemente grande, se hallará que casi todas las pacientes con carcinoma de mama tienen células tumorales en la sangre circulante.

.- Metástasis pulmonares.

Son la forma más frecuente de metástasis distantes, aproximadamente se encuentra en un 60 al 65 % de todas las autopsias en los casos de carcinoma mamario (4).

Las embolias carcinomatosas que llegan al pulmón a través del corazón derecho y de las arterias pulmonares son atrapadas y forman trombos tumorales en las pequeñas ramas o en capilares. Forman nódulos tumorales redondeados que se ven muy a menudo macroscópicamente en las autopsias. En caso raro, sólo se ve un nódulo metastásico único. Habitualmente son numerosos y en el proceso de expansión y crecimiento, infiltran, irrumpen a través de las paredes de las pequeñas arterias o capilares pulmonares en los cuales se hallan alojados. La enfermedad invade entonces la estructura pulmonar difusamente llenando los alveolos, bloqueando los linfáticos y creciendo hacia las venas, estas llevan los fragmentos carcinomatosos hacia el corazón izquierdo (4).

Si los nódulos parenquimatosos no están asociados con compromiso pleural, no producen síntomas. Sólo cuando han crecido hasta alcanzar un volumen relativamente grande, comienzan a producir tos y cierto grado de disnea (4).

.- Metástasis pleural.

El compromiso pleural se desarrolla más pronto o más temprano en la gran mayoría de las pacientes con metástasis mamarias carcinomatosas en los pulmones (4). ABRAMS, SPIRO y GOLDSTEIN (59), hallaron compromiso pleural en las autopsias en el 83'7% de los casos con metástasis pulmonares. El dolor pleurítico y el derrame pleural es el primer signo que nos indica que la enfermedad ha llegado a los pulmones.

La vía habitual del carcinoma hacia la pleura es, a partir del foco parenquimatoso sigue la malla linfática superficial del pulmón y llega a la pleura. Los nódulos del carcinoma que están bajo la pleura visceral la atraviesan permitiendo que las células carcinomatosas escapen hacia la cavidad pleural y produzcan un derrame pleural. En aproximadamente el 10% de los casos el líquido es groseramente hemático (4).

#### .- Metástasis óseas.

Son tan frecuentes, igual o más que las metástasis pulmonares y hepáticas.

ABRAMS y cols (59), en un estudio anatomopatológico, acerca de la frecuencia de las metástasis en los huesos, encontraron aproximadamente un 77% de compromiso óseo. Las radiografías nos dan información tan exacta sobre el problema como las necropsias (4).

Podemos distinguir cuatro tipos de metástasis óseas (4):

- a) Intertrabecular. Los espacios medulares entre las trabéculas están llenos de carcinoma. Este tipo de metástasis no puede ser detectado radiológicamente.
- b) Osteolítico. Las trabéculas óseas son destruidas en gran parte por el carcinoma. Radiológicamente se detectan defectos irregulares que se desarrollan en el hueso. En las vértebras, por ejemplo, los pedículos, las apófisis espinosas o el cuerpo, incluyendo parte de la corteza pueden ser destruido.

Los huesos se ven "apolillados". El tipo osteolítico es la clase de metástasis ósea por carcinoma de mama que puede observarse más frecuentemente en las radio  
grafías.

c) Osteoblásticas. Las trabéculas están engrosadas.

Ellas se unen para formar masas óseas irregulares.

Los huesos asumen un aspecto moteado y anormalmente denso o marmóreo. No más del 5% al 10% de metástasis óseas del carcinoma de mama son de tipo osteoblásticas.

d) Mixtas. En las cuales se entremezclan las caracterís  
ticas de otros tipos.

Las metástasis llegan a los huesos a través de las co -  
rrientes sanguíneas. Hay dos rutas. Una es la de las metástasis pul  
monares que irrumpen en la malla capilar pulmonar y son llevados al corazón izquierdo que los impulsa hacia la circulación arterial. Una segunda ruta es la del sistema vertebral, por vía de las venas intercostales de la pared torácica, directamente hacia la columna ; los huesos pélvicos y el cráneo, una ruta que está completamente se  
parada de la que sigue por los pulmones y la circulación arterial sistemática (4).

La distribución de las metástasis óseas del carcinoma de mama, según los estudios radiológicos de SUTHERLAND, DECKER y CI  
LLEY (60) y STALEY (61) y los trabajos radiológicos y necrópsicos de LEND y FRED (62), muestran una predilección por las vértebras in  
feriores, huesos pervianos, costillas y fémur.

Cuando las vértebras están afectadas, la paciente se queja de rigidez y dolor en su espalda cuando se levanta o se acues  
ta (4).

Es importante advertir que el dolor debido a metástasis óseas precede a menudo a la evidencia radiológica de la lesión en varios meses (4). LENZ y cols (62), describieron siete casos.

Las fracturas patológicas en el cáncer de mama no son raras, sobre todo del fémur, húmero o costillas. La fractura de la vértebra por comprensión son menos dramáticas, pero se las vé a menudo en las radiografías de estas pacientes (4).

.- Metástasis oculares.

De todos los tumores metastásicos del ojo, alrededor del 70% tienen origen en un carcinoma de mama. Estas metástasis tienen predilección por la porción posterior de la coroides. Producen pérdida de la visión con eventual desprendimiento de retina. A menudo están afectados ambos ojos (4).

BEDFORD y DANIEL (63), informaron metástasis de carcinoma de mama en los músculos extrínsecos del ojo.

NICHOLLS (64), describió dos casos de metástasis en el nervio óptico.

.- Metástasis en el estómago y en el duodeno.

Aunque el fenómeno no es frecuente, llama la atención por la dificultad que hay para distinguir el carcinoma primitivo del secundario en estos órganos.

CHOI, SHEEHAN y PICKREN (65), hallaron metástasis en el estómago en un 8'1% de 341 carcinomas de mama. Quince de sus 28 pacientes tenían síntomas gastrointestinales, de los cuales, en nueve de las pacientes, estos síntomas fueron lo suficientemente severos como para requerir estudios radiológicos.

.- Metástasis hepáticas.

El hígado compite con los pulmones en cuanto a frecuencia de metástasis del carcinoma de mama (4).

Las metástasis llegan al hígado a través de la arteria hepática, crecen para formar masas esféricas diseminadas por toda la sustancia hepática (4).

Las metástasis hepáticas generalmente producen pocos síntomas o ninguno hasta alcanzar un estadio avanzado (4).

.- Metástasis cerebrales.

Son bastantes frecuentes, ABRAMS y cols (59), las hallaron en el 29% de su serie de autopsias.

Los signos clínicos simulan un tumor primitivo de cerebro (4).

Estas metástasis cerebrales pueden estar situadas en cualquier parte del cerebro y habitualmente son múltiples (4).

.- Metástasis ováricas.

Se han hallado metástasis en el ovario en aproximadamente el 20% de las autopsias de pacientes con carcinoma de mama. En series de casos en los cuales los ovarios han sido extirpados terapéuticamente, la frecuencia de metástasis ha sido mayor (4).

.- Metástasis menos frecuentes.

El carcinoma de mama puede producir metástasis en cualquier parte del cuerpo y hay muchos informes acerca de localizaciones no habituales y extrañas. Algunas de estas son las siguientes: suprarrenales, hipófisis, lengua, mandíbula, parótida, ganglio de Gasser y maxilar; otras extrañas como placenta, vagina, ombligo, útero y vulva (4).

.- Estenosis esofágica debida a metástasis de los ganglios linfáticos mediastinales.

Es un síndrome infrecuente pero definido en el carcinoma avanzado de la mama (4).

El síntoma principal es por supuesto la disfagia.

POLK, CAMP y WALTER (74), han descrito este síndrome en seis pacientes.

.- Comprensión de la vena cava superior por metástasis del carcinoma de mama.

PAPILLON, PINET y BOTHEIR (67) han descrito un síndrome en el cual la vena cava superior era comprimida por un carcinoma metastásico de la mama, con desarrollo de edema y cianosis de la cara y del cuello y disnea. Ellos informaron tres casos.

#### 1.1.3.6. Mortalidad

El cáncer de mama es responsable de la muerte de más mujeres de muchos países que cualquier enfermedad maligna (2).

La Organización Mundial de la salud comenzó, en 1.956, a publicar las tasas de mortalidad por carcinoma mamario en un gran número de países (4).

En Gran Bretaña, Dinamarca, Países Bajos, Estados Unidos y Canadá mueren por cáncer de mama de 25 a 30 mujeres de cada 100.000, siendo ésta proporción sólo de 3 a 4 por 100.000 habitantes, en Venezuela y en Japón (1).

En los datos de mortalidad de los años 1.950 - 1.963 por carcinoma de mama en 24 países, se computaron las tasas de mortalidad por edades ajustadas a la población japonesa estandar. Estos estudios pusieron énfasis en la sorprendente variación de mortalidad por carcinomas de mama en los distintos países. De los cuales se demostró que el cáncer de mama es mucho menos frecuente en el Japón que en muchos otros países (4).

De los 100.000 casos que serán diagnosticados cada año en Estados Unidos, se atribuyen unas 30.000 muertes a esta enfermedad (2). Así, durante 1.969 murieron 29.000 mujeres por cáncer de mama en Estados Unidos y los controles estadísticos de la American Cancer Society, nos indican que a pesar de los nuevos métodos diag-

nósticos y terapéuticos, ésta proporción se ha mantenido constante durante los últimos 40 años, de tal forma que 21'9 por 100.000 mujeres fallecieron por cáncer de mama entre 1.949 - 1.951 y 22'7 por 100.000 mujeres entre 1.964 - 1.966 (1).

En los países del Mercado Común Europeo mueren por cáncer de mama unas 29.000 mujeres por año y se detectan 67.000 nuevos casos anuales. En España según datos del Instituto Nacional del Cáncer, para el año 1.970, sobre una población femenina de 17.413.657, han fallecido por cáncer 20.763, de las cuales 2.243 por cáncer de mama, lo que representa un 10'8% (1).

## 1.2. HISTORIA NATURAL

El crecimiento tumoral depende de unos factores que le favorecen y de otros que lo frenan, manteniendo un cierto ritmo, según el cual se produce un doblamiento del número de células que componen el tumor. El tiempo que tarda un determinado grupo de células en doblar su número se conoce como tiempo de doblaje (TD).

En el cáncer de mama, el TD presenta gran variabilidad, ya que es posible observar desde tumores letales en pocas semanas hasta tumores silentes o estacionarios durante muchos años. En el intento de cuantificar el TD algunos autores han observado que oscila entre 29 y 209 días (68), lo que les ha conducido a establecer una división entre tumores de crecimiento rápido con un tiempo de doblaje inferior a 75 días, y tumor de crecimiento lento con un TD de 150 días o más, quedando un grupo intermedio con un TD de 75 a 150 días (69).

En el supuesto de que el tiempo de doblaje para un determinado caso de neoplasia de mama fuera de 23 días, el tiempo necesario para que una célula tumoral se convierta en un tumor de 1cm. sería de 2 años. El tiempo medio de una serie estudiada por MAC DONALD en este cáncer fue de 3 meses, por lo que se tardaría 8 años desde la primera alteración hasta la aparición de una tumoración de 1 cm. (68). Este último tamaño es el volumen tumoral en que puede hacerse perceptible clínicamente un cáncer. Como hemos observado

existe una larga etapa preclínica del cáncer.

En la clínica cotidiana, el cáncer de mama puede presentarse como una lesión localizada y operable, como una lesión local inoperable, o como una lesión ya diseminada. Estas dos últimas circunstancias, de pronóstico muy pobre, se interpretan como índices de un comportamiento biológico particularmente agresivo de estos tumores. Cada una de estas entidades es candidata a tratamientos específicos, lo que exige la realización de un correcto diagnóstico de extensión tumoral previo a cualquier maniobra terapéutica. Existe pues, un potencial de diseminación imprevisible, capaz de invadir o metastatizar muy pronto, incluso antes de que el tumor presente un tamaño perceptible clínicamente. Según BOND (70), un tumor primario de sólo 10 células puede ser en principio responsable de establecer con éxito crecimientos secundarios.

Hay que tener siempre presente que las células del cáncer de mama pueden permanecer de una manera silenciosa en los tejidos durante largos periodos de tiempo, y las metástasis pueden aparecer de forma repentina muchos años después de una resección del tumor primario aparentemente total. Por tanto, aunque el tratamiento se haya iniciado lo antes posible, siempre existe peligro de recurrencia y metástasis, mientras la paciente vive (71).

Se podría hablar de dos tipos de cáncer de mama, uno que metastatiza de modo precoz, y por consiguiente no curable, y otro que no metastatiza o lo hace muy tardíamente, y por tanto curable. Cuando el tumor primitivo metastatiza muy tardíamente, el retraso en el diagnóstico puede afectar la tasa de mortalidad, pero en tumores con gran malignidad intrínseca, la diseminación tiene lugar de forma tan precoz que incluso los tratamientos más radicales rara vez suelen evitar la muerte.

La historia natural del cáncer de mama no sería completa, si parte del estudio de la capacidad de metastatización de dicho tumor, no se evaluaran los fenómenos locales y/o regionales que la enfermedad conlleva.

Una buena base para conocer la historia natural del cáncer es el estudio de aquellos grupos de pacientes que históricamente no fueron sometidas a tratamiento. Los resultados de la literatura sobre el cáncer de mama en pacientes no tratadas son escasos, aunque coinciden en señalar que la enfermedad evoluciona de modo espontáneo hacia la muerte, siendo la supervivencia media ligeramente superior a dos años y medio (70).

En un estudio realizado por GROSS en 1.880 (72), sobre 97 casos, observó que la infiltración de la piel aparecía 14 meses después de la detección del tumor, la ulceración 6 meses después de la afectación de la piel, y la fijación a la pared torácica después de unos 2 meses. La invasión del otro pecho se observa en las pacientes que vivían un promedio de 32 meses después de la aparición del bulto inicial. El porcentaje de tiempo para la aparición de adenopatías axilares era de 15 meses en aquellas pocas pacientes que presentaban lo que hoy sería el estadio  $T_{1-2} N_0 M_0$ . El 35% de estas pacientes no tratadas manifestaban metástasis evidentes dentro de un año, y el 25% después de tres años. El 5% de esta serie falleció a los 5 años o más después de la presentación.

BLOOM (73) (74), estudió retrospectivamente 280 pacientes afectadas de neoplasia mamaria y no sometidas a tratamiento entre los años 1.905 y 1.933, y comprobando que en el primer año la supervivencia fue del 86%, en el segundo año del 66% y del 18% a los cinco años. La supervivencia media fue de 2'7 años.

### 1.3. METODOS DIAGNOSTICOS DEL CANCER DE MAMA

Concedemos máxima importancia al diagnóstico, teniendo en cuenta la apremiante necesidad de un diagnóstico precoz en orden a mejorar las tasas de supervivencia. Hemos establecido unas pautas de diagnóstico basadas en un exhaustivo estudio, no sólo de los antecedentes y datos clínicos de las pacientes, sino también en una correcta programación de los métodos complementarios de exploración (1).

### 1.3.1. Diagnóstico Clínico

La historia clínica cuidadosamente confeccionada es tan importante en las enfermedades de la mama, como en cualquier otra enfermedad (4).

Por lo general la paciente descubre el carcinoma por casualidad, con ocasión de realizar la higiene corporal diaria o después de un tratamiento mínimo, al palparse la mama. En ambos casos el hallazgo de un tumor en una mama le impulsa a ir a ver al médico (37).

#### 1.3.1.1. Anamnesis.

La anamnesis no sólo va dirigida al estudio de la enfermedad motivo de consulta, sino también a la investigación de todos los antecedentes que puedan ayudar al diagnóstico diferencial y sobre todo, al descubrimiento de los factores que consideramos como de riesgo (1).

.- Datos fisiológicos.

Edad. Es importante este dato en orden a la valoración del riesgo, que, con toda evidencia es inversamente proporcional a la edad cronológica del paciente (1).

Ficha Obstétrica - ginecológica. Forman parte de esta ficha: características del parto y lactancia natural o artificial de la enferma; menarquía; modalidades y tipo del ciclo menstrual; existencia de relaciones sexuales; utilización de métodos anticonceptivos; número de embarazos a términos y de abortos; edad del primer parte; lactancias naturales y su duración (1).

En este apartado debemos investigar así mismo las causas de la restricción de la lactancia natural: pezones invaginados, escasa secreción láctea, enfermedades locales o generales, decisión personal de la paciente, etc. (1).

Existencia de embarazo en el momento de la consulta. El dato es importante por cuanto condiciona el esquema terapéutico que ha de seguirse (1).

Menopausia y su cronología. Factor determinante para la adecuación del protocolo terapéutico (1).

.- Características sociales.

Origen geográfico, raza, profesión y clase social.

.- Antecedentes familiares.

Es importante la investigación de patología mamaria benigna, y, sobre todo maligna en la propia generación de la paciente y, como mínimo, en las dos generaciones anteriores (75) (1).

.- Antecedentes patológicos mamarios.

Benignos. Mastitis, quistes, tumoraciones benignas, displasias y traumatismos. Se investigará si fueron tratadas médica o quirúrgicamente, exigiendo en lo posible el dictamen médico (1).

Malignas. Las pacientes con antecedentes de patología-mamaria debe constar la fecha de presentación del proceso y los métodos empleados para su diagnóstico y tratamiento (1).

.- Antecedentes patológicos extramamarios.

Se consideran de mayor importancia los siguientes: infecciones frecuentes, especialmente de tipo vírico; hepatopatías - agudas o crónicas; estados de hiperestrogenismo; situaciones de inmunodepresión comprobada; presencia de tumores malignos en otra localización; cualquier patología asociada que pueda condicionar la aplicación del protocolo terapéutico: estados de insuficiencia respiratoria o cardiopatías (1).

.- Antecedentes tóxicos y farmacológicos.

Aparte del interrogatorio clásico sobre el hábito de fumar, alcoholismo y consumo de drogas, tiene especial interés investigar el uso de sedantes, especialmente en caso de galactorrea; hormonas, sobre todo las que puedan condicionar situaciones de hiperestrogenismo; así como, la exposición a radiaciones tanto las utilizadas con fines diagnósticos como terapéuticos (1).

.- Enfermedad actual.

Reviste interés fundamental el conocimiento del tiempo transcurrido desde el descubrimiento del tumor hasta la primera visita médica, así como si su crecimiento ha sido rápido o lento (37).

El primer síntoma de la enfermedad, como motivo de consulta en un estudio realizado en el Instituto Dexeus de Barcelona, es el bulto o nódulo en un 75'75% y en mucha menor proporción, la retracción del pezón y la mastalgia (1).

Tratamientos recibidos. Por último, debemos interrogar, acerca de los posibles tratamientos a que ha sido sometida la paciente desde el inicio de su enfermedad actual, por su influencia sobre la evolución del proceso e interferencia en el protocolo terapéutico que haya que seguir (1).

#### 1.3.1.2. Síntomas clínicos iniciales.

.- Tumor.

Entre el 70 y el 80% de las mujeres con carcinoma de mama advierten su enfermedad al hallar un bulto en su mama. La paciente puede no describirlo como un bulto sino simplemente como un engrosamiento. El punto más importante es que ellas generalmente advierten algo anormal. Ocasionalmente hallan carcinoma de mama de 5 mm. de diámetro. Un número considerable de pacientes han hallado su tumor mediante el autoexamen (1).



Toda tumoración o nódulo aparecido en una mama debe ser considerado en principio, como un carcinoma mamario (37).

.- Dolor.

El dolor como síntoma inicial del carcinoma de mama ha sido estudiado por RIVER (76) y CORRY (77). Ambos autores han recalado la frecuencia del dolor local en la lesión primitiva. Este último, incluso presentó una clasificación elaborada sobre el tipo de dolor hallado: momentáneos, punzantes y continuos. Para HAAGENSEN (4), el tipo de dolor que puede sugerir carcinoma, es el intermitente y agudo que se percibe en la región del tumor.

El dolor no es un síntoma muy importante en el carcinoma de mama. Aún en su forma más sugestiva, se presenta tan infrecuente que no se puede confiar en él (4).

.- Retracción.

La retracción como signo clínico del cáncer de mama, puede ser advertida como depresión de la piel, hundimiento de la mama o retracción del pezón (4).

.- Flujo por el pezón.

Son considerado como secreciones anormales y se agrupan bajo esta denominación, todos los rezumamientos no lacteos que sobrevienen fuera de la lactancia y del puerperio (37).

La aparición de flujo por el pezón no es un síntoma frecuente. Las características de la secreción constituyen un rasgo distintivo importante. Existen dos tipos de flujo que son los más comunes: el roso y el sanguinolento; como menos frecuente, el flujo puede ser seroso o acuoso, espeso o amarillento, grisáceo o verdoso (75) (4).

El flujo seroso es delgado, translúcido y bastante amarillento. Se seca dejando un tinte amarillento sobre el sostén de la paciente. La gran mayoría de los casos se debe a un papiloma intracanalicular que crece en uno de los conductos más grandes del área subareolar. En pocas ocasiones en el carcinoma se presenta un flujo seroso (75) (4).

El flujo sanguinolento es generalmente de color castaño, a veces parece sangre franca. A veces, el hecho de que el flujo sea sanguinolento no tiene significación especial, ya que puede tratarse de la proliferación epitelial que constituye uno de los componentes de la enfermedad quística; ectasias de los conductos mamarios o puede ser provenientes de las mamas ingurgitadas al final del embarazo. A veces, la secreción sanguinolenta se debe a una proliferación epitelial maligna tal como el carcinoma papilar-intracanalicular (75) (4).

El tipo de secreción acuosa, que es muy infrecuente, LEWISON y CHAMBERS (78) presentan datos que sugieren un origen - carcinomatoso.

Resumiendo, el carcinoma es causa de secreción por el pezón en un porcentaje relativamente pequeño. No tiene significación patológica que el flujo sea seroso o sanguinolento, aunque - constituyen un signo de alarma potencialmente grave, en todos los casos. En principio debe considerarse como síntoma asociado al tumor y no por sí solo (4) (37).

.- Enrojecimiento de la piel.

Se considera que el enrojecimiento de la piel de grado suficiente como para ser observado por una paciente que tiene un carcinoma, es un signo de enfermedad muy avanzado, aún cuando el cuadro clínico no sea el del carcinoma de tipo inflamatorio clásico (4).

.- Síntomas debidos a metástasis.

El dolor debido a metástasis vertebrales es otro tipo de síntoma inicial de carcinoma de mama. El dolor puede estar localizado en la espalda o en la pelvis, o puede irradiarse hacia el muslo - (4).

#### 1.3.1.3. Exploración Física.

Se podría pensar a priori que la glándula mamaria no ofrece dificultades al examen clínico. Por ser un órgano muy superficial, asequible perfectamente a la exploración de la propia mujer, parece que la paciente podría descubrir en seguida la menor anomalía, porque la inspección y palpación pueden efectuarse en condiciones casi idóneas (37).

Pero, en realidad, la exploración mamaria es difícil, y su complejidad reside en diferenciar clínicamente el tejido glandular normal del patológico. Además, el médico tropieza a menudo, con dificultades, subordinadas a la sobrecarga adiposa y a la hipertrofia glandular, obstáculos que pueden menoscabar la interpretación táctil. Así, un nódulo es más fácil de reconocer en una mujer de edad o de senos flácidos que en una muchacha con mamas exuberantes (1) (37).

#### 1.3.1.4. Inspección.

En primer lugar debe efectuarse manteniendo a la paciente desvestida hasta la cintura, sentada en un taburete, con el tronco vertical y los brazos caídos simétricamente, otras posiciones serían: de pie, decúbito dorsal, brazos levantados sobre la cabeza y en jarras. De este modo se compara el aspecto de las dos mamas (75) (4) (37).

En determinados casos, existe asimetría mamaria sin valor patológico, también es cierto que grandes tumoraciones malignas pueden determinar un cambio de tamaño unilateral mamario (1).

Con frecuencia se comprueba desplazamiento del pezón, ya elevado por encima del nivel del mamelón sano, u ocupando una situación excéntrica en la areola. Pero con mayor asiduidad el pezón se encuentra retraído, es decir, hundido hacia la profundidad glandular y tiene más importancia si la tracción es reciente y fija y es imposible de reducir por tracción (4) (37). En otras pacientes existe se creción por el pezón (75) (4).

La piel puede presentar alteraciones llamativas. A veces hay equímosis espontánea o nódulos cutáneos múltiples dispuestos en situación más o menos excéntrica. Mucho más frecuente y de gran valor diagnóstico es la depresión localizada de la piel, debida a la retracción de los tráctos fibrosos que unen la glándula y el tumor mamario con la piel. Se manifiesta por un pequeño hundimiento o fovea o surco visible, en otros casos hay que plegar la piel para ponerla de manifiesto (37).

El enrojecimiento y elevación de la temperatura de la piel se observan por supuesto tanto en las infecciones agudas como crónicas de la mama. Estos signos también se presentan en ocasiones en el tipo habitual de carcinoma de mama, como resultado de la necrosis o de la infección dentro de la lesión, o debido a una ulceración inminente. El enrojecimiento no es por lo tanto patognomónico de ninguna lesión especial de la mama (4).

El edema de la piel causado por el bloqueo de los linfáticos subdérmicos se desarrolla en infecciones de la mama, así como en el carcinoma avanzado y en todos los estados elefantíasicos. La piel adquiere un grosor que es varias veces el normal y los tegumentos aparecen piqueteados por depresiones puntiformes y poriformes comparable a la piel de cerdo. Se denomina piel de naranja (4) (37).

Las neoplasias de la mama que crecen rápidamente tanto benignas como malignas, determinan una irrigación sanguínea aumentada. Rara vez es un síntoma maligno; se suele observar en adenomas gigantes benignos. Aunque los cistosarcomas parecen tener una especial tendencia a provocar agrandamiento de las venas subcutáneas que es -

tán sobre la parte superior de la mama, pueden estar visiblemente dilatadas (75) (4).

#### 1.3.1.5. Palpación.

Debe hacerse desplegando la glándula sobre la paréd torácica, maniobra que sólo puede hacerse correctamente haciendo exten - der la paciente en la mesa de exploraciones en decúbito supino, so - bre todo cuando es obesa y posee unos senos voluminosos (37).

La palpación de la mama puede y debe ser un procedimien - to suave, preciso y ordenado. La palpación nunca debe ser tan fuerte como para molestar a la paciente. Se debe realizar la exploración bimanualmente (75) (4).

Una de las características de la mama que puede confun - dir al examinador es el pligie inframamario. Forma un borde transverso de tejido nodular denso en el extremo caudal de la mama. En este caso el tejido mamario se halla fuertemente sujeto a la fascia pro - funda de la paréd torácica, comprimido entre la capa superficial y la profunda de la fascia superficial (4).

Por su estructura lobulillar, la mama normalmente presenta características finamente nodulares a la palpación. Con aumento - de ingurgitación y tal vez con otros cambios fisiológicos, puede considerarse que los nódulos pueden estar considerablemente aumentados - (4).

Un área localizada con aumento de nódulos que represen - ta como hemos dicho anteriormente un cambio fisiológico, puede dar - la impresión de un tumor dominante. La diferenciación de este tipo - de área es la decisión más difícil que debe tomar el examinador (4).

Una vez localizada la lesión, se expresa y registra las características físicas que muestra (4) (1):

.- Tamaño.

El tumor debería ser determinado y registrado en centímetros. Si es redondo, un diámetro bastará, pero si es discoide o elongado deben registrarse dos o más diámetros. La mayor parte de los tumores cuando son muy pequeños tienden a ser redondeados, pero cuando se agrandan a menudo tienen formas más o menos características (4) (1).

El dato, en sí mismo aporta pocas orientaciones en orden a la malignidad del proceso, pero resulta fundamental, en caso de confirmarse el carácter maligno de la tumoración, para su clasificación TNM y consecuentes implicaciones pronósticas y terapéuticas (1).

.- Consistencia.

Clásicamente, se le ha concedido al carcinoma mamario características de dureza o consistencia leñosa. Sin embargo, este carácter es también muy relativo, por cuanto diversos procesos benignos se manifiestan con idéntica o quizá superior consistencia, como pueden ser: placas fibrosas, fibroadenomas calcificados y quistes con importante cápsula fibrosa, entre otros. Al principio, como hemos dicho el tumor siempre es duro, más adelante puede presentar puntos de reblandecimiento, producidos por la necrosis parcial de la neoplasia (4) (1) (37).

.- Limitación.

El carcinoma de mama es un tumor infiltrante y mal limitado, difícilmente separable (por palpación) de los tejidos vecinos. Si bien, ésta característica facilita el diagnóstico diferencial con algunas tumoraciones benignas (quistes solitarios, fibroadenoma, etc.) (4) (1).

.- Movilidad.

Referida a la posibilidad de desplazamiento del tejido tumoral en el interior de la glándula normal. Tal vez es la mejor

guía para determinar su naturaleza. Los fibroadenomas y los quistes tienen el mayor grado de movilidad. En cambio, el carcinoma, la adenosis y la enfermedad fibrosa, están relativamente fijos en el tejido mamario en el que se asientan. No pueden moverse demasiado por su naturaleza infiltrativa (4) (1).

.- Fijación.

Debe ser analizada tanto a nivel superficial como también profundo, dado que el carácter invasivo del carcinoma facilita mucho ambos extremos (1).

Los grados mínimos de invasión cutánea escapan a la inspección simple, pero puede detectarse esta fijación a los planos superficiales por palpación, que comprueba la imposibilidad de deslizamiento de la piel sobre el tumor subyacente o la aparición de piel de naranja por pellizco interdigital de la piel (1). A veces el simple acto de elevar los brazos por encima de la cabeza revelará a simetría de estas o retracciones de la piel (4).

Debemos explorar, a continuación, la posible fijación del tumor en profundidad (fascia o musculatura pectoral e incluso pared torácica) (4) (1). Podemos calificar la fijación de la mama en tres grados. Los dos primeros son manifestaciones algo diferentes de la fijación anormal del músculo subyacente y a su fascia. El tercer grado, es la evidencia de fijación del tumor a los tejidos de la pared torácica, por debajo del pectoral (4).

La adherencia a los planos profundos se demuestra por la maniobra de Tillaux. Al impedir que la paciente aproxime al tronco el brazo homolateral del tumor, la contracción resultante del pectoral mayor disminuye la movilidad de la neoplasia, cuando hay adherencia al músculo (37). También, colocando las manos sobre las caderas, contrae ambos pectorales ejerciendo presión con sus manos sobre la cadera. Cuando el carcinoma ha producido una fijación anormal de la mama, al músculo pectoral, la mama enferma se desplaza hacia arriba-

en grado anormal o en forma asimétrica (4).

.- Situación.

Resulta fundamental precisar la situación exacta del tumor en el conjunto de la glándula mamaria, no sólo para orientar e interpretar las restantes exploraciones (radiología, citología, etc.) sino también para dirigir el abordaje quirúrgico y las indicaciones de tratamientos complementarios. Para ello se sitúan dentro de los cuadrantes, origen retroareolar o prolongación axilar (2).

.- Secreción por el pezón.

Puede ser espontánea o provocada mediante maniobras de expresión. Ante este signo, debe comprobarse el punto de partida de la secreción y sus características macroscópicas. En el carcinoma mamario, la secreción galactofórica es un signo poco frecuente y solamente el carácter acuso, seroso o sanguinolento de la secreción autoriza a sospechar una lesión maligna (1) (37).

.- Sensibilidad al dolor.

En el curso de todas las maniobras, la indolencia del tumor constituye un síntoma de valor diagnóstico capital, hasta el punto que el dolor espontáneo o a la compresión digital depone en contra del diagnóstico de carcinoma (37), aunque para FERNANDEZ - CID (1), este dato tiene poco valor diferencial.

.- Adenopatías.

La palpación de la zona tumoral, debe complementarse, en todos los casos, con el estudio de ambas regiones axilares en la búsqueda de afectación ganglionar. La exploración debe incluir todas las caras del hueso axilar, incluido su vértice superior, comprobando no sólo el número de ganglios palpables, sino también su tamaño,

consistencia y movilidad (1) (37). Ello permite completar el segundo factor de la clasificación TNM (1).

.- Exploración general.

Se estudiarán especialmente (1):

a) Existencia de adenopatías supraclaviculares, laterocervicales o contralaterales.

b) Percusión y palpación abdominal para detectar visceromegalias y, especialmente, posibles metástasis hepáticas.

#### 1.3.1.6. Autoexamen, como diagnóstico precoz del carcinoma de mama.

Si es posible que las mujeres descubran pequeños carcinomas iniciales por palpación causal de este tipo, es bastante razonable esperar que descubran tumores más precozmente si se le ha enseñado a palpar sus mamas metódicamente (4).

La técnica del autoexamen según HAAGENSEN (4) puede realizarse de la manera siguiente, y puede enseñarse mejor mediante el empleo de películas cinematográficas.

El primer paso debe ser la inspección cuidadosa de la +mama frente al espejo. Las mujeres deben observar si existe desigualdad en el tamaño, asimetría en el contorno de los pezones, erosión en la superficie del pezón, flujo, etc. (4).

El segundo paso, acostarse en posición supina. El brazo del lado que se examina primero habrá de levantarse por encima de la cabeza y colocarse una almohada pequeña bajo el hombro, de modo que la mama esté en equilibrio y aplanada. En esta posición se comienza la palpación de la mitad interna de la mama. Palpación suave. La mujer debe ser advertida de la existencia del borde inframamario (4).

Para explicar la mitad externa, es preferible bajar el brazo y tenerlo a un lado; es ésta posición el sector superoexterno de la mama es más caudal y por lo tanto más accesible. Por ser el sector superoexterno, el que se hallen con mayor frecuencia los tumores debe recibir mayor atención en todo examen (4).

Respecto a la frecuencia con que debe llevarse a cabo - el autoexamen, sería preferible sino produjera cancerofobia, realizarse a intervalos mensuales (4).

El comienzo del autoexamen parece razonable empezarlo - al principio de la tercera década de la vida, ya que es la edad en la que el carcinoma de mama parece tener una frecuencia considerable (4).

El verdadero valor del concepto del autoexamen de las - mamas será determinado sólo durante la enseñanza del método, de forma extensa por un largo periodo de tiempo y con las mejores técnicas educacionales (4).

Para DEL GRECO y SPITZER (79), en sus estudios sobre el autoexamen de los senos, determinan que actualmente el despistaje - del cáncer de mama, que comprende: autoexamen de los senos; examen físico y momografía, pueden ser el único método para combatir contra la enfermedad. La investigación ha respondido y continúa respondiendo a varias cuestiones sobre la momografía y el examen físico. Respecto al autoexamen de los senos, su eficacia está aún por probarse.

Según un MEMORANDUM de la O.M.S. (80) (81), la autoexploración de la mama es interesante para la detección precoz del - carcinoma, especialmente en las zonas en que la mamografía y el examen médico regular de los senos no es practicable como política sanitaria.

Actualmente hay suficiente evidencia de que la autoexploración es eficaz para reducir la mortalidad por cáncer de mama.

Para determinar su eficacia este examen debería aplicarse en un programa integrado, que proporcione enseñanza y orientación sobre la práctica de la técnica y facilidades para acudir a los servicios médicos de diagnóstico (cuando se detecta anomalía). Hasta que no se establezca la eficacia del autoexamen de los senos, este método no puede recomendarse como medida sanitaria para el control del cáncer de mama.

#### 1.3.1.7. Clasificación clínica de los tumores malignos de la mama. Clasificación T.N.M.

La primera clasificación TNM de la mama fue propuesta por la U.I.C.C. (Internacional Unión against Cancer) y publicada en 1.954. Recibió aprobación general, pero en 1.972 fue modificada. En 1.978 se ratificó esta modificación, y es previsible que se mantenga durante algún tiempo. Ha sido internacionalmente aceptada, y es empleada, prácticamente, en todos los centros oncológicos (1) (2) (82).

Para la localización tumoral, se describen dos clasificaciones: una clasificación clínica pretratamiento o TNM, surge de los hallazgos clínicos, aunque puede complementarse con los radiólogos, y otra clasificación postquirúrgica histopatológica o pTNM (1).

Cuando se tienen dudas en un caso concreto respecto a la adjudicación de la categoría correcta (T., N. ó M.), debe elegirse entonces la categoría más baja, o sea, la menos avanzada (1).

La clasificación se aplica solamente a carcinomas (1).

.- Sitios anatómicos (1).

a. Pezón. 174.0

b. Porción central. 174.1

c. Cuadrante superointerno. 174.2

- d. Cuadrante inferointerno. 174.3
- e. Cuadrante superoexterno. 174.4
- f. Cuadrante inferoexterno. 174.5
- g. Prolongación axilar. 174.6

.- T.N.M. (1) (2) (82).

T: Tumor primario.

Tis. Carcinoma preinvasor (carcinoma in situ), carcinoma intraductal no infiltrante o enfermedad de Payet del pezón sin tumor demostrable.

T<sub>0</sub>. No hay prueba de tumor primario.

T<sub>1</sub>. Tumor de 2 cm. o menos en su mayor diámetro.

T<sub>1a</sub>. Sin fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T<sub>1b</sub>. Con fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T<sub>2</sub>. Tumor de más de 2 cm., pero no más de 5 cm. en su mayor diámetro.

T<sub>2a</sub>. Sin fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T<sub>2b</sub>. Con fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T<sub>3</sub>. Tumor de más de 5 cm. en su mayor diámetro.

T<sub>3a</sub>. Sin fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T<sub>3b</sub>. Con fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T<sub>4</sub>. Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o piel.

- T<sub>4a</sub>. Con fijación a la pared torácica.
- T<sub>4b</sub>. Con edemas, infiltración de la piel de la mama (incluyendo piel de naranja) o nódulos satélites confinados a la misma mama.
- T<sub>4c</sub>. Ambas situaciones.
- T<sub>x</sub>. No se obtienen los requisitos mínimos para evaluar lo.

Notas: Depresión de la piel, retracción del pezón o cualquier otro cambio de la piel, excepto los de T<sub>4</sub>, puede ocurrir en T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> ó T<sub>3</sub>, sin afectar la clasificación.

La pared torácica incluye costillas, músculos intercostales y el músculo serrato anterior, pero no los músculos pectorales.

Los casos de carcinoma inflamatorio deben ser descritos como grupo separado.

N: Ganglios linfáticos regionales.

- N<sub>0</sub>. No hay ganglios axilares palpables.
- N<sub>1</sub>. Hay ganglios axilares móviles homolaterales.
- N<sub>1a</sub>. Hay ganglios no considerados metastásicos.
- N<sub>1b</sub>. Hay ganglios considerados metastásicos.
- N<sub>2</sub>. Hay ganglios axilares homolaterales fijos entre sí a otras estructuras y considerados metastásicos.
- N<sub>3</sub>. Hay ganglios homolaterales supraclaviculares o infraclaviculares considerados metastásicos o edema del brazo.
- N<sub>x</sub>. No se obtienen los requisitos mínimos para evaluar lo.

Nota: El edema del brazo puede ser causado por obstrucción linfático; los ganglios pueden entonces no ser palpables.

M: Metástasis a distancia.

M<sub>0</sub>. No hay prueba de metástasis a distancia.

M<sub>1</sub>. Hay prueba de metástasis a distancia.

M<sub>x</sub>. No se obtienen los requisitos mínimos para su evaluación.

Las categorías M<sub>1</sub> pueden ser divididas de acuerdo con la siguiente anotación:

Pulmonar: PUL (PUL)	Médula ósea: MED (MAR)
Oseo : OSE (OSS)	Pleura : PLE (PLE)
Hepática: HEP (HEP)	Piel : PIE (SKI)
Encéfalo: ENC (BRA)	Ojo : OJO (EYE)
Ganglios linfáticos: LIN (LYN)	Otra : OTR (OTH)

Nota: Entre paréntesis, las letras de la versión inglesa.

.- Agrupaciones por estadios.

Estadio I. T <sub>1a</sub> , T <sub>1b</sub> .	N <sub>0</sub> , N <sub>1a</sub> .	M <sub>0</sub> .
Estadio II. T <sub>1a</sub> , T <sub>1b</sub> .	N <sub>1b</sub> .	M <sub>0</sub> .
T <sub>2a</sub> , T <sub>2b</sub> .	N <sub>0</sub> , N <sub>1a</sub> .	M <sub>0</sub> .
T <sub>2a</sub> , T <sub>2b</sub> .	N <sub>1b</sub> .	M <sub>0</sub> .

Estadio III<sub>a</sub>.

T <sub>3a</sub> , T <sub>3b</sub>	N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub> .	M <sub>0</sub> .
T <sub>1a</sub> , T <sub>1b</sub> .	N <sub>2</sub> .	M <sub>0</sub> .
T <sub>2a</sub> , T <sub>2b</sub> .	N <sub>2</sub> .	M <sub>0</sub> .
T <sub>3a</sub> , T <sub>3b</sub> .	N <sub>2</sub> .	M <sub>0</sub> .

Estadio III<sub>b</sub>.

T <sub>1a</sub> , T <sub>1b</sub> .	N <sub>3</sub> .	M <sub>0</sub> .
T <sub>2a</sub> , T <sub>2b</sub> .	cualquier N.	M <sub>0</sub> .
T <sub>3a</sub> , T <sub>3b</sub> .	cualquier N.	M <sub>0</sub> .
T <sub>4a</sub> , T <sub>4b</sub> .	cualquier N.	M <sub>0</sub> .
T <sub>4c</sub> .	cualquier N.	M <sub>0</sub> .

Estadio IV.

cualquier T	cualquier N.	M <sub>1</sub> .
-------------	--------------	------------------

1.3.2. Diagnóstico Citológico.

Para SCHONDORF (83), la introducción de la mamografía y su utilización generalizada y habitual, y de otros medios diagnósticos, proporcionan a menudo hallazgos tan evidentes, aunque sean indirectos, que puede evitarse la biopsia quirúrgica, antes inevitable. No obstante, queda cierta sensación de inseguridad, en cuanto a los porcentajes de error de estos métodos. La citología viene a llenar estas lagunas entre los métodos diagnósticos indirectos y el diagnóstico histológico a partir del tejido obtenido quirúrgicamente.

La citología mamaria presenta según MATILLA y GALERA (84) y GONZALEZ MERLO (85), aspectos diferentes, dependiendo de la

técnica de obtención del material celular: a partir de la secreción del pezón, directamente de zonas ulceradas o mediante punción - aspiración con aguja.

#### 1.3.2.1. Técnica citológica.

##### A) Secreción por el pezón.

Se utiliza en aquellos casos en los que fluye una secreción por el pezón. Excepto durante la lactancia y el puerperio, cualquier tipo de secreción mamaria debe considerarse anormal, siendo muy variados los casos que la determinan. Sin embargo, la frecuencia de este flujo no es elevada, limitandose a algunos casos de ectasia ductal (con o sin metástasis), síndrome de amenorrea - galactorrea, infecciones, papilomas, mastopatías fibroquísticas y ciertos carcinomas intraductales. Estos últimos pueden ser diagnosticados histológicamente en caso de que produzcan secreción y el estudio citológico sea sospechoso, su incidencia es del 2% al 5% (84) (85).

Mediante masaje de la zona areolar de dentro a fuera, puede obtenerse secreción en un mayor número de pacientes. RINGROSE (86), obtiene mediante esta técnica secreción suficiente para un examen citológico en el 27% de las pacientes nuligravidas y en el 40% de las multigravidas. Estos resultados han podido ser mejorados por PETRAKIS, MANSON y LEE (87), mediante la utilización de un aspirador, hasta el 60'7% de los casos.

El estudio de la secreción por el pezón se inicia observando macroscópicamente la misma (85). Tiene importancia según MISU (88), la presencia de sangre, circunscrita que acompaña al carcinoma en el 85% de los casos son secreción y a lesiones benignas, principalmente mastopatías y papilomas.

B) Impronta o directamente de la zona ulcerada.

Técnica sencilla cuya aplicación fundamental es la recogida de muestras directamente de la zona ulcerada mediante una fuerte presión del portaobjeto sobre ellas o la obtención del material- mediante impresión o rascado de la superficie de un fragmento de tejido extraído para biopsia (85).

MATEU, BARAHONA, REDONDO y TORRES (90), han realizado- estudios citológicos mediante improntas de biopsias operatorias con excelentes resultados.

C) Punción - Aspiración.

En esta técnica, la presión negativa de la jeringa, - arrastra pequeños fragmentos de material celular dentro de la aguja, el cual va a utilizarse para el diagnóstico (85).

Es una técnica plenamente incorporada hoy día a la mayoría de laboratorios de citodiagnóstico. Es el método de elección en presencia de lesión palpable (84) (85).

La técnica punción - aspiración presupone una punción topográficamente correcta y un rendimiento cuantitativo, es decir, suficiente material celular representativo (83).

La punción es sencilla y prácticamente indolora, por la que puede practicarse sin anestesia de ningún tipo y repetirse cuantas veces se considere oportuno. El dolor de la punción es menor - que el de la inyección intramuscular, salvo en la región mamilar, - la cual por otra parte debe eludirse en la mayoría de los casos (83) (85).

La piel situada sobre el tumor que se va a punzar se de sinfecta. No es necesario cubrir el pecho con paños estériles. Se fija entre los dedos índice y medio la resistencia palpable. Para dirigir la aguja con seguridad dan buen resultado tanto el apa rato de punción de Franzen como el portajeringa de la casa Cemeco, - llamada también pistola de Cameco. Se utilizan agujas de 0'6 a 0'8 mm. de diámetro, otros recomiendan de 1'2 mm. de diámetro (83) (85).

A la vez que se tira del embolo de la jeringa hay que - mover la aguja con movimientos cortos y rápidos en el tumor sin so brepasarlo, de modo que el espacio punzado tenga la forma de cono, es decir se varía la trayectoria de la aguja dentro de la tumora - ción, sin abandonar el orificio inicial de la punción, con lo cual se recoge material de toda la sesión (83) (84) (85).

El material obtenido en el interior de la aguja se depo sita y se extiende a continuación en un portaobjeto, se fija y tiñe según las técnicas de elección (83) (84) (85).

La valoración in situ del material extraído según MATI- LLA y cols (83), lo clasifica en sólido, semisólido y líquido.

Cuando el aspirado es sólido, puede ser celular, sanguí neo y/o necrótico. En esta última circunstancia se recomienda la re petición de la punción en una zona más periférica del tumor, donde las células están mejor conservadas (84).

La obtención de material líquido sugiere la existencia de un quiste, en este caso, se debe reevaluar la lesión y proceder a realizar una segunda aspiración si existe tumor residual. La punción de quiste se debe obtener la mayor cantidad de líquido - posible (84).

.- Complicaciones.

Entre ellas caben destacar:

Diseminación de las células tumorales por vía hemática y linfática y posibles implantes de estas en el trayecto de la aguja. Tiene poca importancia, ya que el establecimiento del diagnóstico irá seguido en breve plazo de la terapéutica operatoria.

Teóricamente, sin embargo, existe el peligro de una siembra de células tumorales a través de los vasos sanguíneos y linfáticos.

Esta cuestión ha sido objeto de examen, y, después de la punción - realizada no se apreciaron en la sangre ni en la linfa células carcinomatosas (83).

Hematomas. Problema intrascendente en la citología mamaria. En el caso de aparecer (prácticamente siempre en casos de carcinoma), son pocos molestos y de resolución espontánea (85).

Por tanto, la citología por aspiración puede considerarse un método inócuo para las pacientes (83).

#### 1.3.2.2. Método de elaboración del frotis.

El material obtenido se deposita sobre un portaobjeto y se extiende cuidadosamente. En caso de secreción por el pezón, se hace una extensión uniforme de una gota. Hay que tener en cuenta - que al hacer la extensión demasiado gruesa puede dar lugar a que - se agriete al secarse, o hacer demasiada presión al extender, con - lo que se aplastan los núcleos de las células (83).

El líquido obtenido tras la obtención de un quiste no - se desecha nunca. Dicho líquido se centrifuga, se deposita el sedimento sobre un portaobjeto y se tiñe según el método adecuado. La mayoría de las veces el líquido es pobre en células o carece de células.

Centrifugando el líquido en una citicentrífuga se consigue una sedimentación excelente de todos los componentes celulares (83).

Para hacer la fijación del material obtenido, puede realizarse por diferentes métodos:

a) Fijación por secado, es decir, fijación al aire.

Tiene la ventaja, que no se pierde nada de material y el inconveniente, que sólo es apropiada para la tinción de May-Grunwald-Giemsa - (75) (83) (84).

b) Fijación con soluciones líquidas: alcohol al 8%, metanol, acetona o mezcla de alcohol y eter. Tiene el inconveniente - de la pérdida de material celular, y, el movimiento del material - cuando éste contiene mucho líquido. También la proporción grasa de algunos materiales de punción hace problemática la fijación alcohólica inmediata (75) (83) (84).

c) Fijación con pulverizador, por ejemplo: Merck-Fix.

Es el mejor, ya que se obtiene buenos resultados en la tinción y no se pierde tanto material celular (75) (83) (84).

Los métodos de tinción más empleados en el campo de la citología de mama son los de May-Grunwald-Giemsa y Papanicolau, dando preferencia al primero, que es el más utilizado. Junto a la ventaja de su mayor sencillez técnica, ofrece la posibilidad de valorar el material transcurrido solamente 30 minutos después de la punción. La tinción del núcleo celular y la del citoplasma son muy intensas, además tiene lugar también una buena tinción de las sustancias extracelulares, como moco y secreción, así como de los eritrocitos y granulocitos. Por medio de la coloración de Papanicolau pueden diferenciarse más las estructuras de los núcleos. Por tal motivo en algunos centros prefieren utilizar esta tinción (83) (84).

.- Tinción de May-Gronwald-Giemsa (83).

Solución de May-Gronwald:

2/3 del volumen de reactivo de May-Gronwald.

1/3 del volumen de metanol.

Solución de Giemsa:

1/10 del volumen de reactivo de Giemsa.

9/10 del volumen de agua destilada.

Ambas soluciones deben prepararse todos los días (83).

#### 1.3.2.3. Tipos de células del tejido normal de la mama.

Para hacerse una idea de la estructura histica de la - glándula mamaria, conviene recordar su anatomía.

En la mujer adulta, la glándula mamaria se compone de - tejido conjuntivo fibroso, en el cual se encuentra hasta 15 - 20 lóbulos glandulares tubuloacinosos en disposición radial irregular. Un lóbulo es la unidad estructural, y está compuesto por acinos, con ductillos y tejido conjuntivo intralobular. Los 15 - 20 conductos galactóforos principales se ensanchan detrás de las mamilas formando los senos galactóforos. En su parte final, cerca de la región ma milar, los conductos están revestidos de epitelio plano no queratinizado (89) (1) (83).

El epitelio de los acinos y de los conductos galactóforos, es simple, cúbico o cilíndrico. Entre este y la membrana pro - pia periférica puede apreciarse una segunda capa de células, son cé lulas ramificadas en forma de estrella o de huso, llamadas mioepite l iales. Los conductillos mayores están revestidos por dos capas de epitelio cúbico o cilíndrico con pocas células mioepiteliales. El tejido conjuntivo intralobular es laxo y contiene menos fibras - de colágeno que el estroma interlobular, más pobre en células, en

cambio contiene mayor cantidad de fibras elásticas y vasos sanguíneos y carece prácticamente de células adiposas (82).

En el tejido normal mamario existen diferentes tipos de células. La población celular encontrada en el material de punción es más variada y por lo general más abundante, que la observada en la secreción mamilar (82) (83).

.- Células epiteliales de los conductos galactóforos.

Estas células tienen un tamaño comprendido entre 10 y 15 micras y se caracterizan por poseer un núcleo con cromatina densa y de forma regular, generalmente redonda u oval, el cual está rodeado por un delgado ribete citoplasmático. Estas aparecen en grupos con una disposición en forma de panal. En grupos menores pueden reconocerse a menudo estructuras lobulares o tubulares. En casos aislados carecen generalmente de ribete citoplasmático. Con tinción de Papanicolau se ven con frecuencia los nucleolos (82) (83).

.- Núcleos celulares bipolares.

Estos núcleos aparecen solamente en el material de punción, como núcleos desnudos y tienen una forma ovalada típica. Los núcleos aparecen aislados y su tamaño es de 6 a 8 micras, por lo que son generalmente menores que los de los epitelios ductales. MUNRAD y SRYDER (91), distingue dos formas de presentación de los núcleos: oscuros y claros. El lugar de origen de estos núcleos no está aclarado todavía con seguridad, se supone que proceden del mioepitelio, de la capa epitelial externa (83) (84).

.- Metaplasia epiteliales apocrinas.

Se trata de agrupaciones epiteliales semejantes a las glándulas sudoríparas, que aparecen como proliferaciones papilares. Los núcleos, generalmente redondos y claros, se sitúan en el centro de la célula.

En el citoplasma se encuentran a menudo numerosas inclusiones granulares teñidas de rojo, cuya procedencia no se ha explicado todavía. Aunque la forma de los núcleos es casi constantemente redonda, pueden variar considerablemente en cuanto al tamaño. Aparece con frecuencia en mujeres gestantes y más raramente en mujeres normales - (83) (84).

.- Célula espumosa.

Deriva su nombre de su citoplasma, de aspecto espumoso. La causa de este aspecto típico son las numerosas pequeñas vacuolas del citoplasma. Estas células son variables en cuanto al tamaño, alcanzan las 50 micras de diámetro. Los núcleos redondos, con membrana nuclear clara aparecen generalmente excéntricos en el citoplasma. En algunas ocasiones se da la polinuclearidad. Son frecuentes - así mismo, los fenómenos de picnosis o cariorrexis. El origen de la célula espumosa, no está aclarado, si es epitelial o histiocitario, existen indicios de ambas posibilidades (83) (84).

.- Célula adiposa.

Está generalmente agrupada y sus límites celulares pueden reconocerse con claridad, al igual que el núcleo, oscuro y pequeño, situado al borde. El interior celular aparece vacío ópticamente (83).

.- Fibrocitos.

Son células elementales del tejido conjuntivo laxo que rodea las estructuras glandulares y ductales. Aparecen agrupados en forma de grandes porciones de estroma, cuyos bordes son fácilmente identificables. Los núcleos situados en el centro, son redondos ovalados o fusiformes. Estos elementos celulares se ven raramente en los materiales de punción (83) (84).

.- Células gigantes.

Todas tienen en común la polinuclearidad, que las diferencian claramente de todas las demás células. Hay un evidente aumento de estas células durante el embarazo y la fase inicial del puerperio (75) (84).

.- Otras células.

Eritrocitos, linfocitos, leucocitos e histiocitos; con mucha frecuencia en el material se encuentran secreciones, partículas necrosadas y ocasionalmente moco (84).

#### 1.3.2.4. La célula tumoral.

Las células neoplásicas encontradas en la secreción mamilar y en el material obtenido por punción - aspiración, se les puede aplicar idénticos criterios de identificación morfológicos (84).

Una sustancia fibrino - hemática sembrada de ditritus celulares o un fondo calostrual anormalmente rico en células epiteliales y hematíes, suelen acompañar a las células neoplásticas, en caso de carcinoma identificado en la secreción mamilar. Esta sustancia de fondo es debido a los productos de necrosis celular de la propia tumoración y/o el estancamiento en el árbol galactofórico y su recorrido hasta exteriorizarse por el pezón (1) (84).

No hay ningún criterio citológico de malignidad que pueda identificar por sí sólo con seguridad una célula tumoral. La seguridad se consigue con varios criterios de malignidad (83).

Las células malignas pueden aparecer formando placas densas irregulares que le confieren gran valor para el diagnóstico. La ordenación celular dentro de dichas placas es anárquica e irregular, no hay polaridad predecible de ningún tipo, hecho que diferenciará estas placas de las que se encuentran en los fibroadenomas.

Estas están compuestas por una gran densidad celular. Es natural - que así suceda, porque los núcleos son inmaduros, grandes y los citoplasmas indiferenciados, escasos, lo que produce sensación de aplotamiento y densidad celular. Cuando las células aparecen "desprendidas" de estas placas, tienden a perder su citoplasma (1).

El diagnóstico citológico de alteraciones malignas de - la glándula mamaria se basa, sin embargo, casi exclusivamente en la valoración de las alteraciones nucleares. Los criterios más frecuentemente utilizados para la identificación de células tumorales son el aumento y el polimorfismo, que además son suficientes, generalmente para identificar una célula tumoral (82). Estos datos pueden confirmarse en los estudios realizados por CASTELAIN y CASTELAIN (92), WENBB (93) y KOSS (94).

Los núcleos de las células tumorales son por lo general mayores que los núcleos de epitelios ductales normales. Pueden al - canzar diámetros nucleares de 12 a 40 micras. La comparación del tamaño es siempre posible gracias a los eritrocitos, cuya presencia es constante y tiene un tamaño aproximado de 7'5 micras (83) (84).

La demostración de polimorfismo se aplica a dos conceptos: una parte expresa la variabilidad de la forma del núcleo, y por otra, designa las magnitudes variables de los núcleos, llamadatambién anisocariosis. Ambos conceptos coinciden en la mayoría de - los núcleos celulares tumorales en el carcinoma de mama, aunque también se encuentra cierto grado de polimorfismo en algunos fibroadenomas y mastopatías proliferantes (83) (94).

Si se utilizan aumentos pequeños, la imagen del núcleo tumoral aparece sorprendentemente como monomorfa en el 15% aproximadamente de los materiales de punción. Sin embargo, al observar los núcleos con un mayor número de aumento, se observan claramente irregularidades de la membrana nuclear, como condensaciones, depresiones, estrangulaciones y bordes lobulados (83).

Por el aumento nuclear y la anisonucleosis, la relación núcleo/citoplasma de la célula tumoral está claramente aumentada a favor del núcleo. La cromatina es densa, tosca mal repartida y con tendencia a acumularse hacia la membrana nuclear (1) (3) (94).

En los núcleos de las células tumorales, los nucleolos pueden aparecer por tanto multiplicados como aumentados. Sin embargo, la posibilidad de que se vean claramente en el núcleo no es típica de la existencia de núcleos celulares tumorales, ya que pueden observarse en epitelios proliferantes. Solamente los nucleolos de tamaño desacostumbrado apoyan la existencia de un núcleo celular tumoral (1) (3).

Cuando se aplica la tinción de May-Grunwald-Giemsa a los núcleos, los nucleolos aparecen débilmente azulados, con la tinción de Papanicolau aparecen más oscuros y destacan claramente de la cromatina (83) (94).

En algunas ocasiones se han encontrado algunas formas atípicas de células tumorales: células de hasta ocho núcleos pequeños, como indicio de procesos de división celular transtornados; aparición de núcleos gigantes tumorales, el tamaño de estos núcleos rebasan con mucho el de los núcleos de las células tumorales normales. Una forma de núcleo especialmente llamativa es la que los núcleos aparecen aplastados en forma de arco al borde del citoplasma, son las células en forma de anillo de sello (1) (83) (84).

Las mitosis atípicas se ven o se reconocen como tales en raras ocasiones. Por el contrario, en los diversos estadios de la división del núcleo se encuentran figuras mitóticas no llamativas (83).

Características del citoplasma. Las células neoplásicas pueden mostrar amplias variaciones citoplasmáticas, desde núcleos desnudos a células con amplio citoplasma. En general, los citoplasmas tienden a ser escasos, con tendencia a la coloración hacia la cianofilia, aunque no es infrecuente comprobar el fenómeno de policromasia (1) (84).

### 1.3.3. Diagnóstico Radiológico

#### 1.3.3.1. Fundamentos técnicos de la toma de imágenes

La calidad de las radiografías de la mama ha de medirse por su valor diagnóstico en los casos precoces y dudosos (75).

Las especiales dificultades técnicas que plantea el examen radiográfico de la mama se deben fundamentalmente a:

##### A) Características del órgano.

La mama presenta considerables diferencias individuales por lo que respecta a su forma, su tamaño y estructura histológica. Su configuración cónica hace que las diferencias de grosor entre la base y la periferia sean notables (75).

Los diferentes tejidos de la mama, como el conjuntivo, los cuerpos glandulares, la grasa y la piel, presentan muy pocas diferencias de densidad a los rayos X. El resto de las estructuras, por ejemplo, las arterias, venas y conductos galactóforos, ofrecen una mínima absorción a los rayos X (75).

##### B) Exigencias de contraste y nitidez de imagen.

Las condiciones de la toma, deben ser tales que, las mínimas diferencias de densidad radiológicas de los diversos tejidos se reproduzcan con el máximo contraste posible (75).

Mediante la apropiada selección de los parámetros que condicionan la nitidez de la imagen, se ha de conseguir la máxima nitidez en las estructuras finas de importancia diagnóstica en las enfermedades de la mama (75).

##### C) Condiciones de posición y de proyección.

La posición de la mama y la dirección del haz de rayos-  
deben elegirse de tal modo que se consiga una representación del ó  
gano lo más completa y aislada posible, es decir, de superposicio -  
nes siempre y cuando lo permitan las relaciones anatómicas (75).

Para solucionar las dificultades técnicas de la toma de  
imágenes antes mencionadas, deben conjugarse ópticamente los facto-  
res que condicionan el contraste y la nitidez de imagen. Esencial -  
mente hay que tener en cuenta: la composición espectral de la radiación  
delante y detrás del objeto; las condiciones geométricas de la  
radiación y las propiedades de la película utilizada para captar la  
imagen. Además las diversas condiciones accesorias en el aspecto -  
técnico, por ejemplo: rendimiento de los tubos, sensibilidad de la  
película, etc. (75).

De las soluciones técnicas ensayadas, examinaremos deta-  
lladamente la técnica con radiación blanda y la xeromamografía, en-  
tre otras, siendo la primera la que más se ha impuesto en la prácti-  
ca, por ser la que mejor satisface el compromiso entre las muchas y  
en partes contradictorias condiciones para una buena técnica mamó -  
gráfica y el valor diagnóstico (75).

#### 1.3.3.2. Mamografía

##### A) Técnica de la mamografía.

##### .- Calidad de la radiación.

La relación entre el coeficiente de absorción de masa -  
de los diferentes tejidos corporales y la tensión en el tubo de ra-  
yos X se observa que en la zona de los 20 - 40 Kv. es donde hay que  
esperar mayores diferencias de absorción, es decir, el deseado gran  
contraste entre la grasa y los tejidos blandos de densidad equiva -  
lente al agua. Esta condición general de la calidad de la radiación,  
es decir, del espectro de la radiación primaria más adecuado para-

la mamografía, hay que concretarla teniendo en cuenta el material - del anodo y del filtro del tubo. Por otra parte, no hay que olvidar que el objeto da origen a una radiación difusa que disminuye el contraste (75).

Dada la cantidad de factores que entran en juego, la solución experimental al problema, el espectro óptimo se consiguió - cuando se logró medir cuantitativamente, con buena resolución ener- gética, el espectro diagnóstico de la radiación. Estas investigacio- nes fueron realizadas por MIKA y REISS (95).

#### .- Espectro energético de los rayos X.

La radiación procedente de un tubo de rayos X consta de un espectro de frenado continuo, claramente delimitado por la ener- gía de los cuantos de radiación proporcionada por el máximo voltaje a que funciona el tubo, al que se superpone el espectro lineal ca- racterístico de la radiación del material del ánodo. En los tubos - con ánodo de wolframio, la radiación propia no juega ningún papel - en las zonas de tensión entre 20 y 40 Kv., que son los favorables - para esta técnica mamográfica (75).

#### .- Contraste de imagen.

Las alteraciones de los diversos espectros primarios a través de la mama y sus efectos sobre el contraste de imagen son di fíciles de apreciar, debido a las grandes diferencias individuales- de este órgano por lo que respecta a la forma, el tamaño y la es - tructura histológica (75).

Para mejorar el contraste de imagen en la mamografía se recomienda una disminución adicional del filtrado, propio de los tu bos con ánodo rotatorio de wolframado, (sustitución de la fina pa - red de cristal, con una dureza equivalente a 0'5 mm. de Al. por una ventana de berilio mas filtro adicional de 0'03 mm. de molibdeno) - (75).

Con el tubo de molibdeno, la disminución del contraste al aumentar la tensión es menor que en el tubo de wolframio (75).

La ventaja de un tubo con ánodo rotatorio de molibdeno, ventana de berilio y filtro de molibdeno de unos 0'03 mm. de grosor, radica en que hace posible una elevación de la tensión para evitar largos periodos de exposición, sin empeorar el contraste de la imagen, hasta el punto de hacerla inservible para el diagnóstico (75).

.- Radiación dispersa.

La compresión de la mama reducirá la radiación dispersa, sin embargo, este efecto, conocido a partir de las radiografías del abdomen, no se presenta en las radiografías globales de la mama, pues en este caso, con la compresión no se coloca parte del objeto a radiografiar fuera del alcance de los rayos, sino que lo único que se hace es equilibrar las diferencias de grosor (75).

La compresión de la mama cumple tres objetivos:

- a) disminución de la radiación necesaria como consecuencia del menor grosor máximo del objeto y de la menor distancia foco-placa.
- b) Uniformización de las grandes diferencias de grosor.
- c) Reposo de la mama durante el tiempo de radiación, relativamente largo.

.- Nitidez de imagen.

Los factores decisivos para la nitidez son la capacidad de resolución del sistema reproductor de imágenes y las condiciones geométricas de la radiación. La reproducción de determinadas particularidades estructurales, ya sean finos septos de partes blandas - de 0'1 mm. ó microcalcificaciones de 0'2 mm., no es posible utili -

zando las láminas reforzadas corrientes, así como una satisfactoria nitidez de imagen con una película radiográfica normal, sino únicamente con una película radiográfica especial de grano fino, y, debe tener además una alta sensibilidad, gradación de gran pendiente y - gran amplitud de ennegrecimiento. Estas condiciones se conjugan - acertadamente en las placas especiales para mamografía. Tienen alto contenido en plata (75).

.- Exigencias técnicas mínimas de una instalación para mamografías.

Para la técnica con radiación blanda debe disponerse de los siguientes medios (75):

Un generador de rayos X que proporcione tensiones de 25 a 40 Kv. Los generadores corrientemente utilizados en radiodiagnósticos no pueden emplearse sin más, ya que su tensión suele quedar baja, limitandose la mayoría de las veces a 35 Kv. (75).

Un emisor de rayos X con el mínimo filtraje total posible. Debe tener una dureza constante entre 0'5 y 0'8 mm. de Al. Como material para el ánodo, el molibdeno resulta más apropiado que el wolframio (75).

Conos especiales que aseguren las condiciones correctas de proyección, que posibiliten una compresión de la mama, y que no supongan una limitación al haz de rayos útiles dirigidos a la representación de áreas pequeñas con gran contraste (75).

Un portaplacas que al mismo tiempo actúe como superficie de apoyo de la mama y, a ser posible vaya combinado con una cámara de medición de un dispositivo de exposición automática. El portaplacas puede estar fijado al emisor de rayos X, incluyendo al cono (centrado forzoso), o estar separado de él (libre colocación de los tubos de rayos X) (75).

## B) Técnica radiológica de la mamografía.

### Posiciones y proyecciones.

La colocación correcta es de gran importancia. De ello depende la representación completa de la mama y, en particular, la inclusión de porciones de la pared torácica (75).

En favor de la técnica con compresión está la exposición uniforme, la mejor calidad de imagen y la mejor posibilidad de diferenciar los efectos de sumación de los hallazgos auténticos (75).

La toma cráneo - caudal se hace siempre con la paciente sentada o de pie (75).

Las tomas laterales sólo deben hacerse con una trayectoria de los rayos mediolateral. Indiscutiblemente la mejor posición es la de decúbito, ya que de esta forma la mama se apoya uniformemente sobre la película y puede representarse por completo, incluyendo la pared torácica (75).

Las mamas muy desarrolladas deben radiografiarse en varias placas que capten imágenes complementarias (75).

En casos de hallazgos dudosos, se practican radiografías dirigidas con conos pequeños (de 5 a 6 cm. de diámetro), que ofrecen una importante información complementaria.

### .- Proyección cráneo - caudal.

Paciente sentada en posición erecta. Coloca la mama sobre el portaplaca, la plataforma de exploración debe colocarse a tal altura que empuje hacia arriba la mama. El pliegue mamario debe colocarse exactamente en el canto de la plataforma de exploración. El cono se coloca fijamente sobre el lado superior de la mama y se desplaza hacia abajo el tejido mamario, comprimiendo todo lo posible (75).

- .- Proyección lateral en sedestación o erecta.  
(Hemilateral).

La paciente inclina hacia adelante la mitad superior del cuerpo. La parte lateral de las costillas se coloca firmemente junto al borde de la placa. Se tira algo de la mama hacia adelante y con el cono se separa el tejido mamario de las costillas, haciendo en esta posición toda la compresión que sea necesaria. En esta posición, no es posible incluir la pared torácica cercana a la mama - (75).

- .- Proyección en decúbito lateral (hemilateral).

La paciente acostada lateralmente. El brazo del lado que se radiografía se coloca lo más alto posible por encima de la cabeza. La película se coloca por debajo de la mama, desplazándola lo más arriba posible de la axila. Luego se toma el brazo y se desplaza hacia abajo, de modo que forme con el cuerpo un ángulo recto - (75).

- .- Parte lateral de la mama, el llamado "tercer plano".

Se coloca la parte lateral de la mama hasta la axila, sobre la placa. El hombro del lado que se radiografía se coloca lo más descendido posible, se deja el brazo colgando. El cono se coloca de modo que comprima la cabeza del húmero y las costillas (75).

- .- Parte medial de la mama.

La paciente presiona todo lo posible con el esternón sobre la placa. Ambas partes mediales de las mamas se separan mutuamente sobre la placa tirando de ellas hacia adelante (75).

.- Proyección axilar.

La paciente se coloca en decúbito supino. El brazo forma ángulo recto con el cuerpo, mientras que el antebrazo se desplaza hacia la cabeza. La placa se coloca bajo la axila de tal forma que se incluyan el brazo y las costillas (75).

### C) Anatomía radiológica.

La mamografía representa la mama femenina en su totalidad anatómica y en un gran número de sus detalles estructurales (75).

.- Parénquima glandular.

El parénquima glandular absorbe los rayos X mucho más que el tejido adiposo. Como consecuencia, los lobulillos glandulares rodeados de tejido graso se representan como sombras en forma de manchas irregulares, en parte confluyentes. Los acinis como unidad parenquimatosa únicamente visible al microscopio, no pueden delimitarse en la imagen radiográfica. Con la galactografía puede representarse por separado un lóbulo con sus lobulillos (75).

.- Conductos galactóforos.

Los pequeños conductos galactóforos periféricos no son visibles en las radiografías simples, pero pueden ser representados hasta sus más finas ramificaciones mediante la inyección de contraste en la mama involutiva de la mujer anciana en forma de franjas radiales que, desde la cara posterior de la mamila, irradian hacia el cuerpo de la mama, de una anchura de 2 - 3 mm. (75).

Sin embargo, existen diferentes opiniones al respecto: BACLESSE y WILLEMIN (96), escriben que en general, no son visibles;

EGAN (97), dice que se representan juntamente con el tejido conjuntivo; WOLFE (98) (100), dice que no se pueden ver si su diámetro es inferior a un milímetro.

.- Mamila.

En la mamografía de perfil se puede ver si tiene una - apropiada exposición lo suficientemente clara. En estas condiciones se ve el contorno y la estructura rugosa de la mamila, siempre que sobresalga del nivel de la areola. El grosor de la areola es de 2 - 4 mm., siendo por tanto, un poco mayor que el de la piel corriente- (75).

.- Piel.

Cuando la exposición es apropiada, en la radiografía, la epidermis, se ve como una sombra en forma de cenefa de 0'5 a 2 mm. de anchura. En la parte inferior de la mama (en la mamografía - lateral), y en la parte medial y lateral en la zona de transición - con el pliegue axilar (en la radiografía cráneo - caudal), la piel normal de la mama puede tener de 2 a 4 mm. de espesor (75).

.- Tejido conjuntivo.

En las mamas gruesas, ricas en parénquimas o con alteraciones mastopáticas, sólo rara vez puede reconocerse mamográficamente el tejido conjuntivo en el seno de la glándula, mientras que en el tejido adiposo subcutáneo, se ve como septos capilares, que tiran del cuerpo glandular hacia la piel. En este lugar pueden diferenciarse sobre todo los ligamentos de Cooper con su forma arqueada, con una base amplia en el cuerpo glandular. En las mamas involutivas predominan las estructuras conjuntivas (75).

.- Tejido adiposo.

La grasa subcutánea está dispuesta como zona clara entre la piel y el parénquima glandular, mientras que la grasa retro-mamaria separa el cuerpo glandular de las partes blandas de la pared del tórax y la grasa intramamaria atraviesa la glándula en mayor o menor cantidad (75).

.- Arterias.

En la mujer joven resulta difícil reconocerlas en la mamografía. En casos de curso sinuoso y, sobre todo, en casos de calcificación arteriosclerótica de las grandes arterias; las arterias pueden reconocerse radiográficamente. Las calcificaciones de las paredes de los vasos se ven típicamente como bandas paralelas continuas o interrumpidas. Estas calcificaciones no se presentan únicamente en edades avanzadas (75).

.- Venas.

Se representan como bandas sombreadas de 2 a 4 mm. de amplitud que siguen un curso arqueado amplio en el tejido graso subcutáneo, pero sólo son visibles en las mamas con abundante tejido graso. En el cuadrante superoexterno, el calibre de las venas suele ser más grueso que en el resto de la mama (75).

.- Vías linfáticas.

En la radiografía simple no son visibles las vías linfáticas (75).

D) Características de la lesión tumoral.

.- Densidad.

La mayoría de los tumores malignos son de densidad heterogénea y mayor que la del tejido glandular donde se asientan, y -

más opacos en sus zonas centrales, parece ser que, por la acumulación celular, la hipertrofia fibrosa y la presencia de hemoglobina que acompaña a la congestión y a la hemorragia intersticial (4) (1).

Cuando se presenta un aumento de densidad de una zona o de un nódulo en relación con los elementos de la misma mama, o también de la contralateral, debemos considerarlo siempre como dato de sospecha y buscar otros signos. A veces, esta densidad localizada puede ser la única causa de asimetría mamaria, que es un dato de gran valor (1).

Sin embargo, no es un signo constante; en muchas ocasiones, el nódulo es de la misma densidad que el tejido conjuntivo, y a veces incluso es de menor densidad (1).

Según EGAN (99), el carcinoma aparece con mayor densidad en el centro. Como las células invasivas se extienden periféricamente, la porción central de la lesión siempre contiene acúmulos de células malignas más solidamente compactas. Por otra parte, se superponen algunos cordones de células que se extienden en la masa central hacia afuera; la densidad decrece progresivamente hacia la periferia.

Por ello, es un signo radiológico cuya presencia afirma, pero cuya ausencia no niega (1).

.- Tamaño.

No hay relación entre el tamaño radiológico y el grado de malignidad; un pequeño nódulo escirroso puede haber desarrollado grandes metástasis ganglionares, mientras que tumores grandes, de 50 - 70 mm. pueden no presentarlas (1).

No hay limitación de tamaño. Los tumores infiltrantes de larga duración pueden ocupar toda la mama, especialmente en mujeres de mucha edad (1).

Se concede gran importancia diagnóstica a la disociación clínico-radiológica del tamaño tumoral: cuando el nódulo es mayor - por palpación que en la radiografía, sus probabilidades de ser malignos son mayores (posiblemente escirro), porque clínicamente se valora el nódulo y el cortejo fibroedematoso vecino, y, en la placa se prescinde de estos y se mide el nódulo propiamente dicho. Por el contrario los benignos son mayores en la radiografía, por la ausencia de alteraciones peritumorales y por la ampliación geométrica de terminada por la proximidad del foco radiógeno (1).

Los nódulos grandes solitarios resultan siempre sospechosos, especialmente cuando son de aparición reciente o bien cuando la paciente informa que se lo nota crecer aunque no se acompañen de signos radiológicos de malignidad (1).

En las mujeres añosas y de elevada edad sustentamos el criterio de que todos los nódulos mamarios y masas de características radiológicas benignas han de ser consideradas y tratadas como malignas (1).

.- Forma.

Cuando el nódulo primitivo es identificable puede presentarse en varias formas y aspectos. Varía con el grado de invasión del tejido circundante y de la proliferación reactiva celular del estroma a esa invasión. De estos condicionamientos se derivan dos contornos: el tipo infiltrativo y el tipo circunscrito, la transición de uno a otro no es infrecuente. Los dos contornos pueden existir en áreas contiguas. En verdad no existe una morfología patognomónica de las lesiones malignas: nódulos esféricos y motilobulados; opacidades angulosas, triangulares, estrelladas de diagnóstico más fácil; sombras estriadas, alargadas en pinceladas; tractos densos unilaterales; aspecto nuboso más o menos extenso (99) (4) (1).

Casi siempre la verdadera forma radiográfica tumoral se ve enmascarada por la densidad fibrosa reactiva y el edema peritumoral, cuyo aspecto característico es de mayor ayuda que el nódulo tumoral solitario en sí mismo (99) (1).

.- Bordes.

Aunque existen tipos anatomopatológicos que presentan bordes bastantes lisos y definidos por escasa hipertrofia del tejido conjuntivo, siempre deben buscarse irregularidades y zonas de difuminación periférica, así como finas prolongaciones o tabiques hacia el pezón o la piel desestructuraciones de los elementos yuxtatorales, que los diferencian de los nódulos benignos (7). Para resaltar estas irregularidades de silueta deben prodigarse las radiografías aumentando la compresión, la técnica radiográfica o variando ligeramente la incidencia del rayo central (1).

Puede decirse, sin embargo, que lo más habitual son los límites tumorales malignos estriados espiculados, con prolongaciones radiadas que alcanzan piel, areola o planos profundos, fijándolo a estructuras vecinas y retrayendolas (99) (4) (1).

.- Microcalcificaciones.

Tienen una gran trascendencia diagnóstica. Exigen radiografías algo duras y dedicación por parte del radiólogo, que debe buscarlos con lupa, repetir proyecciones y ser cauteloso en su interpretación (4) (1).

Las calcificaciones de mama son muy frecuentes, aproximadamente en un 35% de las pacientes. La mayoría de las calcificaciones revisten preocupación, ya que muchos de los patrones de calcificación de la mama evidencian claramente un proceso específico -benigno o maligno intimamente relacionado con los síntomas histopatológicos (99) (1) (98) (100).

El 50'9% de los carcinomas para WOLFE (98), presentan - calcificaciones y lo que es más importante todavía, el 75% de los - carcinomas ocultos tienen calcificaciones, facilitando sin lugar a dudas, en una gran parte de casos significativos, la detección del cáncer antes oculto.

En la mayoría de los casos son un signo diagnóstico de certeza, tanto si van acompañados de otros signos de malignidad como si presentan solitarias, sin nódulos ni aumento de la densidad - de la zona donde se encuentran (99) (1).

Existen ciertos problemas en el diagnóstico diferencial de calcificaciones de mama. Aunque la mayoría son característica de enfermedad benigna o maligna, se dan muchos casos en que no es posible asignar un papel específico a una serie concreta de calcifica - ciones (1) (98).

Para facilitar los hechos y orientar sobre como llegar a un diagnóstico diferencial razonable en el caso de calcificacio - nes, tenemos:

Cantidad. En un carcinoma normal se encuentran por lo - general del orden de 10 a 15 pequeñas calcificaciones. A menudo son innumerables. La dificultad surge cuando uno se topa con un carcinoma con tan sólo de 2 a 4 calcificaciones. Resulta difícil dar un - diagnóstico certero de carcinoma cuando no existe ningún otro síntoma maligno y hay solamente dos o tres calcificaciones presentes. Sin embargo, hay que considerar todo pequeño núcleo como único sín-toma radiográfico posible de carcinoma (99) (1).

Tamaño. Las calcificaciones malignas son normalmente pequeñas, de un diámetro de unos 0'1 mm.; a menudo se presentan incluso más pequeñas y rara vez son de 2 a 3 mm. (4) (1) (98).

En las calcificaciones relacionadas con carcinomas, hay que tener en cuenta el tamaño pequeño, así como su diversidad de tamaño. Las calcificaciones normales benignas tienden a ser más regulares sin mayores oscilaciones en su tamaño (98).

Contorno. La forma más característica es la de un contorno irregular en forma de vara de escaso diámetro a veces curvilínea y que a veces se ramifica. Este tipo de calcificación está relacionada siempre con un carcinoma. Es raro encontrarlas perfectamente redondeadas y suaves; este tipo de forma y contorno es más propio de calcificaciones benignas en cuyo caso cubrirán una zona pequeña y su cantidad será reducida (98).

Ubicación. Las calcificaciones asociadas con carcinomas normalmente se encuentran localizadas dentro de una masa en el 84% de los casos. El 75% de los carcinomas de mama con calcificaciones tumorales se caracterizan por estar las calcificaciones ubicadas primordialmente dentro de la masa y casi siempre dentro de ésta. El 16% de carcinomas con patrones cálcicos no tienen masa de tejido blando (98) (100).

Muchos casos se manifiestan por focos de calcificaciones múltiples y otros con 15 ó 20 focos cubriendo hasta dos terceras partes de la mama (100).

Para clasificar las calcificaciones carcinomatosas, tal como aparecen en las mamografías pueden emplearse seis apartados (99).

a) Arenosa. Estas calcificaciones son agudas, ligeramente alargadas y con apariencia de incontables granos de arena espolvoreados entorno a una zona limitada de la mamografía. Los acúmulos en su totalidad, son parecidos en tamaño y forma, en este tipo puede presentarse una variante, su ulterior alargamiento, en que la longitud puede multiplicar varias veces su diámetro.

b) Heterogénea. Este patrón puede ser como un rompecabezas. Ni siquiera dos acúmulos tienen la misma forma.

c) Grande y lisa. Las partículas más densas tienen forma de gota, homogéneamente compacta, redondeadas, pero de diferentes tamaños.

d) Ondulada, en forma de lazo. En el carcinoma se encuentran imbricadas tenues veladuras de calcificaciones poco definidas. Este tipo de calcificación también se ha identificado en los ganglios axilares con carcinoma metastásico de mama.

e) Vaga y redondeada. Ni una calcificación aparece densa o netamente definida contra la densidad de fondo. Estas calcificaciones parecidas en tamaño y forma a las de tipo grosero y lisa, difieren de éstas en su falta de densidad.

f) Apelotonamiento ductal con células carcinomatosas. Estas densidades no son cálcicas, pero pueden confundirse con la calcificación de una carcinoma.

Resumiendo, tienen forma, tamaño y densidad diferentes; son finas, cristalinas, picudas, de densidad no homogénea, y parecen granos de arena dispuestos irregularmente sobre una superficie plana; en general son múltiples, habitualmente incontables. Es frecuente verlas agrupadas sobre una imagen nodular o escirrosa, centrales o periféricas, y algunas veces alrededor de la imagen patológica, especialmente en cordones que se dirigen al pezón. También es posible encontrarlas en extensas áreas. En casos avanzados se observan en las metástasis ganglionares (99) (1).

#### E) Características del entorno tumoral.

##### .- Aspectos generales.

Las modificaciones peritumorales son muy a menudo la base del diagnóstico de malignidad. A diferencia de los tumores expan

sivos benignos, que desplazan las estructuras fibroglandulares, los malignos las infiltran, retraen y distorcionan (1).

Se forman también cordones fibrosos que, desde el núcleo, se separan en todas direcciones, en forma de estrellada, y a veces, finos tractos (1).

El edema es un factor casi siempre presente que contribuye a densificar el entorno y a desdibujar las estructuras (1).

Estas manifestaciones y las microcalcificaciones (si se observan), son trascendentes para el diagnóstico de aquellos casos en los que el nódulo o núcleo tumoral no se ve (mamas densas), o no existe (1).

Hay un signo denominado halo irregular, atmósfera clara, que se trata de un "rodete claro peritumoral" secundario a la retracción o desplazamiento de los elementos estructurales peritumorales, y puede encontrarse en gran parte de los tumores malignos. Es completamente diferente del halo graso de seguridad de los nódulos benignos, que es lineal y delimitado, preciso y definido (1).

#### .- Dilataciones ductales.

Cuando en una mama lipoidea se descubre la dilatación segmentaria de un conducto galactóforo, que se presenta en las dos proyecciones como un cilindro tortuoso de densidad agua, puede sospecharse una obstrucción tumoral de su luz con retención de secreciones, o que se encuentra ocupado y distendido por tejido tumoral (1).

#### .- Cambios estructurales.

Tanto los carcinomas nodulares como los escirrosos pueden no ser visibles, y unos finos tractos, unas tenues barbas atra-

vesadas o perpendiculares a las ramas fibroglandulares, unos tabiques subcutáneos divergentes de grueso parénquima, unos tractos de disposición atípica ocupando espacio retromamario, o un haz fascicular de elementos convergentes, han de ser considerados seriamente como muy sospecho de lesión maligna (1).

Todos estos cambios contribuyen a establecer una asimetría entre las dos mamas, dato de gran valor diagnóstico, tanto como el hallazgo de un nódulo clínicamente sospechoso (1).

.- Edema.

Contribuye a densificar el entorno, desdibujar las estructuras y además hace asimétricas las dos mamas. De forma que origina un aumento de densidad global de toda la mama, borrosidad estructural con tractos engrosados y aspecto general abigarrado (1).

Se caracteriza por acumulación hídrica y, por tanto, por aumento de la densidad de la zona comparada con la mama contralateral, disminuyendo la definición de elementos basales y apareciendo una malla fasciculada en forma de red, muy evidenciable en la grasa subcutánea (1).

El espesamiento de la piel sugiere una relación entre el aumento de la vascularidad mamaria y, posiblemente, alguna interferencia del drenaje a través de las venas ingurgitadas. La presencia de este engrosamiento de la piel en la mamografía confirma la formación del edema, y en ocasiones se constata antes en la radiografía que clínicamente (99) (1).

Esta afectación cutánea está exenta del efecto de piel de naranja y la piel continua siendo elástica y blanda (99).

F) Características de las alteraciones a distancia.

Algunas prolongaciones fibrosas se dirigen en forma de rígidos y gruesos cordones hacia el pezón, apareciendo éste, engrosado, retraído o invaginado. Otras ramificaciones atraviesan el tejido subcutáneo hacia las capas dérmicas proximales y la areola, - que también pueden encontrarse retraídas y engrosadas en mayor o menor extensión. En ocasiones es el único dato de malignidad y puede ser más precoz que la manifestación clínica (99) (1).

El engrosamiento de la piel puede ser total y muy importante, a modo de coraza, cuando el edema es generalizado, o puede ser localizado, mostrando una zona rectilínea.

.- Ganglios linfáticos.

Es posible la demostración radiográfica de ganglios axilares normales y anormales. Tal demostración es de gran valor diagnóstico, toda vez que los normales se ven raramente.

Si aparece en la mamografía una masa compatible con un carcinoma de mama y se demuestran ganglios axilares, la lesión probablemente será maligna y los ganglios contendrán metástasis. Si no existe masa intramamaria y los ganglios tienen un diámetro inferior a un centímetro, probablemente no significarán metástasis regionales. Sin embargo, si presentan un diámetro mayor del aludido, existen posibilidades de que sean patológicos (99).

.- Alteraciones vasculares.

El engrosamiento vascular localizado es de gran valor cuando acompaña a una zona discutible; si la vena de mayor calibre y tortuosa se relaciona claramente con aquella alteración en las dos proyecciones, puede inclinar la sospecha hacia el diagnóstico de malignidad (1).

.- Asimetrías.

La pérdida de la simetría entre las dos mamas en las dos proyecciones es un dato en el que hay que profundizar siempre, tanto si las diferencias son de tipo estructural como de densidad, como de cantidad aparente de parénquima (1).

#### 1.3.3.3. Xeromamografía.

Procedimiento electrofotográfico para registrar la imagen radiológica. Para ello se utiliza una delgada lámina de selenio amorfo que por medio de vapor se aplica encima de una placa de aluminio como portador principal de la lámina. La capa de selenio se "sensibiliza" mediante carga en la obscuridad de unos 600 a 800 voltios. Debido a la elevada resistencia específica del selenio, la carga permanece constante en la superficie de la lámina, siempre que se mantenga la obscuridad. Si la capa de selenio cargada, se coloca en una caja de paredes opacas a la luz y se somete a la radiación con rayos X, se convierte en conductora de electricidad y se descarga hacia la lámina metálica portadora, de forma proporcional a la dosis de radiación recibida en cada punto concreto. Las cargas que restan constituyen la "imagen de carga electrostática latente", que corresponde a la imagen de dosis de radiación. La "imagen de cargas" se hace visible espolvoreando un polvo (llamado matizador) de partículas coloreadas, muy finas, eléctricamente cargadas. El proceso de revelado en seco sólo dura 10 segundos. Para documentación permanente, la imagen puede ser reproducida electrostáticamente sobre papel. Por la acción del calor, las finas partículas del polvo matizador se funden en su superficie (1).

La imagen xerorradiográfica se diferencia en algunos aspectos de una radiografía normal sobre película. Hay que resaltar sobre todo la gran amplitud de objeto representado, lo que permite considerar a la xerorradiografía como particularmente apropiada por el estudio de la mama (1).

Los autores que han utilizado a gran escala este procedimiento, aplicado a la mamografía, ya sean O'MARA, RUZICKA, OSBORNE y CONNELL (101), WOLFE (100), y WOLFE, DOOLEY y HERKINS (102), - hacen resaltar como ventajas de la xerografía:

- Representación de una gran amplitud de objeto.
- Representación nítida, incluso de diferencias pequeñas de la estructura glandular.
- Poca sobrecarga de radiación, ya que, sin pérdida de contraste, puede trabajarse con mayores tensiones.
- Obtención simple y rápida de la imagen, sin cámara obscura.

Mediante la visión a contra luz, el médico que explora puede valorizar mejor la imagen xerox que sobre película, sin embargo, para valorizar dicha imagen hay que utilizar una lupa (68).

En el sistema xerox, el exceso o defecto de exposición influyen sobre la imagen, con el riesgo de un diagnóstico erróneo. Para el sistema xerox se requiere, por tanto, una estandarización de la calidad de la imagen mediante una exposición automática (68).

En el xerograma es más difícil que en la imagen en película, reconocer las densificaciones de los planos de los tejidos a causa de la nivelación del contraste. En la imagen de las microcalcificaciones, la capacidad de resolución del sistema xerox no llega a reproducir los detalles de las películas. En la imagen xerox las manchas de microcalcificaciones aparecen más grandes por los conglomerados de colorante, por tanto, más visibles para el médico que explora, sin embargo, a causa de este defecto desaparece la verdadera configuración de las microcalcificaciones (68).

#### 1.3.3.4. Galactografía.

Es la representación positiva de los conductos galactóforos mediante medios de contraste (68).

.- Indicación.

Representa un complemento de máxima importancia para la momografía. Está indicada en todas las pacientes con secreción mamaria patológica. En estos casos, casi siempre es posible encontrar los orificios de los conductos galactóforos, porque la apertura de los orificios es bastante amplia para poderlos sondar (3) (68).

.- Técnica.

La galactografía puede realizarse estando la paciente sentada o en decúbito dorsal (68).

Después de limpiar y de desinfectar la zona, se introduce una cánula de las utilizadas para sondaje lacrimal montada en una jeringa. La cánula no debe introducirse demasiado profunda (alrededor de un centímetro). Se realiza la inyección del medio de contraste. En ningún momento el contraste debe contener aire o espuma, ya que puede llevar al diagnóstico erróneo (68).

La cantidad de medio de contraste que se necesita viene a ser de 0'2 - 0'5 - 1 - 2 cc., según la amplitud y las ramificaciones en el territorio de los conductos galactóforos que se exploran. Si se nota una sensación de quemazón, es un síntoma de que ha habido extravasación o que se ha introducido una cantidad excesiva de líquido de contraste (68).

Inmediatamente después de la inyección de contraste se realizan las radiografías en dos planos. En cambio de posición de la paciente debe hacerse muy cuidadosamente, para evitar que se derrame medio de contraste. Esto se consigue apretándose el pezón la paciente (68).

No es necesario la profilaxis antibiótica. En caso de complicaciones inflamatorias, si debe hacerse un tratamiento con antibiótico (68).

.- Importancia diagnóstica.

En los papilomas y las papilomatosis se ven acúmulos de medio de contraste redondeados y prolongados dentro de los conductos galactóforos. El borde liso de estos acúmulos de medio de contraste es signo de benignidad. Los contornos de los carcinomas papilomatosos se representan difusamente, sin embargo, este dato no es patognomónico. Con la galactografía no es posible hacer una diferenciación segura entre un papiloma benigno y uno que ha sufrido degeneración maligna. La misión de la galactografía es demostrar la existencia de la alteración, sin diferenciar entre su benignidad o malignidad. Además, resulta indispensable para la localización de la zona de los conductos galactóforos (68).

Los carcinomas causan obstrucción, estenosis y un curso irregular de los conductos galactóforos pertenecientes a la zona en que asientan y a sus alrededores (68).

Es indudable que la gran mayoría de los carcinomas papilares de los conductos galactóforos de crecimiento intraductal no se pueden reconocer con la mamografía normal, en tanto no den lugar a microcalcificaciones. En estos casos, relativamente raros, sólo con la galactografía puede verse precozmente el acúmulo intraductal del medio de contraste (68).

1.3.3.5. Arteriografía.

La arteriografía de la mama permite la representación de la vascularización arterial de la mama, la diferenciación entre tumores benignos y maligno y la demostración de nódulos linfoidespatológicos hipervascularizados (68).

.- Indicación.

Hasta el presente, la arteriografía de la mama como procedimiento diagnóstico-diferencial de las enfermedades de la mama no ha logrado imponerse como exploración de rutina. La razón de ello es que supone una intervención diagnóstica mayor, y de ello no se deducen importantes consecuencias para las indicaciones terapéuticas. Ciertamente puede diferenciar carcinomas, sin embargo, este procedimiento diagnóstico no permite renunciar a la confirmación histológica (3) (68).

.- Técnica.

Según FELDMAN (103), se hace arteriografía a contracorriente de la arteria braquial del lado correspondiente. Se punciona la arteria y se inyectan 35 cc. de medio de contraste hidrosoluble al 60%. Se realizan tomas seriadas con la siguiente frecuencia: Tres tomas en los primeros tres segundos, luego 1'5 tomas por segundo. Duración total de la filmación: 10 segundos.

ANACKER, GAUL y BERNETT (104), propusieron la técnica de la arteriografía por cateter, utilizando la arteria axilar. Esta técnica se abandonó debido a las dificultades técnicas y al elevado riesgo de complicaciones. Estos mismos autores prefieren actualmente la vía transfemoral (68).

.- Valor diagnóstico.

ANACKER y cols (104), describen los siguientes síntomas angiográficos (de acuerdo con FELDMAN (103)).

En la fase arterial:

Vasos patológicos. (Curso ensortijado; disposición de los vasos "en escoba"; disposición de los vasos "en es-

trella"; disposición enmarañada de los vasos; hipervascularización; asas vasculares).

Perfiles arteriales.

Arterias alargadas.

Estenosis u obstrucción de las arterias.

En la fase capilar:

Aspecto tumoral o de metástasis.

Shunt arteriovenoso, venas precoces.

Circulación acelerada.

Circulación enlentecida.

Lagunas de medio de contraste.

En la fase venosa:

Aumento y dilatación de las venas.

Estenosis venosa.

#### 1.3.3.6. Linfografía.

.- Indicación.

La representación de las vías linfáticas de la mama y de los ganglios linfáticos inmediatos es interesante para comprobar la dirección del drenaje linfático de un carcinoma mamario, así como el reconocimiento de metástasis linfáticas (68).

.- Linfografía directa.

Técnica. Unos minutos después de inyectar 0'2 cc. de mezcla de azul de "Patent" al 1% y un anestésico al 1% por vía intradérmica en la mamila, aparecen teñidos de azul los vasos linfáticos del cuadrante correspondiente. Después de la incisión sobre un vaso linfático bien visible se punciona el vaso con cánula de linfo

grafía, que se fija con una ligadura. A continuación se inyectan 2 cc. de piliodol ultrafluido. La inyección deber durar unos 30 minutos (68).

Las radiografías deben realizarse en las correspondientes proyecciones oblicuas para obtener la representación libre del territorio de drenaje linfático y de los ganglios linfáticos respectivos, más una proyección axilar adicional (68).

Después de 24 horas se practican radiografías de los ganglios linfáticos en la fase de depósitos (68).

Resultados. Cuando existe un bloqueo linfático como consecuencia de una destrucción metastásica de un ganglio, la vía linfática deja de representarse. El medio de contraste fluye por colaterales o penetra en los tejidos. Las metástasis linfáticas se reconocen por defectos de replación en los bordes de los ganglios. La interrupción del medio de contraste y la falta de llenado de una vía linfática hablan en favor de un bloqueo metastásico en el ganglio linfático correspondiente (68).

.- Linfografía indirecta.

KVASNICKA, DVORAK y STARA (105), han descrito una técnica para linfografía indirecta con medio de contraste hidrosoluble para su práctica rutinaria.

Técnica. Inyección intradérmica de 1 a 2 cc. de medio de contraste hidrosoluble al 35% en el pezón, con anestesia local. Se representa el plexo linfático subareolar con las vías linfáticas que lo drenan. Después de 15 minutos del llenado, el contraste apenas es perceptible, y a los 30 minutos ha desaparecido (68).

Resultados. La dirección de la corriente linfática de termina la representación de los vasos linfáticos eferentes.

Todavía se ha de estimar el valor de este método para el reconocimiento de metástasis linfáticas en un carcinoma de mama (68).

#### 1.3.3.7. Ecografía.

El empleo de la ecografía en la detección y el diagnóstico de la patología mamaria maligna se ha revelado en los últimos años como notablemente eficaz (1).

Las razones objetivas de este hecho pueden resumirse así (1):

- a) No existe un procedimiento exploratorio absoluto inócuo y fiable que pueda ser utilizado masivamente.
- b) La ecografía es absolutamente inofensiva, puede repetirse cuantas veces haga falta.
- c) Su exactitud diagnóstica (alrededor del 80%) no es muy inferior a la del resto de los procedimientos utilizados actualmente.

Quiere ello decir que, dadas las ventajas enumeradas, puede competir con ellos o complementarlos.

Debemos a la escuela de KOBAYASHI, TAKATANI, HATTORI, KIMURA, WATANAVE y ABE (105) y a la escuela de GROS, DALE y GAIRARD (107), la sistematización de la semiología ecográfica del cáncer de mama, con el establecimiento de unos criterios de malignidad y unos patrones ecográficos, así como a la estandarización de la exploración mediante el método de la sensibilidad gradual de la ecotomografía mamaria, consistente en la utilización sucesiva de diversas intensidades de emisión ultrasónica.

.- Signos ecográficos de la malignidad.

El carcinoma mamario, desde el punto de vista ecográfico, se presenta como una neoformación de tipo sólido, de forma redondeada o lagunar, con unos límites difusos y un contenido de densidad heterogénea, provisto de una ecoestructura claramente diferente de la propia de los tejidos vecinos (1).

Existen unos signos ecográficos de alarma que en unos casos permiten sospechar y en otros afirman la posibilidad de malignidad (1).

Signos pretumorales o superficiales. Se refieren a las modificaciones patológicas ecográficas observadas en los planos mamarios situados entre el cabezal ecográfico y el tumor (1).

A. Engrosamiento del tejido adiposo en las cercanías de la tumoración, bien en forma de un halo que la rodea o como una escotadura o muesca que se introduce en el parénquima glandular mamario (1). Para GROS y cols (107), resulta sospechosa toda muesca de esta naturaleza observada en una paciente de más de 50 años.

Estos engrosamientos o muescas suelen tener unos límites bien definidos y contrastados (1).

B. Reducción localizada de la capa celular adiposa subcutánea por el crecimiento tumoral hacia la superficie de la mama (1).

Ambos signos pueden observarse combinados (1).

Signos tumorales. Son los signos más específicos de malignidad, ha que se refieren a la propia tumoración (1).

Los límites tumorales suelen ser difusos y desdibujados en un número importante de carcinomas (1).

Los contornos del tejido carcinomatoso son, por lo general, irregulares, adoptando formas muy diversas. Así, se han descrito contornos, festoneados, plicíclicos, angulosos (bifurcados), etc. (1).

Atenuación o ausencia del borde inferior de la tumoración. Este es uno de los signos que mayor importancia tiene para poder definir la malignidad. La razón de esta falta de visualización se debe a la alta atenuación que sufren los ultrasonidos al pretender atravesar unos tejidos de alta impedancia acústica, como son los carcinomatosos. El haz ultrasónico pierde energía y es absorbido casi totalmente a nivel tumoral (1).

Corona reflectante y difusa alrededor de la tumoración. Este signo, descrito por GROS y cols (107), casi siempre es parcial, y puede explicarse por la notable reflexión que sufren los ultrasonidos al chocar contra los tejidos carcinomatosos.

Densidad tumoral heterogénea. Junto a zonas ecoestructurales extraordinariamente densas, existen otras de debilimpedancia o, simplemente eonegativas. Estas últimas son debidas a zonas de necrosis y destrucción hística tumoral (1).

Signos postumorales o profundos. Hacen referencias a las imágenes obtenidas entre el borde inferior del tumor y la pared costal. Constituyen un conjunto de signos muy importantes para establecer el diagnóstico diferencial entre las tumoraciones benignas y las malignas que tienen un origen común: la alta atenuación y absorción de los ultrasonidos por parte de los tejidos cancerosos, que no logran franquear la zona tumoral (1). Su sistematización se debe en gran parte, a la escuela de KOBAYASKI y cols (106).

.- Valor diagnóstico de la ecografía en la patología ma  
maria.

Aún cuando la exactitud diagnóstica varía considerablemente, puede decirse que el valor de la información ecográfica va - ría de acuerdo con el tamaño del tumor (1). Según GROS y cols (107), con el sólo concurso de la ecotomografía, se diagnostican aproximada - mente el 38% de los T<sub>0</sub>; el 70% de los T<sub>1</sub>; el 86% de los T<sub>2</sub> y el 90% de los T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>. En conjunto, la mayoría de los autores están de - acuerdo en admitir que a partir del T<sub>2</sub>, el porcentaje de detección - correcto supera el 80%. El porcentaje de falsos positivos es infe - rior al 1% y el de falsos negativos se mueve entre el 10% y el 20% (1).

Con una exploración sistematizada, utilizando, además - de la clínica y la ecografía, la radiografía y la termografía, los falsos negativos prácticamente desaparecerán (1).

#### 1.3.3.8. Termografía.

La termografía tiene un fundamento diagnóstico totalmen - te diferente. Tan sólo pueden detectarse en el termograma los tumo - res que alteran el mapa térmico normal de la mama. Debido a ello, - es una exploración preferentemente funcional, que proporciona datos distintos a los de la senografía en el conocimiento del tumor, que fundamentalmente son de tipo morfológico (volumen, forma, situa - ción, etc.) (1).

La etiología de esta termogénesis excesiva por parte - del tumor no está totalmente aclarada. Un fenómeno que contribuye a ello, es la hipervascularización asociada al tumor. Otra causa del aumento térmico es la existencia de una termogénesis tumoral pro - pia (68) (1).

Pero tan solo la aparición de una zona hipertérmica en el termograma es un signo de presencia tumoral. Con gran frecuencia se observa una hipervascularización de morfología anárquica, con sinuosidades, ectasias, cruces, convergencias y anillos vasculares, intensa hipertermia de los vasos, etc. (68) (1).

La presencia de gran cantidad de tejido adiposo, edema-peritumoral o cutáneo grave, etc., impedirán la emisión de radiación infrarroja y el termograma será isoterma (1).

Se han descrito desde hace años una serie de signos termográficos de sospecha (68) (1):

- a) Zona hipertérmica localizada en relación con la región simétrica contralateral. Puede ser puntiforme, difusa o de origen vascular.
- b) Diferencia de temperatura entre la zona hipertérmica y la simétrica contralateral superior a  $2^{\circ}$  C.
- c) Gradiente entre la zona hipertérmica y la referencia de temperatura esternal superior a  $1'5^{\circ}$  C.
- d) Correspondencia topográfica entre la zona hipertérmica y la anomalía clínica, radiológica o topográfica.
- e) Hipertermia global de una mama respecto a la otra, superior a  $1'5^{\circ}$  C.
- f) Hipertermia global de una mama con relación a la referencia prexifoidea.
- g) Topografía térmica vascular de tipo C.
- h) Topografía térmica vascular asimétrica.

En los resultados en la termografía, predomina el criterio de la limitada utilidad y un porcentaje considerable de falsos-positivos y negativos (1).

El porcentaje medio de falsos negativos es de 14% en todo tipo de tumores y edades. Esta cifra es comparable a la de la mamografía. Al hacer la correlación con el volumen tumoral se observa que, en los cánceres de pequeño tamaño, el porcentaje de falsos negativos ascienden al 30%. La cifra de falsos positivos oscila alrededor de 10%, lo que hace el método aceptable (1).

#### 1.3.3.9. Diafanoscopia.

La mama puede ser atravesada por un intenso foco luminoso, con lo cual se hacen fácilmente visibles el cuerpo glandular y otros complejos no homogéneos a causa de la intensa dispersión luminosa, apareciendo en la luz que la atraviesa como sombras ligeramente borrosas. Con una experiencia adecuada es posible lograr diagnósticos diferenciales (68). GROS, QUENNEVILLE y GAUTHERIE (108), atribuyeron a este método una especial importancia al lado de la mamografía.

##### .- Visión tumoral.

La mayor parte de los tumores malignos de la mama se presentan al examen diafanoscópico como una opacidad bastante homogénea, de intensidad variable, que aumenta paralelamente al diámetro de la tumoración. Los límites de la imagen son difuminados, mal limitados o claramente espiculados (1).

##### .- Visión vascular.

Otro dato semiológico importante en la diafanoscopia del cáncer de mama es la existencia de una vascularización asociada

al tumor, similar a las imágenes termográficas. La hipervascularización con signos morfológicos de anarquía será un signo indirecto de la malignidad de la opacidad diafanoscópica (1).

.- Otros signos diafanoscópicos.

Existen también una serie de signos de presentación menos frecuente; desaparición de la transparencia de la grasa retromamaria en los tumores próximos o fijos al plano musculoaponeurótico; disminución de la transparencia cutánea en las zonas infiltradas de la piel (1).

.- Utilidad de la diafanoscopia en el diagnóstico del cáncer de mama.

Es una técnica que no ha tenido la difusión proporcionada a su utilidad y simpleza, pues alrededor del 85% de los carcinomas presentan imágenes claramente sospechosas con el estudio diafanoscópico (1).

Una serie de indicaciones concretas de utilidad de dicho examen sería (1):

- a) Diagnóstico de tumores impalpables, en especial en los casos en que no se practica la senografía.
- b) Diagnóstico diferencial entre nódulo maligno y placas fibroquísticas.
- c) Diagnóstico diferencial entre nódulo maligno y zonas de necrosis grasa, que pueden proporcionar imágenes dudosas y sospechosas con el estudio radiológico.

- d) Completa y disminuye el porcentaje de falsos positivos de la termografía.

#### 1.3.4. Diagnóstico Anatomopatológico.

A mediados del siglo pasado, el perfeccionamiento de las técnicas histológicas permitió, por una parte, un cotejo de las características tumorales macroscópicas con las microscópicas, y por otra, descubrir la amplia diversidad de formas citológicas e histológicas (1).

Desde entonces, se ha intentado precisar qué características estructurales eran las más idóneas para delimitar tipos tumorales con una sintomatología y un curso clínico peculiar, de forma que, conocida la estructura del tumor, pudiera deducirse su pronóstico y el tratamiento más idóneo (1).

Los tumores malignos de mama según VOLKER (109), son neoformaciones procedentes con preferencia del epitelio de los conductos galactóforos o de los lobulillos glandulares (carcinoma). Por el contrario, la degeneración maligna del tejido conjuntivo de la glándula mamaria, es muy poco frecuente (sarcoma). En la glándula mamaria se pueden manifestar enfermedades de sistemas diversos (leucosis, linfosarcome, linfogranulomatosis, sarcomas de células reticulares, etc.). Es posible la metástasis en la mama de procesos malignos de otros órganos (hiper nefroma, carcinoma de tiroides, melanoma, etc.).

.- Relación célula - estroma.

Todo tumor consta de un armazón fundamental conjuntivo (estroma) y de células. La parte correspondiente a estos dos componentes varía de un tumor a otro y determina sus características morfológicas (109).

En los tumores pobres en células, predomina la parte - del estroma. Estas neoformaciones crecen en forma de estrella y se delimitan radialmente de sus contornos. Con frecuencia se observan calcificaciones (109).

En los tumores ricos en células, se encuentran en segundo término. Se desarrollan en forma tuberosa y se separan del parénquima circundante de manera lisa o policíclica. Rara vez se observan en ellos calcificaciones o incluso faltan en absoluto (109).

El tumor rico en células crece más rápidamente que el - pobre en las misma (109). De los diversos estudios, GALLAGER y MARTIN (110) y CASTAÑO - ALMENDRAL (111), sacaron en conclusión, que - todos los carcinomas de mama, aproximadamente el 0'7% tiene un contorno completamente liso, un 15% en parte liso y en parte estrellado, un 84% estrellado por entero y la imagen radiológica corresponde a los detalles anatómicos.

Los carcinomas ricos en células tienden a la destrucción hemorrágica, a lo que se debe la formación espontánea de hematomas en la mama, que en ocasiones es el primer síntoma de la existencia de un proceso maligno. A causa del elevado metabolismo que - poseen los tumores ricos en células, suelen estar dichos carcinomas más intensamente vascularizados que el parénquima normal de la mama- (109).

En los tumores ricos en células de crecimiento tuberoso, no se observa signo alguno o son muy escasos, al menos, de retracción del parénquima circundante. Frente a ello los carcinomas - de crecimiento reticular muestran, de acuerdo con su contenido en fibras elásticas, una retracción de distinta intensidad de sus partes adyacentes. Síntomas de esto constituyen los cordones tumorales que ejercen tracción sobre la piel, espesandola, deprimiendola o retrayendo el pezón (109).

Se desconoce el estímulo que determina el contenido en estroma de un tumor. Según ALBERTINI (112), el estroma no proviene del parénquima tumoral, sino de los tejidos corporales afectados. Está integrado por tejido conjuntivo con vasos. Hasta el momento se desconoce el estímulo que determina las reacciones del tejido local. Mientras LUNDMARK (113) ve en la neoformación de tejido conjuntivo una reacción de defensa del organismo frente a las células tumorales, DOUGLAS y SHIVAS (114), defienden la opinión según la cual, la reacción fibroplástica sería una propiedad biológica del propio tumor y no una reacción del organismo frente a la tumoración.

.- Contenido de tejido elástico y conjuntivo.

En tanto que el tejido conjuntivo normal del parénquima glandular, contiene relativamente pocas fibras elásticas, el carcinoma de crecimiento estrellado muestra tejido elástico en cantidad sorprendente (111). En la superficie de sección del cáncer, se aprecia el tejido elástico en forma de máculas y estriás en disposición reticulada (109).

Lo contrario ocurre con el contenido de un tumor en tejido conjuntivo. El pronóstico de los tumores es tanto más desfavorable cuanto mayor proporción de tejido conjuntivo existe en ellos. En los carcinomas indiferenciados la porción de tejido conjuntivo sería especialmente grande (109).

.- Calcificaciones tumorales.

Al lado del estroma y los epitelios, desempeñan las calcificaciones un papel importante en el diagnóstico del cáncer. Los carcinomas en estrella, ricos en estroma, se calcifican más intensamente que los pobres en el mismo. La mayor parte de las veces, en el centro de los tumores se encuentran partículas cálcicas grose

ras y aterronadas. En el carcinoma de los conductos galactóforos, - aparecen en el ducto por la necrosis del epitelio. Sin embargo, se encuentran más en la periferia de los tumores con la localización - casi siempre intersticial, calcificaciones más finas, a veces pulve rizadas (109).

La génesis de la calcificación tumoral no está total - mente aclarada. Según OZZELLO (115), los conductos galactóforos y los lobulillos glandulares están acompañados por un estroma no vascularizado. Este juntamente con la membrana basal, los espacios intercelulares y la membrana plasmática de las células epiteliales y del mioepitelio, forma una unidad morfológica, se le designa "unión epitelio - estroma", que es rica en mucopolisacáridos ácidos. Cualquier trastorno en la función de control de la "unión epitelio-estroma" acarrearía una alteración de aquellos mucopolisacáridos, - lo que podría conducir a la calcificación. Se desconoce el tipo de este trastorno de la función de control.

#### .- Infiltración de células.

La infiltración del tumor por linfocitos y plasmocitos, tiene una desigual significación pronóstica. Estas células ocupan - el tumor de forma difusa (109).

#### .- Distribución por edades.

Dentro del grupo de los veinte años de edad, la mitad - de todos los tumores de mama, son fibroadenomas o adenofibromato - sis, fibrosis mamarias, adenomas y mastopatías (109).

En el grupo de cuarenta a cuarenta y nueve años de edad se diagnostica un carcinoma en cada tres investigaciones histológicas (109).

En el grupo de sesenta a setenta y nueve años de edad, predomina con mucho el carcinoma sobre los procesos benignos, diagnosticándose en el 80% de las exploraciones (109).

#### 1.4. CLASIFICACION DEL CANCER DE MAMA

Si bien se acepta la necesidad de una clasificación - anatómica, mundialmente aceptable, ésta no se ha logrado, a pesar de los esfuerzos realizados por organismos de prestigio (U.I.C.C.; O.M.S.; A.F.I.P.), pues las clasificaciones patrocinadas por ellos son controvertidas en muchos aspectos (1).

Según MATILLA y GALERA (84), ninguna clasificación es perfecta, ni es probable que lo sean las que se programen en un futuro. Lo que sí es claro es que cualquier clasificación debería - ser razonablemente simple, fácil de entender y reproducible en manos de las diferentes personas que la apliquen.

Es paradójico que, precisamente en la glándula mamaria, una de las localizaciones más frecuentes de neoplasia, sea donde surgen profundas diferencias al intentar tal clasificación; parecería lógico que la alta incidencia de neoplasias en la mama permitiera su mejor estudio y, por tanto, un buen conocimiento de su biología. No ocurre así, probablemente debido a la existencia de formas estructurales mixtas en un porcentaje elevado de casos (1).

#### Clasificación Anatomo - Clínica.

Basada en las clasificaciones de MATILLA y GALERA (84), FISHER (130), ROSAY (131), O.M.S. (132) y VAN BOCAERT y MALDAGUE (135).

I. Carcinoma lobulillar

- A) In situ
- B) Infiltrante

II. Carcinoma ductal

A) Intraductal (in situ)

- Sólido
- Comedocarcinoma
- Cribiforme
- Papilar

B) Infiltrante

- 1. Sin otras especificaciones: Patrón de crecimiento sólido, cribiforme, comedocarcinoma, etc. (\*)

Tipo específico:

- 2. Medular
- 3. Coloide
- 4. Tubular
- 5. Papilar
- 6. Con características clínicas especiales:
  - Carcinoma de Paget
  - Carcinoma inflamatorio
- 7. Adenoide quístico
- 8. Adenoescamoso
- 9. Epidermoide
- 10. Apocrino

11. Células en anillo de sello
  12. Histiocitoide
  13. Rico en lípidos
  14. Carcinoide
  15. Ca. células gigantes
  16. Juveniles
  17. Metaplásico
- III. Mixtos, conectivos, epiteliales
- Carcinosarcoma
  - Cistosarcoma Phylloides
- IV. Varios
- Tumores de tejidos blandos
  - Tumores de la piel
  - Tumores de tejidos hematopoyéticos
- V. No clasificados
- VI. Tumores metastásicos

(\*) Los Comedocarcinomas, cribiformes, etc., son patrones de tipo-intraductal, pero existe una terminología por la cual la extensión y el tipo y el tipo del componente intraductal pueden dar nombre al tumor infiltrante (135).

### 1.5. FACTORES PRONOSTICOS

El pronóstico del cáncer de mama guarda relación con características propias del tumor, del ganglio y de la metástasis. El estudio de la extensión mediante el TNM nos sitúa de lleno en una orientación pronóstica. Tanto es así que existe una estrecha relación entre estadio y supervivencia (116) (117). Existen no obstante, otros factores que deben ser contemplados. Tabla.

Esos otros factores asociados al pronóstico del tumor y del ganglio son: el grado de delimitación del tumor, la presencia de invasión vascular y la multicentricidad de las lesiones primarias. La presencia de histiocitosis sinusal se reconoce que posee una mayor probabilidad de no afectación ganglionar.

Las características histológicas del tumor primario se relacionan con el porcentaje de afectación ganglionar regional, y por consiguiente con la supervivencia a los 5 y 10 años (118) (119). En nuestro medio, entre el 80% y el 90% de los cánceres mamaros corresponden a carcinomas ductales infiltrantes.

Otros factores pronósticos serían el grado de diferenciación celular y la infiltración tumoral por células redondas - linfocitos y células plasmáticas-. La indiferenciación celular, al igual que en la mayor parte de los tumores, implica un peor pronóstico, con rapidez de crecimiento y metastatización precoz. La infiltración del tumor y de los ganglios por células redondas - se interpreta como índice de la capacidad defensiva inmunitaria - del huésped que va asociada a un mejor pronóstico.

El estudio histológico de los ganglios regionales sigue siendo el principal elemento pronóstico para los tumores de mama. La supervivencia a los 5 años para iguales volúmenes del tumor primitivo desciende sensiblemente en relación al grado de afectación - ganglionar, y que la diferencia registrada se halla en función del número de ganglios afectados.

La afectación de uno o tres ganglios axilares desciende la supervivencia a los cinco años de un 78% a un 62%, mientras que para afectaciones superiores a cuatro ganglios, las cifras descienden a un 32% (120). Tabla.

La negatividad histológica de ganglios clínicamente evidentes se interpreta como índice de capacidad defensiva inmunológica y conlleva un buen pronóstico (120) (121).

Por otra parte el número de ganglios estudiados no altera de forma considerable el valor pronóstico de los ganglios positivos (122).

Otro factor pronóstico importante es la presencia de - receptores estrogénicos en tumor (RE), correlacionándose con un mejor pronóstico, una mayor supervivencia libre de enfermedad, un tiempo más largo de doblaje y evidencia de un índice más bajo de - síntesis de DNA (123).

WALT (124) indicó que una supervivencia más corta y una mayor proporción de metástasis viscerales se asocia a la ausencia - de receptores de estrógenos.

El intervalo de recurrencia se ha comprobado que es más corto para las pacientes con bajos niveles de receptores de estrógenos en la lesión (125).

La supervivencia sin recaídas (SSR) fue más alta en mujeres con tumores RE+ (78-82%) que en mujeres con tumores RE- (35 - 40%). En pacientes N- con tumores RE- la curva SSR a los 3 años es muy similar a la de las pacientes N+ (126) (127).

VALAGUSSA y cols (128), han realizado recientemente de forma consecutiva la SSR a los 5 años en 464 mujeres con tumores N- y tratadas sólo con mastectomía. Se observaron diferencias significativas para tumores RE+ y RE- en el total de las series estudiadas y en las mujeres premenopáusicas, mientras que en las postmenopáusicas sólo se observó cierta tendencia a favor de las pacientes con tumores RE+. Tabla. Resultados más recientes indican que la presencia de receptores de progesterona es también un factor pronóstico favorable (129).

En consecuencia, la determinación de RE es un factor de predicción de recurrencia, sobre todo en las pacientes con ganglios negativos. La ausencia de receptores de estrógenos en el tumor primario es un factor pronóstico indicador de recurrencia precoz y de peor supervivencia, con independencia de otros conocidos factores pronósticos, tales como la afectación ganglionar axilar, el tamaño del tumor o el estado menopáusico.

## 1.6. VARIEDADES ESPECIALES DEL CARCINOMA DE MAMA

### 1.6.1. Comedocarcinoma

El llamado comedocarcinoma es un carcinoma sólido exclusiva y predominantemente intraductal. Hay dos formas: no invasores con membrana basal intacta y carcinoma con crecimiento infiltrativo - (4).

Se considera intraductal solamente cuando por lo menos el 50% crece dentro del conducto. Constituyen aproximadamente el 3% de todos los carcinomas de la mama (4).

La edad promedio de las pacientes con carcinoma intraductal, tipo comedocarcinoma es de 49'6 años en comparación con la edad promedio de todos los carcinomas de la mama, que es aproximadamente de 50 años (4).

#### .- Anatomía Patológica.

En la mayoría de los casos según MILLIS y THYNNE (133) se presenta como una masa palpable. En una serie, 28% tenían un diámetro de 2 a 5 cm. WESTBROK y GALLAGER (134) demostraron que un poco más de la mitad de los carcinomas intraductales tienen una localización central, mientras que esto se dió sólo en el 16% de los cánceres infiltrantes.

En la observación macroscópica, según ACKERMAN y ROSAI (131), se consta que el tumor contiene conductos de paredes gruesas con parénquima mamario normal entre ellos.

Los conductos galactóforos se ven llenos de un contenido pastoso amarillento que en el corte, al comprimirlo, dejan salir pequeños tapones que semejan los comedones de la piel (75) (4) (83) (131). Debido a este fenómeno ha recibido su nombre el comedocarcinoma según la propuesta de BLOODGOOD (135). Estos tapones o material filiforme están constituidos por masas de células carcinomatosas. Los centros de estas masas suelen estar necrosados (75) (4) (131).

Si el tumor está contenido dentro de la luz de los conductos y las paredes de estos no están muy engrosadas, el tumor -

puede no ser reconocido en el examen macroscópico (131).

Según VON RUEDEN y WILSON (136), afirman que se conoce poco sobre la biología del carcinoma intraductal y que es imposible predecir cuales de las lesiones progresan. De todos los estudios retrospectivos revelan que más del 67% de los carcinomas intraductales no invasivo evolucionarán a carcinomas invasivos y el 17% con cambios intraductales en una mama, adquirirá un carcinoma-invasivo en la otra mama.

A la observación microscópica, las células tumorales semejan los del carcinoma usual de mama. Sin embargo, en este caso, las células están limitadas a los conductos y aparentemente no son invasores (131).

Las células tumorales individuales son relativamente grandes, hipercromáticas y con núcleos de tamaño y formas variables, con numerosas figuras mitóticas (4) (131).

Hay muy poco tejido de sostén, y son comunes las áreas de necrosis central en los conductos (76) (131).

Frecuentemente se depositan sales de calcio en estas áreas necróticas y pueden ser identificadas mediante la momografía (131). De las preparaciones con microcalcificaciones procedentes de comedocarcinomas con diagnóstico histológicamente confirmado, podemos sacar conclusiones sobre la composición química de tales microcalcificaciones. El análisis químico de las microcalcificaciones fue realizado por MAROS, PINTER y MOLNAR (137), y tienen la siguiente composición:

25'4%	.....	Ca <sup>++</sup>
2'6%	.....	Mg <sup>++</sup>
5'8%	.....	CO <sub>3</sub> <sup>--</sup>
13'8%	.....	C.

De los estudios espectrofométricos y de los anteriores valores se deduce según MAROS y cols (137), que los iones de calcio y de magnesio deben estar predominantemente unidos al ión fosfato. No se ha podido hacer una determinación cuantitativa del contenido en fosfato. Aceptando un equilibrio en la proporción aniones/cationes con el fosfato y que el carbono procede de uniones orgánicas en aminoácidos con peso molecular de 100, la composición sería con mucha probabilidad:

Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .....	55'0%
Ca CO <sub>3</sub> .....	9'7%
Mg <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .....	13'3%
Proteínas .....	22'0%

.- Radiología.

El comedocarcinoma se descubre radiológicamente, sobre todo, por las microcalcificaciones y más rara vez por una ectasia-canalicular unilateral en la radiografía simple, o en la galactografía con demostración de acúmulos intracaliculares (75).

Microcalcificaciones.

LEBORGNE (138), fue el primero que consideró las microcalcificaciones como signo patognomónico del carcinoma. Según su descripción, son "pequeñas, puntiformes o alargadas, semejantes a granos de sal dispersos, numerosos y estrechamente agrupadas en cúmulos". Están situadas, bien dentro o bien fuera de la sombra del tumor, pero también pueden presentarse sin sombra tumoral.

Según EGAN (99) (97), las calcificaciones típicas del carcinoma deben reunir tres condiciones:

- a) Deben ser relativamente pequeñas y no deben con -  
fluir entre sí.
- b) Tienen que estar situadas en una zona perfectamente  
definida.
- c) Deben tener densidades variables.

BECLESSE y VILLEMEN (96), toman las calcificaciones co  
mo típicas, si son muy pequeñas, si tienen diferentes tamaños y si  
son de forma oval, irregular como granos de arena o bastoncito.  
Pueden presentarse aisladas o en número de varios cientos, en gene  
ral agrupadas.

Actualmente, gracias a los perfeccionamientos físicos-  
de la técnica radiológica, se examina mejor las calcificaciones y  
sólo las microcalcificaciones de sombra densa, de apariencia cris-  
talina, finamente granuladas, angulada o de forma rara son típicas  
del carcinoma, siempre y cuando aparezcan en grupo o en un segmen-  
to dispuesto radialmente a partir de la mamila, o bien se encuen -  
tran dispersas por todo el parénquima (3) (75) (109).

Las típicas calcificaciones del carcinoma dan la impre  
sión de ser lascas de una piedra destrozada de un martillazo (75).

Hubo un caso en las experiencias de HOEFFKEN y cols -  
(75), en que las microcalcificaciones de un comedocarcinoma no in-  
vasor se vieron únicamente en la radiografía del bloque de parafi-  
na. En este caso, la biopsia fue hecha por un discreto endureci -  
miento a la palpación y por un aumento del dibujo reticular en la  
mamografía. Este caso supone una confirmación de que los depósitos  
cálcicos se presentan ya antes del comienzo del crecimiento infil-  
trante del carcinoma.

El desarrollo del carcinoma intracanalicular desde la  
forma precoz preinvasora hasta la forma infiltrativa suele durar -

varios años. Desde la presentación de las microcalcificaciones hasta la presentación de una manifiesta tendencia infiltrativa puede, a su vez, pasar también varios años. Durante este tiempo el grupo de microcalcificaciones permanece completamente inalterado por lo que respecta a su forma, tamaño y difusión (75).

.- Dilatación de las canaliculas.

WOLFE (139) (140), llamó la atención sobre la importancia diagnóstica de la dilatación intracanalicular circunscrita, - unilateral, comparable en la mamografía (sin galactografía). Según su experiencia, el número de dilataciones unilaterales es particularmente grande en los carcinomas de mama y los diagnósticos de este modo son predominantes de tipo intracanalicular.

El síntoma de una dilatación canalicular comparable en la mamografía por un aumento del tamaño y un perfil ondulado de un conducto galactóforo retromamilar, es un dato importante en favor de un proceso patológico intraductal, pero solo permite hacer un diagnóstico de sospecha (75).

.- Galactografía.

Los conductos galactóforos pueden encontrarse dilatados con acúmulos de secreción, obstáculos en la luz e irregularidades en las paredes. También en este caso hay que dejar el diagnóstico diferencial del proceso patológico intraductal para el examen histológico. Únicamente si coexisten con microcalcificaciones los hallazgos patológicos en la mamografía pueden valorarse como diagnóstico seguro de carcinoma (75).

.- Clínica.

Los síntomas clínicos del comedocarcinoma sólido intraductal dependen sobre todo del estadio en que se encuentre el carcinoma (75). De todos modos no tienen características clínicas específicas.

El promedio de duración de los síntomas en una serie - Haagensen de 193 pacientes era de 6'2 meses, lo cual es algo más - corto que el promedio de duración de 8'4 meses, que es la media para todos los tipos de carcinoma.

.- Pronóstico.

El pronóstico del carcinoma intraductal es más favorable que el de la mayoría de las otras formas de carcinoma. Esto es cierto siempre y cuando no existan procesos infiltrativos que hayan pasados inadvertidos radiológica o histológicamente (75). Según STAPLEY, DOCKERTY y HARRINGTON (141), entre 226 casos de comedocarcinomas se observó una supervivencia de cinco años en un - 90'8% de los casos, que no demostraron metástasis linfática, pero esta supervivencia descendía hasta un 36'2% cuando eran casos con metástasis demostradas. En el comedocarcinoma es raro un curso clínico fulminante.

#### 1.6.2. Carcinoma Medular.

Se trata de un tipo especial de carcinoma de mama que presenta características clínicas y anatomopatológicas específicas (4).

MOORE y FOOTE (142) y RICHARDSON (143), lo denominaron carcinoma medular y le confieren pronóstico favorable.

Es un tipo de carcinoma poco frecuente, o relativamente raro. En una serie de 3.000 carcinomas de mamas estudiados por HAAGENSEN (4) entre 1.915 y 1.950, sólo pertenecían a este tipo 146, es decir, aproximadamente el 2'5%. En esta serie, la paciente más joven tenía 22 años y la de mayor edad 79 años, con un promedio de 49 años, es decir, la edad de las enfermas es algo inferior a la de las pacientes con otros tipos de carcinomas de mama (75) (4).

.- Anatomía Patológica.

Estos tumores están frecuentemente bien delimitados y pueden confundirse clínicamente y en el examen macroscópico, con un fibroadema (75) (4) (131).

Macroscópicamente dan la impresión de tener cápsula debido a la zona de fibrosis que los encierran, pudiendo ser de gran tamaño. La superficie de sección del tumor es blanda. Si están bien irrigados, su color es blanco grisáceo. Estos carcinomas están sin embargo especialmente predispuestos a la necrosis. La porción central está frecuentemente necrosada, es hemorrágica y parcialmente licuada (75) (4) (84) (131).

En algunos de estos tumores la fibrosis ha reemplazado a las zonas degeneradas (4).

Las células carcinomatosas se encuentran sólidamente adheridas, sin matriz fibrosa intermedia, formando anchas bandas anastomóticas o masas celulares (4).

El carcinoma medular tiene características microscópicas que lo identifican perfectamente. Las células son grandes y pleomórficas, con núcleos grandes y claros, nucleolos prominentes, los márgenes citoplasmáticos poco definidos y numerosas figuras mitóticas (75) (4) (84) (131).

A veces se advierten células grandes alargadas de núcleo y citoplasma denso en los márgenes del crecimiento neoplásico, en otras ocasiones se advierten diferenciaciones microglandulares sin actividad secretoria (84), o bien en los estudios realizados por RIDOLFI, ROSEN, PORT, RINNE y MIKE (144), aparecen células de aspecto osteoclastico, hecho que se ha asociado a un embarazo concomitante y a un peor pronóstico.

Estos tumores tienen tendencia a desarrollar metaplasia (4). RIDOLFI y cols (144) en sus estudios antes mencionados sobre 192 pacientes, las cuales fueron tratadas entre 1.955 y 1.965 de carcinoma primario de mama, tipo medular o carcinoma ductal con características medulares, revisaron y reclasificaron estos carcinomas, usando estrictamente criterios anatomopatológicos. Ellos comprobaron que puede haber focos de metaplasia pavimentosa, de metaplasia fusocelular o células gigantes bizarras

Una parte importante de este cuadro es un infiltrado linfoide prominente, que puede representar una reacción de los tejidos del huésped a la neoplasia. Si es extremadamente prominente puede llevar a la conclusión en el examen microscópico con un linfoma maligno (84) (131).

El término de "carcinoma medular atípico" ha sido utilizado por RIDOLFI y cols (144) para los tumores que se apartan ligeramente de los criterios anatomopatológicos del carcinoma medular. En la serie de 192 pacientes, 79 fueron denominados como carcinoma medular atípico. Según ACKERMAN y cols (131), se usa con bastante frecuencia erróneamente el término carcinoma medular para carcinoma de mama muy celulares y comportamiento agresivo, por lo que aconseja el uso de este término sólo para los casos que cumplan con todos los criterios anatomopatológicos.

.- Radiología.

El carcinoma medular también aparece como un nódulo-redondeado u oval, lobulado, bien delimitado, lo cual corresponde al cuadro anatomopatológico macroscópico (75).

En la exploración radiológica es fácil confundirlo con fibroadenomas benignos y con quistes, CHARDOT, PARACHEZ y CHEVAL (145), indican que este es uno de los motivos por los cuales se establecen diagnósticos erróneos tomando como base la mamografía. A veces, la línea de sus bordes es lisa y redonda, poco sospechosa, pero si se observa con detenimiento, este contorno liso no existe en todas partes, sino que en algunos sitios el borde es poco nítido a consecuencia del desarrollo de un edema peritumoral. En otros casos, el aspecto de los bordes es lobulado, con muescas, arqueadas u onduladas.

En la vecindad del parénquima con la región retromamilar a veces se encuentran ramificaciones muy discretas en forma de cola de cometa, que corresponden a una reacción fibrosa circunscrita del tejido adyacente al crecimiento del tumor (75) (109).

En el borde del carcinoma medular, la extensión posterior del tumor puede ser de naturaleza escirrosa, en cuyo caso, en la radiografía también se encuentran tabiques en la superficie del tumor (75).

Rara vez se observan microcalcificaciones. A veces - después del tratamiento pueden desarrollarse calcificaciones de grueso nódulo sobre el terreno de modificaciones agresivas (109).

En los carcinomas medulares de mayor tamaño se encuentran los signos radiológicos secundarios usuales, tales como, infiltraciones subcutáneas del tejido adiposo, el engrosa -

miento de la piel en zonas circunscritas y las ectasias venosas-serpenteantes, en la vecindad del nódulo tumoral (75).

A veces el diagnóstico radiológico es problemático - porque el examen clínico no suministra datos suficientes para el diagnóstico diferencial, puesto que dicho examen a menudo enmascara un nódulo benigno (75).

Si en la radiografía el tamaño del tumor es más pequeño que en la palpación, esta diferencia constituye entonces, como en otros casos de carcinoma, una indicación importante de su etiología maligna. Para evitar errores graves por sus consecuencias; cuando en el examen radiológico se observa un nódulo único mamario claramente delimitado pero con un borde no completamente nítido, hay que pensar siempre según HOEFFKEN y cols (75), en un carcinoma medular. Es necesario aclarar enseguida la naturaleza de cualquier nódulo palpable, liso y redondo que se haya comprobado por radiografía, lo cual exige, o bien una punción o la excisión del nódulo.

#### .- Punción.

En el carcinoma medular a menudo se encuentra por punción un contenido hemorrágico. En la citología casi siempre se establece un hallazgo sospechoso de carcinoma, a veces también se diagnostica exactamente el carcinoma medular. En otros casos, el material obtenido por aspiración suele ser lechoso, blando o fragmentado. También en estos carcinomas medulares sóli dos raras veces falla el estudio citológico (75).

#### .- Clínica

Su presentación clínica es en extremo maligno, un gran tamaño inicial y en ocasiones afectación inflamatoria de la piel (120).

En la historia clínica, la duración de los síntomas del carcinoma medular por término medio es más corta que en los demás carcinomas de mama, para HAAGENSEN (4), el promedio sería aproximadamente 4'1 meses mientras que en otros carcinomas es de 8'4 meses.

Por palpación, se aprecia un nódulo relativamente blando, a menudo bien delimitado. Tomando como base la palpación, la impresión clínica en un primer momento es la de un nódulo mastopático benigno o de un quiste (75) (4).

Las adherencias de la piel al nódulo tumoral son raras. El promedio del tamaño clínico para HAAGENSEN (4), es de 4'2 cm. de diámetro, aunque a veces pueden tener un diámetro de 10 cm. aproximadamente. Por encima de este nódulo grande y con necrosis central, la piel está enrojecida. A veces este enrojecimiento conduce a algunos clínicos a calificarlo como carcinoma-inflamatorio (4).

El carcinoma medular alcanza su tamaño en un breve periodo de tiempo, estando justificado que se le incluya entre los de rápido crecimiento (4).

Lo más frecuente es que el carcinoma medular de mama sea bilateral, aproximadamente el 10% más que la observada en la mayor parte de los otros carcinomas mamarios, además, la bilateralidad es mucho más frecuente en los casos en los que existe historia familiar de cáncer (75) (4) (144).

La formación de metástasis en los ganglios linfáticos de la axila es por el contrario más rara que en los demás tipos de carcinomas de mama (75).

.- Pronóstico.

Según BLOON este tumor tiene una evolución notable - mente benigno, atribuyéndose este hecho a la presencia de una - capsulación periférica y a la infiltración por células inmunocompetentes (120).

El pronóstico de este tipo tumoral es mejor que para el carcinoma ductal invasor común. En la serie de RIDOLFI y cols (140), sobre 192 pacientes, la tasa de supervivencia a los 10 años - fue del 84% en oposición al 63%. El pronóstico fue particularmente bueno para los tumores que eran menores de 3 cm. y siguió - siendo mejor que para el carcinoma ductal aún en el caso de existir metástasis ganglionares.

### 1.6.3. Carcinoma Papilar.

El carcinoma papilar se caracteriza por la extensión exclusiva o preferente intraductal o lo que es muy raro, intracística; este merece ser descrito como un tipo separado, debido a que tiene manifestaciones clínicas y microscópicas distintas. El carcinoma papilar intraductal desarrolla formaciones de tejido adenoide de finas papilas. Es poco frecuente y su diferenciación microscópica con el papiloma benigno resulta muy difícil - (75) (4).

Su incidencia es del 1'5 al 2% de todos los carcinomas de mama. GATCHELL, DOCKERTY y CLAGETT (146), encontraron 48 carcinomas de este tipo en 9.000 casos de carcinomas. KRAUS y - NUEBECKER (147) han informado 21 casos. HAAGENSEN (4) encontró - 130 casos en Columbia Presbyterian Medical Center. FISHER y cols - (130) de 1.000 carcinomas revisados, lo encuentran puro en el 0'3% y combinado con otros tipos de carcinoma en el 3%.

La edad promedio de las pacientes con carcinoma papilar de mama es de 54 años. Esta es superior a la edad promedio de todas las pacientes con carcinoma de mama, que es de 50 años (4). También FISHER y cols (130) apuntan que en la edad postmenopáusica los carcinomas más frecuentes son el tubular, papilar y mucinoso.

#### .- Anatomía Patológica.

El carcinoma papilar puede originarse con carácter primario por degeneración maligna del epitelio de los conductos galactóforos. La degeneración secundaria de un papiloma del conducto galactóforo, es rara pero es de esperar cuando existen papilomas múltiples intraductales (papilomatosis) (75). Según HAAGENSEN (4), la frecuencia de la degeneración maligna en la papilomatosis oscila alrededor de 38% y considera la papilomatosis como una entidad precancerosa.

El carcinoma papilar puede presentarse como un nódulo bien delimitado o ramificarse dentro de los conductos hasta comprometer un segmento completo (131), han descrito varios aspectos morfológicos: forma papilar o en coliflor, proyectándose sobre grandes ductos, y con posterior infiltración del tejido mamario adyacente, originándose marcada reacción desmoplásica con eventuales metástasis, comportándose pues, como un carcinoma ductal infiltrante no específico. Así pues, la fase evolutiva, se puede presentar como configuración bien circunscrita, irregular o mixta.

Cuando la enfermedad crece en conductos dilatados, afectando a un sector de la mama, los conductos tachonan la superficie de corte del tejido mamario más claro, como nódulos de color pardo o rojizo (4).

Cuando la enfermedad crece en conductos dilatados, - afectando a un sector de la mama, los conductos tachonan la superficie de corte del tejido mamario más claro, como nódulos de color pardo o rojizo (4).

Otra característica patológica macroscópica que sugiere que la lesión es papilar es un carcinoma y no un papiloma-intracanalicular benigno es el compromiso de un amplio sector de la mama, extendiéndose hacia la periferia. En general, los papilomas benignos tienden a situarse en los conductos principales - bajo el borde de la areola, o no muy lejos de él y a tener una extensión limitada (4).

El elemento fundamental para clasificar estas lesiones papilares como carcinomas y no como papilomas benignos es, por supuesto, su estructura microscópica. Tanto el patrón de crecimiento como el carácter atípico de sus células desempeñan un papel para su distinción. El patrón de crecimiento es menos importante que la citología (4) (131).

Paradójicamente hay más uniformidad en el tamaño y la forma de las células en el carcinoma papilar que en las lesiones papilares benignas (120) (115).

Se ha afirmado que las lesiones papilares en las que las papilas no tienen centro de tejido conectivo, son carcinomas papilares. Pero muchos carcinomas papilares indudables, las papilas tienen centros bien desarrollados. En pocos casos los núcleos de sostén del carcinoma son muy gruesos (4) (84).

La longitud de los procesos papilares pesa en el diagnóstico únicamente si son muy cortas. Las papilas largas ramificadas, sin centro son una característica de muchos carcinomas papilares. En estos tumores se observan a menudo papilas algo más cortas. Pero las papilas muy cortas, son características de

una forma especial de carcinoma intracanalicular de tipo papilar. Sin embargo, es cierto que ésta disposición papilar baja, también se ve a menudo en el carcinoma papilar apocrino (4) (84).

Otra característica de la arquitectura del carcinoma papilar es la fusión de estos cortos procesos papilares. De esta manera se forma un patrón cribiforme que es un signo inconfundible de carcinoma (4).

En muchos carcinomas papilares existen áreas en que las células proliferantes forman masas sólidas, a veces se pueden observar el proceso metaplásico mediante el cual ésta forma sólida de carcinoma evoluciona a partir de un carcinoma papilar (4).

En el carcinoma papilar se observa a menudo el llamado patrón cribiforme. Parece ser el resultado de la fusión de los procesos papilares. El patrón cribiforme es una indicación absoluta de carcinoma, aún cuando se le ve únicamente en una porción diminuta de la lesión mamaria (4) (84).

AZZOPARDI (149) enfatizó la importancia de la pérdida de la polaridad nuclear, la ausencia de una doble capa celular y la presencia de un cuadro cribiforme de crecimiento sin un estroma interpuesto. También dió importancia a la existencia de barras trabeculares, éstas se definen como hileras rígidas de células con sus ejes longitudinales dispuestos en forma más o menos perpendicular al eje longitudinal de la hilera. También puntualizó que el carcinoma no tiene usualmente el carácter "sincitial" de la hiperplasia ductal benigna y que los bordes celulares agudos son muy sugestivos de malignidad.

La palidez o la leve granularidad del citoplasma también son motivo de preocupación. Los núcleos de las células carcinomatosas tienden a ser redondeados, regularmente espaciados,-

hipercromáticos, siendo los nucleolos más prominentes y la actividad mitótica más pronunciada que en las condiciones benignas - (149).

Un importante síntoma para diferenciar el carcinoma-papilar intraductal (no infiltrante) de la papilomatosis benigna de los conductos galactóforos es además de la falta de desarrollo del estroma, la carencia de una proliferación mioepitelial - (75).

A causa del escaso contenido en estroma e incluso su falta absoluta, existe una tendencia a la necrosis, pero no tan marcada como en la forma sólida del carcinoma propiamente dicho - (75).

KRAUS y cols (147), han discutido problemas referentes a la distinción entre el papiloma benigno y el papilar. Recalcan las características microscópicas diferenciales de las dos lesiones:

<u>Papiloma</u>	<u>Ca. Papilar</u>
Dos tipos de células epiteliales.	Unico tipo de célula epitelial.
Núcleos normocromáticos.	Núcleos hipercromáticos.
Patrón glandular complejo.	Patrón cribiforme.
Estroma de tejido conectivo prominente.	Estroma de tejido conectivo-delicado o ausente.
Fibrosis pericanalicular con atrapamiento epitelial.	Invasión epitelial del estroma.
Adenosis esclerosante a veces presente en el tejido mamario adyacente.	Adenosis esclerosante generalmente ausente en el tejido mamario adyacente.

.- Radiología.

El crecimiento del carcinoma papilar frecuentemente-intraductal, no invasor, no se puede diagnosticar en su fase inicial en el primer mamograma. Cuando se trata de la presencia de una secreción sanguinolenta o serosa del pezón, el proceso intraductal puede reconocerse mediante una galactografía, en la cual se encuentra una dilatación del conducto galactóforo; en este se reconocen zonas claras aisladas o numerosas, irregularmente contorneadas y, a veces, poco nítidas; radiológicamente, sin embargo, no es posible establecer un claro diagnóstico diferencial - entre papilomatosis y un carcinoma papilar (75).

Una vez iniciado el crecimiento infiltrativo del carcinoma, el diagnóstico diferencial también puede establecerse en el mamograma por los contornos, no demasiado claros, del conducto galactóforo dilatado (75).

En los estudios realizados por AVILA RODRIGUEZ y cols (150), los principales datos radiológicos son los siguientes: la mayoría de las pacientes presentaban opacidades y una, exclusivamente microcalcificaciones. Las opacidades eran redondas, redondeadas o parcialmente redondeadas. En ninguno, los contornos - eran nítidos y bien definidos, ya totalmente, ya con especulaciones. La zona retroareolar estaba comprometida en la mayoría de - las veces, y todos ellos con retracción del pezón. Las microcal- cificaciones se vieron en la mitad de los casos, todos de apa - riencia maligna. En un caso el principal hallazgo fue densidad - asimétrica acompañado de ectasia ductil retroareolar.

La seguridad diagnóstica de la mamografía ha sido - cuestionada durante mucho tiempo. WOLFE (151), ha dado un poder - de resolución de hasta el 90%, que generalmente se alcanza me - diante exploración clínica asociada. Este resultado comprende - tanto lesiones benignas como malignas.

Los falsos diagnósticos positivos oscilan entre el 11 al 15%, - más importante son los falsos negativos, que, aunque menos frecuente, 5 al 13%, tienen más transcendencia al dar una falsa sensación de seguridad difiriendo la biopsia y creando un incremento de positividad de axila del 3 al 42%.

WOLFE (151), observó que el más frecuente motivo de interpretación radiográfica deficiente de carcinoma es cuando éste aparece como lesión circunscrita solitaria (40%), con una apariencia radiológica semejante a tumores benignos. Este mismo autor subraya que el 65% de las lesiones malignas son solitarias y el 34% de ellas son al menos parcialmente circunscritas y que todo aquel nódulo que no tenga halo radioluciente de grasa comprimida de tipo calramente benigno debe ser mirado con suma sospecha.

En los casos de carcinoma papilar que hacen referencia los estudios de AVILA RODRIGUEZ y cols (150), un grupo eran infiltrantes en el tejido periductal. La radiología de este grupo era superponible a la de la de un carcinoma infiltrante inespecífico. Dos de los casos se presentaron como nódulos con caracteres malignos. Correspondían a masas redondeadas con contornos total o parcialmente mal delimitados y del que parten proyecciones lineales de longitud variable, extendiéndose hacia la periferia en todas las direcciones. Adoptan un patrón de crecimiento que GALLAGUER y cols (110) denominan "espículado" y corresponden a neoplasias de clara, pero no intensa infiltración. Las espículas representan acúmulos piramidales pequeños de células nooplásicas.

El otro grupo de esta serie eran intraductales. Las imágenes nodulares que se observaron eran densidades relativamente bien circunscritas, poliprotuberanciales o suavemente redondeadas. Las márgenes de estas lesiones no son tan nítidas y suaves, sino irregulares y, por lo menos parcialmente difuminadas. En un caso exclusivamente, existían microcalcificaciones dispersas por el cuadrante inferior interno llegando a zona re -

troareolar. Tienen diferente tamaño y densidad, son irregulares y con buena definición de sus contornos con formas totalmente dispares y caprichosas (150).

No se han encontrado patrones radiológicos orientativos para este tipo de cáncer, sobre todo en fases muy avanzadas y será la clínica o la citología por aspiración los métodos que nos orientan (150).

#### .- Clínica.

El primer síntoma clínico es casi siempre la secreción sanguinolenta o teñida de sangre por el pezón. De los 130 pacientes de HAAGENSEN (4), se presentó sólo en 44 enfermas, de las cuales 30 fue sanguinolenta y las 14 restantes fue serosa. Sin embargo la hemorragia por el pezón no siempre significa que se trata de un carcinoma papilar, puesto que los papilomas benignos pueden producir igualmente o más, esta secreción. Según HAAGENSEN (4), se presentó por lo menos en el 80% de sus pacientes. Tampoco es posible establecer con seguridad un diagnóstico diferencial preoperatorio por el examen citológico del frotis de la secreción (4).

A la palpación se nota como un nódulo pequeño firme y bien delimitado, en tanto que su forma precoz esté limitado a un crecimiento intraductal. Por tanto fácilmente confundible con un fibroadenoma. En general, el tumor tiene un contorno circunscrito o lobulado en contraste con el mal delimitado y difuso del carcinoma de mama habitual (75) (4).

A consecuencia de la frecuente localización de este carcinoma en la región retromamilar, el crecimiento infiltrativo subsiguiente suele producirse dentro de la piel que rodea al pezón. Entonces surgen nódulos de color azulado, ulcerado en su centro, que las pacientes creen que son forúnculos.

El médico los reconocerá fácilmente como carcinoma, a causa de su consistencia dura, de la falta de reacciones inflamatorias perifocales y de su color especial rojo azulado (75) (4).

Un tipo especial de carcinoma papilar forma una zona de nódulos como perdigones, que se extiende desde el área subareolar hacia la periferia de la mama, es decir, en la zona del conducto galactóforo. A la palpación, los nódulos individuales son firmes, pequeños, móviles dentro de la mama, de más de 5 mm. de diámetro (75) (4).

Los signos de retracción, ya sean depresiones de piel o desviación o retracción del pezón son menos frecuentes que en los carcinomas de mama ordinarios. El hecho de que el carcinoma papilar crece principalmente dentro de los conductos, explica indudablemente el menor grado de fibrosis y retracción (4).

El carcinoma papilar progresa más lentamente que el carcinoma de mama común y que la duración de la enfermedad es más prolongada en los de tipo papilar. Estos tumores determinan metástasis ocasionalmente, y, no lo hacen con tanta frecuencia ni tan extensamente como los carcinomas comunes de mama (4). En un estudio realizado por AVILA RODRIGUEZ, MANRIQUE CHICO y GARCIA CASTAÑO (150), sobre seis casos de carcinoma papilar ductal de mama, tanto infiltrantes como intraductales, no observaron ninguna adenopatía axilar.

Aproximadamente la mitad de las 130 pacientes de HAA GENSEN (4), fueron seguidos más de 10 años y 8 de ellos habían desarrollado carcinoma en la mama contralateral. En los estudios de AVILA RODRIGUEZ y cols (150), no encontraron ninguno.

.- Pronóstico.

El componente invasor de un carcinoma papilar intra - ductal también puede ser papilar o tener las características de un carcinoma ductal común; el pronóstico es sustancialmente mejor para el primero (131). Según FISHER, PALEKAR, EDDMONDI, BARTON y FISHER (152), el componente invasor papilar se ha encontrado con una frecuencia significativamente alta entre las mujeres - blancas y las mujeres postmenopáusicas.

Frecuentemente, estos tumores se extirpan de manera - inadecuada. La recidiva puede no aparecer durante muchos años - (no son raros 5 años o más).

VERONESI, GIARRUSSO y GUARINO (153), comunicaron datos referentes a 10 años de seguimiento para 25 de sus 60 pacientes con carcinoma papilar tratado mediante mastectomía radical. El 25% sobrevivió 10 años.

La recidiva puede ser local o estar acompañada de - metástasis ganglionares.

Este es el tumor que con más frecuencia ha sido diagnosticado como papiloma intraductal benigno con cambios malignos. Sin embargo, la realidad es que fue maligno desde el comienzo (131).

El carcinoma papilar es la forma de carcinoma mamario menos maligna y la que se cura más fácilmente mediante cirugía - (4).

#### 1.6.4. Carcinoma Mucoide.

En muchos carcinomas de mama, encontramos mucina en cantidades variables. FRANTZ (154), estudió el fenómeno y su significación pronóstica. La mucina se presenta generalmente en forma de gotas intracelulares, pero a veces, aparece en pequeños - acúmulos diseminados (4).

No clasificamos a estos tumores como mucoide; limitamos esta designación a carcinomas de mama en los que las modificaciones mucoides son marcadas y forman grandes lagos de ese material, que con frecuencia se ven a simple vista (4).

Además del término mucoide para estas formas de carcinomas de mama, se utilizan el de coloide o gelatinoso, siendo este último una forma puramente descriptiva. Mucoide es más apropiado y se acepta generalmente debido a que el material que caracteriza a este grupo de tumores mamarios, es mucina, que se acumula como secreción de las células epiteliales malignas (4).

TALLEN, NEDWICH, AMENTA y IMBRIGLIA (155) han estudiado estos tipos de tumores mediante histoquímica, microscopía electrónica y cultivo de tejidos y demostraron claramente que la mucina es producida por las células carcinomatosas.

El carcinoma mucoide es infrecuente, sólo constituye de 1 al 3% de todos los carcinomas de la mama (4).

La edad promedio de las pacientes es de 55 años. Es más elevada que la de todos los carcinomas de mama (4).

En los estudios de NORRIS y TAYLOR (156) sobre los tumores mucoides, tanto la incidencia como el promedio de edad de las pacientes son aproximadamente iguales a los descritos por HAAGENSEN (4).

#### .- Anatomía Patológica.

El carcinoma mucoide, a pesar de su crecimiento invasor, en general da la impresión de un nódulo tumoral circunscrito: sus límites precisos, bien delimitado y su aparente encapsulamiento. Su consistencia es blanda, con una superficie de sección húmeda y vidriosa, que dan un aspecto gelatinoso y translúcido (75) (4) (84).

Si se colorean cortes múltiples de la mama para la mucina, casi siempre se encontrarán pequeñas cantidades de ésta dentro del citoplasma de las células epiteliales ductales. El diagnóstico de carcinoma mucinoso de la mama está justificado sólo cuando los cambios debidos a la mucina son dominantes (131).

En el examen microscópico se observan células, usualmente en número escaso. A menudo tienen un citoplasma acidófilo. Las células individuales forman acinos bien definidos. El material mucoso es secretado por las células carcinomatosas. Estas se pierden en grado variable, en los lagos de material mucoide que segregan, es decir, como si estuvieran flotando en un mar de mucina. En algunos tumores sólo persisten algunos pequeños grupos de células, que igualmente se encuentran inmersos en un magma mucoide. Este se tiñe con la técnica PAS, lo cual confirma que la mucina mamaria corresponde a mucopolisacáridos ácidos poco o nada sulfatados (75) (4) (84) (131).

Es importante no confundir adenofibromas que muestran extensas degeneraciones mixoides con el carcinoma mucoide. Los adenofibromas están bien encapsulados mientras que por el contrario, el carcinoma mucoide carece en realidad de cápsula. La superficie de sección del adenofibroma hace prominencia; no lo hace el carcinoma mucoide. El diagnóstico diferencial sólo se realizará mediante el estudio microscópico (4).

Su crecimiento es preferentemente expansivo y no se observa apenas necrosis o reacción celular. La invasión linfática constituye un hecho excepcional (84).

Además de presentarse como forma pura, el carcinoma mucoso puede asociarse a otros tipos de carcinoma (84).

Por otro lado, algunos carcinomas ductales infiltrantes pueden mostrar áreas de estroma edematoso o mucinoso laxo que recuerdan los focos mucinos del carcinoma mucoide; en estos-

casos la presencia de elementos fibroblastos en el seno de las áreas de estroma edematoso/mucinoso laxo es un hallazgo diferencial importante que no aparece en el carcinoma mucinoso (84).

CAPELLA, EUSEBI, MANN y AZZOPARDI (157), en sus estudios sobre estos tumores y aplicando microscopía electrónica y según la morfolopatología y la impregnación de plata, hacen distinción de dos subtipos y no consideran al carcinoma mucoso como una entidad homogénea. Un subtipo A, con mucina extracelular, es el tipo mucoide clásico y un subtipo B, no infrecuente, en el que las células tienen forma en anillo de sello. Observaron en número sustancial de carcinomas mucinosos de la mama, la presencia de gránulos densos y argilófilos mucosecretorios. Obviamente, esto plantea la posibilidad de que al menos algunos ejemplos de carcinomas mucinosos estén relacionados con los tumores endocrinos, tipo carcinoide.

#### .- Radiología.

Radiográficamente, los carcinomas mucinosos pueden desviarse de muchos de los criterios del carcinoma. Probablemente, son las menos compactas de todas las malignidades, con densidad parecida muchas veces a la del quiste, es decir, aparecen como una sombra redondeada, de contornos lisos. Sin embargo, las pruebas periféricas como la distorsión y la retracción trabecular, suelen ser más acentuadas en determinadas zonas que en la porción fibrótica del proceso fibroquístico avanzado, que ofrece los límites mal definidos de un quiste. Su estudio cuidadoso revelará distorsión trabecular definida de una raíz en torno a alguna parte de la masa. No suelen producirse calcificaciones, aunque a veces, puede existir en la lesión un punto vago y redondeado de calcificación. Los signos secundarios (una mínima alteración cutánea o una vascularidad aumentada) pueden llevar al diagnóstico de proceso maligno (99) (75).

Aunque no suelen encontrarse carcinomas mucinosos en la mama, hay que tener mucho cuidado en valorar ciertos cambios - muy sutiles que pueden indicar su existencia. Como no se encuentra dureza en la palpación, así como retracciones, los carcinomas mucinosos pueden pasar inadvertidos en clínica. El radiólogo también puede ser confundido por este tumor y la diferenciación - con un fibroadenoma o un quiste a menudo sólo puede establecerse por punción (99) (75).

.- Clínica.

Algunos de estos tumores crecen muy lentamente y alcanzan gran tamaño. La duración promedio de los síntomas es de 10 meses aproximadamente en comparación de los 8 meses del carcinoma habitual de mama (4).

Muchos carcinomas mucoides suelen ser notablemente - bien delimitados a la palpación; dan la impresión de un nódulo - benigno, liso, no muy resistente. Algunos parecen fluctuantes - que a veces son confundidos con quistes (75) (4).

Tomando como base el hallazgo anatomopatológico, no es de esperar que se adhiera a la piel o que forme saliente o se fije al tejido circundante (75).

.- Pronóstico.

La paciente con un tumor de estas características - tiene un buen pronóstico y parece ser tanto más favorable cuanto más moco contenga. Sin embargo las recidivas o las metástasis - pueden aparecer muchos años después del tratamiento original - (75) (131).

El porcentaje de supervivencia de 5 años se calcula - en 70 - 75 %, y el de 10 años, alrededor de 60% (75).

En una serie de 74 casos estudiados por ROSEN y WANG (158), casi el 50% de las muertes debidas a tumores mucoides puros ocurrieron 12 años o más después del tratamiento.

Sólo en 33% de los casos existen metástasis ganglionares en el momento de la intervención quirúrgica (75).

La forma pura de carcinoma mucinoso ocurre más frecuentemente en mujeres de edad avanzada, como una lesión solitaria circunscrita, que raras veces metastatiza cuando el tumor tiene un diámetro máxima menor de 5 cm. En estos casos seleccionados, esta lesión puede tratarse mediante una mastectomía simple. A la inversa, si las áreas de carcinoma mucoide alternan con otras de carcinoma ductal infiltrante común, la incidencia de metástasis y el pronóstico final dependen de este último (131).

El carcinoma mucinosos anteriormente descrito debe ser separado claramente del tumor que consta primordialmente de células con grandes cantidades de mucina intracelular (el tipo raro en anillo de sello). El pronóstico de esta variedad es extremadamente malo (131).

#### 1.6.5. Carcinoma Lobulillar.

Los carcinomas lobulares o lobulillares se originan en los lóbulos y en los conductos terminales y coprenden del 6 al 14% de todos los cánceres mamarios (131).

Se reconocen tres estadios de evolución según WHEELER y ENTERLINE (159): carcinoma lobulillar in situ; carcinoma lobular infiltrativo y el carcinoma lobular infiltrativo sin un componente in situ identificable.

#### 1.6.5.1. Carcinoma lobulillar in situ.

FOOTE y STEWART (160), descubrieron en 1.941 por primera vez el carcinoma lobulillar in situ y dieron una exacta definición del mismo, separandolo, por una parte, de las lesiones mastopáticas proliferantes y, por la otra de los carcinomas invasores.

Se trata de una forma precoz del carcinoma lobulillar de la mama que se desarrolla en los lobulillos y en los conductos terminales y se limitan a ellos. La membrana basal no está invadida y, por consiguiente, no existe ningún signo infiltrativo. A veces existe un desarrollo posterior en el correspondiente conductillo terminal con paso secundario a un lobulillo vecino (75).

Tomando como base los exámenes mamográficos HAMPERL (161) y KAUFMANN, HAMPERL y BALDUS (162), sostienen la opinión de que no se puede juzgar definitivamente sobre la cuestión de si cada carcinoma lobulillar in situ de la mama se convierte en un carcinoma infiltrante.

El carcinoma lobulillar in situ se localiza con preferencia según los estudios de LAMBRIRD y SHELLEY (163) y NEWMAN (164), en los cuadrantes superiores internos y externos. Esta observación se basa en el hecho de que, en el cuadrante superior externo de la mama en involución, se conservan restos parenquimatosos durante más largo tiempo.

La enfermedad con cierta frecuencia es multicéntrica y bilateral, se localiza preferentemente en un área no más distante de unos 5 cm. del pezón (120) (115) (163).

Esta tendencia a la bilateralidad del carcinoma lobulillar in situ puede ser sincrónica o metacrónica. La proporción

es del 20 al 25%. Es probable que su verdadera incidencia bilateral sea mayor (75) (4). Sin embargo WARNER (165) da como segura una frecuencia mínima del 15%. Otros autores como ASHIKARI tienen series cuya bilateralidad alcanza el 36'5% (166).

A causa de la frecuente aparición bilateral y de su localización, se propone que cuando se descubra un carcinoma lobulillar in situ en una mama, se realice obligatoriamente una biopsia del cuadrante superior externo contralateral (75).

El carcinoma lobulillar in situ se descubre hoy con mucha más frecuencia que antes (75). WARNER (165) publicó 475 casos, de los cuales la mitad aproximadamente eran carcinomas in situ no invasores. Entre los carcinomas de mama se encuentran alrededor del 5 al 6% (75). Para MATILLA y cols (84), la frecuencia corresponde al 0'3 - 0'8% de todos los cánceres mamarios, habiéndose llegado a encontrar focos multicéntricos de crecimiento hasta en el 70%.

El descubrimiento de esta forma precoz del carcinoma lobulillar, sin duda es más frecuente a causa del mejor conocimiento del cuadro histológico y de sus técnicas, así como del examen del material de biopsia y, sobre todo, del empleo de la mamografía (75).

El carcinoma lobulillar in situ solitario se encuentra con mayor frecuencia en mujeres premenopáusicas. Se han descrito formas precoces y formas tardías. La edad media es aproximadamente de 45 años (75) (4).

#### .- Anatomía Patológica.

En el material de biopsia, el carcinoma in situ no es visible ni palpable, es decir, no tiene características macroscópicas distintivas, y usualmente se lo encuentran incidentemente.

talmente en las mamas extirpadas por otras razones (75) (84) - (131).

Afectan a uno o varios lobulillos, que aparecen como estructura sólida carentes de luz. Estos al ser muy pequeños y dispersos en la mama, no pueden formar una masa macroscópica - (131). (84).

La imagen macroscópica básica según HAAGENSEN (4), - es la proliferación del epitelio que tapiza los acinos de los lobulillos mamarios y de los pequeños conductos intralobulillares.

En las preparaciones histológicas, el carcinoma lobulillar in situ se observa a menudo en la proximidad de una adenosis esclerosante, pero también en una simple mastopatía fibrosa, así como en lesiones proliferantes de los conductos (75).

El carcinoma lobulillar in situ tiene un diámetro de pocos milímetros. El lobulillo en el que se ha desarrollado el carcinoma está aumentado de tamaño (75) (131).

En el examen microscópico, los lóbulos aumentados de tamaño están rellenos de células epiteliales dispuestas una muy cerca de la otra, con escasas figuras mitóticas y prácticamente sin necrosis (84) (131).

Las células son bastantes uniformes, son pequeñas y de mediano tamaño, redondeadas y además crecen sin desbordar la membrana basal. Sus núcleos son redondeados y normocromáticos, - con mínimos caracteres de atipicidad. Es frecuente distinguir varios nucleolos pequeños. El citoplasma es eosinófilo. Existen variaciones morfológicas mínimas, dependiendo del tamaño nuclear y del contenido de cromatina, de la cantidad y afinidad tintorial y del citoplasma. Algunas de estas células contienen en el citoplasma grandes vacuolas (75) (4) (84) (131).

HAAGENSEN (4), ha propuesto una subdivisión histológica de esta lesión. El tipo A se compone de células con núcleos uniformes redondeados u ovals, y en las cuales no se observan mitosis. El tipo B, se compone de células con núcleos y formas diversas, tampoco aquí se encuentran mitosis. No siempre es fácil de establecer una diferencia neta entre ambos tipos, los que por otra parte pueden encontrarse en la misma lesión y a veces en el mismo campo microscópico. No se sabe si esta clasificación coresponde un diferente pronóstico.

MATILLA, GALERA y cols (84), advierten la presencia de pequeñas calcificaciones en dichos carcinomas, si bien ma mográficamente, en el 75% de los casos, éstas corresponden a lesiones histológicamente benignas. En el examen microscópico HASS LER (168), comprueba que las calcificaciones no están en el cán cer sino en lo lóbulos vecinos normales.

Los acinos de los lobulillos carcinomatosos están en cerrados por un delicado retículo fibrilar bien demostrable por impregnación argéntica. No hay fibras reticulares entre las célu las proliferantes de los acinos. Tal vez la primera evidencia de esta lesión serían los brotes de los pequeños acinos, sólidamente ocupados por el epitelio neoplásico de los conductos intralobulares, que determinan lo que llamamos modelo en hoja de trebol. Este patrón en hoja de trebol es un signo de carcinoma lobulillar (4).

Una de las características microscópicas interesantes del carcinoma lobulillar es que se acompaña muy a menudo de adenosis, que también es una lesión proliferante del lobulillo mamario. Hay cierto grado de adenosis aproximadamente en un tercio de los casos hallados por HAAGENSEN (4). En varios casos han predominado la adenosis.

El diagnóstico de carcinoma lobulillar in situ debe hacerse sólo en aquellos casos en los cuales la proliferación ce

lular ha resultado en la formación de grandes nidos sólidos, - mientras, que la designación de hiperplasia lobular puede darse - en aquellas lesiones que tienen lóbulos y conductos de tamaño - normal, con conservación de una luz central (131).

El carcinoma lobular in situ debe distinguirse del - carcinoma ductal con invasión secundaria de los lóbulos. Este último evento, que ocurre aproximadamente en el 20% de los cánceres ductales, se identifica por la presencia de necrosis, pleo - morfismo celular, una configuración nuclear obviamente atípica, - formación de pequeñas luces y la presencia de los cambios típicos del carcinoma ductal en los conductos grandes vecinos (131).

#### .- Radiología.

Todavía no existe ninguna correlación segura entre - los resultados de la exploración mamográfica y el subtrata histo lógico del carcinoma lobulillar in situ. A pesar de esto, en muchos casos, el hallazgo obtenido por mamografía ha sido motivo - suficiente para practicar una biopsia (75). HOEFFKEN y cols (75), observaron 28 casos, de los cuales, a 18 se practicaron biopsias a causa de la sospecha obtenida por mamografía.

Existen microcalcificaciones especiales, que después de practicar una excisión de prueba de la zona sospechosa, se pre sentó una proliferación intraductal, o una adenosis esclerosante, o una papilomatosis, o un carcinoma de crecimiento preferentemente intraductal o un carcinoma lobulillar in situ. De momento está sin resolver si las microcalcificaciones son producidas por el propio carcinoma lobulillar in situ o si ambas lesiones se - presentan con mayor frecuencia una al lado de la otra (75). Esto último sería, al parecer, más probable, según HAAGENSEN (4).

Para ACKERMAN y cols (131), la mamografía puede detectar aproximadamente la mitad de los casos de carcinomas lobulillares in situ.

En un alto porcentaje de mamas con carcinoma lobulillar in situ se producen acúmulos de calcificación, pero a menudo se encuentra fuera del área cancerosa, en contraste con el carcinoma intraductal. La presencia de esas calcificaciones puede constituir la señal de alarma que atraiga la atención (99).

Una calcificación puntiforme y fina, el enderezamiento de las trabéculas que indican una arquitectura alterada, o un pequeño y vago nódulo, pueden constituir la única clave. Exigiendo una técnica mamográfica de gran meticulosidad, además del empleo de una lupa y de intensa iluminación (99).

#### 1.6.5.2. Controversias en el carcinoma lobulillar in situ.

Hay muy pocas dudas de que el carcinoma lobular o sin componente in situ es una forma agresiva de cáncer mamario, y que debe ser tratado como tal. La mayor de la controversia se refiere a la naturaleza, significado y tratamiento adecuado de la lesión designada generalmente como carcinoma in situ. El concepto expuesto actualmente es que el carcinoma lobular in situ es realmente un carcinoma, y que si se deja sin tratar progresará hacia un carcinoma invasor en una gran proporción de casos (131).

Según HAAGENSEN (4), la predisposición al desarrollo subsiguiente de carcinoma es indudable; para él la cuestión es, en qué grado aumenta las probabilidades de desarrollar carcinoma de mama. Este problema sólo puede ser dilucidado mediante el seguimiento cuidadoso, por un periodo de tiempo prolongado.

Muchos patólogos han sido resistentes a la aceptación de estos conceptos y recomendaciones, y parecería que la evaluación de varias series justifica ampliamente esta resistencia. Estas series están basadas en diagnósticos retrospectivos de carcinoma in situ en biopsias de mamas, de pacientes en las cuales no se llevó a cabo una cirugía posterior, y en las cuales se dispone de un seguimiento adecuado (131).

ANDERSEN (172), llevó a cabo un estudio de 3.299 lesiones benignas de mamas. En 52 casos se descubrió carcinoma lobulillar in situ. Durante el periodo de seguimiento medio fue de 15'9 años, 12 pacientes desarrollaron carcinoma invasivo de mama: 8 lesiones homolaterales y 4 contralaterales.

HUTTER y cols (171), estudiaron 46 pacientes en quienes se demostró originalmente un carcinoma lobulillar in situ, no asociado con carcinoma. Fueron controlados durante un periodo de tiempo que osciló entre 4 y 27 años. Seis habían sido sometidas a mastectomía unilateral. En las otras 40, no se había extirpado ninguna mama. En 10, es decir, el 25% de 40 pacientes, en quienes la mama que contenía el carcinoma lobulillar in situ, se presentó carcinoma lobulillar infiltrativo en el periodo de control. Cuatro, o sea, 8'7% de las 46 pacientes desarrollaron carcinoma en la mama contralateral.

HAAGENSEN, LANE, LATTES y BODIAN (173), en un examen y clasificación de 5.560 lesiones benignas de mama, encontraron 211 pacientes con proliferación lobular sin coexistir infiltración carcinomatosa. Después de un seguimiento promedio de 14 años en el 9'8% se desarrolló un carcinoma invasor en las mamas homolaterales y aproximadamente el mismo porcentaje en la mama contralateral.

ROSEN, KOSLOFF, LIEBERMAN, ADAIR y BRAUN (174), han analizado 91 pacientes con un seguimiento promedio de 24 años, - 19 de ellos (19'2%) desarrollaron carcinomas invasores de la mama homolateral y 16 (16'2%) de la mama contralateral.

Lo que estas cifras parecen indicar es: que el carcinoma lobular in situ, cuando se trata sólo con biopsia, llevará a un carcinoma invasor en sólo a un décimo o un quinto de los pacientes; que si se desarrolla un carcinoma invasor, es tan probable que aparezca en la mama homolateral como en la contralateral; que si se examina periódicamente a un paciente con un diagnóstico por biopsia de un carcinoma lobular in situ, las probabilidades de que muera como resultado de su cáncer de mama son mínimas (115).

Así, el carcinoma lobular in situ emerge como una condición que se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de un carcinoma mamario, pero las razones para considerarlo como un carcinoma deben ser sometidas a serios interrogantes. En este sentido, es más afín a una hiperplasia ductal atípica que a un carcinoma intraductal. Se ha visto que el carcinoma lobular in situ no lleva estos criterios. Por lo tanto, el uso mismo de la palabra carcinoma ha sido cuestionada. Sería preferible términos alternativos como neoplasia lobular, como HAAGENSEN y cols- (173) emplean, hiperplasia lobular atípica o displasia lobular- (131).

#### 1.6.5.3. Carcinoma lobulillar infiltrante.

Este carcinoma parece que no se desarrolla primaria mente, sino que procede del carcinoma lobular in situ (75). Es relativamente raro, según HAAGENSEN (4), menos del 1% de los carcinomas de mama.

De los 63 pacientes estudiados por HAAGENSEN (4), durante 20 años, comprendidos entre 1.949 y 1.969, casi todas eran premenopáusicas menos tres. La edad promedio fue fe 45'5 años. De las tres postmenopáusicas, dos estaban tomando estrógenos.

Para MATILLA, GALERA y cols (84), aparece en edades jóvenes, 20 - 44 años y la incidencia de este tumor varía ampliamente desde 1 a 20%.

.- Anatomía Patológica.

El carcinoma lobulillar no constituye una unidad histológica propiamente dicha. Es típico de este carcinoma el conservar formas de crecimiento lobulillar, que a veces se presentan en una zona mayor, difusa e infiltrante; en otros casos crecen en forma de focos aislados dispersos (75).

El carcinoma lobulillar está caracterizado por un crecimiento celular desordenado, sin tendencia a la formación de glándulas. En la mayoría de los casos, las células se disponen en "fila india" en un estroma fibroso denso, más frecuentemente de una forma concéntrica alrededor de los lóbulos comprometidos por el tumor in situ (131). En prácticamente todos los casos pueden identificarse una elastosis periductal y periveno-sa según los estudios de EUSEBI (175).

La incidencia de compromiso bilateral es notablemente elevada y los carcinomas presentados en la mama contralateral no siempre fueron del mismo tipo (4).

Las células, que pueden originarse "en diána" también en torno a conductos no neoplásicos, son relativamente uniforme y de pequeño tamaño: es el llamado por HAAGENSEN (4), carcinoma mamario de "células pequeñas". Este tipo de carcinoma no sólo está bien definido anatomopatológicamente sino que es evidente que evolucione directamente a partir de un proceso neoplásico que afecta los lobulillos y pequeños conductos mamarios (84) (131).

Existen también otros patrones de crecimiento según los estudios histológicos de FECHNER (176) y VAN BOGAERT y MALDAGUE (177). Ocasionalmente hay un patrón de crecimiento, en el que se ven formaciones tubulares pequeñas. Estas han sido descritas en los trabajos realizados por FISHER, GREGORIO, REDMOND y FISHER (178); a veces, también hay un patrón trabecular, alveolar (compacto laxo), de células fusiformes (en el seno de áreas de fibroelastosis, que probablemente condiciona su forma de crecimiento), y, también se ha sugerido según STEINBRECHER y SILVERBERG (179) un patrón de crecimiento de células en anillo de sello como otra variante morfológica del carcinoma lobular invasivo.

El interés de reconocer estos tipos de crecimiento radica en la menor frecuencia de metástasis linfáticas en esta forma tumoral respecto a las variantes análogas de origen ductal (131).

Sobre el origen de las células en "anillo de sello" se ha establecido recientemente una gran controversia pues aún cuando puede observarse en el carcinoma lobulillar, la secreción de mucina es una característica del carcinoma mucoide típico y de algunos carcinomas de origen ductal invasor (84).

GAD y AZZOPARDI (180) encuentran glóbulos intracitoplasmáticos de mucosustancias neutras en el 25% de las células del carcinoma lobulillar. Estas vacuolas a nivel ultraestructural corresponden a luces intracitoplasmáticas delimitadas por numerosos microvillis, aspecto claramente diferente de los elementos proliferantes en los carcinomas con células en anillo de sello de origen ductal.

EUSEBI, PICH, MACHIORLATTI y BUSSOLATTI (181), han demostrado mediante técnica de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa, la presencia de caseína, alfa-lacto-albúmina y lactoferrina tanto en el carcinoma lobulillar in situ como en la mo-

dalidad infiltrante, especulándose con la posible relación existente entre su síntesis y la presencia casi constante, de receptores estrogénicos en las células tumorales.

Cuando el carcinoma lobular metastatiza a los ganglios axilares, puede crecer en una forma que simula estrechamente un linfoma maligno del tipo histiocético. En estos casos la coloración de los cortes para la mucina o la demostración ultraestructural de luces intracitoplasmáticos puede proporcionar el diagnóstico correcto (131).

Una vez reconocidas las características arquitecturales del carcinoma invasor mediante el examen cuidadoso de lesiones asociadas a un componente in situ, se podrá sugerir un diagnóstico de carcinoma aún en ausencia de un elemento no invasivo (131).

El examen de los conductos terminales vecinos, con frecuencia revela según WARNER (165), una proliferación de células similares, en algunos casos formando una fila continua por debajo del epitelio secretor, y en otros, resultando un crecimiento luminal sólido. FECHNER (169) encontró estos cambios ductales en 34 de 45 mamas con carcinoma lobular y remarcó que su presencia debe estimular una búsqueda cuidadosa de más áreas diagnósticas. Este hallazgo por sí mismo según ANDERSEN (170), no tiene implicaciones pronósticas.

ANDERSEN (167), en un estudio de 52 casos de carcinoma lobulillar, encontró las variaciones nucleares y citoplasmáticas antes mencionadas, así como distintas figuras mitóticas, la presencia o ausencia de necrosis y diferentes formas de los lóbulos. Todas estas características no parecen implicar connotaciones pronósticas.

.- Radiología.

En la mama en involución, rica en grasa, se reconocen por sus pequeños nódulos de configuración irregular, contornos pocos nítidos y sus delicadas ramificaciones estrelladas o en forma de cola de cometa. Se parecen pues, a la forma de crecimiento escirroso del carcinoma ductal infiltrante. Otras veces, el carcinoma lobulillar infiltrante muestra una formación de contornos preponderantes lisos que pueden parecerse a un carcinoma medular. La existencia de microcalcificaciones también supone un hallazgo frecuente (75) (84).

En la mama fibroadenomatosa densa o rica en parénquima, los carcinomas lobulillares pueden pasar fácilmente inadvertidos debido a que conservan su estructura básica lobulillar. Sólo son reconocibles por sus signos secundarios de carcinoma y a menudo sólo llaman la atención si se compara el lado enfermo con la otara mama (84).

.- Clínica.

Excepto su incidencia preferencial en la edad premenopáusica y su tendencia a la bilateralidad, el carcinoma lobulillar in situ no tiene características o síntomas típicos (4). HUTTER y FOOTTE (171), de un informe sobre 109 casos, sólo observaron hallazgos significativos en 4 casos.

Cuando se presenta sola, no acompañada de carcinoma, no forma un tumor palpable y por lo tanto no se le puede descubrir mediante examen clínico (4).

Por parte de la clínica, la indicación para la biopsia se establece a causa de un hallazgo de mastopatía por palpación que inquieta la enferma o al facultativo (75).

Los carcinomas lobulillares avanzados forman un tumor palpable que no difiere clínicamente de ningún otro tipo de carcinoma: se palpan nódulos firmes, abien definidos, o bien ma sas mayores de consistencia firme. A veces, se observa que se fija a la piel y producen retracción del pezón (75) (4) (84).

#### 1.6.6. Carcinoma Epidermoide.

El carcinoma epidermoide o escamoso puro de mama es una posibilidad sumamente rara en este órgano, habiendose cuestionado la autenticidad de muchos tumores clasificados dentro de esta categoría (84). De los 24 casos descritos en la literatura y revisados por CORNOG y cols (182), solamente tres eran puros: de ellos, dos tenían probablemente un origen epidermico, habiendose desarrollado el tercero sobre un cistosarcoma filoides previo.

Es evidente por el estudio de estos tumores que las células escamosas se desarrollan por metaplasia (4).

La metaplasia escamosa focal, aunque infrecuente, puede observarse en el 0'5 - 2% de los carcinomas mamarios de distintos tipos, sobre todo en mujeres de edad avanzada, y también dentro de la patología mamaria benigna, bajo estimulación-estrógenica y durante el embarazo. La diferenciación escamosa en el carcinoma en menopáusicas no refuta la posible influencia estrogénica, pues, tales mujeres pueden tener considerables niveles estrogénicos como consecuencia de la aromatización periférica de androstenediona de origen suprarrenal y, además, no es infrecuente en estas mujeres la existencia de pequeños ovarios-quísticos y fibrosos productores de estrógenos. Por otro lado, no hay que confundir la diferenciación escamosa con los focos de carcinoma sólido indiferenciado o medulares atípicos (84).

.- Anatomía Patológica.

La apariencia macroscópica del carcinoma epidermoide difiere muy poco de la de los carcinomas usuales de la mama. A veces puede identificarse un gran quiste central lleno de queratina. Todos los tumores son de tipo circunscrito (4) (131).

La metaplasia escamosa se presenta dentro de amplias bandas y masas de células que caracterizan a esta forma de carcinoma. La extensión de la metaplasia escamosa varía mucho. En algunos casos hay sólo pequeñas zonas diseminadas de transformación escamosa, que se encuentra dentro de masas que de otra manera no son notables células carcinomatosas (4).

Aún cuando las modificaciones escamosas interesan a la mayoría del tumor, incluyen al desarrollo de los puentes intercelulares y perlas epiteliales; el estroma es bastante prominente y celular (4) (131).

En algunos casos, se ve un componente pavimentoso bien diferenciado asociado con un prominente componente sarcomatoides fusocelular, según los estudios realizados por GERSELL y KATZENSTEIN (183). Esto con toda probabilidad representa un tipo de carcinoma fusocelular análogo al que se ve en la cavidad oral y en las vías respiratorias superiores, más que una variante del cistosarcoma filoides o del verdadero carcinosarcoma.

Los estudios ultraestructurales han demostrado que las células con aspecto metaplásico en microscopia óptica pueden mostrar a la vez caracteres de diferenciación escamosa y adenomatosa, por lo cual, este fenómeno, según WOODARD, BRINKHUS, MCCARTY y MACCARTY (169) (164), debería referirse más propiamente como diferenciación adenoescamosa.

Resumiendo, el carcinoma metaplásico con diferenciación escamosa suministra células neoplásicas con caracterís-

ticas epidermoides, altamente diagnósticas. Es una rara variedad, fácil de diagnosticar citológicamente (84).

#### .- Clínica.

En la revisión de 20 casos de carcinomas de mama con metaplasia escamosa realizada por HAAGENSEN (4), no reveló que estos tumores tuvieran caracteres clínicos particulares. La edad promedio de las pacientes era de 50 años. La duración de los síntomas fue de seis meses, que es un promedio más corto que el de la duración de los carcinomas ordinarios de mama. El tamaño de los tumores era aproximadamente de 6'5 cm. Las metástasis axilares se encuentran microscópicamente en solo cuatro de los 16 pacientes tratados con mastectomía radical. Usualmente no hay metástasis en los ganglios linfáticos axilares (131).

#### .- Pronóstico.

El carcinoma epidermoide es un tumor de mujeres de edad avanzada y tiene un pronóstico, según los trabajos realizados por CORNOG, MOBINI, STEIGER y ENTRELINE. Los tumores de origen epidérmicos y aquellos en los cuales el componente pavimentoso es una porción de un cistosarcoma filoides, deben ser excluidos (131).

#### 1.6.7. Carcinoma de Paget.

El carcinoma de Paget representa un tipo especial de carcinoma ductal expansivo de mama. Este carcinoma se inicia in situ en un conducto galactóforo superficial subareolar o en un conducto galactóforo profundo, desde donde se desarrolla en dirección mamilar encontrándose como particularidad su expansión intradérmica del pezón (75).

La enfermedad de Paget de la mama es un nombre que se da a la lesión controsa del pezón causada por cáncer (131).

Estas características del carcinoma fueron descritas por PAGET (185), quien observó que la erosión del pezón estaba asociada con carcinoma de la mama.

El carcinoma de Paget no es, un tumor cutáneo primario del pezón, sino una especial forma de carcinoma del conducto galactóforo, lo cual se comprende claramente por el hecho de que las metástasis ganglionares del carcinoma de Paget no son metástasis de un carcinoma cutáneo, sino de un carcinoma del conducto galactóforo (75).

La incidencia de este tipo de tumor es según HAAGENSEN (4) aproximadamente el 2'5% de todos los carcinomas de mama.

La edad de las pacientes afectadas de carcinoma de Paget suele ser más alta que en las otras formas de carcinoma (75) (4).

#### .- Anatomía Patológica.

Siempre está presente un componente intraductal maligno, con o sin invasión asociada del estroma (120) (115).

Consiste en una lesión verrucosa de la piel del pezón y la areola mamaria que más tarde comprometen la epidermis vecina. Eventualmente se ulcera y sangra. El pezón se retrae progresivamente hasta desaparecer en la neoplasia (75) (84).

En el examen microscópico se comprueba en una primera etapa grandes células con citoplasma pálido y finamente granulados, núcleos irregulares, hiper cromáticos y prominentes que

ocasionalmente se encuentran en mitosis, presentandose aisladamente o en acúmulos en la epidermis del pezón y que actualmente son las llamadas células de Paget. Son células carcinomatosas - que han invadido la epidermis de los conductos del pezón suab<sup>ya</sup>centes; este tipo de invasión puede observarse también a nivel de los conductos lactíferos (75)(4)(84)(131).

A medida que la invasión de la epidermis progresa,- las células de Paget forman acúmulos y masas (4).

Un hecho interesante de las células de Paget en su tendencia en algunos casos a contener gránulos de melanina en su citoplasma. Generalmente la cantidad de melanina es muy limitada y no presenta un problema diagnóstico. En algunos casos, - poco frecuentes, las células de Paget contienen mucha melanina - por lo que la lesión remeda a un tipo de nevus dermoepidérmico - (84) (131).

En las etapas iniciales de invasión de la epidermis del pezón, las células de Paget no producen modificaciones en el aspecto macroscópico del pezón (4).

En la fase invasiva del pezón, la capa cornificada de la epidermis está intacta, pero las células de Paget infiltran todo el espesor de las capas subyacentes. En la dermis hay focos de linfocitos. Rugosidades y espesamientos de la epidermis forman parte de la fase siguiente. La superficie está reemplazada por células de Paget excepto una delgada capa cornificada que se conserva intacta. Posteriormente se produce erosión de la superficie del pezón. El agrandamiento de la lesión es un fenómeno tan lento que pueden pasar muchos meses hasta que afecte a la mayor parte del pezón (4) (131).

A medida que pasa el tiempo toda la superficie del pezón se erosiona, se aplanan o se distorsionan. La erosión se extiende hacia la epidermis de la areola y ésta se contrae.

Todo el pezón y la areola quedan cubiertos por costras (4).

La invasión de los senos lactíferos en una primera-etapa se caracteriza por un acúmulo de masas de células carcinomatosas sobre las dos capas de células normales cuboideas que - tapizan dicho seno. Aproximadamente alrededor de los tres cuartos de su circunferencia. Progresan hacia arriba en la pared del seno lactífero por permeación (4).

En una etapa más avanzada del proceso, las células carcinomatosas han reemplazado a las dos capas epiteliales normales que tapizan el lactífero y se han apilado en muchas capas de profundidad en su interior (4).

Posteriormente se produce el aspecto acordonado del seno lactífero que se llena de células carcinomatosas y queda - rodeado por un collar de linfocitos (4).

Un número de senos lactíferos está generalment comprometido en el proceso, y, este hecho, aún cuando no se encuentre carcinoma en la misma mama, es un firme argumento del origen multicéntrico para el carcinoma de Paget en los senos lactíferos (4).

Si puede palparse un nódulo definido por debajo del pezón enfermo, el tumor subyacente siempre será invasor (131). Esto fue cierto en 106 de los 113 casos revisados por ASHIKARI, PARK, HUVOS y URBAN (186). Por otro lado, la ausencia de una masa palpable es más frecuentemente una indicación de que el carcinoma es puramente intraductal. En la serie anterior de ASHIKARI y cols (186), encontraron que este era el caso en 63 de 96 - pacientes.

El origen primario del tumor ha sido largamente debatido. Respecto a la histogénesis de la enfermedad de Paget, - las células claras intraepidérmicas se advierten en el 10% de

los pezones normales y podrían constituir el origen del tumor - (84). NEUBECKER y BRADSHAW (187) con sus estudios de histoquímica y de microscopia electrónica han demostrado que las células-intraepidérmicas de Paget se originan en los conductos mamarios, y que no son queratinocitos ni melanocitos. Otras evidencias que apoyan estas afirmaciones han sido proporcionadas según BUSSOLATI y PICH (188) por la demostración inmunocitoquímica en las células de Paget, de ceseina, una proteína de la leche.

Un punto menor de controversias, según los estudios de SAGEBIEL (189), que permanece en interrogante, es, si las células intraepidérmicas del carcinoma se originan en estructuras más profundas que gradualmente siguen su camino hacia arriba, o si representan una transformación maligna simultánea de la porción intraepidérmica de los conductos mamarios.

#### .- Radiología.

Es una exploración que debe realizarse por principio y casi siempre se descubre el carcinoma del conducto galatóforo situado en la profundidad o localizado directamente detrás del pezón (75).

Respecto a los signos radiológicos, el pezón puede estar engrosado y corresponde a la lesión eczematosa o a la infiltración ulcerosa. Este aumento de tamaño no suele ser muy marcado, pero no hay que considerar al eczema del pezón como inofensivo, aunque no se compruebe ninguna infiltración excesiva del mismo (75).

En la radiografía, la forma clásica muestra además del engrosamiento del pezón, una dilatación y engrosamiento en forma rayada de los conductos galactóforos retromamilares (75).

En la profundidad del cuerpo de la mama, a menudo - en un sitio clínicamente no explorado, a veces muy lejos del pezón se encuentra un nódulo tumoral sólido. Si en estas zonas se observan microcalcificaciones puntiformes o lineales, y/o a lo largo del conducto hasta el pezón, es posible establecer un claro diagnóstico radiológico de carcinoma del conducto galactóforo. Este carcinoma con enfermedad de Paget también puede crecer difusamente en zonas más amplias del cuerpo de la mama (99)(75).

En principio, cada tipo de carcinoma del conducto - galactóforo es capaz de desarrollar una expansión epidérmica en el pezón en forma de una enfermedad de Paget. Hay que fijarse - siempre cuidadosamente en las finas calcificaciones intraductales, que a veces, son muy escasas o son poco visibles directamente o detrás del pezón. No siempre se trata de las típicas microcalcificaciones del carcinoma, sino que a veces se presentan en forma de pequeños depósitos intraductales de forma lineal - acompañados de pequeños grupos calcificados más groseros (75).

No es imprescindible que el engrosamiento del conducto galactóforo retromamilar sea especialmente marcado, ya - que, radiológicamente puede faltar por completo (75).

Un hallazgo radiológico negativo con alteraciones - sospechosas del pezón no excluye un diagnóstico de carcinoma - (75).

.- Frotis, biopsia.

Hay que atreverse a la idea de que cuando existe, - ya desde hace tiempo, una alteración eczematosa del pezón, todo tejido patológico de la profundidad del cuerpo mamilar o de la región retromamilar es sospechosa de carcinoma y a la más pequeña inseguridad obliga a obtener un frotis de la secreción para-

su examen citológico, que con frecuencia no da resultados positivos, sobre todo cuando previamente se ha hecho un tratamiento con pomadas y tinturas y especialmente cuando el tumor original se encuentra muy profundamente y muestran características clínicas y radiográficas de un crecimiento infiltrativo escirroso - (75) (4).

Es necesario examinar el material de biopsia. Todas las zonas enrojecidas, rugosas o espesadas de la epidermis nos interesa, sean pequeñas o aparentemente sin importancia (4).

La biopsia para ser realizada adecuadamente según HAAGENSEN (4), se infiltra con anestesia local la base del pezón y se reseca una pequeña cuña de aproximadamente 5 mm. de ancho. Una simple sutura con seda que atraviesa la incisión detendrá la hemorragia. También mediante una escisión de prueba con radiografía intraoperatoria (4) (82) (76).

#### .- Clínica.

Existe con frecuencia un cuadro parecido al eczema del pezón. En esto se basó la descripción hecha por Paget (185), como una forma especial del cáncer de mama. Esta lesión del pezón produce prurito o sensación urente, que llama la atención de la paciente, debido a que a menudo toma la forma de costra y erosión del pezón (75) (4).

El próximo síntoma en la secuencia del proceso clínico, es con frecuencia, el enrojecimiento de la superficie del pezón, que a veces puede ser de tan poca intensidad que pasa desapercibido para la paciente. Se produce cuando invaden el pezón las células carcinomatosas de Paget (4).

La historia clínica más frecuente es que la paciente encuentra una mancha parduzca en su ropa interior y que a la inspección del pezón descubre una pequeña costra amarilla grisácea o una delgada erosión roja. Esta costra después de haber sido limpiada y tratada con cualquier unguento, se repite a los pocos días o semanas inevitablemente (4).

El agrandamiento de la lesión es un fenómeno tan lento que pueden pasar muchos meses hasta que afecte a la mayor parte del pezón (4).

El flujo producido por el pezón generalmente no proviene de los conductos sino de la erosión del pezón. Algunas pacientes que no tienen erosión pueden rezumar también suero y sangre, este flujo proviene del carcinoma que se desarrolla en los conductos. Incluso, a veces, comprimiendo el pezón, que parece normal, puede salir una gota de suero o sangre (4) (84).

El signo clínico más importante del carcinoma de Paget es indudablemente el eczema del pezón, pero no es patognómico (75). Entre 159 carcinomas de Paget, KISTER y HAAGENSEN (190), encontraron exclusivamente eczema en 68 casos; en 49 casos, eczema acompañado de formación nodular y en 42 casos, solamente nódulos.

Con el tiempo el pezón se distorsiona. La lesión se extiende hacia la epidermis de la areola y ésta se contrae. Todo el pezón y la areola quedan cubiertos por costras (4).

Según las características clínicas del carcinoma de Paget, hay que hacer el diagnóstico diferencial con la dermatitis del pezón y de la areola, ya que frecuentemente son confundidas. Es cierto que la dermatitis, a veces de contacto, debido a irritación por vestidos y cosméticos, otras a infecciones bacterianas o de causa desconocida, se desarrolla en el pezón y

en la areola. El nódulo tumoral, situado en la profundidad del carcinoma primario del conducto galactóforo, a menudo no es palpable o se confunde con una zona mastopática (75) (4).

Sin embargo la dermatitis del pezón y del epitelio-areolar es mucho menos frecuente que el carcinoma de Paget y se la debe considerar un carcinoma hasta que se demuestre lo contrario. La erosión que interesa a la areola o a la piel de la mama adyacente, sin comprometer al pezón, no es carcinoma de Paget (4).

La dermatitis benigna del pezón y de la areola presenta varios aspectos que sugieren su verdadera naturaleza. Una, es su rápida evolución. En pocas semanas se extiende e interesa grandes porciones de la areola. El carcinoma de Paget evoluciona muy lentamente, comparandolo con la dermatitis benigna. Son necesarios muchos meses para que la erosión de Paget se extienda sobre una zona amplia. La segunda característica de la dermatitis benigna es que no se destruye el pezón. En caso de carcinoma de Paget que ha superado los límites de la areola y de la piel de la mama, el pezón generalmente está aplanado (75) (4).

En principio, en todo eczema del pezón que resiste más de cuatro semanas al tratamiento, debe aclararse el diagnóstico sospechoso de carcinoma de Paget (75) (4).

Otro proceso que es necesario distinguir del carcinoma de Paget es el papiloma intraductal del pezón. Este tipo de papiloma crece en los conductos del pezón y a veces se proyecta fuera de ellos en la superficie produciendo una lesión rojiza; pero a diferencia del tumor, forma una masa palpable que puede percibirse y a menudo dentro del pezón (4).

.- Pronóstico.

Las perspectivas de curación del carcinoma de Paget dependen del tiempo de enfermedad y de la expansión del carcinoma desde el conducto galactóforo a la profundidad de la glándula mamaria, así como de la producción de metástasis (75).

HAAGENSEN (4), encontró metástasis en los ganglios linfáticos - de la axila en 66% de sus pacientes. Este porcentaje se considera más elevado que el término medio de todos los carcinomas de mama. Por dicho motivo, la supervivencia de 10 años es menor - que en las demás formas de carcinoma de mama (75).

El pronóstico de carcinoma de Paget depende esencialmente de que se produzca un crecimiento por infiltración.

El pronóstico es bueno mientras se conserve la continuidad de la membrana del conducto excretor y de la epidermis, y es malo cuando se ha presentado un crecimiento invasor del tumor y ya se palpa un nódulo carcinomatoso (75).

#### 1.6.8. Carcinoma Inflamatorio.

El carcinoma clínicamente difuso puede corresponder histológicamente a todos los tipos de carcinoma, tales como, el carcinoma escirro, el carcinoma medular, mucoso, etc. Unicamente es característica su extensión difusa en toda la zona enferma de la mama, con infiltraciones de los capilares y sobre todo de las vías linfáticas cutáneas. Como éstas están repletas de células carcinomatosas, se produce una congestión linfática. Cuando el carcinoma difuso pasa a la pared torácica, infiltrando grandes superficies se habla de un carcinoma en coraza (75).

Una forma especial del carcinoma difuso de mama es el llamado carcinoma inflamatorio, que se acompaña de enrojecimiento de la piel.

No se trata de un tipo de carcinoma histológicamente especial, - sino de un cuadro clínico que simula una enfermedad inflamato - ria de la mama (75) (131).

El término de carcinoma inflamatorio se utilizó ori - ginalmente en un sentido clínico para un tipo de cáncer mamario en el cual toda la mama estaba enrojecida y caliente, con un - edema cutáneo diseminado, simulando así, la apariencia de masti - tis. Por esto se hablaba de "mastitis carcinomatosa" y además - se sostenía la opinión de que esta forma especial de carcinoma - de mama se presentaba durante el embarazo y en la época de la lactancia. Esta opinión es falsa (75) (4) (131).

El carcinoma inflamatorio es una enfermedad rara. Este grupo constituye para HAAGENSEN (4) alrededor de 1'5% de todos los carcinomas primitivos de mama y el 1'7% en la serie - de BABER, DOCKERTY y CLAGETT (191).

#### .- Anatomía Patológica.

Clásicamente, las pacientes portadoras de esta neo - plasia muestran enrojecimiento de la piel que aparece caliente, edematoso y reblandecida. Puede asociarse a cierto grado de re - tracción del pezón (84).

Histológicamente se caracteriza por la presencia de numerosos trombos de células tumorales en los linfáticos dérmicos y subcutáneos, que se acompañan de cierto grado de hipere - mia (84).

No todos los carcinomas mamarios clínicamente infla - matorios presentan invasión linfática, ya que, según ELLIS y - TEITELBAUM (192), en un 20% de los casos, ésta se comprueba his -

tológicamente. Por el contrario, si empleamos el criterio histológico para definirlo según SALTZTEIN (193), existen casos clínicamente ocultos. MATILLA y cols (84), sugieren que en todo - carcinoma infiltrante de mama existe invasión de los vasos linfáticos intramamarios y que su identificación depende de la complejidad del método de estudio aplicado.

Desde un punto de vista pronóstico, la presencia de una permeación linfática dérmica en el examen microscópico es un signo de pronóstico ominoso, ya sea que la apariencia clínica sea o no la de un carcinoma inflamatorio (131). El reconocimiento clínico de esta entidad por un observador experimentado es también confiable, y se asocia con un mal pronóstico, pero - lo ideal según LUCAS y PEREZ-MESA (194), es que se acompañe de una biopsia de la piel que muestre el compromiso de los linfáticos dérmicos antes de que el tumor pase a la categoría de inoperable.

El carcinoma inflamatorio no es un tipo microscópico especial, sino que corresponde realmente a un estadio evolutivo de cualquiera de los tipos histológicos del carcinoma de mama, tales como, el escirro, medular, carcinoma intraductal, - mucoso, etc. Únicamente es peculiar su extensión difusa en toda la zona enferma con infiltración de los capilares y, sobre todo, de las vías linfáticas cutáneas (4) (84).

El enrojecimiento de la piel que cubre la mama que caracteriza a esta enfermedad, como el edema que acompaña el enrojecimiento, halla su explicación microscópica en el compromiso carcinomatoso de los linfáticos subdérmicos (4).

Los linfáticos subdérmicos no son los únicos afectados por el carcinoma inflamatorio. A menudo, los linfáticos de la mama están dilatados y llenos de células carcinomatosas (4).

El diagnóstico citológico del carcinoma inflamatorio de mama conlleva siempre un diagnóstico diferencial con un proceso supurativo agudo. Los datos clínicos y el hallazgo de células neoplásicas acompañadas de numerosos polinucleares, linfocitos e histocitos hacen posible un correcto diagnóstico de esta entidad (84).

.- Diagnóstico diferencial (4).

Absceso. La principal característica clínica de infección o absceso en la mama es que se presenta casi exclusivamente en la mama lactante. Además son más localizados y se acompañan de fiebre y leucocitos, que son raros en el carcinoma inflamatorio.

Ectasia ductal. En el estadio avanzado, en el cual el material irritativo ha invadido la pared de los conductos y establece el proceso inflamatorio. Los signos inflamatorios determinados por la ectasia ductal son más localizados, y además, la reacción inflamatoria evoluciona muy rápidamente.

Compromiso de la piel en el carcinoma avanzado. El enrojecimiento y edema de este tipo al principio tiene una extensión limitada y evoluciona muy lentamente.

Necrosis en el carcinoma de tipo medular. El enrojecimiento y edema extenso de la piel que lo cubre, sigue a menudo a la necrosis del tumor. La clave para este diagnóstico diferencial es la biopsia.

Carcinoma en coraza. La formación de la coraza es un proceso lento en el cual la piel se engrosa y fibrosa a medida que el carcinoma avanza en su parte más profunda.

No hay edema de la piel y no hay signos agudos que sugieran inflamación.

Linfoblastoma. La diferenciación puede hacerse únicamente por biopsia.

.- Radiología.

En la mamografía, el carcinoma inflamatorio se caracteriza por un engrosamiento de la piel. Los contornos del tejido adiposo subcutáneo infiltrado en forma de red no suelen estar borrados como en la verdadera mastitis inflamatoria, sino que son más bien nítidos, y a veces casi lineales (75).

BERGER (195), apunta que todo tejido subcutáneo y el propio cuerpo de la mama están infiltrados en forma difusa por un tejido extraño reticular en la zona clínicamente enferma, y en el mamograma, todavía más extenso.

A veces, en una zona circunscrita se encuentra un nódulo carcinomatoso desde el cual ha partido el carcinoma difuso. Pueden presentarse calcificaciones tanto intraductales en forma de raya como en finos grupos con microcalcificaciones de tipo carcinomatoso (75).

Desde el punto de vista diagnóstico-diferencial, el carcinoma inflamatorio no puede diferenciarse con seguridad, por radiografía, de una mastitis aguda. El carcinoma puede producir una infiltración difusa, regular y retiforme del sector enfermo del parénquima, en el cual el tejido subcutáneo está atravesado por una red de estructuras finamente dibujadas y claramente lineales; el engrosamiento de las capas profundas de la piel aparece claramente limitado. Frente a esto, en la mastitis inflamatoria la zona enferma puede ser difusamente borrosa y no claramen-

te visible en sus diferentes estructuras, a causa del edema infiltrativo acompañante y de la infiltración celular inflamatoria (75).

La radiografía permite reconocer con mayor exactitud el examen clínico, la extensión de la enfermedad, la infiltración y el engrosamiento de la piel en toda su amplitud, cuando aún no se puede reconocer clinicamente (75).

#### .- Clínica.

Este tipo corresponde realmente a un estadio evolutivo de cualquier tipo histológico de Carcinoma, tales como el medular, intraductal o mucóide, etc. El carcinoma inflamatorio habitualmente se hace evidente de una forma muy diferente al carcinoma de mama ordinario. Una cierta sensibilidad dolorosa o dolor franco llaman la atención de la paciente hacia su mama, y descubre que su pecho está anormalmente firme y agrandado y que la piel que lo cubre está enrojecida o presenta color pardo, y sólo aproximadamente la mitad de las pacientes es capaz de definir un tumor claro en la mama. Estos síntomas se agravan rápidamente y la paciente se ve forzada a consultar con el médico (4).

Las características clínicas esenciales del carcinoma de tipo inflamatorio en su estadio plenamente desarrollado son el agrandamiento e induración generalizados de la mama y el enrojecimiento y edema de la piel que lo cubre (75).

El carcinoma inflamatorio se desarrolla, por lo general, muy rápidamente y su curso es especialmente corto (75).

En algunas pacientes, la induración puede estar localizada en un sector o la mitad de la mama. Estas lesiones nunca están netamente delimitadas; son tan difusas que es muy difícil medirlas (4).

El enrojecimiento de la piel, que es la característica más notable del carcinoma inflamatorio, no siempre corresponde a un color rojo intenso, sino que más bien es de color rosáceo. En casos característicos se extienden en forma de mapa en el que pueden quedar libres de enrojecimiento algunas zonas cutáneas interpuestas. La superficie enrojecida de la piel no siempre es uniforme, sino que en la piel circundante, que parece normal, se presentan manchitas rojas diseminadas y aisladas en forma de foco. La piel enrojecida de estas pacientes a menudo es anormalmente caliente (75).

El pezón puede estar incluido en la zona enrojecida y, a consecuencia del edema puede adquirir una consistencia firme, erecta y tosca (75). Puede asociarse también cierto grado de retracción del pezón.

Las metástasis axilares son una característica regular del carcinoma inflamatorio. En la serie de HAAGENSEN (4), 81 de las 89 pacientes tenían al ingreso compromiso clínico de los ganglios axilares y en la mitad la invasión era masiva. Doce tenían ganglios subclaviculares, cinco metástasis óseas y una metástasis cerebral. 25 pacientes desarrollaron enfermedad en la mama contralateral (4).

No todos los carcinomas mamarios clínicamente inflamatorios presentan invasión linfática, ya que en un 20% de los casos esto no se comprueba histológicamente (196). Por el contrario si empleamos el criterio histológico para definirlo, existen casos clínicamente ocultos.

.- Pronóstico.

El curso del carcinoma inflamatorio es inexorable, pudiéndose comprobar que los métodos de tratamiento no influyen significativamente en la evolución de este tipo de carcinoma.

La supervivencia por lo tanto es pobre y la terapia local no lo modifica; la cirugía con la radiación previa no suele mejorar los resultados locales; la radioterapia radical es la indicación idónea en muchos casos y la quimioterapia adyacente puede mejorar la supervivencia global (2).

#### 1.6.9. Carcinoma Intraquístico.

Cuando el carcinoma papilar se caracteriza por la extensión exclusiva en el interior de un quiste, con desarrollo de formaciones de tejido epitelial adenoide de finas papilas, recibe el nombre de carcinoma intraquístico (75).

En la forma infiltrante, el carcinoma papilar se extiende a la vez dentro de la luz del conducto galactóforo o en el interior de un quiste (75).

El carcinoma intraquístico es una entidad poco frecuente, GROS (197) y HAAGENSEN (4), apuntan una frecuencia del 0'3%. GATCHELL, DOCKERTY y CLAGETT (146) encuentran una incidencia del 0'5% en un estudio de 9.000 carcinomas mamarios. DEAN y TABAR (198) estudiaron 13 casos, lo que supone el 1'3% de los tumores malignos por ellos revisados, en un colectivo de 53.459 mujeres a las que se le realizó mamografía.

#### .- Anatomía Patológica.

Cuando el carcinoma papilar crece en el interior de un quiste, carcinoma intraquístico, este es blando y friable. El espacio vacío del quiste se rellena macroscópicamente en distinto grado con un tejido de color blanco grisáceo a gris rojizo, medular y a menudo finamente papilar. Pueden producirse con bastante frecuencia hemorragias intraquísticas (75) (4) (146).

Microscópicamente, las células carcinomatosas presentan núcleos hipercromáticos, con variaciones relativamente pequeñas en su forma y tamaño. Además de las finas formaciones papilares, forman estructuras características adenoides en las que falta por completo el tejido conjuntivo. Esta característica tendencia a formar tejido carcinomatoso también se conserva después de iniciarse el crecimiento infiltrativo (75).

Respecto al valor afirmativo del diagnóstico de un carcinoma intraquistico, no infiltrante, siempre debería tenerse en cuenta que no se puede excluir con absoluta seguridad la posibilidad de una "microinfiltración" del estroma a pesar de un examen histológico mamario (75).

#### .- Radiología.

La neumocistografía consiste en la punción de un quiste, aspiración de su contenido, rellenado con aire y práctica de radiografía. Está indicada siempre que en las mamografías aparezcan sombras redondeadas lisas, limitadas, con características típicas de benignidad, superpuestas por un grueso parénquima y, por tanto, no claramente delimitables. El diagnóstico diferencial sólo es posible por la punción. La exploración se realiza utilizando una estricta técnica de esterilidad. Una vez que el quiste vaciado se rellena de aire introduciendo menos volumen de aire que el que se aspiró de líquido. El contenido del quiste se somete a exploración citológica (75).

La punción y la neumocistografía tienen por principal finalidad hacer un diagnóstico diferencial entre quistes y nódulos sólidos (75).

El carcinoma intraquistico sólo puede reconocerse en el mamograma cuando el crecimiento infiltrativo a través de la pared del quiste se ha iniciado en el tejido periquístico.

Mientras no se produzca este hecho, el diagnóstico sólo puede lograrse por punción con neumocistografía y examen citológico (75)-(84).

La densidad del carcinoma intraquístico en el mamograma está en relación con la hemorragia en las porciones quísticas (84).

Es generalmente habitual la existencia de una disociación clínico-radiológica en las masas tumorales malignas, es decir, la medición del tumor por palpación es mayor. Pero puede decirse lo contrario al carcinoma papilar intraquístico (84).

En los estudios realizados por SABATE y cols (199), en la mamografía observaron masas de densidad aumentada, polilobuladas, con un halo de grasa radiobrillante la mayoría de sus contornos pero con una zona mal delimitada e irregular en la que incluso podemos encontrar microcalcificaciones.

En el neumocistograma se observa dentro del quiste - una zona clara "papilomatosa" o un engrosamiento circunscrito de la pared quística. Esto no permite distinguirlo radiológicamente de los papilomas benignos. En tales casos el contenido del quiste es sanguinolento, y generalmente por aspiración pueden obtenerse pequeños fragmentos de tejido (75).

En la impregnación infiltrativa, los contornos del quiste son borrosos a causa del edema peritumoral y de la infiltración, o bien, se observan ramificaciones en forma de cola de cometa. Cuando se trata de formas localizadas cerca de la piel, - el engrosamiento de la misma puede darnos idea del desarrollo del carcinoma intraquístico (75).

SABATE y cols (199), en la valoración que hacen sobre el uso de la ultrasonografía en el diagnóstico del carcinoma in -

traquístico, apuntan que el empleo conjunto de mamografía y/o xeromamografía con ultrasonografía ha logrado aumentar el porcentaje del diagnóstico del cáncer de mama. Si bien, ésta técnica no la recomiendan para el estudio inicial de la mama, es útil para determinar la naturaleza sólida o líquida de algunas masas palpables, visibles o no por mamografía. En los casos presentados de carcinoma intraquístico, la fiabilidad de la ultrasonografía fue del 100 por 100, ya que en todas reveló la existencia de una masa sólida dentro de una cavidad quística, y que posteriormente la neumocistografía confirmó estos hallazgos.

Respecto al diagnóstico diferencial, hay que tener en cuenta que puede presentarse un cuadro parecido a causa de un quiste infectado. También puede dar lugar al mismo cuadro clínico una inflamación curada con fibrosis en los alrededores de un quiste banal. Un diagnóstico seguro del carcinoma intraquístico de crecimiento infiltrativo no es posible, por tanto, tomando como base el primer mamograma y/o el uso de ultrasonografía, sino solamente por mamocistografía.

#### .- Clínica.

En su fase precoz, el carcinoma papilar intraquístico no se diferencia clínicamente de un quiste mastopático o de un fibroadenoma (75).

En los estudios realizados por SABATE, JIMENEZ y LOZANO (199), sobre carcinomas intraquísticos de mama, los datos clínicos fueron los siguientes: mujeres de edad avanzada, masa palpable no dolorosa, no adherida a planos profundos ni superficiales y lejanas del pezón.

Sólo cuando se trata de un crecimiento infiltrativo a través de la pared quística puede comprobarse como síntoma clínico de carcinoma, la fijación del nódulo, su inmovilidad, su no

clara limitación y en los casos avanzados, la infiltración de la piel. Igualmente pueden presentarse formas exulcerativas.

.- Pronóstico.

El pronóstico es somilar al del comedocarcinoma, es decir, algo mayor que el de los carcinomas ductales infiltrantes.

1.6.10. Carcinoma Adenoide Quístico.

Una de las formas más raras de carcinoma de la mama es el carcinoma adenoide quístico, que en sus caracteres histológicos es idéntico al tumor de las glándulas salivares denominado carcinoma adenoide quístico o cilindroma (4).

FOOTE y STEWART (200), describieron ésta forma de carcinoma de mama en el año 1.946. GALLOWAY, WOOLNER y CLAGETT (201), reunieron un total de 12 de estos tumores. Después de una búsqueda extensiva en la literatura, QUIZILBASH, PETERSON y OLIVEIRA (202), pudieron encontrar 95 casos bien documentados de carcinoma adenoide quístico.

Comprende menos del 1% de todos los cánceres mamarios. Para ANTHONY y JAMES (203) corresponde al 0'1%. La serie más grande fue informada por CAVANZO y TAYLOR (204), representada por 21 casos del Armed Forces Institute of Pathology.

.- Anatomía Patológica.

Macroscópicamente tienen generalmente un color blanquecino (209), aunque en los estudios realizados por PETERS y cols (205) observaron un color grisáceo, describen también un color amarillento con fibras rayadas o marrón amarillento con áreas mucosas grises.

Son tumores firmes y consistentes, PETER y cols (205), lo describen como una consistencia menos dura que el cáncer habitual de mama. A veces, este tipo de consistencia es solamente periférica siendo el centro blando. Están bien delimitados y no son encapsulados (205) (209).

En el examen microscópico, se asemeja al tumor homónimo originado en las glándulas salivares. KOS, BRANNAN y ASHIKARI (210), utilizando microscopia electrónica mantienen esta similitud.

Los tubos de variados tamaños, están tapizados por células comparativamente pequeñas y regulares, además están llenos de material mucoide (4).

Hay dos tipos de células: pequeñas, son células basales, las más frecuentes y células cuboideas epiteliales ductales, rodeando la luz. Las células basoloides contienen núcleos hipercromáticos, redondo u ovals con cromatina granular fina y frecuentemente uno o dos pequeños y redondos nucleolos. Citoplasma escaso. Los bordes celulares pobremente definidos. Las figuras mitóticas se observan infrecuentemente. Las células epiteliales ductales, contienen un núcleo que es más grande y vesicular que los anteriores; algunos contienen uno o dos nucleolos redondos. Citoplasma moderadamente eosinófilo y las figuras mitóticas son raras (4) (209).

Puede tener un crecimiento reticular y/o cribiforme. El patrón reticular está caracterizado por la pérdida de los microespacios que existen alrededor de las células basales. En el patrón cribiforme, los microespacios son más grandes, menos numerosos y repleto de un líquido claro, se sitúan alrededor de las células basales (84) (209).

Hay una diferencia en los dos tipos de mucina. El material interior de la luz del conducto se tiñe con PAS y resiste a la diastasa, pero no se tiñe con azul Alciano a pH de 2'5 en contraste, el material mucinoso de los microespacios alrededor de los cordones de las células basaloides, se tiñe fuertemente con azul Alciano a pH de 2'5 pero no se tiñe con PAS (209).

LAURENCE y MAZUR (211), en un estudio sobre 8 carcinomas adenoide quístico de diferentes zonas, determinaron las características histoquímicas y ultramicroscópicas el diagnóstico y los mecanismos histopatogenéticos. Cinco de los ocho casos presentaron diferencias tintoriales para la mucina. Además estos tumores contienen microfilamentos citoplasmáticos en bandas paralelas, que son miofilamentos. La presencia de estos filamentos combinados con la membrana basal sugiere una diferenciación mioepitelial. Todavía no se conoce realmente si se origina del mioepitelio o muestra una diferenciación posterior mioepitelial como una parte del proceso neoplásico.

#### .- Clínica.

En los estudios de ZALOUDEK, OERTEZ y ORENSTEIN (209) sobre el carcinoma adenoide quístico, observaron que la edad de presentación, ocurre aproximadamente entre los 55 y 65 años de edad; pacientes postmenopáusicas.

Suelen descubrirse por un examen de rutina, pequeño dolor de bastante tiempo de duración o por la propia enferma (209).

#### .- Pronóstico.

Todos los estudios de carcinoma adenoide quístico han recalcado el excelente pronóstico de este tipo de carcinoma.

PETERS y WOLF (205), estudiaron 11 nuevos casos de carcinoma adenoide quístico, que son añadidos a los 95 casos previamente informados. Observaron el comportamiento biológico e intentaron correlacionar las características histológicas con el pronóstico. Una comparación se hizo con tumores análogos en lugares extramamarios. Las pacientes siguieron un curso biológico muy similar al descrito por los estudios previos: progresión lenta, recurrencias cuando se han hecho una resección inadecuada, ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Solamente observaron una paciente con metástasis a distancias después de un intervalo de 10 años posterior a una mastectomía radical.

Las metástasis ganglionares prácticamente nunca ocurren. NAYER (206), comunicó sobre una paciente con este tipo de carcinoma, la cual no tenía metástasis ganglionares en el momento de la mastectomía radical, pero 13 años más tarde murió con metástasis pulmonares. ELSNER (207), observó 7 pacientes, ninguna de las cuales tuvo metástasis axilares. Una paciente desarrolló metástasis pulmonares 7 años después de la mastectomía. De las 21 pacientes de CAVANZO y cols (204), ninguna tenía evidencia de metástasis axilares y ninguna murió a causa del tumor. LIM, KOVI y WARNER (208), apuntaron en sus estudios sobre el comportamiento biológico del carcinoma adenoide quístico, que producen metástasis a distancia sin antes aparecer la invasión del nódulo axilar. Observaron 7 casos de metástasis pulmonares, de los cuales 4 fallecieron.

#### 1.6.11. Carcinoma Tubular.

Es una forma de carcinoma ductal que no presenta características macroscópicas propias. Generalmente se descubren cuando ya alcanza y oscila entre 10 y 20 mm. (7) (1).

Es poco frecuente en su forma pura, pero en cambio, a menudo se hallan áreas con patrón tubular en los carcinomas intra-ductales con patrón cribiforme o en los lobulillares.

LAGIOS, ROSE y MARGOLIN (213) encontraron una incidencia de alta multicentricidad (56%), una historia de cáncer mamario bilateral (38%) y una historia familiar de cáncer de mama (40%) en una serie de diecisiete carcinomas tubulares.

.- Anatomía Patológica.

Es una neoplasia engañosa a la observación microscópica; con frecuencia se confunde con una adenosis esclerosante (131).

A la observación macroscópica, sugiere en virtud de sus márgenes, mal delimitadas y su consistencia dura, pero en el examen microscópico simula una condición benigna debido a la naturaleza bien diferenciada de las glándulas y a la ausencia de necrosis, mitosis y atipias citológicas (131). Está formado por túbulos bien ordenados, que presentan un solo estrato celular. Alrededor de los túbulos puede originarse una moderada elastosis y, en ocasiones, puede formarse un depósito de sustancia amiloide (7) (1).

Las diferencias morfológicas con la adenosis esclerosante según JAO, RECANT y SWERDLOW (214) y TOBON y SALAZAR (215), son detectables a nivel de microscopia electrónica: la presencia de células epiteliales prominentes y la reduplicación de la membrana basal son caracteres conspicuos de la adenosis esclerosante, pero parece estar ausente en el carcinoma tubular. La ausencia de membrana basal en los carcinomas tubulares, opuesta a su presencia en las adenosis esclerosantes, puede apreciarse mediante el examen con microscopia electrónica óptica de un preparado coloreado con PAS.

Sobre la base de las características inmunocitoquímicas y ultraestructurales, se ha postulado según EUSEBI, BETTS y BUSSOLATTI (217), que el carcinoma tubular es una variante bien diferenciada (secretoria) del carcinoma lobulillar invasor.

.- Clínica.

Desde el punto de vista clínico y patológico es difícil diferenciar el carcinoma tubular de otros procesos patológicos benignos, como la adenosis esclerosante.

En una serie revisada por TAYLOR y MORRIS (211), se documentaron metástasis en ganglios linfáticos axilares en diez de los treinta y tres casos vistos. Los ganglios comprometidos fueron en general pocos, y situados en el grupo axilar bajo. Sólo se supo de una pacientes de esta serie que murió como consecuencia del tumor mamario.

.- Pronóstico.

Parece existir según los trabajos de COOPER, PATCHEFSKY y KRALL (207), un mejor pronóstico cuanto mayor es la proporción de elementos tubulares.

Para COOPER y cols (207), este tipo de carcinoma tiene una gran multicentricidad (75%) y la bilateralidad es del 15%; lo que implica un control estricto de la mama contralateral. En las formas puras hay una gran supervivencia al cabo de 15 años.

En la serie de TAYLOR y NORRIS (216), sólo una de las 33 pacientes falleció como consecuencia del tumor mamario.

1.6.12. Carcinoma Apocrino.

Se discute si este tumor se origina a partir de las glándulas sudoríparas preexistentes aberrantes o bien de los focos metaplásicos hidrosadenoides de la displasia mamaria (7) (1). FRABLE y KAY (218) han estudiado estos tumores.

Se caracteriza por estar formado por células pálidas, con citoplasma abundante y finamente granular; en su ápice se aprecia la desintegración citoplasmática mediante desprendimiento de - gémulas, característica del tipo de secreción apocrino; su núcleo es ovoide y grande con nucleolo más o menos perceptible; hay un - pleomorfismo nuclear (4) (7) (1) (218). Estas células hidroadenoi - deas son siempre similares a las que forman las glándulas sudorípo - ras apocrinas que normalmente se hallan localizadas en la axila y en la areola (1).

Generalmente, estas células atípicas tienden a crecer dentro de los conductos dilatados a los que tapizan con bajas proyecciones papilares. En el interior del conducto aparecen detritus celulares, jpor lo que la imagen microscópica recuerda la propia - de un comedocarcinoma (4) (1).

Hay dos características importantes en estos carcino - mas que pueden facilitar su identificación (4): Una es la tenden - cia de las células a prolongar su citoplasma en las luces glandula - res como trompas que se proyectan desde los polos mediales de las células. La segunda característica es la presencia de miofibrillas en las bases de las capas periféricas de células de los conductos.

#### 1.6.13. Carcinoma rico en lípidos.

La presencia de neoplasias mamarias cuyas células elab - oran o almacenan lípidos, fue descrita por ABOUMARD, HORM y FINE - (218) en 1.963.

RAMOS y TAYLOR (220), investigaron la correlación ana - tomoclínica de estas neoplasias, y hallaron en sus 13 casos, una - edad media de presentación de 59'6 años, sólo en un caso existie - ron antecedentes familiares. La tumoración se desarrolló predomi - nantemente en la mama izquierda (10:3), y fue bilateral en un ca - so. El diámetro medio al ser detectada la neoplasia fue de unos - 30 mm., con un máximo de 40 mm.

Las tumoraciones eran firmes al tacto y mal delimitadas. Los tejidos adyacentes no estaban retraídos; la superficie de sección no se deprimía en su centro ni presentaba estrias amarillentas de elastosis o necrosis (220).

Al microscopio, las células tumorales eran grandes, con citoplasma claro y, a veces, esponjoso; sus núcleos eran pleomórficos y mostraban nucleolos grandes; con utilización de técnicas apropiadas se teñían gránulos lipídicos abundantes (220).

Las metástasis a los ganglios linfáticos pueden simular estrechamente la imagen de un linfoma histiocítico (131).

#### .- Clínica.

Clínicamente, este tumor es más agresivo que los ductales; casi todas las pacientes presentaron metástasis ganglionares o a distancia cuando se efectuó la mastectomía en los estudios realizados por RAMOS y cols (220).

Existen pocos casos en la literatura y estos no nos dan información suficiente sobre las características clínicas significativas de su historia natural.

#### .- Pronóstico.

Su pronóstico es similar al del carcinoma (119). No se ha demostrado relación con los restantes parámetros histológicos de valor pronóstico (221).

FRABLE y KAY no pudieron demostrar en su serie de 18 pacientes que el pronóstico fue mejor.

## 2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El Carcinoma de mama es uno de los tumores más es tudiados en Oncología, dada su gran incidencia y su alta morbilidad y mortalidad.

No obstante, casi todos los datos clínico evolutivos se encuentran referidos al Carcinoma ductal infiltrante, sin especificar los diferentes subtipos histológicos, ya que estos tumores, así como los Carcinomas lobulillares, parecen presentar caracterís ticas clínicas-patológicas-evolutivas diferenciadoras, queremos estudiar como se comportan en nuestro medio.

Con el siguiente trabajo nos proponemos:

- 1º) Observar la incidencia de los distintos tipos his topatológicos del Carcinoma de mama.
- 2º) Estudiar las manifestaciones clínico evolutivas de los subtipos histopatológicos "no habituales".
- 3º) Valorar la supervivencia actuarial de estas neoplasias.

### 3.- PACIENTES Y METODO.

Hemos estudiado retrospectivamente un total de 1.000 pacientes con Carcinoma de mama que han sido vistos en el Centro Regional de Oncología de Sevilla entre los años 1.982 y 1.986, todos han sido diagnosticados anatomopatologicamente en nuestro Hospital (Servicio Anatomopatología. Prof. Galera Davidson).

La distribución de Carcinomas que hemos encontrado es la siguiente:

- Carcinoma ductal infiltrante	802
- Carcinoma lobulillar infiltrante	48
- Carcinoma lobulillar "in situ"	6
- Carcinoma medular	33
- Carcinoma papilar	13
- Comedocarcinoma	30
- Carcinoma papilar intraquístico	6
- Carcinoma de células en anillo de sello	2
- Carcinoma tubular	3
- Carcinoma apocrino	2
- Carcinoma adenoide quístico	1
- Carcinoma con manifestaciones especiales:	
Ca. inflamatorio	27
Enfermedad de Paget	10
 T O T A L	 1.000

Con el fin de obtener de estos pacientes los datos necesarios para estudiar y posteriormente valorar los tres puntos explicitados en el apartado de "Planteamiento del Problema", hemos elabo

.../...

rado un Protocolo para la recogida de datos que aplicamos a todas las pacientes.

#### PROTOCOLO DE ESTUDIO:

##### 3.1. Datos Personales.

Nombre y apellidos, edad, situación genital: pre, peri o postmenopausia y el mes y año en que vino por primera vez al Centro.

##### 3.2. Datos Clínicos.

Anotamos las características del primer signo o síntoma, así como su localización. Igualmente reflejamos la fecha de este primer síntoma y de la primera consulta que la paciente realiza al médico por este motivo. El diagnóstico y el método mediante el que se realizó, así como la fecha, son también recogidos en esta parte de la hoja de recogida de datos. Con estos datos podemos estudiar el retraso por parte del enfermo y el retraso médico. Hacemos constar el estadio clínico en el que la paciente se encontraba en el momento del diagnóstico, según el sistema TNM (U.I.C.C., 1.978).

##### 3.3. Tratamiento Inicial.

El tratamiento de los pacientes se dividió en tres grupos según fuera: curativo, curativo y complementario o paliativo. En todos estos tratamientos se especificaba el tipo y la fecha de inicio y finalización del mismo.

.../...

### 3.4. Estudio Anatomopatológico.

Todos los tumores extirpados fueron enviados al Servicio de Anatomía Patológica para su tipificación definitiva.

### 3.5. Evolución Posterapéutica.

Una vez finalizado el tratamiento y en aquellos pa-  
cientes que tras el tratamiento inicial la enfermedad quedó reduci-  
da a cero, se valoró el tiempo de Intervalo Libre de Enfermedad  
(ILE) y en el caso de existir enfermedad metastásica, el patrón  
metastásico inicial que la paciente tuvo y momento en el que se  
produjo.

### 3.6. Valoración de la supervivencia.

A todos los pacientes se ha hecho un seguimiento ac-  
tualizado que se cerró el 30 de Octubre de 1.987, valorando la  
supervivencia actuarial de los pacientes. Este estudio se ha reali-  
zado según el método de Kaplan-Meier y únicamente se ha aplica-  
do en aquellos tipos de tumores cuyo número de pacientes era su-  
ficiente para ser al menos, orientativos los resultados.

### 3.7. Estudio estadístico de los datos recogidos.

Una vez recogidos los datos, hemos realizado un es-  
tudio estadístico de los resultados, obteniendo los valores medios,  
medianos y el rango. Con posterioridad estos datos nos han servi-  
do para comparar los diferentes grupos de pacientes. Se ha hecho  
un análisis para cada uno de los tumores de todos los aspectos  
señalados anteriormente.

.../...



#### 4.- RESULTADOS.

##### 4.1. Carcinoma Lobulillar Infiltrante.

Hemos estudiado 48 (4,8%) pacientes con carcinoma lobulillar infiltrante de mama.

La edad media ha sido de 54,7 años, con una mediana de 53 y un rango que oscila entre 31 y 83 (Tabla I).

Del total de las pacientes 26 (54%) eran premenopáusicas, 19 (40%) estaban en periodo postmenopáusico y 3 (6%) en perimenopausia (Tabla II).

El debut de la enfermedad se hizo en 45 (94%) de las pacientes a nivel de T, la gran mayoría de ellas como consecuencia de la aparición de un nódulo a nivel mamario que alertó a la paciente y que fue el motivo de la primera consulta. En sólo tres de los casos vistos, el inicio de la enfermedad fue a nivel de los ganglios axilares (Tabla III).

El intervalo existente entre el primer síntoma y la primera consulta, es decir, lo que corresponde al retraso achacable a la paciente fue de 5 meses de media, con una mediana de 2 y un intervalo que oscilaba entre 0 y 48 meses (Tabla IV). Por otro lado, el intervalo existente entre la primera consulta y el diagnóstico, es decir, el retraso médico fue de 1 mes de media; la mediana de 1 mes y el rango oscilaba entre 0 y 9 meses (Tabla V).

En el momento del diagnóstico las pacientes se encontraban en los siguientes estadios: estadio I, 4 (8%); estadio II, 21 (44%); estadio III, 19 (39%) y estadio IV, 4 (8%) (Tabla VI).

En 11 (23%) de los casos las pacientes recibieron sólo tratamiento quirúrgico radical. A 36 pacientes, el tratamiento quirúrgico radical fue acompañado por tratamiento complementario y sólo en 1 (2%) caso, la paciente fue tratada con terapia paliativa debido a su avanzada edad (Tabla VII).

En 15 (30%) de las pacientes existió enfermedad metastásica, siendo el patrón metastásico inicial el siguiente: 5 (33%) con afectación de estructuras óseas, 4 (27%) afectación visceral, 4 (27%) localización en partes blandas y 2 (13%) con afectación de la enfermedad metastásica en más de una localización (mixtas) (Tabla VIII).

El intervalo libre de enfermedad fue de 30,7 meses de media con una mediana de 32 meses y un rango de 3 a 62 meses (Tabla IX).

La supervivencia actuarial del carcinoma lobulillar infiltrante de mama se representa en la gráfica (Tabla X). Vemos que con un seguimiento de 5,5 años se obtiene 73,5% de probabilidad de supervivencia. Cuando comparamos la curva de supervivencia del total de los carcinomas lobulillares infiltrantes con las pacientes que teniendo el mismo diagnóstico se encontraban en estadio II, vemos que no existen diferencias significativas (Tabla XI).

En 8 (17%) de las pacientes, había enfermedad en ambas mamas, siendo sincrónico en 5 de los casos (Tabla XII).

En 28 (59%) pacientes la mama afecta fue la derecha y en 20 (41%) del total de casos la enfermedad se localizó en el -

cuadrante supero externo (Tabla XIII y XIV).

#### 4.2. Carcinoma Lobulillar In Situ.

Un total de 6 pacientes fueron diagnosticadas de carcinoma lobulillar "in situ".

La edad media de dichas pacientes fue de 49 años y el rango osciló entre 43 y 60 años. En estado premenopáusico estaban 5 de las 6 pacientes.

En 4 (66%) de las pacientes, el primer síntoma fue un pequeño nódulo que dio lugar al estudio de la paciente, encontrándose en la zona biopsiada un carcinoma lobulillar in situ. Los 2 casos restantes fueron descartados en pacientes con larga historia de displasia mamaria.

En todas las pacientes se practicó un tratamiento radical quirúrgico como terapia de primera intención.

No se observó con posterioridad enfermedad recidivante ni a distancia.

En 2 (33%) de los 6 casos existió enfermedad bilateral.

#### 4.3. Carcinoma Medular.

Un total de 33 (3,3%) pacientes fueron diagnosticadas de carcinoma medular. La edad media de dichas enfermas fue de 50 años, la mediana de 49 y el rango osciló entre 27 y 85 años (Tabla XV).

En estado premenopáusico se encontraban 18 (54%) pacientes, 3 (10%) en estado perimenopáusico y 12 (36%) en postmenopáusico (Tabla XVI).

La enfermedad se inició a nivel de T en 30 (91%) de las pacientes, teniendo el resto de ellas como primer síntoma una adenopatía en región axilar (Tabla XVII).

El intervalo existente entre el primer síntoma y la primera consulta era de 2,3 meses de media, con una mediana de 1 mes y un rango que oscila entre 0 y 24 meses (Tabla XVIII). Por otro lado, el intervalo entre la primera consulta y el diagnóstico fue de 1,4 meses de media con una mediana de 1 mes y un intervalo que osciló entre 1 y 20 meses (Tabla XIX).

En estadio I se encontraban 6 pacientes; en estadio II 24 y en estadio IIIb había 3 (Tabla XX).

El tratamiento de intencionalidad radical con cirugía fue aplicado a 8 (24%) pacientes y a las 25 (76%) restantes se acompañó la cirugía con un tratamiento complementario (Tabla XXI)

En 5 (15%) de las pacientes se encontró enfermedad metastásica, 3 de ellas con un patrón metastásico mixto y 2 con metástasis a nivel visceral (Tabla XXII).

El intervalo libre de enfermedad de las pacientes con metástasis fue de 9,6 meses con una mediana de 13 y un rango que iba de 3 a 18 meses (Tabla XXIII).

La supervivencia actuarial del carcinoma medular de mama se ha representado en la gráfica (Tabla XXIV). En la misma

vemos que existe una supervivencia de 92,8% tras un seguimiento de 5,5 años.

Si separamos del total de carcinomas medulares los que se encuentran en estadio II, vemos que éstos tienen una probabilidad de supervivencia de 5 años de 88,8%. Si comparamos esta curva de supervivencia del estadio II con la del total, vemos que no existe una diferencia significativa entre ambas (Tabla XXV).

#### 4.4. Carcinoma Coloide.

El diagnóstico de carcinoma coloide o mucoide fue confirmado en 17 (1,7%) de las pacientes estudiadas.

La edad media de las enfermas fue de 63,7 años con una mediana de 63 y un rango de 44-90 (Tabla XXVI).

En el momento del diagnóstico se encontraban 14 (83%) de las pacientes en situación postmenopáusica y 3 (17%) en premenopáusica (Tabla XXVII).

Todas las pacientes debutaron a nivel de T (Tabla XXVIII).

El intervalo entre el primer síntoma y la primera consulta fue de 6,3 meses con una mediana de 1 mes y un rango que osciló entre 1 y 24 meses (Tabla XXIX). El intervalo entre la primera consulta y el diagnóstico es de menos de 1 mes con una mediana de 1 mes y un intervalo que va de 0 a 5 meses (Tabla XXX)

El estadio en el momento del diagnóstico fue el siguien-

te: estadio I, 3 (18%); estadio II, 11 (65%); estadio IIIa, 2 (11%) y estadio IIIb, 1 (6%) (Tabla XXXI).

De las 17 pacientes, 7 (41%) fueron tratadas de primera intención con tratamiento quirúrgico radical y el resto fue tratada con cirugía y posteriormente acompañada de tratamiento complementario con quimio, hormono o radioterapia (Tabla XXXII).

Enfermedad metastásica hicieron 3 (17%) pacientes, 2 de ellas con enfermedad a nivel óseo y 1 en partes blandas (Tabla XXXIII).

El intervalo libre de enfermedad de estas pacientes con enfermedad a distancia fue de 18,8 meses de media, la mediana de 22 meses y el rango osciló de 3 a 24 meses (Tabla XXXIV).

#### 4.5. Comedocarcinoma.

El diagnóstico anatomopatológico de comedocarcinoma fue hecho a 30 (3%) pacientes de las 1.000 revisadas.

La edad media de las pacientes fue de 49,3 años con una edad mediana de 50 y un rango que osciló entre 31 y 71 años (Tabla XXXV).

En estado premenopáusico se encontraban 16 (53%) de las pacientes y las 14 (47%) restantes eran postmenopáusicas (Tabla XXXVI).

El debut de la enfermedad fue a nivel de T en 29 (96%) de los casos. Sólo en 1 (4%) casos, el debut fue a nivel de N, con adenopatía axilar (Tabla XXXVII).

El intervalo en meses entre el primer síntoma y la primera consulta fue de 6,4 meses con una mediana de 2 meses y un rango de 0 y 75 meses (Tabla XXXVIII). El intervalo entre la primera consulta y el diagnóstico fue de 1,8 meses con una mediana de 1 mes y un rango de 0 - 34 (Tabla XXXIX).

En el momento del diagnóstico había 21 (70%) pacientes en estadio II. El resto de los casos estaban en: estadio I, 4 (13%); estadio IIIa, 4 (13%); estadio IV, 1 (4%) (Tabla XL).

El tratamiento quirúrgico radical acompañado de tratamiento complementario fue instaurado, como tratamiento de primera intención, a 22 (75%) de los pacientes. Únicamente con cirugía radical se trataron 6 (20%) pacientes y 1 (5%) fue tratada con terapia paliativa. La mayor parte de las pacientes que recibieron sólo cirugía se encontraban en estadio II (Tabla XLI).

En 4 (13%) casos existió enfermedad metastásica: 2 con enfermedad metastásica a nivel óseo, 1 con afectación de partes blandas y otra con afectación visceral (Tabla XLII).

El intervalo libre de enfermedad fue de 11,5 meses de media, una mediana de 3 meses y un rango de 3 - 30 meses (Tabla XLIII).

La supervivencia actuarial del comedocarcinoma se puede ver en la gráfica (Tabla XLIV). La curva muestra una supervivencia de 77,8% con un seguimiento de 9 años.

Cuando separamos de la población total de comedocarcinomas, los que se encuentran en estadio II y comparamos su curva de supervivencia con la del total, observamos que no existe diferen\_\_

cia significativa entre las dos (Tabla XLV).

#### 4.6. Carcinoma Papilar.

En 13 (1,3%) de las pacientes estudiadas se encontró el tipo histológico de carcinoma papilar.

La edad media de estas enfermas fue de 58 años con una mediana de 62 y un rango que oscilaba entre 39 y 71 años (Tabla XLVI).

En 10 (77%) de los casos las pacientes se encontraban en postmenopausia y los 3 (23%) restantes en premenopausia (Tabla XLVII).

En 12 (92%) casos el debut fue a nivel de T y sólo 1 (4%) lo hizo a nivel ganglionar en axila (Tabla XLVIII).

El intervalo entre el primer síntoma y la primera consulta fue de 8,5 meses con una mediana de 12 meses y un rango que va de 0 a 24 meses (Tabla XLIX). El intervalo entre la primera consulta y el diagnóstico fue de 5 meses con mediana de 2 y un rango de 0 a 24 meses (Tabla L).

En el momento del diagnóstico 7 (54%) pacientes fueron diagnosticadas en estadio I, 5 (38%) en estadio II y 1 (8%) en estadio IIIa (Tabla LI).

El tratamiento en todos los casos tuvo intencionalidad curativa, tratándose a 8 casos con cirugía y 5 con cirugía más alguna terapia complementaria (Tabla LII).

Afectación metastásica existió en 2 pacientes, una con afectación visceral y otra con afectación de partes blandas (Tabla LIII).

La media en meses del intervalo libre de enfermedad fue de 23 con un rango de 2 y 44 meses (Tabla LIV).

#### 4.7. Enfermedad de Paget de la Mama.

Un total de 10 (1%) de pacientes fueron diagnosticadas como "Enfermedad de Paget de la Mama".

La edad media de dichas pacientes fue de 68 años, la mediana de 71 y el rango entre 51 y 86 años (Tabla LV).

De las 10 (80%) de las pacientes se encontraban en periodo postmenopáusico y el 2 (20%) en situación perimenopáusica (Tabla LVI).

La gran mayoría de las pacientes 8 (80%) tuvieron un debut clínico con afectación del pezón o de la piel de la mama. Las otras 2 (20%) debutaron con un nódulo mamario (Tabla LVII).

El intervalo entre el primer síntoma y la primera consulta fue de 15,3 meses con una mediana de 12 y un rango que oscilaba entre 0 y 48 meses (Tabla LVIII). El intervalo entre la primera consulta y el diagnóstico fue de 2,5 meses, la mediana de 1 y el rango entre 0 y 20 meses (Tabla LIX).

El tratamiento fue paliativo en 2 pacientes. Las 8 restantes recibieron tratamiento quirúrgico radical y a 5 de ellas se le añadió tratamiento complementario (Tabla LX).

En 4 de las pacientes existió afectación metastásica a nivel visceral, 2 en hígado y 2 en hueso (Tabla LXI).

El intervalo libre de enfermedad fue de 8 meses de media con un rango entre 3 y 16 meses.

#### 4.8. Carcinoma Inflamatorio.

El diagnóstico de carcinoma con manifestaciones clínicas inflamatorias, fue hecho a 27 (2,7%) de las pacientes.

La edad media fue de 53,7 años, la mediana de 54 y el rango de la muestra fue entre 27 y 88 años (Tabla LXII).

En periodo postmenopáusico se encontraban 17 (63%) de las pacientes, el resto estaban en situación premenopáusica (Tabla LXIII).

El debut de la enfermedad fue a nivel de T en el 100% de los casos (Tabla LXIV).

El intervalo entre el primer síntoma y la primera consulta fue de 7,2 meses con una mediana de 3 y un rango de 0 a 48 meses (Tabla LXV). El retraso por parte del médico fue de 1,7 meses con una mediana de 1 y un rango de 0 a 10 meses.

En 22 de las 27 pacientes el tratamiento inicial recibido fue de tipo paliativo y sólo en los 5 casos restantes en los que se intentó una terapia radical con cirugía y tratamiento adyuvante o neoadyuvante con quimioterapia, hormonal o con radioterapia (Tabla LXVI).

La evolución metastásica de estas pacientes fue muy amplia ya que 16 (58,5%) padecieron enfermedad diseminada con el siguiente patrón metastásica: patrón mixto 6 (22%); partes blandas 5 (18,5%); afectación visceral 4 (14,5%); afectación ósea 1 (3,5%) (Tabla LXVII).

En el estudio de supervivencia actuarial que se ha realizado se observa que la supervivencia a los 18 meses es ligeramente superior al 50% y a los 3 años es del 15% (Tabla LXVIII).

#### 4.9. Carcinoma Papilar Intraquístico.

Un total de 6 (0,6%) pacientes fueron diagnosticadas de carcinoma papilar intraquístico.

La edad mediana fue de 74,3 años con un rango de 61 y 89 años.

Todas se encontraban en postmenopausia e igualmente todas debutaron con un nódulo en la mama.

El intervalo entre el primer síntoma y la primera consulta fue de 4,6 meses de media con un rango de 1 a 24 meses. Por otro lado el intervalo entre la primera consulta y el diagnóstico fue de 1,1 mes y el rango de 0 y 3 meses.

En 3 de los casos se practicó un tratamiento radical con cirugía, en 2 sólo se pudo tratar de forma paliativa, debido a la edad y el estado general y 1 caso no se trató.

Ninguna paciente hizo enfermedad a distancia.

#### 4.10. Carcinoma de Células en Anillo de Sello.

En la revisión hemos encontrado 2 (0,2%) carcinomas de células en anillo de sello. Las edades fueron de 66 y 78 años respectivamente y ambas pacientes se encontraban en postmenopausia.

Las dos enfermas debutaron con un nódulo e inmediatamente se les practicó una senografía y posterior citología que confirmó el diagnóstico de malignidad.

Ambas pacientes recibieron tratamiento radical quirúrgico y en uno de los casos, tras cuyo estudio anatomopatológico, los ganglios fueron positivos, se le realizó un tratamiento complementario con radioterapia y hormonoterapia.

Ninguna de las pacientes ha tenido enfermedad recidivante ni metástasis.

#### 4.11. Carcinomas Tubulares.

Hemos encontrado en la revisión 3 (0,3%) pacientes con carcinoma tubular de mama, con una media de 50 años. Había una paciente en premenopausia, otra en perimenopausia y la última en postmenopausia.

De los 3 casos, 2 debutaron con umbilicación del pezón y el tercero con un nódulo mamario.

A todas las pacientes se les practicó una biopsia confirmatoria del diagnóstico, previa al tratamiento radical quirúrgico.

En todos los casos se les practicó una mastectomía tipo

Patey. En uno de los casos se le aplicó cobalto complementario, - tras la intervención.

Una de las pacientes tuvo a los 3 meses una recidiva en partes blandas, por lo que fue tratada con Cobaltoterapia, obteniéndose una respuesta total.

Tras un seguimiento de más de 4 años, todas las pacientes continúan vivas y sin enfermedad.

#### 4.12. Carcinoma Apocrino.

Unicamente 2 (0,2%) de las pacientes revisadas fueron diagnosticadas de carcinoma apocrino. La edad media fue de 60 - años.

En uno de los dos casos la clínica inicial fue la retracción del pezón, mientras que en el otro existió un nódulo mamario.

No hubo retrasos reseñables ni en la consulta por parte de la paciente, ni en el diagnóstico médico.

En ambos casos se practicó una mastectomía radical tipo Patey, si bien en uno de los casos al existir numerosos ganglios positivos, se practicó una terapia complementaria con radioterapia y quimioterapia adyuvante. Esta paciente tras intervalo libre de enfermedad tuvo enfermedad metastásica a nivel pulmonar y 3 meses después falleció.

La otra paciente tras un seguimiento de 2,5 años, continúa libre de enfermedad.

#### 4.13. Análisis Comparativo de los Parámetros Estudiados.

##### 4.13.1. Edad.

En la década de los 70 años, únicamente se encuentra el carcinoma papilar intraquístico (73 años). En la década de los 60 años están el carcinoma coloide (63,7 años) y la enfermedad de Paget (68 años).

Entre 50 y 60 años está el carcinoma lobulillar (54,7 años), el carcinoma medular (50 años), el carcinoma papilar (58 años) y el carcinoma inflamatorio (53,7 años).

El comedocarcinoma y el carcinoma lobulillar in situ, son los únicos que tienen una edad media por debajo de 50 años: 49,3 y 49 años de media, respectivamente (Tabla LXIX).

##### 4.13.2. Situación hormonal.

Existe una mayor proporción de premenopáusicas frente a las postmenopáusicas en el carcinoma in situ (76%), en el carcinoma medular (54,5%) y en el comedocarcinoma (53%).

La proporción de pacientes postmenopáusicas es sensiblemente mayor en el carcinoma coloide (82,5%), en el carcinoma papilar (77%), en la enfermedad de Paget (80%) y, por supuesto, en el carcinoma papilar intraquístico donde todas las pacientes se encuentran en estado postmenopáusico (Tabla LXX).

##### 4.13.3. Calidad del primer síntoma.

En prácticamente todos los casos, el debut de la enfermedad fue a nivel de T. En 3 (6%) de los 48 carcinomas

lobulillares infiltrantes, el debut fue a nivel de N; en 3 (9%) de los 33 carcinomas medulares; en 1 (8%) de las 13 pacientes diagnosticadas de carcinoma papilar y en 1 (4%) de los 29 comedocarcinomas. (Tabla LXXI).

#### 4.13.4. Retraso a la consulta por parte del paciente.

Es especialmente reseñable el retraso que existe en los tumores que afectan principalmente a personas añasas, tales como la enfermedad de Paget y el carcinoma papilar, siendo de 15,3 y 8,5 meses, respectivamente (Tabla LXXII).

#### 4.13.5. Retraso del diagnóstico médico.

Ninguno de los retrasos es significativo, estando la media y la mediana alrededor de 1 mes, que es el tiempo aproximado que ha tardado la confirmación diagnóstica.

#### 4.13.6. Estadío.

La gran mayoría de las pacientes estudiadas se encontraban en el momento del diagnóstico en estadío II, en concreto: 21 (43,5%) pacientes de los 48 diagnosticadas de Ca. lobulillar infiltrante; 24 (70%) de los 33 carcinomas medulares; 11 (64%) de los 17 carcinomas coloides; 21 (72%) de los 29 comedocarcinomas y 5 (38%) de los 13 carcinomas papilares (Tabla LXXIII).

#### 4.13.7. Tratamiento.

El tratamiento quirúrgico radical más el complementario es el más frecuente en la gran mayoría de los tumores, por ejemplo: 36 (75%) de los 48 carcinomas lobulillares infiltrantes

son tratados así; 24 (72%) de los 33 carcinomas medulares; 10 (58%) de los 17 carcinomas coloides; 21 (72%) de los 29 comedocarcinomas y 5 (50%) de los 10 carcinomas tipo Paget.

El tratamiento quirúrgico radical sin tratamiento complementario se ha utilizado principalmente en el carcinoma lobulillar in situ en los 6 (100%) pacientes diagnosticadas. También en el carcinoma papilar este tipo de tratamiento se utilizó en 8 (61,5%) de las 13 pacientes.

La terapia únicamente paliativa se ha utilizado principalmente en el carcinoma inflamatorio donde 22 (81%) de las 27 pacientes fueron tratadas de esta forma. En los demás tumores aisladamente se han tratado algunas pacientes: 1 carcinoma lobulillar infiltrante; 1 comedocarcinoma; 2 enfermedad de Paget de la mama y 2 carcinomas papilar intraquístico (Tabla LXXIV).

#### 4.13.8. Patrón metastásico inicial.

Hemos constatado que 16 (59%) de las 27 pacientes diagnosticadas de carcinoma inflamatorio tienen una rápida afectación metastásica, con un patrón inicial en el que aparecen prácticamente por partes iguales, la afectación a nivel visceral (4), - partes blandas (5) y mixtas (6),, siendo muy escasa, sólo un caso, la afectación a nivel óseo.

En cuanto a frecuencia de afectación metastásica, le sigue el carcinoma inflamatorio, el carcinoma lobulillar infiltrante, en el que hay 15 de las 48 pacientes (31%), 5 de las mismas tenían afectación de las estructuras óseas.

Entre un 13% y un 20% de pacientes con enfermedad metastásica, se encuentran el resto de los tumores de mama que hemos estudiado: enfermedad de Paget 4/10 (40%); Carcinoma Medular 5/33 (15%); Carcinoma Papilar 2/13 (15%); Carcinoma Coloide 3/17 (13%) y Comedocarcinoma 4/30 (13%) (Tablas: LXXV, LXXVI, LXXVII, LXXVIII, LXXIX).

#### 4.13.9. Intervalo Libre de Enfermedad.

Existe un intervalo libre de enfermedad sensiblemente mayor, 2,5 años de media, en el carcinoma lobulillar infiltrante. El Carcinoma Papilar tiene practicamente 2 años (23 meses) de media. El Carcinoma Coloide tiene algo más de 1,5 años, mientras que el Comedocarcinoma y el Carcinoma Medular tienen 11,5 meses y 9,6 meses respectivamente (Tabla XXX).

#### 4.13.10. Supervivencia.

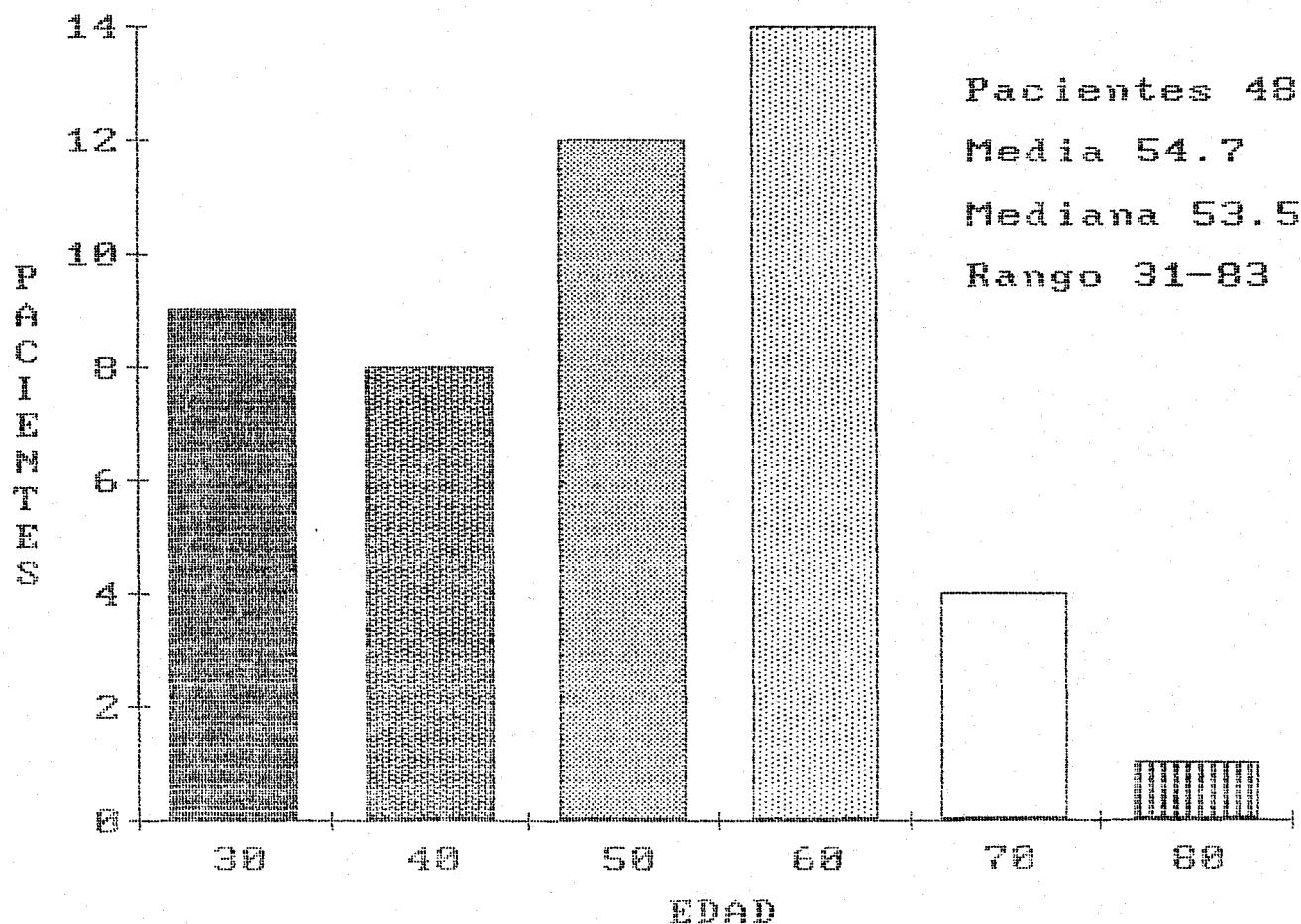
Comparando los casos de supervivencia global de los distintos tipos histológicos que hemos podido valorar, vemos que con un seguimiento de 5,5 años existe mayor supervivencia para los tumores Medulares (92,8%) que para los Carcinomas Lobulillares Infiltrantes (73,5%), los Comedocarcinomas (77,8%) e Inflamatorios (5%).

Comparando los estadios II de los Carcinomas Lobulillares infiltrantes, Comedocarcinomas y Carcinomas Medulares vemos que no existen diferencias significativas. Por el contrario, cuando se analiza toda la muestra se puede poner de manifiesto un clarísimo peor pronóstico de los carcinomas de tipo Inflamatorio, comparando con los otros histológicos. Las propias características clinico-

patológicas del carcinoma inflamatorio impide que pueda ser diagn<sub>o</sub>s-  
ticado en estadio II.

T A B L A I

CARCINOMA LOBULILLAR  
INFILTRANTE DE MAMA.



T A B L A    I I

CARCINOMA LOBULILLAR

ESTADO MENSTRUAL

<u>Situación</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Premenopáusica	26	54
Perimenopáusica	3	6
Postmenopáusica	19	40

T A B L A III

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

DEBUT DE LA ENFERMEDAD

<u>Zona Debut</u>	<u>Nº Pctes</u>	<u>%</u>
T	45	94
N	3	6
M	--	--

T A B L A    I V

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

INTERVALO ENTRE 1er SINTOMA - 1ª CONSULTA

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	5 meses
Mediana	1 mes
Rango	1-24 meses

T A B L A V

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

INTERVALO ENTRE 1ª CONSULTA - DIAGNOSTICO

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	1 mes
Mediana	1 mes
Rango	0-9 meses

T A B L A VI

CARCINOMA LOBULILLAR

ESTADIO EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

<u>Estadio</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
I	4	8,5
II	21	43,5
III <sub>a</sub>	19	39,5
III <sub>b</sub>	4	8,5

T A B L A VII

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

TRATAMIENTO

<u>Tipo de Tratamiento</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Radical	11	22,7
Radical + Complementario	36	75
Paliativo	1	2,3

T A B L A VIII

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Localización</u>	<u>Nº.Ptes.</u>	<u>%</u>
Partes blandas	4	8,3
Hueso	5	10,4
Visceral	4	8,3
Mixtas	2	4,0
TOTAL	15/48	31,0

T A B L A IX

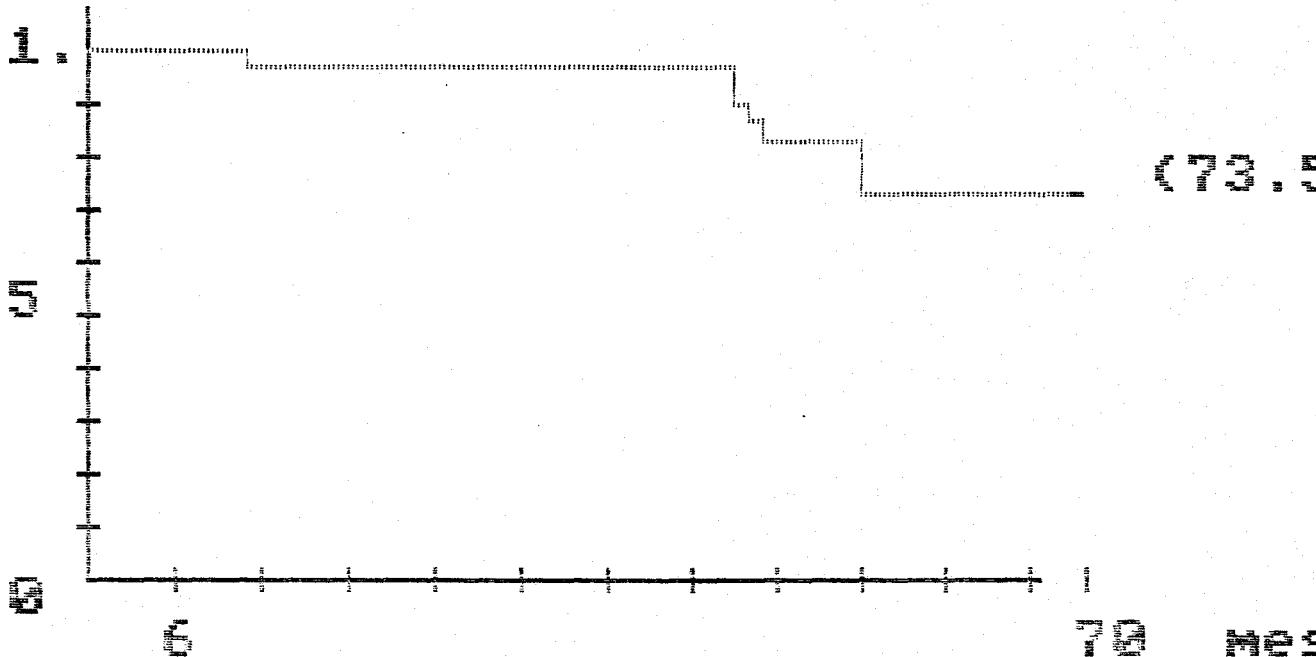
CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	30,7 meses
Mediana	32,0 meses
Rango	3-62 meses

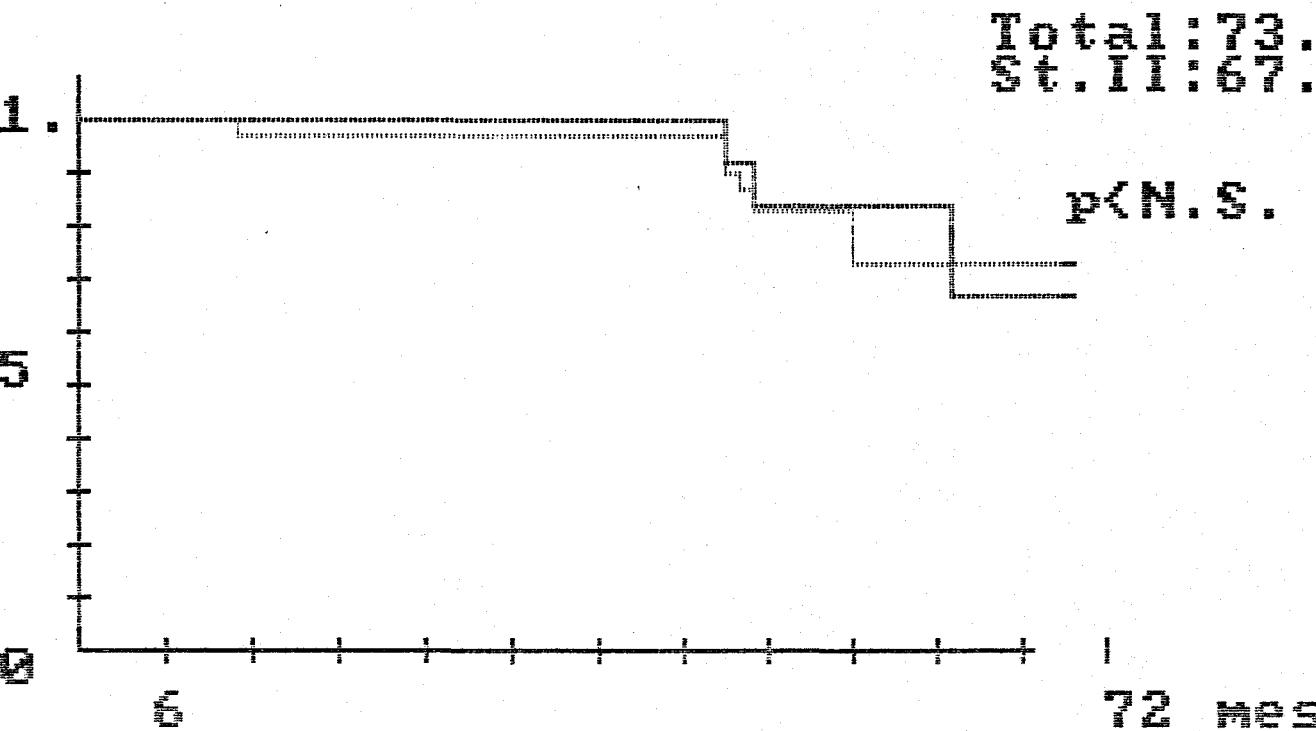
T A B L A X

**Ca. LOBULILLAR INFILTRANTE.**



T A B L A XI

Ca. LOBULILLAR DE MAMA.  
TOTAL vs St. II



T A B L A   X I I

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

BILATERALIDAD

- Sincrónico:	5
- Metacrónico	3
T O T A L:	8/48 (16%)

T A B L A XIII

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

LOCALIZACION DEL TUMOR EN LA MAMA

<u>Zona de la mama afectada</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Cuadrante Supero Externo	13	43
Suadrante Supero Interno	1	3
Cuadrante Infero Externo	5	16
Cuadrante Infero Interno	1	3
Región Retro Mamilar	4	12
Pezón	5	16

T A B L A      X I V

CARCINOMA LOBULILLAR INFILTRANTE

MAMA AFECTADA

Mama Izquierda

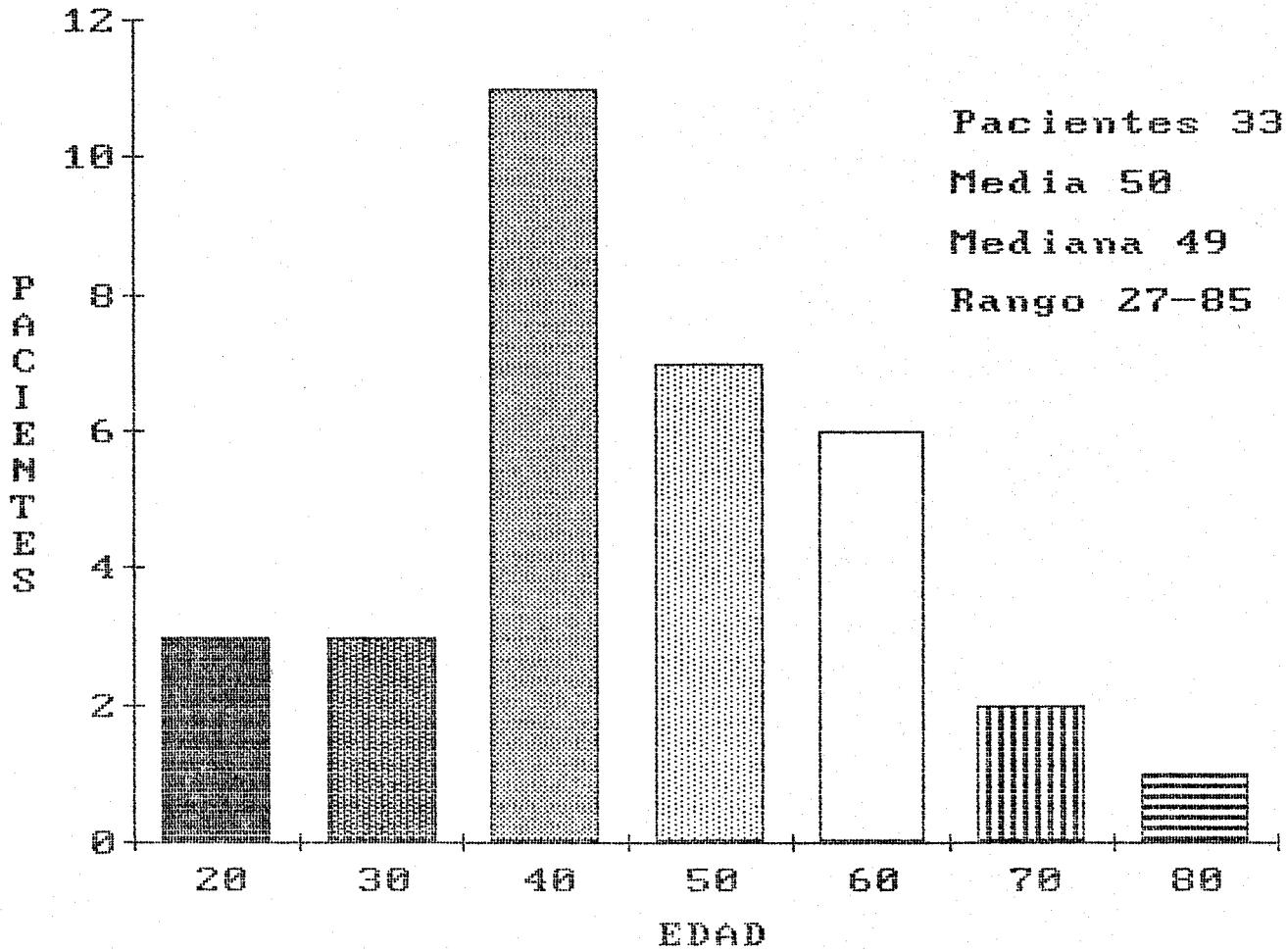
Mama Derecha

20 (41%)

28 (59%)

T A B L A   X V

**CARCINOMA MEDULAR DE MAMA.**



T A B L A XVI

CARCINOMA MEDULAR

ESTADO MENSTRUAL

<u>Situación</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Premenopáusica	18	54,5
Perimenopáusica	3	9,0
Postmenopáusica	12	36,5

T A B L A   XVII

CARCINOMA MEDULAR

DEBUT DE LA ENFERMEDAD

<u>Zona Debut</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
T	30	91
N	3	9
M	--	--

T A B L A XVIII

CARCINOMA MEDULAR

INTERVALO ENTRE 1er SINTOMA - 1ª CONSULTA

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	2,3 meses
Mediana	1,0 meses
Rango	1-24 meses

T A B L A   XIX

CARCINOMA MEDULAR

INTERVALO ENTRE 1ª CONSULTA - DIAGNOSTICO

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	1,4 meses
Mediana	1,0 meses
Rango	0-20 meses

T A B L A    X X

CARCINOMA MEDULAR

ESTADIO EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

<u>Estadio</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
I	6	18
II	24	73
III <sub>a</sub>	3	9
III <sub>b</sub>	--	--

T A B L A XXI

CARCINOMA MEDULAR

TRATAMIENTO

<u>Tipo de Tratamiento</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Radical	8	24
Radical + Complementario	25	76
Paliativo	--	--

T A B L A    XXII

CARCINOMA MEDULAR

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Localización</u>	<u>Nº.Ptes.</u>	<u>%</u>
Visceral	3	9
Mixtas	2	6
TOTAL	5/33	15

T A B L A    XXIII

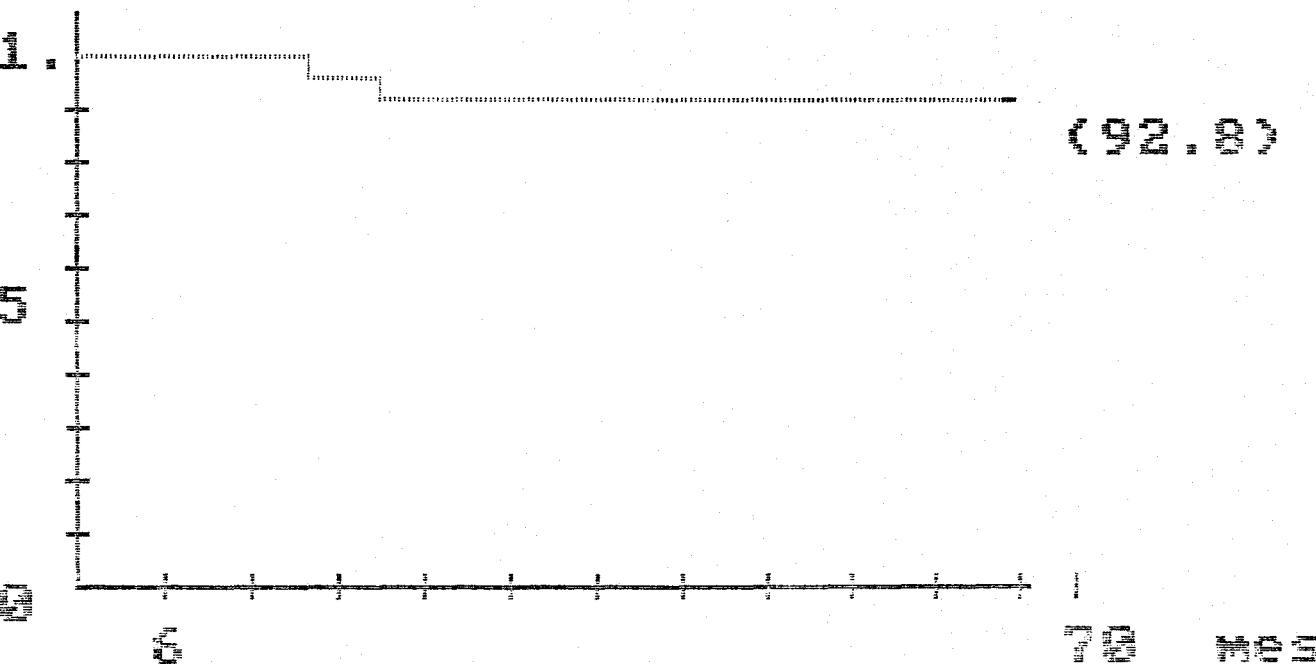
CARCINOMA MEDULAR

INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	9,6 meses
Mediana	13,0 meses
Rango	2-18 meses

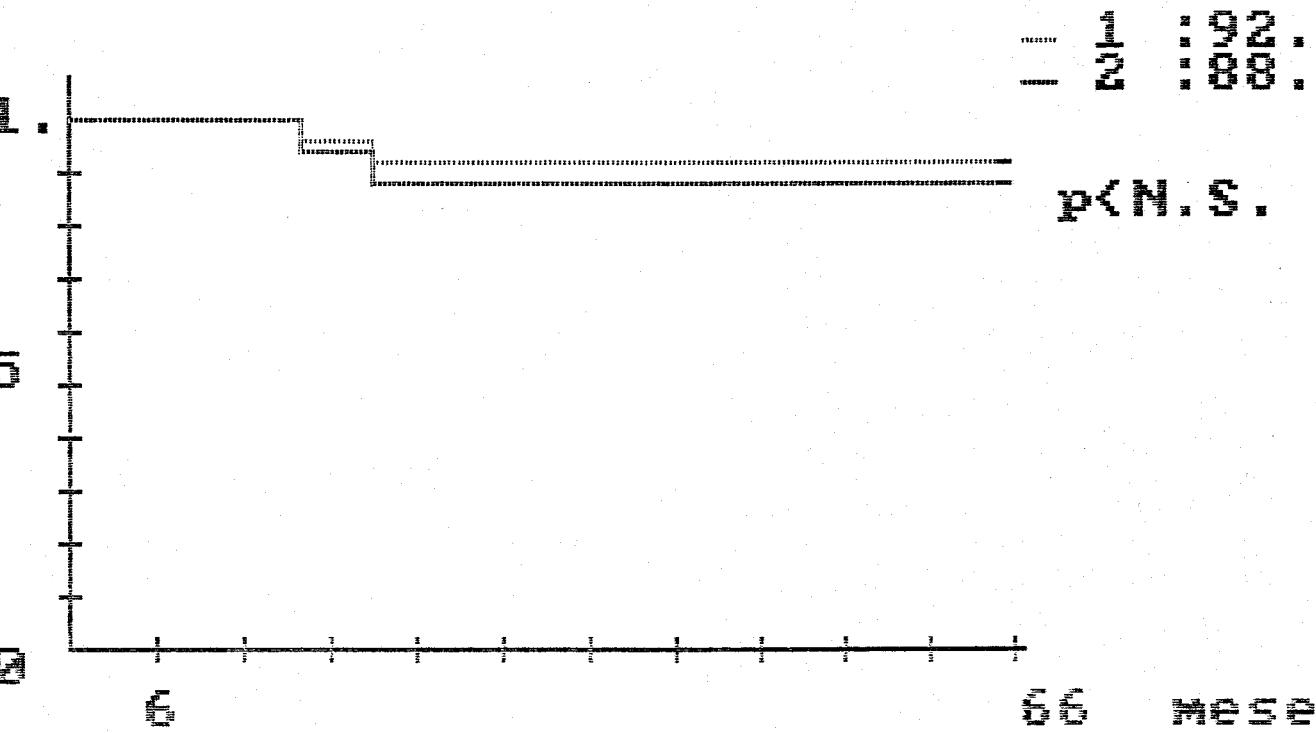
T A B L A XXIV

Ca. MEDULAR DE MAMA.

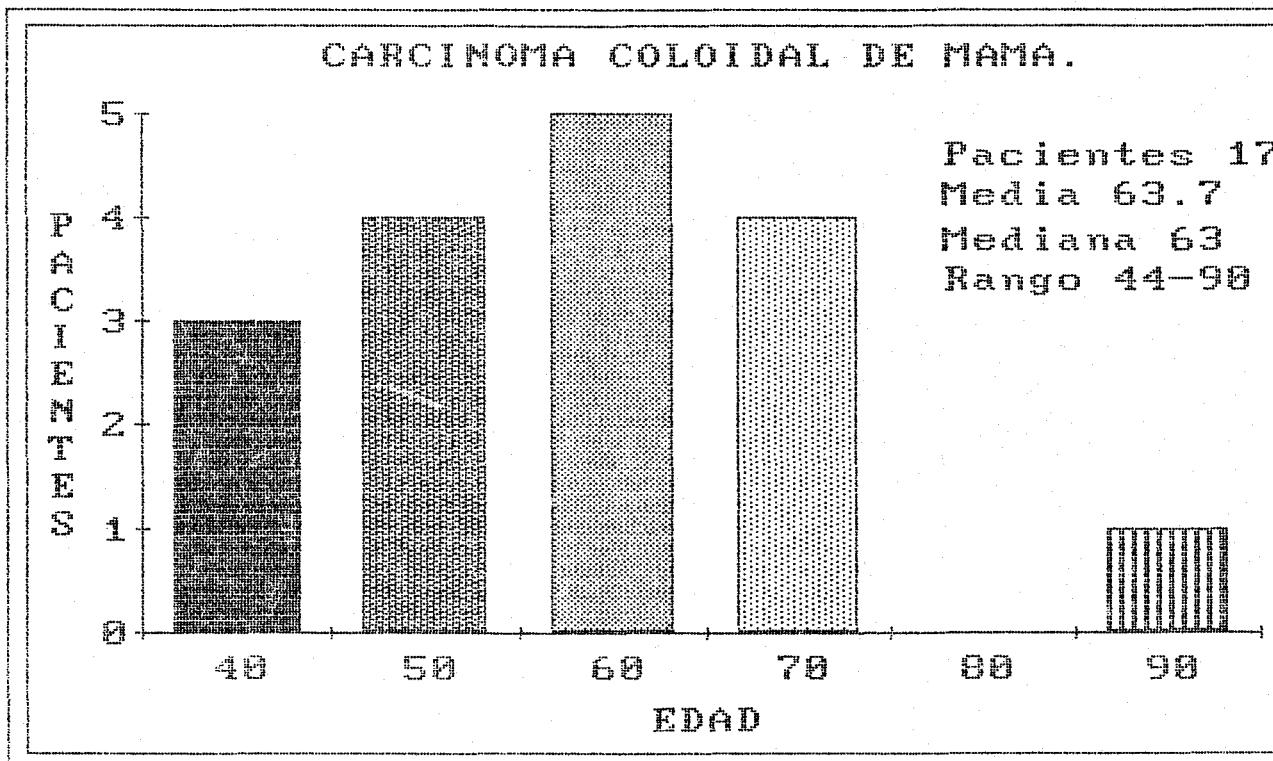


T A B L A XXV

**Ca. MEDULAR DE MAMA.  
TOTAL vs St. II.**



T A B L A XXVI



T A B L A XXVII

CARCINOMA COLIDE

ESTADO MENSTRUAL

<u>Situación</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Premenopausia	3	17,5
Perimenopausia	--	--
Postmenopausia	14	82,5

T A B L A    XXVIII

CARCINOMA COLOIDE

DEBUT DE LA ENFERMEDAD

<u>Zona Debut</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
T	17	100
N	--	--
M	--	--

T A B L A    XXIX

CARCINOMA COLOIDE

INTERVALO ENTRE 1er SINTOMA - 1ª CONSULTA

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	6,3 meses
Mediana	1,0 meses
Rango	1-24 meses

T A B L A    X X X

CARCINOMA COLOIDE

INTERVALO ENTRE 1ª CONSULTA - DIAGNOSTICO

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	1 mes
Mediana	1 mes
Rango	0-5 meses

T A B L A   XXXI

CARCINOMA COLIDE

ESTADIO EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

<u>Estadio</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
I	3	18
II	11	64
III <sub>a</sub>	2	12
III <sub>b</sub>	1	6

T A B L A   XXXII

CARCINOMA COLOIDE

TRATAMIENTO

<u>Tipo de Tratamiento</u>	<u>Nº. Pctes.</u>	<u>%</u>
Radical	7	41
Radical + Complementario	10	59
Paliativo	--	--

T A B L A   XXXIII

CARCINOMA COLOIDE

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Localización</u>	<u>Nº.Ptes.</u>	<u>%</u>
Partes blandas	1	5,8
Oseas	2	11,2
TOTAL	3/17	17,0

T A B L A   XXXIV

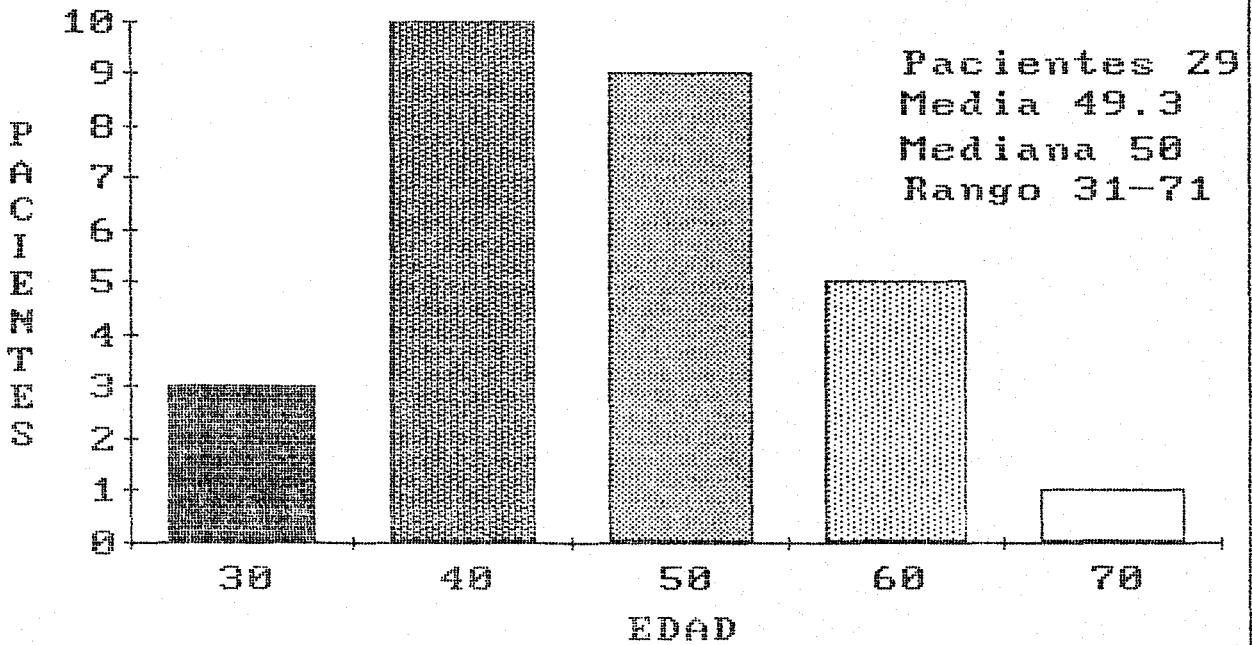
CARCINOMA COLOIDE

INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	18,8 meses
Mediana	22,0 meses
Rango	9-25 meses

T A B L A    X X X V

**COMEDOCARCINOMA DE MAMA.**



T A B L A   XXXVI

COMEDOCARCINOMA DE MAMA

ESTADO MENSTRUAL

<u>Situación</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Premenopáusica	16	53,5
Perimenopáusica	--	--
Postmenopáusica	14	46,5

T A B L A   XXXVII

COMEDOCARCINOMA DE MAMA

DEBUT DE LA ENFERMEDAD

<u>Zona Debut</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
T	29	96
N	1	4
M	--	--

T A B L A   XXXVIII

COMEDOCARCINOMA DE MAMA

INTERVALO 1er SINTOMA - 1ª CONSULTA

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	6,4 meses
Mediana	2,0 meses
Rango	0-75 meses

TABLA XXXIX

COMEDOCARCINOMA DE MAMA

INTERVALO 1ª CONSULTA - DIAGNOSTICO

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	1,8 meses
Mediana	1,0 meses
Rango	0-32 meses

T A B L A   X L

COMEDOCARCINOMA DE MAMA

ESTADIO EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

<u>Estadio</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
I	4	13,5
II	21	73
III <sub>a</sub>	3	10
III <sub>b</sub>	0	—
IV	1	3,5

T A B L A XLI

COMEDOCARCINOMA DE MAMA

TRATAMIENTO

<u>Tipo de Tratamiento</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Radical	6	20,5
Radical + Complementario	21	76
Paliativo	1	3,5

T A B L A XLII

COMEDOCARCINOMA DE MAMA

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Localización</u>	<u>Nº.Ptes.</u>	<u>%</u>
Partes blandas	1	3,5
Oseas	2	7,0
Visceral	1	3,5
TOTAL	4	14,0

T A B L A      X L I I I

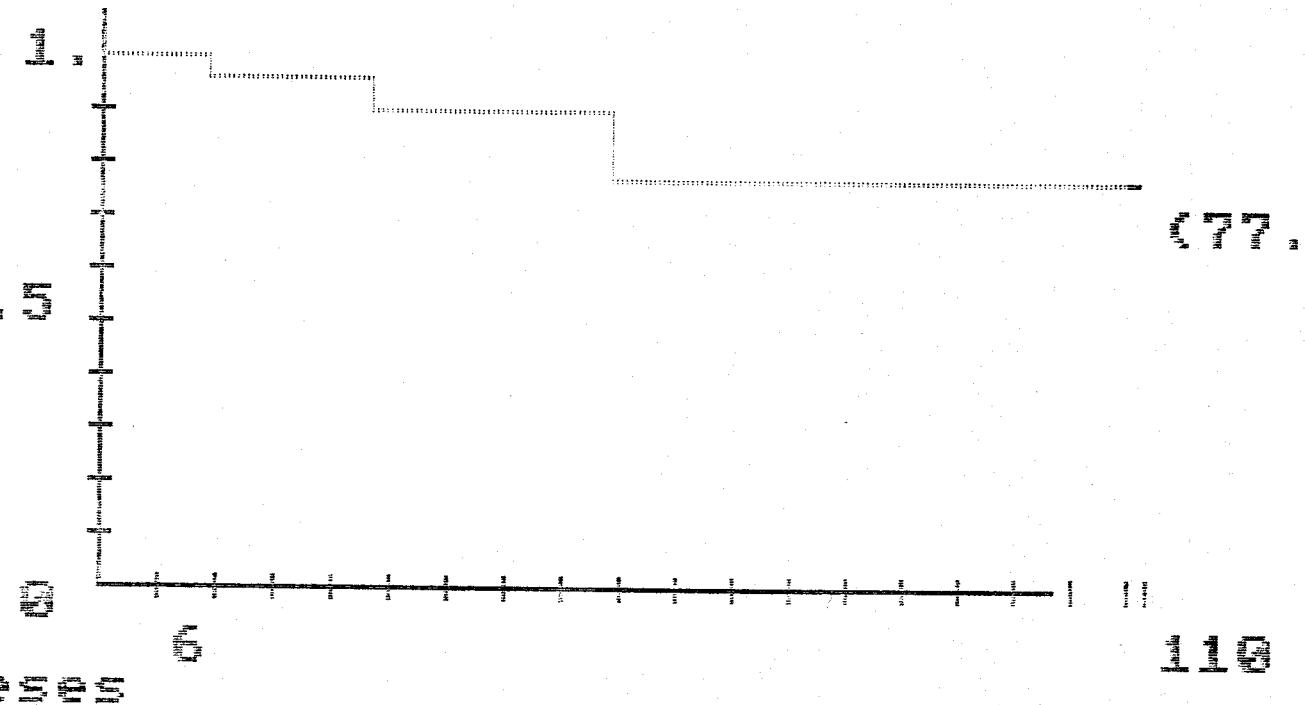
COMEDOCARCINOMA DE MAMA

INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	11,5 meses
Mediana	11,0 meses
Rango	0-30 meses

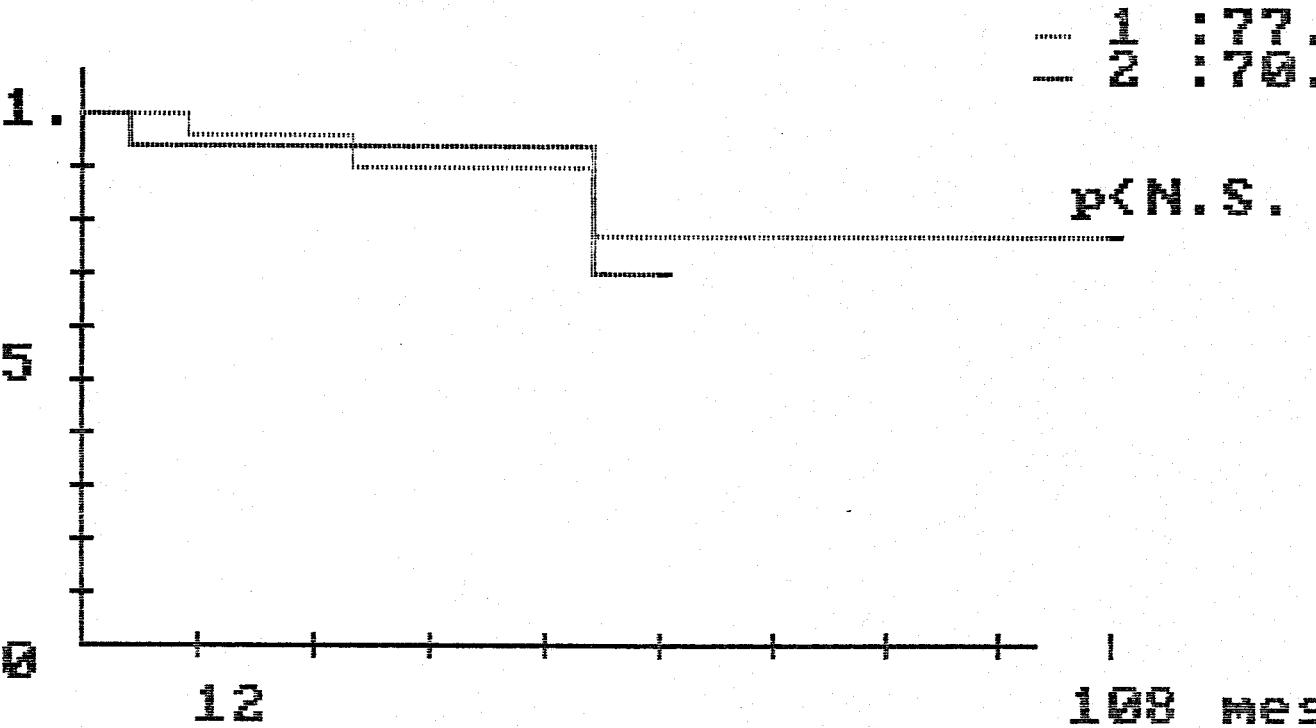
T A B L A XLIV

**COMEDOCARCINOMA DE MAMA.**



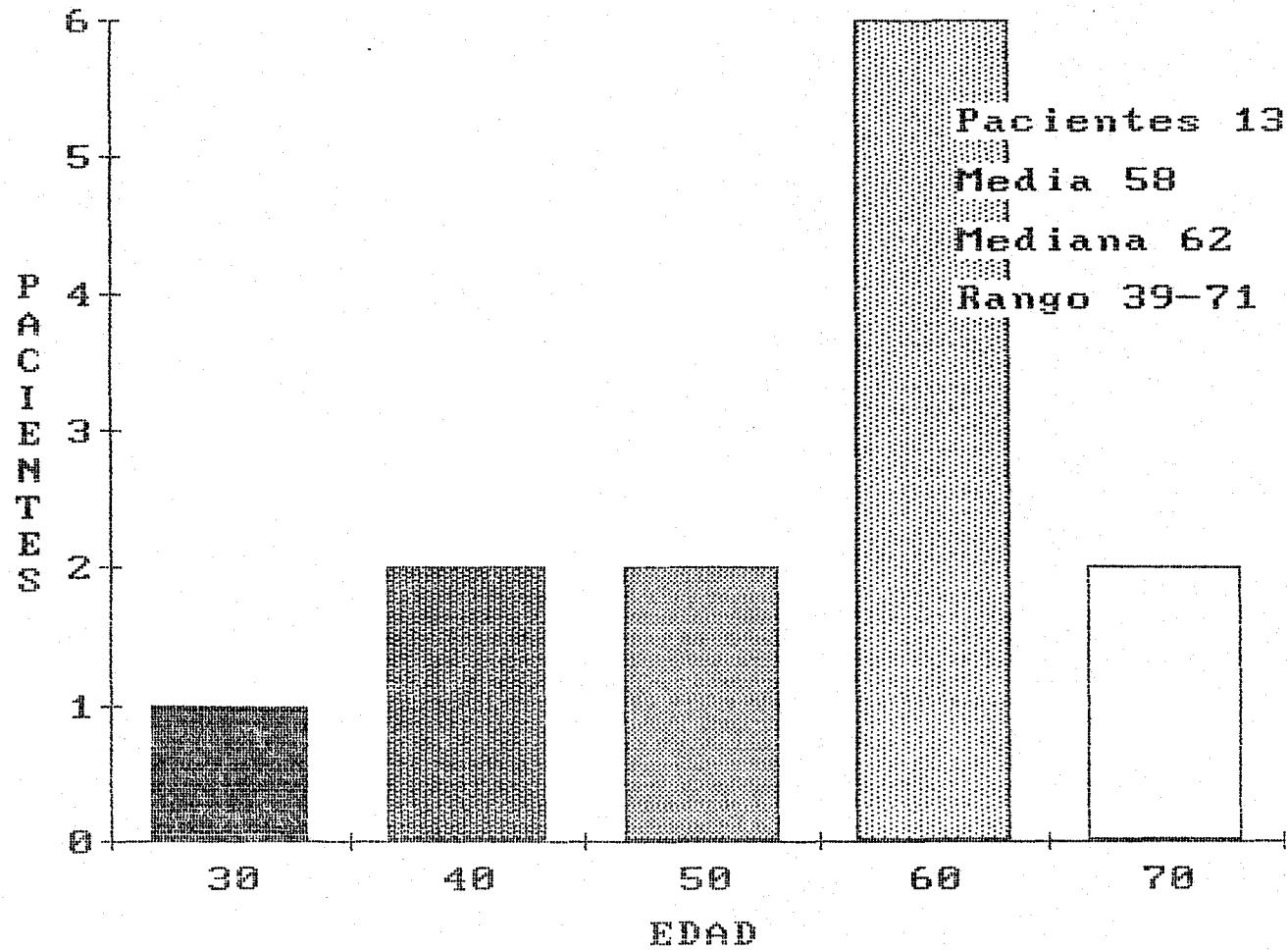
T A B L A XLV

COMEDOCARCINOMA DE MAMA.  
TOTAL vs St. II.



T A B L A XLVI

CARCINOMA PAPILAR DE MAMA.



T A B L A XLVII

CARCINOMA PAPILAR

ESTADO MENSTRUAL

<u>Situación</u>	<u>Nº.Ptes.</u>	<u>%</u>
Premenopáusica	3	23
Perimenopáusica	--	--
Postmenopáusica	10	77

T A B L A   XLVIII

CARCINOMA PAPILAR

DEBUT DE LA ENFERMEDAD

<u>Zona debut</u>	<u>Nº.Ptes.</u>	<u>%</u>
T	12	92
N	1	8
M	--	--

T A B L A   X L I X

CARCINOMA PAPILAR

INTERVALO ENTRE 1er SINTOMA - 1ª CONSULTA

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	8,5 meses
Mediana	12,0 meses
Rango	0-24 meses

T A B L A L

CARCINOMA PAPILAR

INTERVALO ENTRE 1ª CONSULTA - DIAGNOSTICO

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	5 meses
Mediana	2 meses
Rango	0-24 meses

T A B L A    L I

CARCINOMA MEDULAR

ESTADIO EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

<u>Estadio</u>	<u>Nº.Ptes.</u>	<u>%</u>
I	7	54
II	5	38
IIIa	1	7,5

T A B L A LII

CARCINOMA PAPILAR

TRATAMIENTO

<u>Tipo de Tratamiento</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Radical	8	61
Radical + Complementario	5	39
Paliativo	--	--

T A B L A    LIII

CARCINOMA PAPILAR

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Localización</u>	<u>Nº.Ptes.</u>	<u>%</u>
Partes blandas	1	7,5
Visceral	1	7,5
TOTAL	2	15,0

T A B L A   L I V

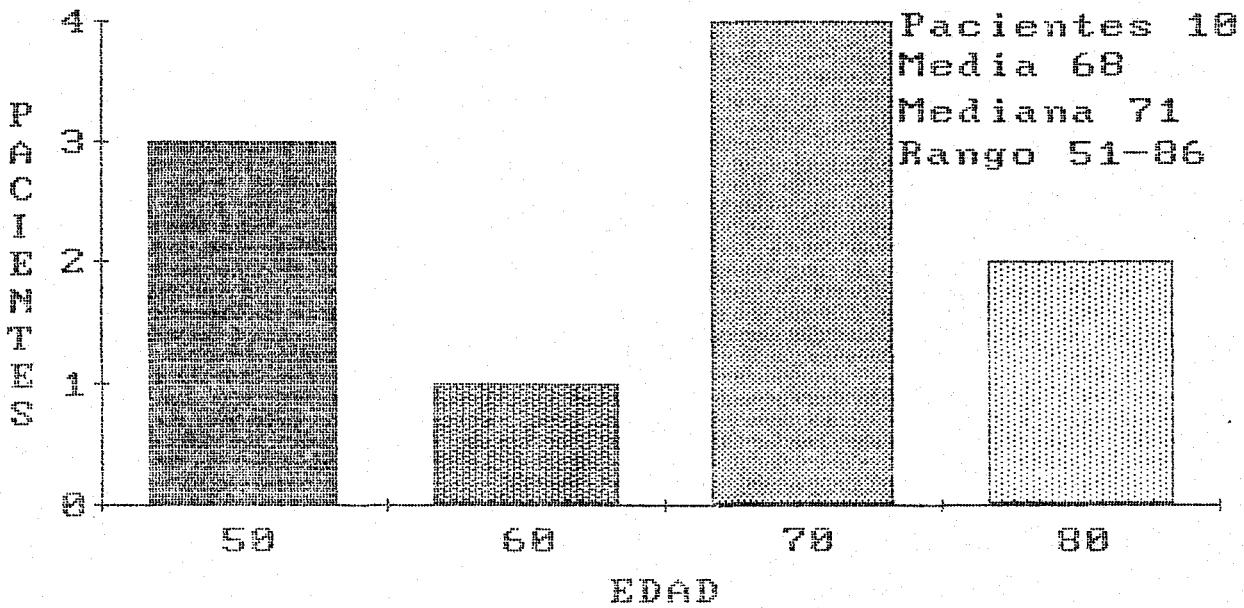
CARCINOMA PAPILAR

INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	23 meses
Rango	2-44 meses

T A B L A   L V

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA  
MAMA.



T A B L A LVI

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

ESTADO MENSTRUAL

<u>Situación</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Premenopáusica	--	--
Perimenopáusica	2	20
Postmenopáusica	8	80

T A B L A    LVII

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

DEBUT DE LA ENFERMEDAD

<u>Zona Debut</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
T	10	100
N	--	---
M	--	---

- 8 (80%) Debutaron con afectación de la piel o pezón.
- 2 (20%) Debutaron con un nódulo-mamario.

T A B L A    LVIII

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

INTERVALO ENTRE 1er SINTOMA - 1ª CONSULTA

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	15,3 meses
Mediana	12,0 meses
Rango	0-48 meses

T A B L A L I X

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

INTERVALO ENTRE 1ª CONSULTA - DIAGNOSTICO

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	2,5 meses
Mediana	1,0 meses
Rango	0-20 meses

T A B L A    L X

ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

TRATAMIENTO

<u>Tipo de Tratamiento</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Radical	3	30
Radical + Complementario	5	50
Paliativo	2	20

T A B L A LXI

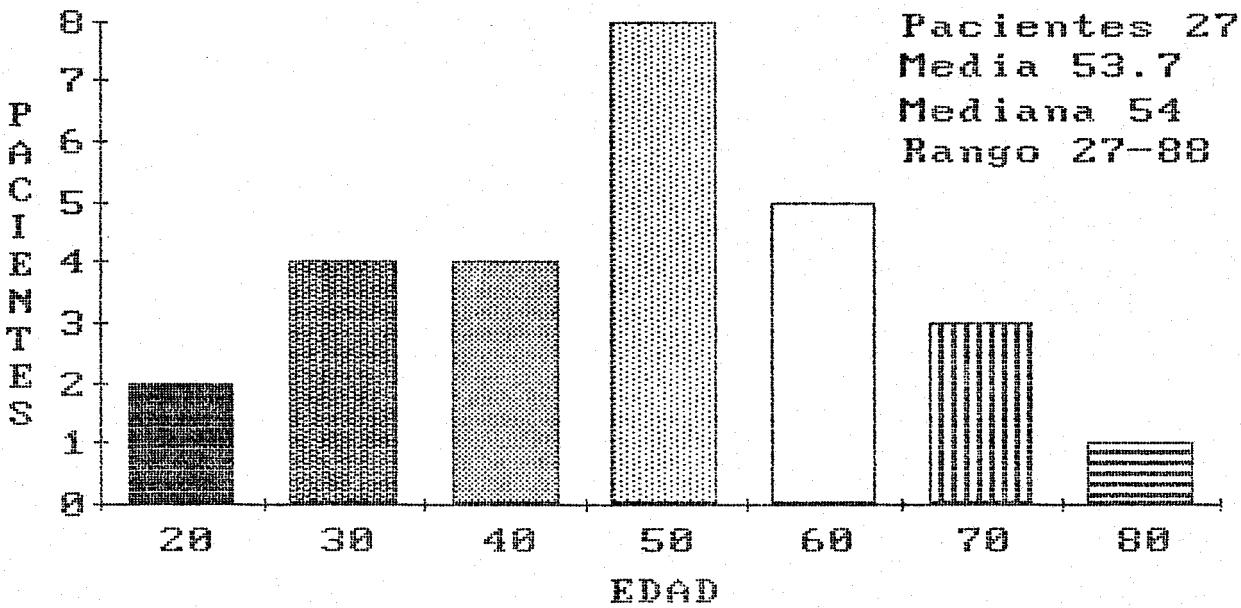
ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Localización</u>	<u>Nº.Ptes.</u>	<u>%</u>
Visceral	2	20
Osea	2	20
TOTAL	4	40

T A B L A L X I I

**CARCINOMA INFLAMATORIO DE MAMA.**



T A B L A LXIII

CARCINOMA INFLAMATORIO

ESTADO MENSTRUAL

<u>Situación</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Premenopáusica	10	37
Perimenopáusica	--	--
Postmenopáusica	17	63

T A B L A    LXIV

CARCINOMA INFLAMATORIO

DEBUT DE LA ENFERMEDAD

<u>Zona Debut</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
T	27	100
N	--	---
M	--	---

T A B L A LXV

CARCINOMA INFLAMATORIO

INTERVALO ENTRE 1er SINTOMA - 1ª CONSULTA

<u>Parámetros</u>	<u>Tiempo</u>
Media	7,2 meses
Mediana	3,0 meses
Rango	0-48 meses

T A B L A LXVI

CARCINOMA INFLAMATORIO

TRATAMIENTO

<u>Tipo de Tratamiento</u>	<u>Nº Pctes.</u>	<u>%</u>
Radical	--	--
Radical + Complementario	5	18,5
Paliativo	22	81,5

T A B L A LXVII

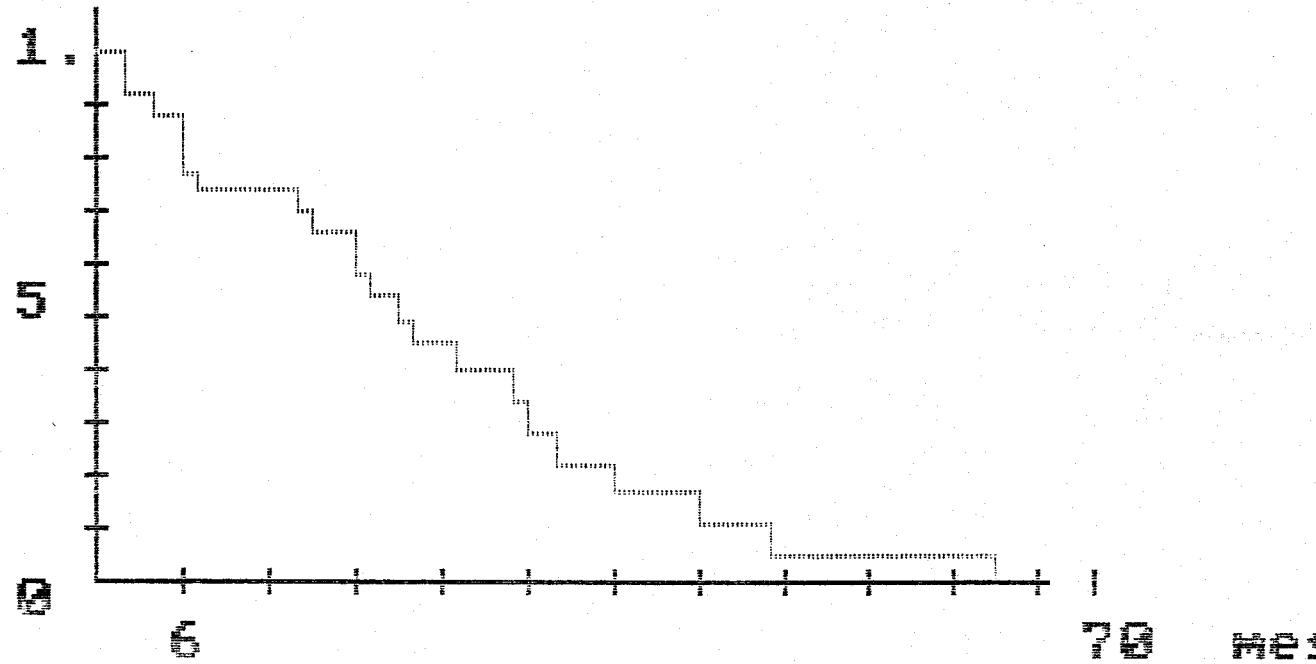
CARCINOMA INFLAMATORIO

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Localización</u>	<u>Nº.Ptes.</u>	<u>%</u>
Partes blandas	5	18,5
Visceral	4	14,5
Oseas	1	3,5
Mixtas	6	22,0
TOTAL	16	58,5

T A B L A LXVIII

**Ca. INFLAMATORIO DE MAMA.**



T A B L A LXIX

E D A D

<u>Tipo Histológico</u>	<u>Media</u>	<u>Mediana</u>	<u>Rango</u>
Ca. lobul., in situ	49,0	48	43-60
Comedocarcinoma	49,3	50	31-71
Ca. medular	50,0	49	27-85
Ca. inflamatorio	53,7	54	27-88
Ca. lobulillar	54,7	53	31-83
Ca. papilar	58,0	62	39-71
Ca. coloide	63,7	63	44-90
Enfermedad de Paget	68,0	71	51-86
Ca. papilar intraq.	73,0	73	61-89

\* Evaluados en años.

T A B L A LXX

SITUACION HORMONAL

<u>Tipo Histológico</u>	<u>PreMp.</u>	<u>PeriMp.</u>	<u>PostMp.</u>
Ca. lobul. in situ	76,0%	--	24,0%
Ca. medular	54,5%	9%	36,5%
Comedocarcinoma	53,0%	--	47,0%
Ca. lobul. infil.	40,0%	6%	54,0%
Ca. inflamatorio	37,0%	--	63,0%
Ca. papilar	23,0%	--	77,0%
Enfermedad de Paget	20,0%	--	82,5%
Ca. coloide	17,5%	--	82,5%
Ca. papilar intraq.	--	--	100,0%

T A B L A LXXI

CALIDAD DEL PRIMER SINTOMA

DEBUT DEL TUMOR

<u>Tipo Histológico</u>	<u>T</u> <u>%</u>	<u>N</u> <u>%</u>	<u>M</u> <u>%</u>
Ca. lobulillar infl.	45 ( 94)	3 (6)	-- --
Ca. lobulillar in situ	6 (100)	-- --	-- --
Ca. medular	30 ( 91)	3 (9)	-- --
Ca. coloide	17 (100)	-- --	-- --
Ca. papilar	12 ( 92)	1 (8)	-- --
Comedocarcinoma	29 ( 96)	1 (4)	-- --
Enfermedad Paget	10 (100)	-- --	-- --
Ca. inflamatorio	27 (100)	-- --	-- --

T A B L A LXXII

RETRASO EN LA CONSULTA POR PARTE DEL PACIENTE

<u>Tipo Histológico</u>	<u>Media</u>	<u>Mediana</u>	<u>Rango</u>
Enfermedad de Paget	15,3	12	0-48
Ca. papilar	8,5	12	0-24
Ca. inflamatorio	7,2	3	0-48
Comedocarcinoma	6,4	2	0-75
Ca. coloide	6,3	1	1-24
Ca. lobul. infiltr.	5,0	2	0-48
Ca. papilar intraq.	4,6	1	0-24
Ca. medular	2,3	1	1-24

\* Evaluado en meses

T A B L A LXXIII

ESTADIO INICIAL

<u>Histológico</u>	<u>Estadíos</u>				
	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>IIIa</u>	<u>IIIb</u>	<u>IV</u>
obul. infil.	4 (8%)	21 (44%)	19 (40%)	4 (8%)	--
medular	6 (18%)	24 (73%)	3 (9%)	--	--
coloide	3 (18%)	11 (64%)	2 (12%)	1 (6%)	--
papilar	7 (54%)	5 (38%)	1 (8%)	--	--
docarcinoma	4 (18%)	21 (72%)	3 (10%)	--	1 (4%)

T A B L A LXXIV

TRATAMIENTO

<u>Tipo Histológico</u>	Radical +		
	<u>Radical</u>	<u>Complementario</u>	<u>Paliativo</u>
Ca. lobul. infil.	11	36	1
Ca. lobul. in situ	6	--	--
Ca. medular	8	25	--
Ca. coloide	7	10	--
Ca. papilar	8	5	--
Comedocarcinoma	6	21	1
Enfermedad de Paget	3	5	2
Ca. inflamatorio	--	5	22
Ca. papilar intraq.	3	--	3

T A B L A LXXV

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Tipo Histológico</u>	<u>Nº.Ptes. con enf. metastásica.</u>	<u>%</u>
Ca. inflamatorio	16	59,0
Enf. de Paget	4	40,0
Ca. lobul. infil.	15	31,0
Ca. coloide	3	17,0
Ca. medular	5	15,0
Ca. papilar	2	15,0
Comedocarcinoma	4	13,8

T A B L A LXXVI

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Tipo Histológico</u>	<u>Partes Blandas</u>	<u>%</u>
Ca. inflamatorio	5	31
Enf. de Paget	--	--
Ca. lobul. infil.	4	26
Ca. coloide	1	33
Ca. medular	--	--
Ca. papilar	1	50
Comedocarcinoma	1	25

T A B L A LXXVII

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Tipo Histológico</u>	<u>Oseas</u>	<u>%</u>
Ca. inflamatorio	1	6
Enf. de Paget	--	--
Ca. lobul. infil.	5	35
Ca. coloide	2	66
Ca. medular	--	--
Ca. papilar	--	--
Comedocarcinoma	2	50

T A B L A LXXVIII

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Tipo Histológico</u>	<u>Visceral</u>	<u>%</u>
Ca. inflamatorio	4	25
Enf. de Paget	3	75
Ca. lobul. infil.	4	26
Ca. coloide	--	--
Ca. medular	3	60
Ca. papilar	1	50
Comedocarcinoma	1	28

T A B L A LXXIX

PATRON METASTASICO INICIAL

<u>Tipo Histológico</u>	<u>Mixta</u>	<u>%</u>
Ca. inflamatorio	6	38
Enf. de Paget	1	25
Ca. lobul. infil.	2	13
Ca. coloide	--	--
Ca. medular	2	40
Ca. papilar	--	--
Comedocarcinoma	--	--

T A B L A LXXX

INTERVALO LIBRE DE ENFERMEDAD

PARAMETROS

<u>Tipo Histológico</u>	<u>Media</u>	<u>Mediana</u>	<u>Rango</u>
Ca. lobul. infil.	30,7	32	1-62
Ca. papilar	23,0	--	2-44
Ca. coloide	18,8	22	9-25
Comedocarcinoma	11,5	11	0-30
Ca. medular	9,6	13	2-18

\* Evaluado en meses.

T A B L A LXXXI

PROBABILIDAD DE SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS

<u>Tipo Histológico</u>	<u>% Supervivencia</u>
Ca. medular	92,8
Comedocarcinoma	77,8
Ca. lob. infil.	73,5
Ca. inflamatorio	5,0

T A B L A LXXXII

Ca. DE MANA. TIPOS HISTOLOGICOS.

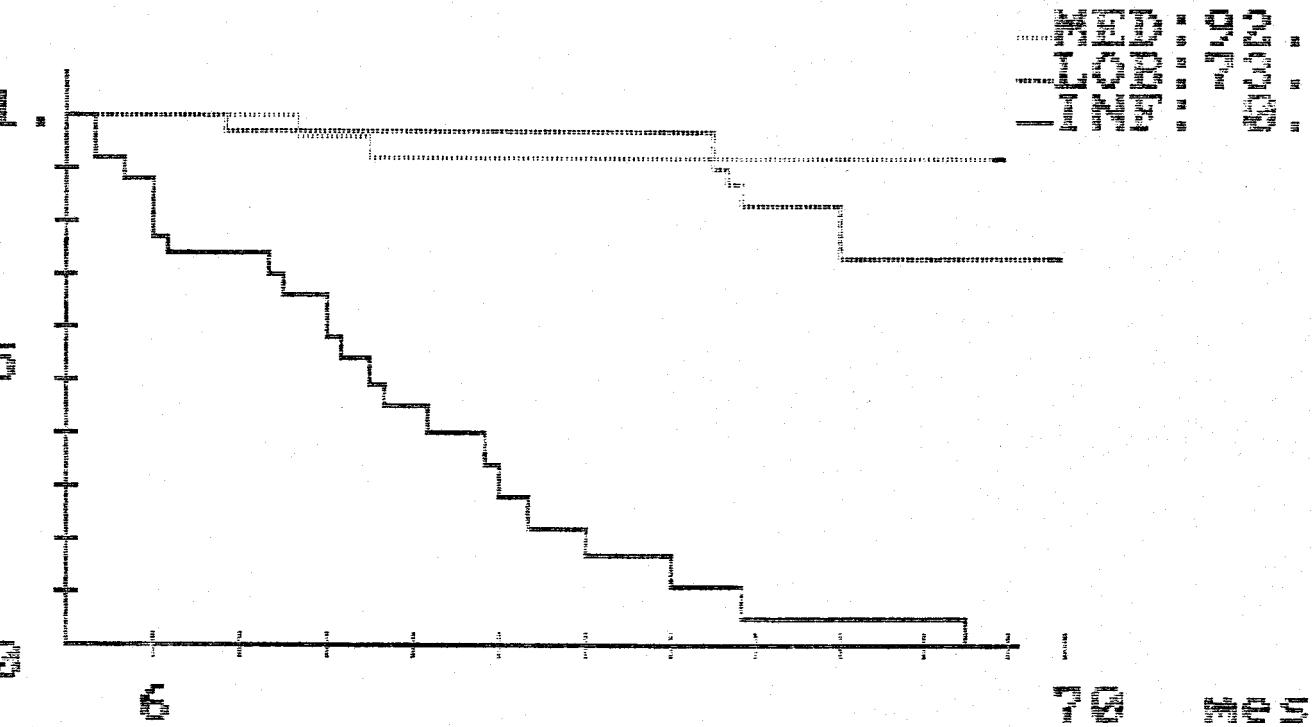
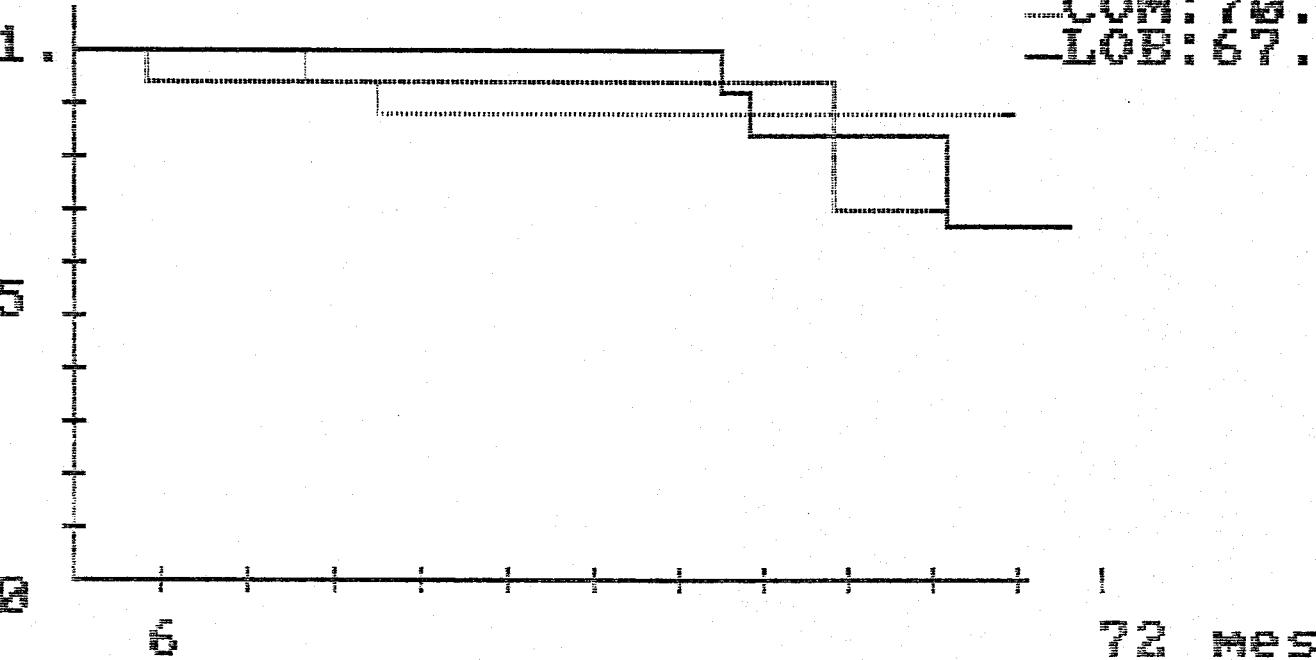


TABLA LXXXIII

CARCINOMAS DE MAMA. ESTADIOS II.  
MEDULAR vs CONEDO vs LOBULILLAR.

.....MED: 88.  
.....COM: 78.  
.....LOB: 67.



## 5.- DISCUSION

### 5.1. Carcinoma lobulillar infiltrante

De los 1.000 carcinomas de mama estudiados, 48 - (4,8%) eran carcinomas lobulillares infiltrantes, frecuencia ligeramente más alta que la referida por HAAGENSEN (4) y practicamente similar a la de BONADONNA (223).

La edad media de nuestras pacientes fue de 54,7 -- años, algo superior a los 45,5 que refiere la serie de HAAGENSEN (4).

Los datos clínicos encontrados no difieren de las referidas por HOEFKEN (75), HAAGENSEN (4) y MATILLA (84) para el global de los carcinomas de mama.

Según BONADONNA, más del 80% de las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama, debutaron con un nódulo mamario (223). En nuestro trabajo sólo un 6% de los carcinomas lobulillares, debutó a nivel axilar por afectación ganglionar y el resto de las pacientes lo hizo con un nódulo mamario. Ninguna paciente debutó a nivel metastásico.

El patrón metastásico encontrado en nuestra serie de Ca. lobulillar es similar, teniendo en cuenta el corto seguimiento, que el encontrado para todos los carcinomas de mama por SAPHILLO (231), WARREN (232), BONADONNA (234) y HAAGENSEN (4).

El intervalo libre de enfermedad, aún siendo largo respecto a los demás tumores estudiados por nosotros, no es valorable, debido al escaso seguimiento.

Coincidimos con BONADONNA (223) y con SPRATT (54) en la localización primaria del cáncer de mama en cuanto a la frecuencia por cuadrantes de la misma.

La supervivencia actuarial de los carcinomas lobulilares infiltrantes de la mama, con un seguimiento de 5 años, es de 73,5%, la cual es similar a la obtenida por la totalidad de los carcinomas de mama. Cuando comparamos la supervivencia global frente a la supervivencia de los estadios II de los carcinomas lobulilares de mama, vemos que ésta es del 67,5%, no existiendo diferencia significativa entre ambas curvas de supervivencia.

## 5.2. Carcinoma Lobulillar in situ.

En nuestro estudio hemos encontrado un 0,6% de Carcinomas lobulilares in situ, algo por debajo de la incidencia de 2,5% que refleja De Vita (2) y similar a la de MATILLA, que tiene entre 0,3 y 0,8% de frecuencia (84).

La edad media de 49 años es practicamente igual a la de otras series como la de HAAGENSEN (4) y la de HOEFFKEN (75) que está alrededor de 45 años.

Un 33% de bilateralidad fue hallado en nuestra revisión, cifras que son parecidas a las de ASHIKARI (166), que encuentra un 36,5%, SNEYDER (224) un 33% a la de HAAGENSEN (4) con un 25%. Otros autores como FARROW, sólo hallaron una bilateralidad del 18% (225). Creemos que esta incidencia de bilateralidad encontrada por nosotros es debida a que, al ser el nuestro un Centro de referencia, se lleva a cabo un estudio en profundi-

dad y un adecuado seguimiento de las pacientes.

En 1.971 FOSTER (226), posteriormente en 1.973 GIOR-DANO (227) y en 1.975 DALL'OLMO (228), expresaron la necesidad de mastectomía total en el tratamiento de este carcinoma no inva-sivo. . En 1.975 un estudio de WLEELER, mostró que el tratamien-to con biopsia escisional, era suficiente (229). En 1.980, ROSEN y cols., realizaron un trabajo cuyos resultados parecían haber dejado zanjado el problema y concluyen que la biopsia amplia de la zona más la pequeña disección axilar y la biopsia simultánea de la mama opuesta, son los procedimientos de elección (230). En nuestro caso, todas las pacientes fueron tratadas con mastectomía total y no se observó con un seguimiento de 5 años recurrencia alguna.

### 5.3. Carcinoma Medular.

En los estudios de HAAGENSEN (4), vemos que la inci-dencia de Carcinoma Medular es del 2%. Otros autores como BONA-DONNA (223) y De Vita (2), hablan de una incidencia entr el 8 y el 7%. La proporción encontrada en nuestro estudio es del 3,3%.

La edad media fue de 50 años, bastante coincidente con la seguida por las series de HOFFKEN (75) y HAAGENSEN (4).

HOFFKEN (75) y RODOLFI (184), observan una mayor incidencia de bilateralidad en los Carcinomas Medulares respecto a los demás carcinomas. En nuestra serie no hemos encontrado -ningún caso de bilateralidad.

Según BLOOM (120), la presentación clínica de este

tipo de carcinomas es en extremo maligna con gran tamaño inicial y en ocasiones con afectación inflamatoria de la piel. En nuestro estudio la duración de los síntomas ha sido de 2,3 meses, algo más cortos que los 4,1 meses referidos por HAAGENSEN para los Carcinomas Medulares y de los 8,4 meses que es el tiempo medio de duración de los síntomas para el global de los Carcinomas de mama.

Según HOFFKEN (75), la formación de metástasis ganglionares en axila es más rara que en los demás tipos de carcinoma de mama. En nuestro estudio hemos observado que 3 de las 33 pacientes (9%) debutaron a nivel axilar.

En la serie de RODOLFI (140), existe una tasa de supervivencia a los 10 años de 84%, frente al 63% que tienen normalmente los carcinomas de mama. El pronóstico era particularmente bueno para los tumores menores de 3 cms. y siguió siendo mejor que para el Carcinoma Ductal en el caso de existir metástasis ganglionares.

Para DE VITA (2), el índice de supervivencia es de 5 años, después de la extirpación de un carcinoma, es mejor que el promedio de los demás carcinomas.

En nuestro estudio observamos una supervivencia a los 5 años de un 92,8%. Cuando valoramos esta supervivencia unicamente para el estadio II es un 88%, no existiendo diferencias significativas entre ambas curvas.

#### 5.4. Carcinoma Coloide.

NORRIS (156), FRANTZ (154) y HAAGENSEN (4), coinci

den en hablar de una incidencia de este tipo de tumor que oscila entre 1 y 3% y una edad media entre 55 y 60 años. La frecuencia encontrada por nosotros de 1,7%, coincide con la de estos autores. La edad de 63,7 años es ligeramente superior.

La duración de los síntomas encontrada por HAAGENSEN (4), en su serie es de 10 meses de media, superior a los 8,4 meses que duraban los síntomas del carcinoma habitual de mama. En nuestra serie hemos observado una media de 6,4 meses que, aunque es menor que la referida anteriormente, pensamos no es valorable.

ROSAI (131), relaciona la mayor bondad del pronóstico y por lo tanto, la menor incidencia de metástasis con la no combinación del Carcinoma Coloide con el Ductal.

En nuestras pacientes, con un seguimiento de 5,5 -- años, unicamente el 17% de las pacientes hicieron enfermedad metastásica, con un intervalo libre de enfermedad de 19 meses de media (durante el seguimiento unicamente falleció 1 paciente.

### 5.5. Comedocarcinoma.

La frecuencia de aparición del tumor, la edad media, la clínica y la evolución no varía respecto a los casos referidos por MILLIS-THYNNE (133) y HAAGENSEN (4).

La curva de supervivencia global, al igual que la curva de supervivencia para el estadio II, de la que se obtiene una supervivencia actuarial de 70,6%, no varía de la que podemos encontrar para el global de mama.

## 5.6. Carcinoma Papilar.

La incidencia encontrada por nosotros de 1,3% es -- prácticamente similar a la referida por autores como BONADONNA (223), GASHELL (146) y KRAUS (147), FISCHER (130), los cuales refieren una incidencia entre 1,5 y 2%.

La edad encontrada en nuestra serie de 58 años es ligeramente superior a los 54 años de la serie de HAAGENSEN (4). Al igual que FISCHER (130), vemos que los carcinomas papilares de nuestro estudio están prácticamente todos en edad postmenopáusicas.

En la revisión realizada por HAAGENSEN (4), una tercera parte de las pacientes tuvieron como primer síntoma clínico la aparición de secreción sanguinolenta por el pezón. En nuestra revisión únicamente dos de las trece pacientes debutaron con una clínica similar a la referida por este autor.

AVILA RODRIGUEZ (150), no observa en la casuística por él estudiada, ninguna paciente con adenopatía axilar.

También en el estudio anteriormente referido de HAA-GENSEN (4) y con un seguimiento de 10 años, observa que el 13% de las pacientes, desarrollan un Carcinoma en la mama contralateral. Nosotros, aunque no hemos hecho un seguimiento tan largo, no hemos encontrado ninguno.

HAAGENSEN, observa en su serie que el Carcinoma Papilar progresa más rápidamente que el Carcinoma común. En nuestra serie el retraso por parte de la paciente, ha sido de 8,5 meses, con una mediana de 12, la cual es más alta que los 8,4 me-

ses del Carcinoma Ductal Infiltrante.

Unicamente el 15% de las pacientes tuvieron enfermedad metastásicas. No hemos podido valorar la supervivencia actual de las enfermas debido al limitado número. No obstante, de las 13 pacientes seguidas durante 5 años, unicamente una fallece.

### 5.7. Enfermedad de Paget de la mama.

La incidencia de este tipo de Carcinoma de Paget de la mama en nuestra revisión es del 1%, algo menor del 2,5% referido por KISTER (190) y por BONADONNA (223), quienes dan cifras que oscilan entre un 1 y un 4%.

La edad de nuestras muestras es de 68 años, similar a la de HOEFFKEN (75), y ligeramente más alta que la de HAAGENSEN (4).

En un 50% de los casos observados por nosotros, el debut clínico fue de afectación del pezón, generalmente en forma de afectación del pezón o umbilicación del mismo.

En otro 30% de las pacientes existió una afectación de la piel de tipo eczematoso que generalmente afectó a la zona de piel alrededor del pezón. Esta frecuencia de eczema es similar a la hallada por KISTER (190).

El intervalo de duración de los síntomas es el más amplio encontrado de todos los tipos histológicos estudiados de Carcinoma de mama, alcanzado un valor medio de 15,3 meses. Esto a primera vista parece lógico si vemos la avanzada edad de la paciente y la clínica sivilina del proceso y que muchas veces

es fácilmente confundible con otras afecciones dermatológicas. Este mismo hecho ha sido referido por ASHIKARI (186), PAGET (185), KISTER (190) y HOEFFKEN (75).

No hemos encontrado datos en la Literatura acerca de la evolución metastásica de esta enfermedad. La tendencia metastásica encontrada por nosotros en los 5 años de seguimiento realizado, nos muestra que un 40% de las pacientes han tenido enfermedad a distancia. Este porcentaje es sensiblemente superior al de los otros tipos histológicos del Carcinoma de mama, con excepción del Carcinoma Inflamatorio. En el 100% de las pacientes con afectación metastásica existió afectación visceral, lo que nos orienta sobre la agresividad del tumor. Esta evolución tórpida de la Enfermedad de Paget de la mama, vista por nosotros, nos orienta a que este Carcinoma, al ser el nuestro un Centro de referencia, son tumores especialmente avanzados.

El intervalo libre de enfermedad es de 8 meses, siendo el más corto de todas las variedades anatómo-patológicas de Carcinoma de mama estudiadas por nosotros.

#### 5.8. Carcinoma inflamatorio.

Este tipo de Carcinomas constituye para HAAGENSEN (4), y para BABER (191), aproximadamente 1,5% del total de carcinomas. En nuestro estudio hemos observado un 2,7% de frecuencia.

Los datos observados sobre la edad de las pacientes, estado menopáusico, calidad del primer síntoma y los intervalos existentes entre el primer síntoma y la primera consulta y primera consulta y el diagnóstico no varían de los datos observados

por HOFFKEN (75), HAAGENSEN (4) y ELLIS (196).

Con un seguimiento de 5 años, hemos observado enfermedad metastásica en el 90% de las pacientes. Esta incidencia es más alta que la observada por HAAGENSEN. Probablemente esto sea debido a que con el actual tratamiento local y sistémico, aún -- siendo el pronóstico igualmente malo, logramos una mayor supervivencia global y en consecuencia una mayor posibilidad de afectación metastásica por parte de este tumor.

#### 5.9. Carcinoma Papilar Intraquístico.

Hemos encontrado 0,6% de Carcinoma papilar intraquístico, similar a la referida por GROS (197) y HAAGENSEN (4) y al 0,8% de la serie de GATCHELL (146).

Al igual que los datos obtenidos por GATCHELL, la edad media de nuestra muestra es de 74,3 años y lógicamente todas las pacientes se hallaban en situación postmenopáusicas.

El resto de los datos: clínicos, evolutivos y pronósticos, no varían respecto a las series consultadas (197), (146), (4)

#### 5.10. Discusión del análisis comparativo de los parámetros estudiados.

##### 5.10.1. Edad.

Lógicamente la edad media menor de todos los tipos histológicos corresponde al Carcinoma Lobulillar In situ (49), si bien esta es más alta que los datos referidos por HAAGENSEN, donde la edad media es de 45,5 años (4).

Por otro lado, llama también la atención la edad media que tienen las pacientes con Enfermedad de Paget y con Carcinoma Papilar Intraquístico -68 y 73 años de media respectivamente-. Esta edad es prácticamente similar a la observada por HOEFFKEN (75) y GROS (197) y orientan sobre la incidencia de estos -carcinomas en personas añosas.

Los tipos histológicos tales como el Comedocarcinoma, Carcinoma Medular, Carcinoma Inflamatorio y Carcinoma Lobulillar Infiltrante, tienen unad edades medias que oscilan entre los 49 y 54 años, lo cual coincide con la media encontrada para el global de Carcinomas mamarios.

#### 5.10.2. Situación hormonal.

La situación hormonal como factor pronóstico difícilmente es separable de la edad y de su asociación con la existencia de receptores hormonales, ha sido utilizado hasta hace años como factor de separación de dos tipos de Carcinomas de mama con comportamientos distintos: en realidad esta separación un tanto empírica reflejaba lo que posteriormente se ha identificado como tumores con receptores hormonales positivos o negativos.

El Carcinoma Lobulillar In Situ es claramente el que mayor incidencia tiene en pacientes premenopáusicas, estando la misma alrededor de un 80% en nuestra serie. No obstante en algunas de las series estudiadas es del 100% (4).

FISCHER y Cols. (130), apuntan que el Carcinoma Papilar, el Coloide y el Papilar, son los más frecuentes en la edad postmenopáusica. En nuestra revisión corroboramos esta idea, si

bien también incluimos, como tumores propios de la edad postmenopáusicas al Carcinoma Papilar Intraquístico y a la Enfermedad de Paget, los cuales tienen una incidencia postmenopáusicas del 100% y del 80% respectivamente.

Coincidimos con HAAGENSEN (4) y HOFFKEN (75), para quienes los Carcinomas Medulares, los Comedocarcinomas y los Carcinomas Inflamatorios, tiene una proporción similar entre pre y postmenopáusicas.

#### 5.10.3. Calidad del Primer Síntoma.

En un estudio realizado en el Centro Regional de Oncología por ABRIO, MURILLO y Cols. (233), observaron que de los 6.747 tumores malignos recogidos en el quinquenio 1.977-81 1.522 eran Carcinomas de mama. De estos 1.522, hubo cinco casos que debutaron con las características de Carcinoma Metastásico de Origen Desconocido; en un caso con metástasis cerebral; en un caso con metástasis ósea y en tres casos con adenopatía axilar y senografía negativa. Esto supone que un 0,33% de los Carcinomas de mama debutan clínicamente con las características de Origen Desconocido.

En nuestra revisión, únicamente un 3,3% del global de pacientes debutó a nivel ganglionar axilar, si bien ninguno lo hizo con las características de Carcinoma de Origen Desconocido. Ninguna paciente debutó a nivel metastásico.

#### 5.10.4. Retraso en la Consulta por parte del Paciente

Teniendo en cuenta como valor de referencia

el dato de HAAGENSEN (4), sobre la duración de los síntomas en el Carcinoma de mama habitual, que es de 8,4 meses de media, observamos que, en los tipos Carcinomas, revisados por nosotros, únicamente la Enfermedad de Paget de la mama, con 15,5 meses y el Carcinoma Papilar con 8,5 meses superan este retraso. Pensamos que una de las razones que pueden influir en estos amplios retrasos puede ser, el que estos dos tipos de Carcinomas, inciden principalmente en personas añosas que por diversas razones: no darle importancia; dejadez; miedo, retrasan la consulta. Por otro lado las características propias de es tipo de tumor, con creci-- miento lento y evolución que puede despistar al paciente puede coadyuvar en este retraso.

El Carcinoma inflamtorio, el Comedocarcinoma, el Carcinoma Coloide, el Carcinoma Lobulillar infiltrante y el Carcinoma papilar intraquístico, tiene una media de retraso inferior a los 8,4 meses referidos anteriormente. Esto en parte puede ser debido a que las pacientes al tener mayor cultura médica, acuden antes al médico ante cualquier sintomatología mamaria sospechosa.

Por último, el retraso en la consulta por parte del paciente en el Carcinoma Medular, es de 2,3 meses. Este retraso tan corto puede ser debido a la biología propia del Caarcinoma medular, que al crecer rápidamente, orienta precozmente a la pa-- ciente para la consulta.

Hemos, sin embargo, de precisar que el dato de fijación de la fecha de inicio de los síntomas es sumamente ambigua en muchos casos, toda vez que se trata de una interpretación -- muy subjetiva por parte de la paciente.

La valoración de la importancia pronóstica del retraso entre el primer síntoma y el primer tratamiento, por otro lado es muy controvertida aún hoy. (73), (74) y (130).

#### 5.10.5. Retraso Médico.

El retraso médico observado, oscila alrededor de 1,5 meses.

Creemos que este retraso es normal, teniendo en cuenta que es aproximadamente el tiempo necesario para tener un buen seguimiento y posteriormente para realizar las pruebas oportunas con el fin de confirmar el diagnóstico.

#### 5.10.6. Estadío.

La importancia pronóstica de los estadíos tumorales es decisiva, debiendo ser considerados como el factor pronóstico de mayor peso, resumen y reflejo de todos los demás (82).

Esta importancia es tal que podemos concluir que dos poblaciones igualadas por este factor pronóstico tienen las mismas posibilidades de supervivencia y, en resumen, idéntica historia natural.

Cuando estas poblaciones tienen distinta anatomía patológica, podemos valorar equiparando previamente las dos poblaciones en estadíos, cómo influye las distintas variedades anatómo patológicas de Carcinoma de mama en la supervivencia del paciente.

El 60% de las pacientes se encontraban en el momento

del diagnóstico en estadio II. Al tener una mayor proporción de pacientes en este estadio, valoramos más adelante, la supervivencia para los tumores con número de pacientes suficientes.

Independientemente de la valoración pronóstica que le demos a este factor que acabamos de analizar hemos de decir que las poblaciones No-S y S, se distribuyeron de forma idéntica con respecto a este factor pronóstico. Hemos de añadir que al analizar (apartado 4.6.1.), la influencia que este factor pudiera tener sobre la supervivencia, nuestros resultados no fueron coincidentes con los que emitían los autores anteriormente reseñados. La población objeto de nuestro estudio tenía la misma supervivencia hubieran presentado o no síntomas evolutivos.

#### 5.10.7. Tratamiento.

El tratamiento paliativo en el Carcinoma inflamatorio es el indicado acorde a la evolución y pronóstico del tumor según DE VITA (2). El resto de las pacientes tratadas con terapia paliativa, ha sido debido generalmente a la edad avanzada de las pacientes o en otros casos al estadio avanzado de la enfermedad.

El resto de los tumores fueron tratados con tratamiento quirúrgico radical solamente o acompañado de terapia complementaria en los casos indicados. Este último tratamiento fue aplicado a prácticamente un 60% de las pacientes.

#### 5.10.8. Tasas de metástasis. Patrón metastásico inicial. Intervalo libre de enfermedad.

Las tasas de metástasis y el patrón de debut metastásico que encontramos va a depender fundamentalmente del tipo de tratamiento previo: tipo de cirugía y calidad e intensidad del tratamiento complementario y por otro lado, los criterios de clasificación seguidos (235).

Desde un punto de vista teórico existen varias razones por las cuales el patrón metastásico puede variar:

- En razón de los factores pronósticos de la muestra analizada.

- Dependiendo de que tomemos como patrón metastásico el de debut clínico, el patrón metastásico a lo largo de toda la evolución, o el que pudiera aparecer en el momento del diagnóstico inicial.

- En razón de la intensidad y tipo del tratamiento aplicado, no sólo en el momento del tratamiento primario (tipo de mastectomía), sino también en razón del tipo e intensidad de los tratamientos complementarios aplicados durante el intervalo libre de enfermedad.

- Podemos encontrar patrones metastásicos diferentes dependiendo de los criterios de clasificación (235).

Pensamos que otra razón que puede haber para la obtención de un diferente patrón metastásico del habitual es la diversa anatomía patológica de los Carcinomas de mama. Así observamos que el Carcinoma Inflamatorio recuerda un patrón metastásico totalmente diferente al que puede hacerlo la Enfermedad de Paget o el Carcinoma Coloide y esto prácticamente sucede a todos los tipos histológicos. Esto lógicamente tiene una repercusión en el pronóstico.

No obstante al ser un seguimiento relativamente corto de 5 años, estos parámetros solamente nos pueden dar una orientación sobre el pronóstico, pero no un dato objetivo en el que basarnos a la hora de valorar la evolución y las complicaciones. Algunos tipos de Carcinomas de mama y de amenera especial algunos de los Carcinomas no habituales, pueden dar metástasis a distancia o recidiva local tras 5 años, tal y como refleja FSICHER en su trabajo sobre el seguimiento de 10 años a pacientes diagnosticadas y tratadas de Carcinoma de mama (121).

VALLAGUSA (233), observa que el intervalo libre de enfermedad, cuando no existe un tiempo de seguimiento adecuado, no es válido y no supone un parámetro de valoración pronóstica, aunque sí resulta orientativo.

#### 5.10.8. Supervivencia.

Los trabajos como los de HAAGENSEN (4), FISCHER (122) y SPRATT (46), obtienen un pronóstico de Carcinoma de mama con un seguimiento de 10 años.

Hemos hallado la supervivencia actuarial global de los tumores que teníamos suficiente número para que los tumores fueran válidos, obteniendo una supervivencia a los 5 años del -- 92,8% para el Carcinoma Medular; 77,8% para el Comedocarcinoma; 73,5% para el Carcinoma Lobulillar Infiltrante y del 5% para el Carcinoma Inflamatorio.

Tal como explicamos anteriormente y con la idea de unificar poblaciones, hemos hallado la supervivencia actuarial a los 5 años de los estadíos II, obteniendo una probabilidad de

supervivencia para el Carcinoma Medular del 88,8%, para los Comedocarcinomas del 70,6% y para los Carcinomas Lobulillares Infiltrantes el 67,5%.

La supervivencia obtenida para estos último tipos histológicos es practicamente similar a la global de los Carcinomas de mama (236).

Comparando entre sí el Carcinoma Lobulillar Infiltrante, el Carcinoma Medular y el Comedocarcinoma, observamos que no existe entre ellos diferencias estadísticas significativas según la prueba de MANTEL-HAENSZEL.

## VI. CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES.-

1.- Las pacientes con Carcinoma Lobulillar infiltrante tienen un patrón metastásico y una supervivencia similar al global y parecen observarse una tasa de metástasis ligeramente superior.

2.- Las pacientes con Carcinoma Medular presentan un retraso a la consulta y una tasa de metástasis inferior al del resto de las enfermas con Carcinoma de mama. La supervivencia es superior.

3.- Las enfermas diagnosticadas de Comedocarcinoma tienen una clínica, evolución y supervivencia similar al standard. La tasa de metástasis es ligeramente inferior.

4.- El Carcinoma Inflamatorio tiene un claro peor pronóstico. Tiene una alta tasa de metástasis y la supervivencia a los 5 años es del 5%.

5.- La edad media de los tipos histológicos "no habituales" coincide prácticamente con la global de los Carcinomas de mama; si bien el Carcinoma Coloide, la Enfermedad de Paget y el Carcinoma Papilar Intraquístico tienen una edad media que incide en la sexta y séptima década.

6.- Ninguno de estos tumores debutaron a nivel metastásico y únicamente un pequeño porcentaje lo hizo a nivel ganglionar.

7.- No hay diferencias significativas en el tiempo de retraso a la consulta entre estos tumores y los Carcinomas de mama habituales. En el Carcinoma Papilar y en la Enfermedad de Paget este tiempo fue ligeramente superior e inferior en el Carcinoma Medular.

8.- La tasa de metástasis de estos tumores es similar a la obtenida para el global de los Carcinomas de mama, excepto en el Carcinoma Inflamatorio y en la Enfermedad de Paget, los cuales tienen un alto índice de metástasis.

9.- La tasa de supervivencia del Carcinoma Medular, del Comedocarcinoma y del Carcinoma Lobulilla Infiltrante es más alta que la del global. El Carcinoma Inflamatorio tiene una tasa mucho menor.

## VII. RESUMEN

## RESUMEN.

Cuando nos referimos al comportamiento del Carcinoma de mama, es decir a la clínica, evolución y al pronóstico - que este tipo de tumor tiene, generalmente lo hacemos valorando el comportamiento del Carcinoma Ductal Infiltrante, ya que éste supone aproximadamente un 80% del total del Carcinoma de mama. No obstante sabemos que existen tipos de tumores de mama que podríamos denominar como "no habituales" que tienen características clínico-patológicas y evolutivas diferenciadoras.

En este estudio nos hemos propuesto observar la incidencia de los distintos tipos histopatológicos del Carcinoma de mama; las manifestaciones clínico-evolutivas de estos subtipos y la valoración de la supervivencia actuarial de las neoplasias cuyo número de casos lo hicieron posible.

Revisamos 1.000 Carcinomas de mama con confirmación anatomopatológica vistos en el quinquenio 1.981-86.

De todos estos pacientes recogimos en un protocolo los siguientes aspectos de cada paciente: datos personales, datos clínicos, tratamiento inicial, tipificación anatomopatológica definitiva y la evolución posterapéutica. Los datos obtenidos fueron tratados estadísticamente, separándolos por variedades anatomopatológicas, al igual que la tasa de metástasis, el intervalo libre de enfermedad y el patrón metastásico inicial. La supervivencia actuarial fue hallada en aquellos tipos de tumores en los que la muestra fue suficiente.

La proporción encontrada en nuestra muestra de -

Carcinomas "no habituales" de mama es de aproximadamente un 20% y en ella hemos podido distinguir: 48 Carcinomas Lobulillares Infiltrantes; 33 Carcinomas Medulares; 30 Comedocarcinomas; 27 Carcinomas Inflamatorios; 17 Carcinomas Coloides; 13 Carcinomas Papilares; 10 Enfermedad de Paget; 6 Carcinomas Lobulillares "in situ"; 6 Carcinomas Papilares Intraquísticos; 3 Carcinomas Tubulares; 3 Carcinomas de Células en anillo de sello; 2 - Carcinomas Apocrinos y 1 Carcinoma Adenoide Quístico.

De este grupo de enfermos podemos significar que el Carcinoma Lobulillar Infiltrante tiene unas características clínico-evolutivas muy similares al Carcinoma global de mama, si bien parece observarse una mayor tasa de metástasis con un intervalo libre de enfermedad alto y una supervivencia superponible a la del global del Carcinoma de mama.

En las pacientes con Carcinoma Medular, observamos que existe una gran rapidez en la evolución de los síntomas con un retraso en la consulta sensiblemente más corta que el del global para todos los Carcinomas, así como una baja tasa de metástasis y una supervivencia más alta que la de los demás tipos histológicos.

En las pacientes con Comedocarcinomas, salvo la tasa de metástasis que parece ser menor -aunque es corto el seguimiento efectuado-, la clínica y la evolución es muy similar a la del global de Carcinoma de mama.

Los pacientes revisados con Carcinoma Inflamatorio tiene una clínica muy florida, con una tasa de metástasis muy alta y un pronóstico nefasto.

Observamos que la edad media de los tipos histológicos "no habituales" coincide prácticamente con la global de los Carcinomas de mama, si bien esta edad es superior en los Carcinomas Coloides, en la Enfermedad de Paget y en el Carcinoma Papilar Intraquístico.

Todos los tumores debutaron a nivel de T., salvo una pequeña proporción cuyo debut fue a nivel ganglionar en región axilar y ninguno con enfermedad metastásica.

Cuando valoramos el tiempo de retraso a la consulta por parte del paciente para los subtipos histopatológicos y lo comparamos con el global, observamos que no existe diferencias significativas, salvo en el Carcinoma Papilar y en la Enfermedad de Paget, donde este retraso es mayor y en el Carcinoma Medular que es inferior.

La valoración de la tasa de metástasis, el intervalo libre de enfermedad y el patrón metastásico, aunque el seguimiento es corto, observamos que no existe diferencias significativas con el global del Carcinoma de mama, si bien el Carcinoma Inflamatorio y la Enfermedad de Paget, tienen un alto índice de metástasis.

Por último en la valoración de la supervivencia, observamos que las tasas de supervivencia a los 5 años para los estadios II del Carcinoma Medular es más alta que para el Comedocarcinoma y para el Carcinoma Lobulillar Infiltrante, aunque no existen diferencias estadísticas significativas entre ellos. A su vez la supervivencia del global de Carcinoma de mama, aunque es algo menor, en la práctica es superponible con la de

los tumores estudiados.

Por otro lado, la supervivencia del Carcinoma In-  
flamatorio, tambien a los 5 años, es de aproximadamente el 5%.

VIII. BIBLIOGRAFIA

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- FERNANDEZ-CID, FENOLLERA, A.: Patología Mamaria. Ed. Salvat, S.A.. Barcelona, 1.982.
- 2.- DE VITA, V., HELLMAN, S., ROSENBERG, S.: Principio y - Práctica de Oncología. Ed. Salvat, S.A.. Barcelona, 1.984.
- 3.- SMITH, P.G., DOLL, R.: Late effects of x-irradiation in patients treated for metropathia haemorrhagica. Br. J. Radiol., 49: 224-226, 1.976.
- 4.- HAAGENSEN, C.D.: Diseases of the breast. Ed. Saunders. Philadelphia, 1.970.
- 5.- HEIBERG, B., HEIBERG, P.: Some investigations in to the ocurrence of carcinoma of the breast with special reference to the ovarian function. Acta Chir. Scandinav., 83: 479-486, 1.940.
- 6.- OLCH, I.Y.: Menopausal age in women with cancer of the breast. Amer. J. Cancer, 30: 563-568, 1.937.
- 7.- BUCALOSSI, P., CATANIA, V.C., PELLEGRIS, G., VERONESI, V.: Il significato della lunghezza della vita mestruale nell' insorgenza del chancro mamimella muliebre. Tumori, 43: 538-542, 1.957.

- 8.- MACMAHON, B.; FEINLEIB, M.: Breast cancer in relation to nursing and menopausal history. J. Nat. Cancer Inst., 24: 733-739, 1.960.
- 9.- MACMAHON, B., COLE, P., LIN, T.M.: Age at first birth and breast cancer risk. Bul WHO, 43: 209-221, 1.970.
- 10.- PEREZ-LOPEZ, F.R., URCIA, M.A.: Factores de riesgos en el cáncer de mama". Revista Española de Oncología, 2: 225-229, 1.983.
- 11.- LYNCH, H.T., KRUSH, A.J., LEMON, H.M.: Tumors variation in families with breast cancer. J.A.M.A., 222: 1.631-1.635, 1.975.
- 12.- PETRAKIS, N.L.: Genetic factors in the etiology of breast cancer. Cancer, 39: 2.709-2.715, 1.977.
- 13.- SATTIN, R.W.: Historia familiar y riesgo de cáncer de mama. J.A.M.A., 4: 1.908-1.913, 1.985.
- 14.- MONSON, R.R., YEN, S., MACMAHON, B.: Chronic mastitis and carcinoma of the breast. Lancet, 2: 224-226, 1.976.
- 15.- HILL, M.J., GODDARD, P., WILLIAMS, R.E.O.: Gut bacteria and aetiology of cancer of the breast. Lancet, 2: 472-476, 1.971.

- 16.- MACGREGOR, D.H., LAND, C.E., CHOI, K.: Breast cancer incidence among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1.950-1.969. J. Natl. Cancer Inst., 59: 799-811, 1.977.
- 17.- BOIGE, J.D., MONSON, R.R.: Breast cancer in woman after repeated fluoroscopic examinations of the chest. J. Natl. Cancer Inst., 59: 823-832, 1.977.
- 18.- SHORE, R.E., HEMPELMANN, L.H., KOWALVK, E.: Breast neoplasms in woman treated with x-rays for ante postpartum mastitis. J. Natl. Cancer Inst., 59: 813-822, 1.977.
- 19.- ROSS, R.K., PAGANINI-HILL, A., GERKINS, V.R.: A case-control study of menopausal estrogen therapy and breast cancer J.A.M.A., 243: 1.635-1.639, 1.980.
- 20.- HISLOP, T.G., THRELFALL, W.S.: Contraceptivos orales y mastopatías benignas. Am. Jr. Epidemiology, Agosto: 273-280, 1.984.
- 21.- ROSENBERG, L.: Cáncer de mama y uso de contraceptivos orales. Am. Jr. Epidemiology, Febrero: 167-176, 1.984.
- 22.- BITTNER, J.J.: Relation of nursing to the extrachromosomal therapy of breast cancer in mice. Am. Jr. Cancer, 35: 90-96, 1.939.
- 23.- MOORE, D.H., SARKAR, N.H., KELLY, C.E.: Type B particles

- in human milk". *Tex. Rep. Biol. Med.*, 27: 1.027-1.035, 1.969.
- 24.- AXEL, R.; SCHLOM, J.; PIEGELMAN, S.: "Presence in human breast cancer of RNA homologous to mouse mammary tumor virus RNA". *Nature*, 235: 32-37, 1.972.
- 25.- SHAY, H.; EAGERTER, E.A.; GRUENSTEIN, M; KOMAROV, S.A.: "Development of adenocarcinoma of the breast in the wistar rat following the gastric instillation of methyl-cholanthere-ne". *J. Nat. Cancer Inst.*, 10: 255-261, 1.949.
- 26.- HOWELL, J.S.; MARCHANT, J.; ORR, J.W.: "The induction of ovarian tumors in mice with 9-10 dimethyl 1-2 benzanthracene". *Brit. J. Cancer*, 8: 635-639, 1.954.
- 27.- HERMINIA DOMINGUEZ, R.C.: "Hacia una pauta cronobiológica de discriminación del riesgo de desarrollar cáncer de mama y otras enfermedades". *Revista Española de Oncología*, 2: 199-267, 1.982.
- 28.- ROSENBERG, L.: "Cáncer de mama y hábito de fumar cigarrillos". *The New England Journal of Medicines*, 1: 92-94, 1.984.
- 29.- SCHECTER, M.T.; MILLER, A.B.; HOWE, C.R.: "Tabaquismo y cáncer". *American Journal of Epidemiology*. Abril: 479-487, 1.985.
- 30.- LE, M.G.: "Consumo de bebidas alcohólicas y cáncer de ma-

ma. Estudio caso-control". American Journal of Epidemiology. Sept.: 350-357, 1.984.

- 31.- BYERS, T.: "Lactancia y cáncer de mama. Evidencia de una asociación negativa en mujeres premenopáusicas". American Journal of Epidemiology. Mayo: 664-674, 1.985.
- 32.- MACMAHON, B.; LINT, T.M.; LOWE, C.R.: "Lactation and cancer of the breast. A summary of a international study". - Bull. Wld. Hlth. Org., 42: 1.249-1.258, 1.969.
- 33.- ROSENBERG, L.: "Cáncer de mama y consumo de café". American Journal of Epidemiology. Sept. 391-399, 1.985.
- 34.- MOON, F.D.; WOODROW, S.I.; ALIAPOLIOS, M.A.; WILSON, R. E.: "Carcinoma of the breast". N. Engl. J. Med., 277: 293-301, 1.967.
- 35.- DEL REY CALERO, J.: Epidemiología y Salud de la comunidad. Ed. Karpos, S.A.. Madrid, 1.982.
- 36.- SACHS, H.; MAAS, H.: "Zur Epidemiology des Brustdrüsenkarzinomes der Frau". Dtsch. Med. Wschr., 96: 1.701-1.709, - 1.971.
- 37.- PATEL, J.C.: Patología Quirúrgica. Ed. Toray-Masson. Barcelona, 1.977.
- 38.- LEIS, H.P.; MERSCHEIMER, W.L.; BLACK, M.M.; DE CHABON,

- A.: "The second breast". N.Y.S.J. Med., 75: 2.460-2.467, -  
1.965.
- 39.- DALAND, E.M.: "Untreated cancer of the breast". Surg. Gynecol. Obstet., 44: 267-270, 1.927.
- 40.- FORBER, J.E.: "Incurable cancer". Ministry of health Reports on Public Health and Medical Subjects, n° LXVI, Londres. Inglaterra. His Majesty's Stationery Office, 1.931.
- 41.- NATHASON, I.T.; WELCH, L.E.: "Life expectancy and incidence of malignant disease carcinoma of the breast". Am. J. - Cancer, 28: 40-49, 1.936.
- 42.- BLOOM, J.M.: "The natural history of untreated breast cancer". Ann. N.Y. Acad. Sci., 114: 747-751, 1.964.
- 43.- COLLINS, V.P.; LOEFFLER, M.K.; TIVEY, H.: "Observations on growth rates of human tumors". Am. J. Roentgen., 76: - 988-996, 1.956.
- 44.- GERSON-COHE, J.; BERGER, S.M.; KLISCHSTEIN, M.S.: "Roentgenography of breast cancer moderating concept of biologic predeterminism". Cancer, 16: 961-970, 1.963.
- 45.- FISCHER, B.: The surgical dilemma in the primary therapy of invasive breast cancer: a critical appraisal. En Current Problems in Surgery. Year Book Medical Publishers, 1.970.

- 46.- SPRATT, J.S.; DONEGAN, W.L.: Cancer of the Breat. Ed. -  
Saunders. Philadelphia, 1.967.
- 47.- MUIR, R.: "Evolution of carcinoma of mama". J. Path. Bact.  
52: 155-162, 1.945.
- 48.- QUALHEIN, R.E.; GALL, E.A.: "Breast carcinoma with multi-  
ple sites of origen". Cancer, 40: 460-466, 1.957.
- 49.- HANDLEY, R.S.: "The internal mammary lymph chain in carci-  
noma of the breast". The Lancet, 2: 276-280, 1.949.
- 50.- HANDLEY, R.S.; THACKRAY, A.C.: "Invasion of internal ma-  
mmary lymph nodes in carcinoma of the breast". Brit. Med.  
J., 1: 61-69, 1.954.
- 51.- FISCHER, B.; WOLMARK, N.: "New Concepts in the manage-  
ment of primary breast cancer". Cancer, 36: 627-634, 1.975.
- 52.- ROSE, C.M.; BOTNICK, L.E.; HARRIS, J.R.: "The use of axi-  
llary sampling to determine nodal status in patients under-  
going definitive breast irradiation (abstract)". Int. J. Rad.  
Oncol. Biol. Phys., 4: 174-177, 1.978.
- 53.- Goksel, H.A.: "Axillary lymph nodes in carcinoma of the -  
breast". Turkish J. Pediatrics, 6: 250-253, 1.964.
- 54.- HANDLEY, R.S.: "History and the parasternal lymph glands".  
The Lancet, 1: 707-710, 1.960.

- 55.- HANDLEY, R.S.: "Carcinoma of the breast". Ann. Rong. Coll. Surg., 57: 59-66, 1.975.
- 56.- DAHL-IVERSEN, E.: "Recherches sur les metastases microscopiques des cancers du sein dans les ganglios lymphatiques parasternaux et susclaviculiers". Med. Acad. de Chin., 78: 651-654, 1.974.
- 57.- HALSTED, W.S.: "The results of radical operations for the cure of cancer of the breast". Ann. Surg., 46: 1-19, 1.907.
- 58.- CANDAR, Z.; RITCHIE, A.C.; HOPKIRK, J.F.; LONG, R.C.: "The prognostic value of circulating tumor cells in patients with breast cancer". Surg. Gynecol. Obstet., 115: 291-295, 1.962.
- 59.- ABRAMS, H.L.; SPIRO, R.; GOLDSTEIN, N.: "Metastases in carcinoma". Cancer, 3: 74-86, 1.950.
- 60.- SUTHERLAND, C.G.; DECKER, F.H.; CELLEY, E.I.L.: "Metastatic malignant lesions in bone". Am. J. Cancer, 16: 1.457-1.462, 1.932.
- 61.- STALEY, C.J.: "Skeletal metastases in cancer of the breast". Surg. Gynecol. Obstet., 102: 683-687, 1.956.
- 62.- LENZ, M.; FREID, J.R.: "Metastases to the skeleton, brain, and spinal cord from cancer of the breast and the effect of radiotherapy". Ann. Surg., 93: 278-283, 1.931.

- 63.- BEDFORD, P.D.; DANIEL, P.M.: "Discrete carcinomatous metastases in the extrinsic ocular muscles". An. J. Ophth., 30: 723-724, 1.960.
- 64.- NICHOLLS, J.V.: "Metastatic carcinoma of the optic nerve". Tr. Canad. Ophth. Soc., 24: 18-20, 1.961.
- 65.- CHOI, S.H.; SHEEHAN, F.R.; PICKREN, J.W.: "Metastatic involvement of the stomach by breast cancer". Cancer, 17:791-796, 1.964.
- 66.- POLK, H.C.; CAMP, F.A.; WALKER, A.W.: "Dysphagia and esophageal stenosis". Cancer, 20: 2.002-2.002, 1.967.
- 67.- PAPILLON, J.; PINET, F.; BOTHIER, F.: "Le syndrome de la veine cave supérieure por métastase du cancer du sein". J. Radiol., 39: 761-764, 1.958.
- 68.- MACDONALD, I.: "Biological predeterminism in human cancer" Surg. Gynecol. Obstet., 92: 443, 1.951.
- 69.- BAUM, M.: "The curability of breast cancer". Br. Med. J., 1: 439-442, 1.976.
- 70.- BOND, W.H.: "En the treatment of carcinoma of the breast". Excerpta Medica, Amsterdam, 1.968.
- 71.- VILADIU QUEMADA, P.: "Historia natural de las neoplasias". J.A.N.O., 208, Enero, 1.976.

- 72.- GROSS, S.W.: "A practical treatise of tumours of the mammary gland". Appleton, Nueva York, 1.880.
- 73.- BLOOM, H.J.G.; RICHARDSON, W.W. y HARRIES, E.J.: Natural history of untreated breast cancer (1.805-1.933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. Br. Med. J., 2: 213-221, 1.962.
- 74.- BLOOM, H.J.G.: "The influence of delay on the natural history and prognosis of breast cancer: A study of cases followed for five to twenty years". Br. J. Cancer, 19: 228, 1.965
- 75.- HOEFFKEN, W.; LANYI, M.: Mamografía. Ed. Labor. Barcelona, 1.978.
- 76.- RIVER, L.: "Carcinoma of the breast: the diagnostic significance of pain". Am J. Surg., 82: 733-739, 1.951.
- 77.- CORRY, D.C.: "Pain in carcinoma of the breast". The Lancet 1: 274-278, 1.952.
- 78.- LEWISON, E.F.; CHAMBERS, R.G.: "Clinical significance of nipple discharge". J.A.M.A., 147: 295-301, 1.951.
- 79.- DEL GRECO, L.; SPITZER, V.O.: "El autoexamen de los senos una necesidad de respuestas científicas". Canadian Journal of Public Health., 5: 425-428, 1.984.
- 80.- MEMORANDUM O.M.S.: "Autoexploración en la detección precoz

- del cáncer de mama". Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé. 6: 861-869, 1.984.
- 81.- MEMORANDUM O.M.S.: "El autoexamen de la detección precoz del cáncer de mama". Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé. 3: 495-503, 1.985.
- 82.- TNM Classification of malignant tumours, 3<sup>a</sup> ed. U.I.C.C., Ginebra, 1.978.
- 83.- SCHONDORF, H.: Citología por aspiración de la mama. Ed. Salvat, S.A.. Barcelona, 1.979.
- 84.- MATILLA, A.; GALERA, H.: Cáncer de Mama. Patología básica diagnóstico y tratamiento. Ed. Facultad Medicina. Universidad de Málaga. Málaga, 1.981.
- 85.- GONZALEZ MERLO, J.: Diagnóstico precoz del cáncer genital femenino. Ed. Salvat, S.A.. Barcelona, 1.981.
- 86.- RINGROSE, C.A.D.: "The role of cytology in the early detection of breast disease". Acta Cytol., 10: 373-377, 1.966.
- 87.- PETRAKIS, N.; MANSON, L.; LEE, R.: "Association of race, age, menopausal status, and cerumen type with breast fluid secretion in non lactating women, as determined by nipple aspiration". J. Natl. Cancer Inst., 54: 829-834, 1.975.
- 88.- MISU, Y.: Comunicación personal al V Congreso de Investiga

ción del carcinoma de mama en el Japón (Osaka, 1.966). Citado en: TAKAHASHI, M.: Atlas en color de la citología del cancer. Ed. Científico Médica. Barcelona, 1.973.

- 89.- ORTS LLORCA, F.: Anatomía Humana. Vol. 3. Ed. Científica Médica. Barcelona, 1.972.
- 90.- MATEU ARAGONES, J.M.; BARAHONA, M.; REDONDO, M.A.; TORRES, M.L.: "Estudio de los tumores mamarios mediante la citología peroperatoria". Citología. 1: 31-37, 1.979.
- 91.- MUNRAD, T.; SRYDER, M.: "The diagnosis of breast lesions from cytologic material". Acta Cytol., 17: 418-421, 1.973.
- 92.- CASTELAIN, G.; CASTELAIN, C.: "Importance et valeur relative des différents caracteres cytologiques de malignate cellulaire". Presse Med., 63: 764-768, 1.955.
- 93.- WEBB, J.: "The diagnostic cytology of breast carcinoma". - Brit. J. Surg., 57: 259-264, 1.970.
- 94.- KOSS, L.: Diagnostic cytology. Ed. Lippincott. Philadelphia, 1.968.
- 95.- MIKA, N.; REISS, K.H.: "Optimierung der Röntgenbelichtungs technik mit Hilfe der Halbleiterspektrometric". Röntgenpraxis 21: 164-172, 1.968.
- 96.- BECLESSE, F.; WILLEMIN, A.: Atlas of mammography. Librai

re des Facultes. Paris, 1.967.

- 97.- EGAN, R.L.: Mamographie. Thomas. Springfield, 1.964.
- 98.- WOLFE, J.N.: "A study of breast parenchyma by mammography in the normal woman and those with benign and malignant disease". Radiology, 89: 201-208, 1.967.
- 99.- EGAN, R.: Mamografía. Ed. Toray, S.A.. Barcelona, 1.974.
- 100.- WOLFE, J.N.: "Xerography of the breast". Cancer, 23: 791-799, 1.969.
- 101.- O'MARA, R.E.; RUZICHA, F.F.; OSBORNE, A.; CONNELL, J.: "Xeromammography and film mammography. Completion of a comparative study". Radiology, 88: 1.121-1126, 1.967.
- 102.- WOLFE, J.N.; DOOLEY, R.P.; HERKINS, L.E.: "Xeroradiography of the breast". Cancer, 28: 1.569-1.574, 1.971.
- 103.- FELDMANN, F.: "Angiography of cancer of the breast". Cancer, 23: 803-815, 1.969.
- 104.- ANACKER, H.; GAUL, A.; BERNETT, P.: "Die Arteriographie des Mammakarzinoms". Fortschr. Röntgenstr., 113: 448-454, 1.970.
- 105.- KVASNICKA, I.; DVORAK, J.; STARA, B.: "Indirekte Mammalymphographie mit Verographin. Erste Ergebnisse". Fortschr. Röntgenstr., 115: 619-624, 1.971.

- 106.- HOBAYASHI, T.; TAKATANI, O.; HATTORI, N.; KIMURA, J.; WATANAVE, H.; ABE, O.: "Clinical investigations for the differential diagnosis of breast tumor by means of the degraded sensivity method of ultrasonotomogram". Jap. Med. Ultrasonics., 10: 81-86, 1.972.
- 107.- GROS, CH. M.; DALE, G.; GAIRARD, G.: "Echographie mammaire criterium de malignité". Senología 2/4: 47-57, - 1.977.
- 108.- GROS, CH. M.; QUENNEVILLE, Y.; HUMMEL, Y.: "Diaphanologie mamarie". J. Radiol. Electrol., 53: 297-304, 1.972.
- 109.- VOLKER, B.: Atlas de las enfermedades de las glándulas mamarias". Ed. Med. Panamericana. Madrid, 1.977.
- 110.- GALLAGER, H.; MARTIN, J.E.: "The study of mammary carcinoma by mammography and whole organ sectioning". Cancer, 23: 855-861, 1.969.
- 111.- CASTANO ALMENDRAL, A.; GLATZNER, H.; SIEDENTOPF, H. G.: "Vergleichende mamographische und histogische Befunde". Arch. Gynäk., 211: 43-47, 1.971.
- 112.- ALBERTINI, A.: Histologische. Geschwuldsdiagnostik. Thime. Stuttgart, 1.974.
- 113.- LUNDMARK, D.: "Breast cáncer and elastosis". Cancer, 30: 1.195-1.201, 1.972.

- 114.- DOUGLAS, J.G.; SHIVAS, A.A.: "The origins of elastica in breast carcinoma". Jour. Coll. Surg. Edinb., 19: 89-93, 1.974.
- 115.- OZELLO, L.: "Epithelial-stromal-junction of normal and - dysplastic mamary glands". Cancer, 25: 586-590, 1.970.
- 116.- CUTLER, S.J.: "Clasification of extent of disease in breast cancer". Semin. Oncol., 1: 91, 1.974.
- 117.- HENDERSON, I.C.; CANELLOS, G.P.: "Cancer of the breast: the past decade". N. Eng. J. Med., 302: 17, 1.980.
- 118.- CHRISTOPHERSON, W.M.: "Prognosis of breast cancer based on pathologic type". Cancer, 24: 1.179, 1.969.
- 119.- Mc DIVITT, R.W.; STEWART, F.W.; BERG, J.W.: Tumors of the breast, 2<sup>a</sup> serie, fascículo 2. AFIP, Washington D.C., 1.968.
- 120.- BLOOM, H.J.G.: "Host resistance and survival in carcinoma of the breast: a study of 104 cases od medullary carcinoma in a serie of 1.411 cases of breast cancer followed for 20 years". Br. Med. J., 3: 181, 1.970.
- 121.- FISHER, B.; SLACK, N.; CATRYCH, D.; WOLMARK, N.: Ten years follow-up results of patients with carcinoma of the breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adyuvant chemotherapy". Surg. Gynecol. Obstet., 140:528-

534, 1.975.

- 122.- FISHER, B.; SLACK, N.; BROSS, I.D.J.: "Cancer of the breast: Size of neoplasm and prognosis. *Cancer*, 24:1.071-1.080, 1.969.
- 123.- MEYER, J.S.; RAO, B.R.; STEVENS, S.C.; WHITE, W.L.: - "Low incidence of estrogen receptor in breast carcinoma with rapid rates of cellular replication". *Cancer*, 40: - 2.290, 1.977.
- 124.- WALT, A.J.; SIGHAKAWINTA, A.; BROOKS, S.C.; CORTEZA, A.: "The surgical implications of estrogen estimations in carcinoma in the breast". *Surgery*, 80: 506-512, 1.976.
- 125.- VILADIU, P.: Hormotherapy of breast cancer. En: *Clinical oncology. The Foundations of Current Patient Management* J. Vicente, H. Cortés, P. Viladiu y F.M. Muggia (Eds.). Masson Publishing USA Inc.. Nueva York, 1.980.
- 126.- KNIGHT, W.A.; LIVINGSTON, R.B.; GREGORY, E.J.; Mc GUIRE, W.L.: "Estrogen receptor as an independent factor for early recurrence in breast cancer". *Cancer Res.*, 37: 4.669-4.671  
1.977.
- 127.- COOKE, T.; GEORGE, D.; SHIELDS, R.; MAYNARD, P.; GRIFFITHS, K.: "Oestrogen receptors and prognosis in early breast cancer". *Lancet*, 1: 995-997, 1.979.

- 128.- VALAGUSSA, P.; Di FRONZO, G.; BIGNAMI, P.; BONADDONNA, G.; VERONESI, U.: "Pronostic importance of estrogen receptors (ER) to select node negative (N-) patients for adjuvant chemotherapy". Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 22, 1.981.
- 129.- PICHON, M.F.; PAUND, C.; BRUNET, M.; MILGRON, E.: "Relationship of presence of progesterone receptors to prognosis in early breast cancer". Cancer Res., 40: 3357-3360, 1.980.
- 130.- FISCHER, E.R.; GREGORIO, R.M.; FISCHER, B.: "The pathology of invasive breast cancer". Cancer, 36: 1-85, 1.975.
- 131.- ROSAI, J.: Ackerman's surgical pathology. Vol. II. 6<sup>a</sup> Edición. Ed. The C.V. Mosby Company. St. Louis, 1.981.
- 132.- WORLD HEALTH ORGANIZATION: "Histological Typing of breast tumors". Tumori, 68: 181, 1.982.
- 133.- MILLIS, R.R.; THYNNE, G.S.J.: "In situ intraduct carcinoma of the breast: a long term follow-up study". Brit. J. Surg., 62: 957-962, 1.968.
- 134.- WESTBROOK, K.C.; GALLAGER, H.E.: "Intraductal carcinoma of the breast. A comparative study". Am. J. Surg., 130: 667-670, 1.975.
- 135.- BOGAERT, L.J.; MALDAGUE, P.: "Histologic classification -

- of pure primary epithelial breast cancer". Human Pathology, 9: 175-180, 1.978.
- 136.- VON RUEDEN, D.G.; WILSON, R.E.: "Intraductal carcinoma of the breast". Surg. Gynecol. Obstet., 158: 105-111, 1.984
- 137.- MAROS, L.; PINTER, M.; MOLNAR, J.: Citado en HOEFFKEN W.; LANYI, M.: Mamografia. Ed. Lbaor. Barcelona, 1.978.
- 138.- LEBORGNE, R.: "Diagnosis of tumors of the breast by simple roentgenography. Calcification in carcinomas". Amer. J. Roentgenol., 65: 1-13, 1.951.
- 139.- WOLFE, J.N.: "Mammography: ducts as a sole indicator of breast carcinoma". Radiology, 89: 201-208, 1.967.
- 140.- WOLFE, J.N.: "The prominent duct pattern as an indicator of cancer risk". Oncology, 23: 149-153, 1.969.
- 141.- STAPLEY, L.A.; DOCKERTY, M.B.; HARRINGTON, S.W.: "Comedocarcinoma of the breast". Gynec. Obstet., 100: 707-711, 1.955.
- 142.- MOORE, O.S.; FOOTE, F.W.: "The relatively favorable - prognosis of medullary carcinoma of the breast". Cancer, 2: 635-647, 1.949.
- 143.- RICHARDSON, W.W.: "Medullary carcinoma of the breast". Brit. J. Cancer, 10: 415-423, 1.956.

- 144.- RIDOLFI, R.L.; ROSEN, P.P.; PORT, T.; KINNE, D.; MIKE, V.: "Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with 10 year follow-up". *Cancer*, 40:1.365-1.385 1.977.
- 145.- CHARDOT, C.; PARACHE, R.M.; CHEVAL, C.: "Une forme remarquable des cancers du sein: le carcinome "circonscrit" ou "medullaire"". *Ann. Med. Nancy*, 91: 189-196, 1.970.
- 146.- GATCHELL, F.T.; DOCKERTY, M.B.; CLAGETT, O.T.: "Intracystic carcinoma of the breast". *Surg. Gynecol. Obstet.*, 106: 347-350, 1.958.
- 147.- KRAUS, F.T.; NUEBECKER, R.D.: "The differential diagnosis of papillary tumors of the breast". *Cancer*, 15:444-449 1.962.
- 148.- MURAD, T.M.; SWAID, S.; PRITCHETT, P.: "Malignant and benign papillary lesions of the breast". *Hum. Pathol.*, 8: 379-380, 1.977.
- 149.- AZZOPARDI, J.G.: Problems in breast pathology. Vol. II of BENNINGTON, J.L. (consulting ed.): Major problems in pathology. Ed. Saunders. Philadelphia, 1.979.
- 150.- AVILA RODRIGUEZ, A.; MANRIQUE CHICO, J.; GARCIA CASTAÑO, M.B.: "Carcinoma papilar de mama". *Radiología*, 24: 219-222, 1.982.

- 151.- WOLFE, J.N.: "Mamography errors in diagnostic". Radiology, 87: 214-219, 1.966.
- 152.- FISCHER, E.R.; PALEKAR, A.S.; REDMON, C.; BARTON, B.; FISCHER, B.: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. (Protocol. n° 4). "Invasive papillary cancer". Am. J. Clin. Pathol., 73: 313-322, 1.980
- 153.- VERONESI, U.; GIARRUSSO, A.; GUARINO, M.: Il carcinoma papillifero della mammella". Tumori. 50: 421-423, 1.964.
- 154.- FRANTZ, V.K.: "The pronostic significance of intracellular mucicarminophilic material in carcinoma of the female breast". Amer. J. Cancer, 33: 167-171, 1.938.
- 155.- TALLEN, M.; NEDWICH, A.; AMENTA, P.S.; IMBRIGLIA, J.-E.: "Mucinproducing carcinoma of the breast". Cancer, 19: 573-576, 1.966.
- 156.- NORRIS, H.J.; TAYLOR, H.B.: "Prognosis of mucinous gelatinous carcinoma of the breast". Cancer, 18: 879-883, -- 1.965.
- 157.- CAPELLA, C.; EUSEBI, V.; MANN, B.; AZZOPARDI, J.G.: "Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast". Histopathology, 4: 613-630, 1.980.
- 158.- ROSEN, P.P.; WANG, T.: "Colloid carcinoma of the breast: analysis of 64 patients with long-term follow-up". Am. J.

Clin. Pathol., 73: 304-306, 1.980.

- 159.- WHELDER, J.E.; ENTRELIN, H.T.: "Lobular carcinoma of the breast in situ and infiltrating". Pathol. Ann., 11: 161-188, 1.976.
- 160.- FOOTE, F.W.; STEWART, F.W.: "Lobular carcinoma in situ" Amer. J. Path., 17: 491-498, 1.941.
- 161.- HAMPERL, H.: "Das lobulares carcinoma in situ der mamma". Dtsch. Med. Wschr., 96: 1.585-1.590, 1.971.
- 162.- KAUFMANN, C.H.; HAMPERL, H.; BALDUS, B.D.: "Das lobulare carcinoma in situ der mamma". Dtsch. Med. Wschr., 96: 1.581-1.584, 1.971.
- 163.- LAMBRIRD, P.A.; SHELLEY, W.M.: "The spatial distribution of lobular in situ mammary carcinoma". J.A.M.A., - 210: 689-693, 1.969.
- 164.- NEWMAN, W.: "In situ lobular carcinoma of the breast: Report of 26 women with 32 cancers". Ann. Surg., 157: 591-596, 1.963.
- 165.- WARNER, H.E.: "Lobular carcinoma of the breast". Cancer, 23: 840-846, 1.969.
- 166.- ASHIKARI, R.; HAJDU, S.I., ROBBINS, G.F.: "Intraductal carcinoma of the breast (1.960-1.969)". Cancer, 28: 1.182-

1.971.

- 167.- ANDERSEN, J.A.: "Lobular carcinoma in situ. A histological study of 52 cases". Acta Pathol. Microbiol. Scand., 82: 719-729, 1.974.
- 168.- HASSLER, O.: "Microcardiographic investigations of calcifications of the female breast". Cancer, 23: 1.103-1.109, 1.969.
- 169.- FECHNER, R.E.: "Epithelial alterations in the extralobular ducts of breast with lobular carcinoma". Arch. Pathol., 93: 164-171, 1.972.
- 170.- ANDERSEN, J.A.: "Lobular carcinoma in situ of the breast with ductal involvement. Frequency and possible influence on prognosis". Acta Pathol. Microbiol. Scand., 82: 655-662 1.974.
- 171.- HUTTER, R.V.; FOOTE, F.W.: "Lobular carcinoma in situ. Long term follow-up". Cancer, 24: 1.081-1.086, 1.969.
- 172.- ANDERSEN, J.A.: "Lobular carcinoma in situ of the breast An approach to rational treatment". Cancer, 39: 2.597-2.602, 1.977.
- 173.- HHAGENSEN, C.D.; LANE, N.; LATTES, R.; BODIAN, C.: "Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast". Cancer, 42: 737-769, 1.978.

- 174.- ROSEN, P.P.; KOSLOFF, C.; LIEBERMAN, P.H.; ADAIR, F.;  
BRAUN, D.W.: "Lobular carcinoma in situ of the breast.  
Detailed analysis of 99 patients with average follow-up  
24 years". Am. J. Surg. Pathol., 2: 225-251, 1.978.
- 175.- EUSEBI, V.: "Il carcinoma lobulare della mammella". Patologia, 67: 19-37, 1.975.
- 176.- FECHNER, R.E.: "Histology variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast". Hum. Pathol., 6: 373-382, 1.975
- 177.- VAN BOGAERT, L.J.; MALDAGUE, P.: "Infiltrating lobular carcinoma of the female breast: Deviations from the usual histopathologic appearance". Cancer, 45: 979-986, 1.980.
- 178.- FISCHER, E.R.; GREGORIO, R.; REDMOND, C.; FISCHER, B.: "Tubulobular invasive breast cancer. A variant of lobular invasive cancer". Human. Pathol., 8: 679-685, 1.977.
- 179.- STEINBRECHER, J.S.; SIWERBERG, S.G.: "Signet-ring cell carcinoma of the breast. The mucinous variant of infiltrating lobular carcinoma?". Cancer, 37: 828-840, 1.976.
- 180.- GAD, A.; AZZOPARDI, J.G.: "Lobular carcinoma of the breast. A special variant of mucin-secreting carcinoma". J. Clin. Pathol., 28: 711-720, 1.975.
- 181.- EUSEBI, V.; PICH, A.; MACHIORLATTI, E.; BUSSOLATTI, G.: "Morphofunctional differentiation in lobular carcinoma

- of the breast". *Histopathology*, 1: 301-314, 1.977.
- 182.- CORNOG, J.L.; MOBINI, J.; STEIGER, E.; ENTRELINE, H.T.: "Squamous carcinoma of the breast". *Am. J. Clin. Pathol.*, 55: 410-417, 1.971.
- 183.- GERSELL, D.; KATZENSTEIN, A.: "Spindle cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and ultrastructural study". *Lab. Invest.*, 40: 256-257, 1.979.
- 184.- WOODARD, B.H.; BRINKHOUS, A.P.; MACCARTY, K.S.; MACCARTY, K.S.: "Adenosquamous differentiation in mammary carcinoma: An ultrastructural and steroid receptor study". *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 104: 130-134, 1.980.
- 185.- PAGET, J.: "On disease of the mammary arcola preceding cancer of the mammary gland.". *St. Barth. Hosp. Rep.*, 10: 87-89, 1.874.
- 186.- ASHIKARI, R.; PARK, K.; HUVOS, A.G.; URBAN, J.A.: "Paget's disease of the breast". *Cancer*, 26: 680-685, 1.970.
- 187.- NEUBECKER, R.D.; BRADSHAW, R.P.: "Mucin, melanin and glycogen in Paget's disease of the breast". *Am. J. Pathol* 36: 40-53, 1.961.
- 188.- BUSSOLATTI, G.; PICH, A.: "Mammary and extramammary Paget's disease. An immunocytochemical study". *Am. J. Pathol.*, 80: 117-127, 1.975.

- 189.- SAGEBIEL, R.W.: "Ultrastructural observations on epidermal cells in Paget's disease of the breast". Am. J. Pathol., 57: 49-64, 1.969.
- 190.- KISTER, S.J.; HAAGENSEN, C.D.: "Paget's disease of the breast". Amer. J. Surg., 119: 606-611, 1.970.
- 191.- BABER, K.W.; DOCKERTY, M.B.; CLAGETT, O.T.: "Inflammatory carcinoma of the breast". Surg. Gynec. Obstet., 112: 406-409, 1.961.
- 192.- ELLIS, D.L.; TEITELBAUM, S.L.: "Inflammatory carcinoma of the breast. A pathological definition". Cancer, 33: 1.045-1.047, 1.974.
- 193.- SALTZTEIN, S.L.: "Clinically occult inflammatory carcinoma of the breast". Cancer, 34: 382-388, 1.974.
- 194.- LUCAS, F.V.; PEREZ-MESA, C.: "Inflammatory carcinoma of the breast". Cancer, 41: 1.595-1.605, 1.978.
- 195.- BERGER, S.M.: "Inflammatory carcinoma of the breast". Am. J. Roentgenl., 88: 1.109-1.112, 1.962.
- 196.- ELLIS, D.L.; TEITELBAUM, S.L.: "Inflammatory carcinoma of the breast: A pathological definition. Cancer, 33: 1.045, 1.974.
- 197.- GROS, CH. M.: "Radiographie des cancers intracystiques

- du sein". J. Int. Coll. Surg., 30: 674-678, 1.958.
- 198.- DEAN, P.B.; TABA, L.: "Valor diagnóstico y terapéutico de la punción de quistes de mama y neumocistografía". Comunicación al XVI Congreso Nacional de Radiología. Madrid, 1.982.
- 199.- SABATE DIAZ, J.; JIMENEZ CAZORLA, A.; LOZANO MANCHA, A.: Carcinoma intraquístico de mama. Valor de la ultrasonografía en su diagnóstico". Radiología, 25: 173-176, 1.983
- 200.- FOOTE, F.W.; STEWART, F.W.: "A histologic of carcinoma of the breast". Surgery, 19: 74-79, 1.946.
- 201.- GALLOWAY, J.R.; WOOLNER, L.B.; CLAGETT, O.T.: "Adenoid cystic carcinoma of the breast". Surg. Gynec. Obstet., 122: 1.289-1.293, 1.966.
- 202.- QIZILBASH, A.H.; PATTERSON, M.C.; OLIVEIRA, K.F.: "Adenoid cystic carcinoma of the breast". Arch. Pathol. Lab. Med., 101: 302-306, 1.977.
- 203.- ANTHONY, P.P.; JAMES, P.D.: "Adenoid cystic carcinoma of the breast: Prevalencia, diagnostic and histogenesis". J. Clin. Pathol., 28: 647-651, 1.975.
- 204.- CAVANZO, F.J.; TAYLOR, H.B.: "Adenoid cystic carcinoma of the breast. An analysis of 21 cases". Cancer, 24: 740-745, 1.969.

- 205.- PETERS, G.N.; WOLFF, M.: "Adenoid cystic carcinoma of the breast. Report of 11 cases: Review of the literature and discussion of biological behavior". *Cancer*, 52: 680-686, 1.982.
- 206.- NAYER, H.R.: "Cylindroma of the breast with pulmonary metastases". *Dis. Chest.*, 31: 324-327, 1.957.
- 207.- ELSNER, B.: "Adenoid cystic carcinoma of the breast. Review of the literature and clinicopathologic study of seven patients". *Pathol. Eur.*, 5: 357-360, 1.970.
- 208.- LIM, S.K.; KOVI, J.; WARNER, O.G.: "Adenoid cystic carcinoma of breast with metastases: A case report and review of the literature". *J. Natl. Med. Assoc.*, 71: 329-330, -- 1.979.
- 209.- ZALOUDEK, C.; OERTEL, Y.C.; ORENSTEIN, J.M.: "Adenoid cystic carcinoma of the breast". *Am. J. Clin. Pathol.*, 81: 297-307, 1.984.
- 210.- KOSS, L.G.; BRANNAN, C.D.; ASHIKARI, R.: "Histologic -- and ultrastructural features of adenoide cystic carcinoma of the breast". *Cancer*, 26: 1.271-1.279, 1.970.
- 211.- LAWRENCE, J.B.; MAZUR, M.T.: "Adenoid cystic carcinoma: A comparative pathologic study of tumors in salivary -- gland, breast, lug and cervix". *Human Pathology*, 13:916-924, 1.982.

- 212.- COOPER, S.C.; PATCHEFSKY, A.S.; KRAY, R.A.: "Tubular carcinoma of the breast". *Cancer*, 42: 2334-2342, 1.978.
- 213.- LAGIOS, M.D.; ROSE, M.R.; MARGOLIN, F.R.: "Tubular carcinoma of the breast. Association with multicentricity and family history of mammary carcinoma". *Am. J. Clin. Pathol.*, 73: 25-30, 1.980.
- 214.- JAO, W.; RECENT, W.; SWERDLOW, M.A.: "Comparative ultrastructure of tubular carcinoma and sclerosing adenosis of the breast". *Cancer*, 38: 180-186, 1.976.
- 215.- TOBON, H.; SALAZAR, H.: "Tubular carcinoma of the breast. Clinical histological and ultrastructural observations". *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 101: 310-316, 1.977.
- 216.- TAYLOR, H.B.; NORRIS, H.J.: "Well-differentiated carcinoma of the breast". *Cancer*, 25: 687-692, 1.970.
- 217.- EUSEBI, V.; BETTS, C.M.; BUSSOLATTI, G.: "Tubular carcinoma: a variant of secretory breast carcinoma". *Histopathology*, 3: 407-419, 1.979.
- 218.- FRABLE, W.J.; KAY, S.: "Carcinoma of the breast. Histologic and clinical features of apocrine tumors. *Cancer*, 21: 756-761, 1.968.
- 219.- ABOUMRAD, M.H.; HORM, R.L.; FINE, G.: "Lipid secreting mammary carcinoma". *Cancer*, 16: 521-525, 1.963.

- 220.- RAMOS, C.V.; TAYLOR, H.B.: "Lipid-rich carcinoma of the breast (A clinicopathological analysis of 13 examples)". Cancer. 38: 812-819, 1.974.
- 221.- FISHER, E.R.; GREGORIO, R.M.; FISHER, B.: "The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol. nº 4)". Cancer, 36: 1, 1.975.
- 222.- BONADONNA, G.; VERONESI, U. (Ed). "Breast Cancer". Sem. Oncol., 5: 341-468, 1.978.
- 223.- BONADONNA, G; ROBUSTELLI DELLA CUNA. Manual de Oncología Médica. Edic. Masson, 1.983.
- 224.- SNYDER, R.E.: "Mammography and lobular carcinoma in situ". Surg. Gynecol. Obstet., 122: 255, 1.966.
- 225.- FARROW, J.H.: "Current concepts in the detection and -- treatment of the earlies of the early breast cancers". Cancer, 25: 468, 1.970.
- 226.- FISHER, B.: Primary breast cancer: Some considerations concerning ist management. In Cooper P, Nyhus LM (eds): Surgery Annual. New York, Appleton-Century Crofts, 1.971 pp. 227-248.
- 227.- NEWMAN, V.: "Lobular carcinoma of the female breast: Report of 73 cases". Ann. Surg., 164: 305, 1.966.

- 228.- DALL'OLMO, C.A.; PONKA, J.L.; HORN, R.C. et al: "Lobular carcinoma of the breast in situ: Are we too radical in its treatment?". Arch. Surg., 110: 537, 1.975.
- 229.- WHEELER, J.E.; ENTERLINE, H.T.; ROSEMAN, J.M. et al.: "Lobular carcinoma in situ of the breast: Long-term follow-up". Cancer, 34: 554, 1.974.
- 230.- ROSEN, P.P.; LIEBERMAN, P.H.; BRAUN, D.W.Jr. et al.: "Lobular carcinoma in situ of the breast". Am. J. Surg. Pathol., 2: 225, 1.978.
- 231.- SAPHILLO, O.; PARKER, M.L.: "Metastases of primary carcinoma of the breast with special reference to spleen, -- adrenal glands and ovaries". Arch. Surg., 42: 1.003, -- 1.941.
- 232.- WARREN, S. WITMAN, E.M.: "Studies on tumor metastases. The distribution of metastases in cancer of the breast". Sur.Gyn. Obstet., 57: 81, 1.937.
- 233.- VALAGUSA, P.; BONADONNA, G. VERONESI, V.: "Patterns of relapse and survival following radical mastectomy". Cancer, 41: 1.170-1.178, 1.978.
- 234.- ABRIO, M.V.; MURILLO, E.; DUQUE, A.; GONZALEZ DE LA PUENTE, C.; MORENO, J.A.: "Ca. metastásico de origen -- desconocido. 148 casos". Oncología/80, 2/1.983.

235.- MURILLO, E.: "Valor de las revisiones Clínicas - Periódicas de las pacientes mastectomizadas por-Carcinoma de mama". Tesis Doctoral. Universidad-de Sevilla, 1.987.

236.- MOON, T; TONG, T y cols: "Development of a natural history data base of breas cancer studies." Pag. 227; Adjuvant Therapy of Cancer IV. E. Jones, S; E. Salmon, S. Grune Stratton. London - 1.986.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes  
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de  
D. Juan Antonio Viruela Echazuri  
titulada Estudio de los criterios clínicos, correlativos de fe-  
renciados de la enfermedad "no habituales" de la  
osarcoma y su influencia en el pronóstico  
acordó otorgarle la calificación de Apto cum laude

Sevilla, 18 de marzo 1988

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

El Presidente

El Secretario,

El Doctorado,