Hospital Virgen de las Nieves
Servicio de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina
Cátedra de Histología
Hospital San Juan de Dios
Servicio de Anatomía Patológica

ESTUDIO CITOMORFOMETRICO DEL CARCINOMA DE MAMA

Tesis presentada para optar
al grado de Doctor en Medicina por.

Carmen Plata Negrache

COLABORADORES

Dr. D. Manuel Jorge Bolaños Carmona. Profesor Titular del Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina.

Dr. D. José Manuel García López. Profesor Titular del Departamento de Biología Celular. Facultad de Medicina.

Dr. D. Juan Díaz García. Coordinador de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada.

LOS DOCTORES:

D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ, CATEDRATICO DE HISTOLOGIA Y EMBRIOLOGIA MEDICA.FACULTAD DE MEDICINA. GRANADA.

D. ENRIQUE MONTERO GARCIA, JEFE DE SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA.

C E R T I F I C A N:

Que Dª. CARMEN PLATA NEGRACHE, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección los trabajos de investigación correspondientes a su Tesis Doctoral "ESTUDIO CITOMORFOMETRICO DEL CARCINOMA DE MAMA". Y que reúne las condiciones necesarias para su presentación.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expedimos y firmamos el presente certificado en Granada, Agosto de mil novecientos ochenta y siete.

A Paulino Plata
mi padre in memoriam

A mi familia

A mis amigos

El ser humano

Esos lugares, "ese lugar", donde el Universo
traza un nudo
en sí mismo, de corta vida
complejas estructuras de proteinas
que tienen que complicarse más y más
para sobrevivir
hasta que todo se rompe
y se hace otra vez simple
el nudo disuelto
el enigma desaparecido

A G R A D E C I M I E N T O S

Al Profesor Dr. Enrique Montero Garcia por haberme brindado el tema de tesis, proporcionándome la casuística necesaria e imprescindible para su realización, así como por haberme prestado en todo momento el bagaje de su enorme experiencia como patólogo, orientando las diferentes fases de elaboración de la misma.

Al Profesor Dr. Antonio Campos Muñoz por haberme abierto las puertas del Departamento de Histología con gran cordialidad, poniendo a mi disposición los medios técnicos necesarios para la puesta en marcha de esta tesis doctoral, aportando ideas y matizaciones muy oportunas en aquellos momentos en los que me sentía confusa y desorientada.

A Carmen Negrache, mi madre y amiga, que al liberarme de la responsabilidad de múltiples tareas domésticas, me ha permitido dedicarme con mayor concentración y serenidad a la realización de este trabajo, dandome ánimos y apoyándome siempre cuando surgían dificultades.

A todos y cada uno de los miembros del Departamento de Histología y Biología celular, excelentes compañeros y amigos, cuya amable acogida desde el primer día, tratándome como si un miembro más del Departamento fuera, me ayudó enormemente haciendo que me sintiera en mi segundo hogar. Cada uno de ellos desde sus diferentes puestos de responsabilidad, me dieron su apoyo moral y su colaboración material cuando la necesité.

A Juan Diaz que me prestó una ayuda decisiva, merced a sus conocimientos en informática, colaborando amable y desinteresadamente en las últimas fases de elaboración de la presente tesis doctoral.

A Jorge Bolaños que, igualmente, me ha brindado una importante colaboración elaborando los resultados estadísticos, ayudándome a interpretarlos, y estableciendo conmigo amenas conversaciones que, a modo de pausas, se intercalaban durante las horas de trabajo conjunto.

Al Dr. Fernando Girón, profesor titular del Departamento de Historia de la Medicina, que me ayudó en la elaboración de la semblanza histórica del carcinoma de mama, poniendo a mi alcance la mayoría de las referencias bibliográficas que nutren la misma.

Finalmente, quiero expresar mi cariño y solidaridad, como mujer y como médico, a todas las personas que padecen y sufren esta penosa enfermedad (especialmente a las pacientes de mi casuística) haciendo votos para que la comunidad científica encuentre, lo más rapidamente posible, una solución definitiva a su dolencia.

I N D I C E

Preámbulo 1
I. Introducción 7
I.1. Epidemiología 8
I.1.1. Filogenia 8
I.1.2. Etnia y Geografía 11
I.1.3. Edad 14
I.1.4. Herencia 18
I.1.5. Factores Exógenos 31
I.1.5.1. Dieta 31
I.1.5.2. Infecciones 33
I.1.5.3. Químicos 36
I.1.5.4. Físicos 38
I.1.5.5. Hormonales 41
I.1.5.6. Traumatismo 45
I.1.6. Factores reproductivos 46
I.1.6.1. Edad de la Menarquia 46
I.1.6.2. Edad del primer hijo 50
I.1.6.3. Paridad 52
I.1.6.4. Lactancia 54
I.1.6.5. Menopausia 57
I.1.7. Enfermedades benignas de la mama 59
I.1.7.1. Mastopatía fibroquística 59
I.1.7.2. Fibroadenoma 63
I.1.7.3. Adenosis 65
I.1.7.4. Lesiones papilares benignas 66
I.1.7.5. Malformaciones 68
I.1.8. Enfermedades malignas de la mama 69
I.1.8.1. Carcinoma in situ 72
I.1.8.1.1. Carcinoma intralobulillar no infiltrante. 72
I.1.8.1.2. Carcinoma intraductal no infiltrante 78

I.1.8.1.3. Carcinoma papilar no infiltrante 79
I.1.8.1.4. Carcinoma multicéntrico y bilateral 80
I.1.9. Incidencia 85
I.2. Parámetros pronósticos 90
I.2.1. Clínico patológico 93
I.2.1.1. Status nodal 94
I.2.1.2. Tamaño 98
I.2.1.3. Localización del tumor 100
I.2.1.4. Receptores hormonales 101
I.2.1.5. Obesidad 110
I.2.1.6. Cinética y DNA 110
I.2.1.7. Morfología tumoral. Relación con el sistema inmune 117
I.2.1.8. Parámetros inmunes y bioquímicos 125
I.3. Clasificaciones del Cáncer de Mama 130
I.3.1. Clasificaciones histológicas 132
I.3.2. Clasificaciones citológicas 155
I.3.3. Clasificaciones clínico-patológicas 165
II. Planteamiento y Objetivo 172
III. Material y Métodos 178
III.1. Casuística 178
III.2. Métodos morfológicos 188
III.2.1. Métodos histológicos 188
III.2.2. Métodos citológicos 190
III.2.3. Métodos morfométricos 196
III.3. Métodos estadísticos 202
IV. Resultados 210
IV.1. Resultados clínico-patológicos 210
IV.2. Resultados morfométricos 219
IV.2.1. Area y perímetro citoplasmático 219

IV.2.2. Areas perímetros y factor de formas nucleares 225
IV.2.3. Areas y perímetros nucleolares 233
IV.2.4. Numero de nucleolos 239
V. Discusión 245
VI. Conclusiones 280
VII. Bibliografía 282

PREAMBULO

Desde el punto de vista epistemológico es característica la resistencia del ser humano a renovar sus planteamientos conceptuales en las diversas áreas de conocimiento, tanto científicas como humanísticas, que comportan el saber humano. La Historia constituye un fiel reflejo de este perfil así como de los ingentes esfuerzos realizados por la Humanidad para, una vez superado el período mítico, entregarse al excitante ejercicio intelectual de tratar de descubrir, hasta que punto, la Naturaleza estaba gobernada por leyes rigurosas, susceptibles de ser comprendidas y asimiladas por la inteligencia humana. Esta nueva forma de acercarse a la realidad fue denominada por los griegos "Filosofía", de la que a través de seculares avatares nacería la Ciencia Moderna.

Como consecuencia de lo citado previamente, no puede resultarnos extraño que la ciencia médica haya carecido de flexibilidad y capacidad de adaptación respecto a los nuevos hallazgos científicos. No obstante, estimamos oportuno hacer mención de las aportaciones, más o menos puntuales, que sobre patología mamaria en general y carcinoma en particular, han sido brindadas en el transcurso del tiempo por diversos tratadistas.

Han sido escasas las referencias bibliográficas encontradas, sobre la evolución histórica de los planteamientos clínico-patológicos del cáncer mamario, sin haber podido conseguir ejemplares originales para la realización de un perfil cronológico detallado de la enfermedad.

Galeno (131-200) fué quien aplicó a la enfermedad maligna de la mama, el neologismo de **cancer** precisamente por la apariencia, similar a la de un cangrejo, que adopta en la glándula mamaria. Este nombre, no sólo se ha conservado para esta localización, sino que también se ha aplicado de forma generalizada a los restantes órganos afectados por lesiones epiteliales malignos. Las teorías médicas de CALENO, sustentadas basicamente en las de HIPOCRATES y ARISTOTELES, perduraron como principal fuente de conocimiento en Medicina hasta mediados del siglo XVII.

De forma muy suscinta cabe reseñar, sin embargo, a PABLO DE AEGINA (625-690) fisiólogo y cirujano bizantino que escribió un tratado -en seis tomos- de medicina tratando, entre otros temas, la amputación de la glándula mamaria en casos de "enfermedad manifiesta" de la misma. Este tratado fué recuperado (en versión original) en la ciudad de Venecia en el año 1528.

MARCO AURELIO SEVERINO (1632) escribe el primer texto de patología quirúrgica en el que describe diversas neoplasias de órganos genitales y tumores de partes blandas. Clasificó los tumores de mama en cuatro grupos siendo, el capítulo dedicado al cáncer mamario, el más importante de la obra, primera que incluye ilustraciones adjuntas al texto.

ADAMS (1801) en sus observaciones sobre mamas cancerosas (recogidas en su correspondencia

con diversos colegas) valora datos clínico-patológicos con referencias pronósticas. COOPER (1829), pionero en la catalogación de la enfermedad quística mamaria, escribe un libro titulado: "Illustrations of the diseases of the breast". En el año 1854 VELPEAU estudia el carcinoma mamario distinguiendo dos tipos básicos: carcinoma fibroso y carcinoma encefaloide con distintas connotaciones clínico-patológicas como veremos más adelante; PAGET (1874) describe la entidad anatomo-clínica que lleva su nombre.

La mayor parte de referencias bibliográficas detectadas se concentran hacia finales del siglo pasado-principios de este. HANSEMAN (1890-92-1902) destaca la enorme importancia de la morfología nuclear de las células tumorales (que relaciona con la conducta biológica tumoral) estableciendo un sistema de puntuación para la clasificación del carcinoma mamario en diferentes categorías de malignidad. Afirmó que la actividad mitótica y el índice de mitosis anormales constituian importantes rasgos morfológicos, concluyendo que un alto grado de anaplasia, indicaba una mayor propensión del tumor a metastatizar.

HALSTED (1890-91-92), iniciador de la técnica quirúrgica que lleva su nombre, fué el primer cirujano de la modernidad al innovar la metodología quirúrgica del cáncer mamario. que supuso un hito en el tratamiento de la enfermedad.

BEATSON (1896-1901) planteó, como alternativa

terapéutica a los carcinomas mamarios inoperables, la ooforectomía y ablación tiroidea. HANDLEY (1906), apuntó por vez primera la tesis de que la enfermedad se propagaba, predominantemente, por el sistema linfático, y no por el árbol vascular como hasta entonces se creía. SALOMON (1913) estudió la relación entre el curso clínico de la enfermedad y las alteraciones morfológicas, encontrando que un alto grado de anaplasia gozaba de gran importancia pronóstica, tesis compartida por GREENOUGH (1925) quien hizo hincapié en el enorme significado pronóstico comportado por los cambios citohistológicos de la masa tumoral.

El método de GREENOUGH (1925) (basado en gradientes de malignidad citohistológicos) fué modificado por PATEY y SCARFF (1928) y BLOOM y RICHARDSON (1957). CHEATLE y CUTLER (1931) publicaron un tratado sobre tumores mamarios describiendo su patología, semiología, diagnóstico y tratamiento.

LA CASSAGNE (1932) demostró, experimentalmente, el efecto carcinogenético de los estrogenos mediante inyecciones de foliculina a ratones machos.

Queremos destacar, por habernos llamado poderosamente la atención, dos reseñas bibliográficas. Una, la descripción de la enfermedad cancerosa mamaria aparecida en Paris en el Dictionnaire Encyclopedique des Sciencies Medicales: "Aparece a una edad relativamente avanzada observándola raramente antes de los 35 años, siendo la etapa de mayor incidencia entre

45-50 años. Todas las mujeres estan expuestas a padecer la enfermedad, independientemente del color de su piel, de su cabello, tengan hijos ó nó, sean ricas ó pobres. No se puede precisar la influencia que tienen inflamaciones anteriores de la mama; en cuanto a los traumatismos, la mayoría de los autores, creen que constituyen una simple coincidencia; por el contrario, si existe cierta predisposición, sea directa o indirecta, no sólo a contraer un cáncer sino cualquier tumor en general, es comprensible que cualquier factor irritante pueda favorecer su aparición, al mismo tiempo que acelerar su desarrollo. La afección empieza por un pequeño nódulo que, de no doler, pasa inadvertido hasta adquirir un volumen suficiente para llamar la atención; generalmente es un tumor pequeño, tamaño nuez ó huevo de paloma, que se localiza preferentemente en la periferia glandular, desplazándose fácilmente sobre las partes profundas pero, por el contrario, no puede separarse de los lóbulos sanos con los que forma cuerpo. La piel no suele afectarse inicialmente y los ganglios excepcionalmente están invadidos; posteriormente hay afectación ganglionar con gran rapidez y adherencias cutáneas, con ulceración en muchos casos. Es frecuente encontrar múltiples nódulos cancerosos aislados aunque algunos pueden confluir, como si se desarrollaran de nuevo en la periferia, ó adoptando una forma clínica distintiva (squirrhe diseminé de Velpeau). Las adherencias a partes profundas, ocurren siempre en el transcurso de la enfermedad pudiendo afectarse ambas mamas, observándose, grandes placas

induradas (squirre en coureaux de Velpeau). Todo esto acontece con gran rapidez. Como regla general a menor edad el proceso es más grave, así el carcinoma encefaloide suele afectar entre 40-45 años, y a partir de los 60, lo común es encontrar un carcinoma atrófico. En el primer caso la mujer muere rápidamente por diseminación generalizada, que afecta a los órganos torácicos en primer lugar y posteriormente a los abdominales. En el segundo caso la enferma puede morir por otra causa". Cualquier oncólogo actual puede suscribir las premisas aquí establecidas.

La otra cita bibliográfica que nos llamó poderosamente la atención, conlleva un componente chauvinista del que, quizás, esté necesitada la ciencia española. GARCIA SOLA, (1.877) en su Tratado de Patología General y de Anatomía Patológica dice: "El diagnóstico de neoplasmas puede hacerse algunas veces en la Clínica inspeccionando con el microscopio los elementos del jugo canceroso y observando que contienen células epiteliales más ó menos deformadas. El jugo se extrae de los tumores no ulcerados por medio de "trocar explorador". En 1.877 se sientan normas en esta facultad de Medicina sobre diagnóstico citológico de cáncer y métodos de toma de muestras.

En esta breve reseña histórica, no queremos hacer referencia a hitos históricos más recientes en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. De autores como HAAGENSEBN, McDIVITT, FISHER, PAPANICOLAU, ZAJDELA, etc., haremos, posteriormente, cumplida referencia.

I. INTRODUCCION

A la espera de que las investigaciones en el campo de la biología molecular aporten datos esclarecedores sobre las diversas fases del proceso carcinogenético, iluminando sus mecanismos íntimos, no nos queda otra alternativa que la de un estudio riguroso y pormenorizado (con métodos estadísticos y amplias series de pacientes dotadas de sus correspondientes controles) de los múltiples factores que, desde un punto de vista etiopatogénico, parecen tener una influencia evidente en el desarrollo del proceso oncogénico.

La finalidad de estos estudios consiste en la estratificación de la población femenina global en diversos grupos de riesgo que nos permita una detección, lo más precoz posible, del proceso tumoral y poder, de este modo, instaurar con la mayor rapidez y eficacia la adecuada terapia antitumoral.

Consecuentemente analizaremos pormenorizadamente, cada uno de los factores epidemiológicos y señalaremos el valor que se le concede, aisladamente ó interrelacionándolo con los restantes.

I.1. EPIDEMIOLOGIA

I.1.1. FILOGENIA

Hace 160.000.000 de años aparecen los mamíferos en el planeta Tierra con su característica somática diferencial, la dotación de mamas, y consecuentemente, la propensión a desarrollar tumores malignos a expensas del epitelio secretor de tal órgano; por tanto, uno de los factores a tener en cuenta es que la enfermedad sobrepasa la especie humana, recabando este hecho la necesidad de estudios comparativos y prospectivos en otras especies, que puedan aportar luz en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma mamario humano.

¿Se produce la enfermedad en otras especies?, ¿con qué frecuencia?, ¿su incidencia tiene alguna relación con la posición de la especie en la escala zoológica?.

Desgraciadamente el interés del hombre por las otras especies es escasamente integrista. Es de tipo pragmático inmediato y dirigido preferentemente a la explotación de los animales domésticos o, en ocasiones, a los habitantes de los zoológicos. Sensu estricto, este análisis comparativo, por definición, solamente puede referirse a los mamíferos, animales situados en escalones muy altos de la escala zoológica, análisis que no proporcionará datos genuinamente filogenéticos pero sí otros de gran interés comparativo como veremos ocurre con el factor hereditario.

Noticias sobre cáncer de mama en animales

hay muy antiguas como las publicaciones de STICKER (1.902 y 1.907) con su vertiente experimental ya de trasplante o de herencia, al igual que la de JENSEN (1.903) y la de EHRLICH (1.909); publicaciones que, además de ser pioneras en oncología animal, supusieron un hito en la metodología experimental oncológica.

Las referencias más concretas sobre incidencia de cáncer de mama en animales las recogen SMITH y col. (1.960) elaborando unas tablas con numerosas casuisticas, publicadas por otros autores, llegando a tabular 8.159 tumores, benignos y malignos, en diferentes tipos de animales. De estos tumores 534 fueron carcinomas de mama (6.5 %); 520 en perros (97.5 %), 10 en gatos (1.8 %), 4 en caballos (0.7 %). En esas tablas no aparece ningún caso en bovinos, ovinos, caprinos, porcinos y roedores, ni en antropoides, pero sí aparecen en otras publicaciones como la de CARTER (1.959), FELDMAN (1.932), MENDOZA (1.957),etc..

En dichas tablas llama la atención la alta incidencia de cáncer de mama en perras, incidencia ampliamente comentada por COTCHIN (1.951, 1.954), que recogió de la casuistica del Real Colegio Veterinario de Londres; por JACKSON (1.936) que la recogió de tumores estudiados en Sudáfrica en diversos centros, por SCHLOTTHAUER (1.940), etc.. Creemos que, además de la indudable alta incidencia en esta especie, la elevada casuística es debida a la especial atención que el hombre le presta.

Igualmente llama la atención, de las referidas tablas, la baja incidencia de cáncer mamario en bovinos, ovinos y caprinos, especies en las que las mamas son particularmente voluminosas y, generalmente, sometidas a una sobrecarga funcional a partir del primer parto del animal (SMITH y col., 1.960), hecho llamativo, pero correlacionable con la incidencia de la enfermedad en mujeres con lactarcia abundante en frecuencia y duración.

Actualmente la relativa abundancia de antropoides en los zoológicos, y su cada vez mas frecuente utilización en laboratorios de experimentación, ha permitido comprobar la incidencia de la enfermedad en estos mamiferos superiores, en los que se presentan cuadros superponibles a los de la especie humana, aunque con una frecuencia mucho más baja.

Hemos dejado para el último lugar los roedores; de ellos la rata común, la rata blanca, el ratón común, el cobaya, el conejo y el hamster, padecen la enfermedad (GREENE, 1.939 ; FELDMAN, 1.932) con frecuencia significativa, pero es el ratón de laboratorio el más suceptible a padecerla, y en el que se han efectuado estudios epidemiológicos más significativos sobre la herencia y lactancia, como factores de riesgo en el carcinoma mamario, tema en el que insistiremos en otro lugar.

I.1.2 ETNIA Y GEOGRAFIA

Desde principios de siglo se viene detectando en la bibliografía especializada, una morbilidad para el cáncer de mama, mayor en la raza blanca que en la negra; con respecto a la etnia amarilla no conocemos datos sobre indices de morbilidad en China, pero sí sobre la baja incidencia en la población japonesa. Si tenemos en cuenta que, la morbilidad es menor en los paises orientales de Europa, tradicionalmente agrícolas, en comparación con las de Europa occidental, E.E.U.U. y Canadá, sería lógico suponer que factores etnicos y geográficos, podrían tener una clara influencia en la incidencia del carcinoma mamario. Este tipo de diferencias son muy llamativas en las tablas que HAAGENSEN (1.981) confeccionó en base a la comunicación de DOLL y cols. (1.970).

Es notoria la mayor tasa de morbilidad en los paises más desarrollados, haciendo plausible atribuir ese aumento de la morbilidad, al mayor desarrollo industrial y a la concentración urbana de la población. Sin embargo en Japón, el índice de morbilidad por cáncer de mama es muy bajo, a pesar de contar con una gran industrialización y una gran superconcentración urbana de sus habitantes; en E.E.U.U. la incidencia en mujeres negras es similar a la de la población blanca (McMAHON y cols., 1.973). Más sorprendentes son, aún, estudios realizados en grandes grupos de emigrantes, que rápidamente modifican su tasa de morbilidad, equiparándose o acercándose significativamente, a la del pais receptor.

Los tres hechos mencionados invalidan la hipótesis de atribuir un papel efectivo, en la patogenia de la enfermedad, a factores etnicos y geográficos.

Las referencias más demostrativas al respecto, las proporciona el estudio de la incidencia en grandes grupos de emigrantes, comparándolas con la morbilidad general del pais de origen; STAASZEWSKI y col., (1.972) estudiaron la población polaca emigrada a E.E.U.U. entre 1.880 y 1.930, comprobando que su tasa de morbilidad por carcinoma mamario, era triple que la de la población global polaca, y muy próxima a la del pais que los acogió; BUELL (1.965) y BUELL y col., (1.965) hallaron también un fuerte incremento en la mortalidad por cáncer de mama en emigrantes japoneses a E.E.U.U., siendo manifiesto este hecho en la primera generación y, aún mayor en la segunda; sin embargo esta elevación en la tasa, sólo era el doble en comparación con la tasa global japonesa. Datos estadísticos más amplios en poblaciones, de grupos de emigrantes de diferente procedencia llegados a Norteamerica, aportaron LILIENFIELD y cols. (1.972), permitiendo comprobar el aumento de la morbilidad en aquellos grupos de emigrantes procedentes de paises con baja incidencia, incluso marcadas diferencias significativas entre la emigración a nucleos urbanos y zonas rurales. Por el contrario la tasa no se modificó, cuando el lugar de origen, pertenecía al club de los paises desarrollados.

Parece pues que los factores etnicos y geográficos carecen de valor significativo, como factores

de riesgo, en la incidencia del cáncer de mama; no obstante MABUCHI y cols.(1.985) analizando una serie de 52 casos histológicamente diagnosticados, de carcinoma mamario en el varón, encuentran un alto porcentaje de judios lo que les lleva a pensar, si estos, poseen un mayor riesgo que los restantes.

Parece evidente, desde el punto de vista epidemiológico, que los hábitos y costumbres de una comunidad determinada, es decir su patrón cultural concebido en un sentido amplio, juegan un papel de mayor relevancia en la patogenia de la enfermedad, más allá de las diferencias feno y genotípicas de la especie cuya importancia, en la actualidad, es controvertida y no bien conocida; diferencias genéticas en la estructura bioquímica de la albúmina, en particular, y de los lípidos en general, podrían, tal vez, explicar las diferentes tasas de incidencia entre las diversas comunidades humanas (PIKE y ROSS, 1.984).

I.1.3. EDAD

La edad es un factor de riesgo de alto interés en cualquier tipo de tumor maligno; es un dato que ha proporcionado información útil en oncología, particularmente en el diagnóstico precoz de algunos tumores. No podía escapar a este axioma el carcinoma de mama, pero veremos que este factor está interrelacionado con otros, y por si sólo proporciona información dificilmente explicable.

Las referencias que hemos encontrado en la bibliografía, sobre incidencia de cáncer mamario en mujeres prepúberes, han sido escasas; citaremos como muy representativas la de McDIVITT y cols. (1.966) en una niña de 3 años, la de TANIMURA y col. (1.980) en una niña de 5 años, la de SEAR y col. (1.940) en una niña de 10 años y otra de 11 años referida por BRANCATI (1.947). McDIVITT y col.(1.972) comentan las características morfológicas diferenciadas en el carcinoma mamario infantil, con aparición de material homogeneo PAS positivo y luces ductales rudimentarias, resaltando siempre su excelente pronóstico, al igual que RAMIREZ y col. (1.968), OBERMAN y col. (1.972) y TAVASSOLI y col. (1.980). En edad puberal las cifras son más elevadas, aunque no muy abundantes si tenemos en cuenta que la posterior revisión, de algunos de los casos publicados, ha desestimado el diagnóstico primitivo catalogándolas como entidades hiperplásicas no malignas (STEWART, 1.950). En esta época de la vida, (SEASHORE, 1.975) la supervivencia es mucho

más baja que en la infancia.

Es claro que las gráficas y curvas de incidencia por edad en la bibliografía existente, sobre poblaciones de diversos paises ó sobre datos de grandes hospitales, comienzan a partir de la pubertad.

La curva de distribución por edad en un estudio de seis mil mujeres con cáncer de mama en el Columbia Presbyterian Medical Center (1.981) esta constituidad por una clásica campana, algo aplanada, con una meseta de incidencia máxima entre los 45 y los 55 años, valores absolutamente equiparables a los proporcionados clásicamente por diversos autores WINIWARTER, OPPENHEIMER, SCHULTHES, PRASS, etc.; (BRANCATI, 1.947). Pero esa uniformidad se pierde cuando analizamos las tasas de incidencia de grandes nucleos poblacionales que, sobre los años 1.970-1.971 publicó la Organización Mundial de la Salud y organismos similares de algunos paises. HAGEENSEN y cols. (1.981) confeccionaron con estos datos unas curvas de morbilidad en siete paises, curvas en las que llama la atención el curso ascendentemente progresivo de las mismas, en Dinamarca, E.E.U.U., Canadá, Inglaterra y Pais de Gales, donde la incidencia máxima ocurre a los 85 años de edad; las cuatro curvas mencionadas no configuran la clásica campana de Gauss, sino una curva abierta con un crecimiento progresivamente ascendente a medida que la edad aumenta.

Las tres curvas restantes, de Grecia, Polonia

y Japón. presentan forma de campana muy aplanada con una meseta de máxima incidencia entre los 50 y 60 años de edad, datos superponibles a los clásicos, comentados por la mayoría de los autores.

La discordancia más acentuada, acerca del factor edad en el cáncer mamario, resulta de la comparación entre la curva confeccionada con la casuística del Columbia Presbyterian Medical Center -basada en una muestra de 6.000 mujeres diagnosticadas histológicamente de la enfermedad-, y la realizada con los datos proporcionados por la O.M.S. (1.974) sobre la población femenina de E.E.U.U.. La primera se somete a la lógica estadística con una campana aplanada en la que la incidencia máxima se sitúa entre los 45 y los 55 años; la segunda es una curva abierta con incidencia máxima a los 65 años; esta discrepancia aparente es explicable, parcialmente, desde el punto de vista estadístico, ya que a medida que avanza la edad el número de mujeres afectadas por la enfermedad, disminuye en términos relativos.

Salvando estas divergencias la tasa máxima de incidencia en la población femenina se sitúa en torno a la menopausia, aseveración que no debemos tomar como axiomática, porque se observa una paradoja, consistente en la aparición de un llamativo pico descendente, precisamente entre los 47 y los 52 años. CLEMMENSEN (1.965) llamó "hook" a este fenómeno que encontró estudiando estadisticamente la tasa de incidencia en la población femenina danesa, entre el período

temporal previamente citado, comprobando además, el comportamiento diferente de ese pico descendente, según la situación hormonosexual de la mujer. Este hecho se ha confirmado a posteriori, en las grandes estadísticas de diversos paises, y carece de influencia significativa sobre las tasas globales de incidencia, fenómeno al que, por otra parte, no se ha encontrado una explicación lógica.

En general, comprobamos que la incidencia de la enfermedad es mínima antes de los 20-25 años, iniciando a partir de esa edad una curva ascendente con una máxima expresión, en torno a los 55 años y disminuyendo ó aumentando la incidencia, a partir de esa edad, según la población femenina estudiada.

Las tasas de incidencia, de pacientes estratificadas por edad, en los registros de Navarra y Zaragoza siguen estos patrones generales, iniciando su aparición alrededor de los 20 años de edad, aumentando progresivamente hasta los 55 años y/o siendo a partir de este punto, la incidencia irregular pero siempre con cifras elevadas similares a los de los 55 años.

1.1.4 HERENCIA

El estudio de los factores hereditarios en la especie humana es muy complejo, en primer lugar por la imposibilidad de recoger datos de suficiente número de generaciones, para que el estudio tenga significación real, por la dificultad que entraña la dispersión familiar habitual, porque el probando inicial desconoce, la mayoría de las veces, datos sobre más de una-dos generaciones y, por último, por el frecuente desconocimiento del historiador de técnicas epidemiológicas y genéticas. Por todas esas causas, datos recogidos en animales de laboratorio, no tienen una correspondencia con los recogidos en la especie humana y, consecuentemente, suelen tener un gran valor teórico aunque escasamente aplicables a las enfermedades del hombre. No podía ocurrir otra cosa cuando se estudió el cáncer de mama: desde hace mucho tiempo, se viene observando una alta incidencia de la enfermedad en familiares de pacientes afectados, sin que se consiga demostrar un genuino carácter genético optando, la mayoría de los autores, por consignarlo como un carácter predisponente.

Otro factor que dificulta los estudios genéticos, en el análisis retrospectivo familiar, es la ausencia en muchas ocasiones de buenos archivos de historia clínicas. Unicamente, grandes hospitales con archivos cuidadosos permitirían ese tipo de investigación si, además, los encargados de elaborar las historias clíni-

cas tuvieron en cuenta la intervención de factores genéticos. Raramente un interrogatorio con proyección genética va más allá de tres generaciones: ascendente, colateral y descendente.

La informatización de las historias clínicas en los hospitales, y la cada vez más acusada sensibilidad de médicos y enfermos en el problema, podrán en un futuro próximo proporcionar datos fidedignos, que permitan un análisis estadístico adecuado, acerca del valor de la herencia en la incidencia del cancer de mama.

Los datos aportados hasta ahora son, en ocasiones fruto de la casualidad, de la curiosidad de algún autor aislado ó intencionados pero faltos de probandos y del rigor necesario como consecuencia, en la mayoría de los casos, de no prestar la atención debida a otros factores coadyuvantes de diversa índole. BROCA (1.866), en su propia familia, fué el primer autor en llamar la atención acerca de un posible carácter hereditario del cáncer de mama. Tuvo la curiosidad y la oportunidad de averiguar la causa de muerte en cinco generaciones de su familia, fallecidos entre 1.760-1.856, comprobando que, de 24 mujeres de los 38 miembros estudiados, diez fallecieron por cáncer de mama. Consignó el hecho pero no pudo demostrar con qué carácter se transmitía la enfermedad.

A partir de entonces se han ido sucediendo las aportaciones con evidentes discrepancias en el

mecanismo hereditario. STEPHENS y cols. (1.958) creyeron descubrir todo un carácter dominante mendeliano, como mecanismo de trasmisión. al estudiar una familia en la que trece de sus miembros fallecieron por cancer de mama; HAAGENSEN (1981) estudia varias familias con alta incidencia de la enfermedad, incluso cuando en la primera generación ésta se produce en un varón, consignando el hecho como "carácter familiar" sin elucubrar sobre el mecanismo hereditario; ROBBINS (1.975) le atribuye un carácter multifactorial poligénico. Como vemos la coincidencia en atribuir un papel indiscutible a la herencia en la incidencia del cáncer de mama es unánime pero el mecanismo es, a cambio, variopinto y desde luego pendiente de descubrir.

Incluso en animales de experimentación no está definido: en el ratón ha sido cuidadosamente estudiado, en cepas en las que ya se había demostrado un rasgo hereditario, incluso descartando otros factcres como la presencia de partículas B en la leche materna (HESTON y cols. 1.960) suprimiendo ese factor viral, obteniendo crias por cesárea y amamantándolas con ratones nodrizas libres de particulas B en su leche; en esas crias, la mortalidad por cancer de mama siguió siendo muy alta, pero sin poderse determinar el tipo de herencia, salvo las deducciones del estudio genético hecho en ratones endogámicos, con identificación de alelos específicos en el locus de histoincompatibilidad GRUMP (1.984). Vamos a reseñar por orden cronológico las referencias más significativas recogidas en la

bibliografía, el método de estudio con el que se realizaron y las consecuencias que dedujeron los distintos autores.

Después de los hallazgos de BROCA (1.866), WAINWRIGTH (1.931) estudiando familiares de una serie de setecientas ochenta y cuatro mujeres, afectadas por carcinoma mamario, encontró que la enfermedad era cuatro veces más frecuente en las madres de esas pacientes, que en las madres de los controles sanos; en el estudio de WAALER (1.932) —acerca de la incidencia familiar de la enfermedad en la población noruega general, en comparación con la incidencia familiar en seis mil mujeres con cáncer de mama— la incidencia era significativamente más alta en las hermanas de las enfermas, que en las hermanas de la población general. WASSINK (1.935) estudiando la población holandesa encontró que, de seiscientas sesenta mujeres con cáncer de mama, ciento doce de sus familiares femeninos en primer grado padecieron la enfermedad, porcentaje mucho más alto que el de la población total; JACOBSEN (1.946) investigó a los familiares de doscientas mujeres danesas tratadas por cáncer de mama, encontrando una tasa de incidencia en familiares de primer grado, tres veces superior al de familiares de mujeres control. Sus datos fueron posteriormente confirmados por BUSK y cols. (1.948) quienes, además, encontraron que los parientes en primer grado, desarrollaban la enfermedad predominantemente en la misma mama que la paciente. PENROSE y cols. (1.948) comprobaron el carácter heredita-

rio del cáncer mamario, en quinientas diez enfermas en Inglaterra y Gales, encontrando una elevada incidencia en las madres de estas pacientes con respecto a las madres de la población general; concluyeron que existía, sin lugar a dudas, una predisposición familiar, conclusión a la que, basándose en población similar, llegaron SMITHER y cols., (1.952). BUCCALOSSI y cols.. (1.954) también encontraron un riesgo tres veces superior de cáncer de mama en familiares de pacientes italianas, que en las de la población general. Las investigaciones en E.E.U.U. han sido numerosas y efectuadas en varios estados: WOOLF (1.955) en mujeres de Utah, ANDERSON y cols., (1.958) en una encuesta efectuada en pacientes de los hospitales de Minesota, y MACKLIN (1.959) en mujeres de Ohio, comprobaron una mayor frecuencia de cáncer de mama en familiares de pacientes con respecto a familiares de mujeres control ó de la población general. Los estudios, que hemos reseñado , fueron efectuados partiendo de las historias clínicas de los hospitales, controlando certificados de defunción ó por interrogatorio directo a las pacientes , siendo los resultados diferentes en los porcentajes de incidencia, distintos en cuanto al valor del parentesco,ascendente, descendente ó colateral y, desde luego, faltos de uniformidad en la metodología. Abunda en estas disparidades de conclusiones y métodos ANDERSEN (1.972-1.974) quien afirma que la herencia en el cáncer de mama, puede ser genéticamente heterogénea y depender de factores de diversa índole y nivel de parentesco. CLEMMENSEN

(1.964) concluye que la herencia del carcinoma de mama, en la especie humana, ha sido hallada con demasiada frecuencia para constituir un hecho casual y es, probablemente, tan real como en el ratón.

A la luz de tantas y tan coincidentes referencias, parece indiscutible el carácter familiar o genético de la enfermedad pero ¿cuáles son esos factores clínicos y de parentesco, de los que depende el carácter hereditario del carcinoma mamario que refiere ANDERSON (1.974)?.

ERDREICH y cols. (1.980) realizaron un estudio pormenorizado relacionando los antecedentes familiares, edad, carácter bilateral y tipos histológicos, como factores de riesgo conjugados en la etiopatogenia del cáncer de mama, afirmando que los tipos más frecuentes en mujeres jóvenes, son carcinoma lobulillar no infiltrante, medular e intraductal, variante comedocarcinoma; los tres presentaron incrementada la incidencia de bilateralidad. El carcinoma lobular infiltrante se diagnostica más frecuentemente en mujeres de edad madura, asociandose frecuentemente antecedentes familiares, con un riesgo estimado en 2.6 de bilateralidad. Prosiguiendo su investigación, sostienen que entre los 45-54 años el riesgo de bilateralidad se incrementa, pero, en el caso de carcinoma lobular, se detecta mayor asociación con bilateralidad que con edad temprana. El por qué la neoplasia lobular muestra alto riesgo de desarrollo bilateral, relacionado con la historia familiar antes de la menopausia, es cuestión que aún

queda por dilucidar.

ROSEN y cols. (1.982) encontraron antecedentes familiares en 31 % de 1.024 mujeres tratadas en el Memorial Hospital, 7.9 % de las madres de sus pacientes habian padecido la enfermedad, la incidencia fue mayor en carcinoma medular ($P < 0.006$). El 12% de las enfermas tenían hermanas con carcinoma mamario previo mostrando la mayor incidencia, en cuanto al tipo histológico, el carcinoma lobular y la más baja el medular ($P < 0.03$). La frecuencia de la enfermedad en pacientes con hermanas, que la presentaron previamente, fué casi del doble en mujeres postmenopáusicas que en premenopáusicas ($P < 0.005$), corroborando los hallazgos de ANDERSON (1.974) que, en sucesivos estudios entre 1.971-1.974, afirmaba que el 30 % de las hermanas de sus pacientes desarrollaron la enfermedad entre 20 y 39 años, incidencia 47 veces mayor que las hermanas de edad análoga de su grupo control, disminuyendo este riesgo a medida que aumentaba la edad en la primera hermana.

BRINTON y cols. (1.982), en un ensayo multidisciplinar, que incluía diversos factores de riesgo, basándose en una población de 1.362 enfermas y 1.250 controles llegaron a resultados paradójicos, respecto a los de otros autores, al afirmar que algunos factores reproductivos, como la edad de la menarquía, influían significativamente en conjunción con los antecedentes familiares; no así la edad del primer hijo, ni la de la menopausia. Estos hallazgos sugieren, a los

mencionados autores, que la predisposición familiar puede estar mediada por factores hormonales que actúan tempranamente en la vida de la mujer.

SATTIN y cols. (1.985) en un amplio estudio epidemiológico de mujeres afectadas por la enfermedad, entre 20 y 54 años (4.735), seleccionadas de ocho areas diferentes y 4.688 controles randomizados, de esas mismas zonas, afirman que las mujeres con parientes en primer grado tienen un riesgo de 2.5., mostrando, las que poseen un segundo grado 1.5, mientras en las mujeres que reunen ambos requisitos, el riesgo es de 4.0. Ese riesgo se incrementa cuando el antecedente carcinomatoso es bilateral y en edad temprana. Para las edades de 20 a 39 años, 40-44 y 45-54 la incidencia por cada 100.000 mujeres es (cuando los antecedentes familiares son de primer grado) de 51.9, 111.1 y 138.0 respectivamente y para segundo grado 12.1, 19.2, y 92.4.

ANDERSON (1.974) también investigó la incidencia en familiares de segundo grado no encontrando diferencias estadisticamente significativas, pero si sugestivas de que el carcinoma mamario es hereditario en proporción similar a partir de los genes paternos y maternos. A este respecto existe controversia entre diferentes autores: PENROSE y cols. (1.948) encontraron una predominancia de la linea materna mientras V.E. ANDERSON (1.958) y MACKLIN (1.959) no encontraron diferencias. Estos resultados se contradicen parcialmente con los de ANDERSON (1.974), apuntando HAAGENSEN

(1.981) que pueden deberse a diferencias metodológicas, estratificación según diferentes criterios, y distinto número de pacientes y controles en las respectivas series.

En cualquier caso la historia familiar juega un papel preponderante en la suceptibilidad a desarrollar la enfermedad, mayor en las familiares de pacientes jóvenes que en las de edad más avanzada, y exacerbándose esta incidencia en enfermas con carcinoma bilateral.

A este respecto, CHAUDARY y cols. (1.985) establecieron con rotunda significación estadística la enorme frecuencia de antecedentes familiares en pacientes con carcinoma mamario bilateral: comparando 54 mujeres afectadas bilateralmente con 208 afectadas unilateralmente, la prevalencia de la historia familiar en las primeras, en relación con aquéllas que la presentaron unilateralmente, ofreció un significativo valor, $P < 0.01$. Por otra parte, los casos de carcinoma bilateral mostraron una elevada proporción de familiares en primer grado afectados por la enfermedad: $P < 0.05$. Finalmente los parientes, de los sujetos con enfermedad bilateral, que padecieron a su vez la enfermedad, tendieron a mostrarla bilateralmente en una proporción significativamente mayor, que los de los pacientes con carcinoma unilateral, $P=0.04$.

Estos hallazgos parecen demostrar fehacientemente el indiscutible parentesco de la historia familiar con el cancer de mama.

Tanta dificultad para el estudio de los factores hereditarios del cáncer de mama, en la especie humana, se ha pretendido clarificar a la luz que proporciona el estudio de gemelos, pero en muchas ocasiones son datos aislados, anecdóticos, aunque resaltando el carácter familiar que se atribuye a la enfermedad. BUKARD (1.922), MUNFORD y col. (1.936), PHILLIPS (1.938), HEIZER y col. (1.964) etc., etc., aportan casos aislados de cáncer de mama en gemelos monocigóticos, incluso señalando si en ambos gemelos la enfermedad se produjo en la misma mama y, alguno de ellos, llamando la atención sobre la alta incidencia familiar de su caso.

Esta dispersa casuística tiene indudable valor, pero sólo es un dato más en el carácter familiar de la enfermedad, y condiciona la necesidad de estudiar amplias series de gemelos que permitieran un análisis estadístico significativo. La serie de MACKLIN (1.940) es muy corta y sólo referida a gemelos monocigóticos, la de JARVIR y col. (1.962) también corta ya reporta, aunque negativamente, datos sobre gemelos dicigóticos. Finalmente la de HOHM y cols. (1.980) es más larga, aporta datos sobre ambos tipos de gemelos, analiza la incidencia familiar general de cada caso, y correlaciona otros factores como homolateralidad, edad, etc, deduciendo que la incidencia de la enfermedad, en gemelos monocigóticos es más alta que en dicigóticos y más aun que en la de otros tipos de familiares.

El carácter familiar parece ser seguro factor de riesgo en el cáncer de mama, sin embargo no es

bien conocido el soporte genético y el mecanismo hereditario. Las esperanzas que en un principio se pusieron en la citogenética morfológica y cuantitativa, de las propias células tumorales, se disiparon pronto; las células de los tumores malignos mostraban cariotipos aneuploides muy diversos, inconstantes, no sólo para un determinado tipo de tumor, sino también para las diferentes células del mismo tumor.

Es conocido que la causa del pleomorfismo celular, en un tumor maligno, es la alteración del patrón de reproducción celular que permite incluso la coexistencia de clones celulares muy diversos, y la constante aparición y desaparición de clones diferentes. Este hecho permite la variabilidad aneuploide de las células tumorales, e impide efectuar cultivos a largo plazo de clones celulares con constancia en la dotación genómica. La última esperanza que restaba era la aparición de posibles cromosomas marcadores para un tipo determinado de tumor, esperanza que también se desvaneció pronto.

Estudios citogenéticos efectuados en carcinoma mamario invasivo, conseguidos por cultivo a corto plazo ó directamente en células desprendidas de la masa tumoral, han demostrado la profetizada aneuploidia con concentraciones de alteraciones en algunos pares cromosómicos, hipo o hiperdiploidias y cromosomas marcadores tipo. Los datos citogenéticos en cultivos a largo plazo son aún menos útiles puesto que proceden de clones celulares dominantes en el medio in vitro

que se cultivaron (KOTLER y col., 1.967).

Pero algunos datos si son válidos. En mucha menor proporción de células y en menor grado, se han detectado también aneuploidismos en cultivos de células procedentes de adenomas de mama y en enfermedad quística proliferativa; las aneuploidias son más acusadas en la enfermedad quística que en el adenoma, pero mucho menos acusadas y menos numerosas que en cáncer invasivo. Es una gradación de menor a mayor, de adenoma a carcinoma pasando por la enfermedad quística; gradación que también se cumple en los grupos cromosómicos afectados: el grupo C constante en las tres enfermedades con sus grados de variabilidad, como los grupos E y F y el grupo G sin afectación en los adenomas (FISHER y cols., 1.978).

El análisis de bandas en los cromosomas ha permitido localizar roturas, translocaciones, fusiones etc., pero tampoco proporciona datos realmente significativos.

Un estudio muy curioso realizado en fibroblastos del piel por LYNCH y cols., (1.984), en miembros de familias con alta incidencia de carcinoma mamario. comprobó diferencias de número con células tetraploides e hiperdiploides, comparandolas con cultivos de controles sanos. Los autores consideran tetraploides las células aparecidas en el cultivo con 92 cromosomas o 92 $\pm$ pequeñas diferencias de número; hiperdiploides consideraron las células con más de 46 cromosomas

excluyendo las tetraploides. En los sujetos controles la proporción de células con dotación tetraploide fue de 0-0.6% y no se observaron células hiperdiploides; en sujetos de familias afectadas aparecieron células hiperdiploides y una proporción más altas de células tetraploides. Estos cambios en células cultivadas in vitro, células "normales" de la piel, sugieren una mutante en el genotipo, que puede ser expresión de un grupo de genes asociados a la hereditabilidad del tumor. Esa herencia sería además de tipo autosómico dominante, sin linaje sexual, puesto que se ha comprobado en familias con incidencia de cáncer de mama, en las que la enfermedad se da varon-varon.

No se han conseguido detectar caracteres citogenéticos específicos relacionados con el tipo histológico de cáncer de mama, incluso, en miembros de familia con alta incidencia de cáncer bilateral el tipo histológico era diferente en ambas mamas, mientras persistían en piel las mismas alteraciones cromosómicas que en los restantes miembros de la familia.

I.1.5. FACTORES EXOGENOS

I.1.5.1.- Dieta.

Al descartar como factores de importancia significativa, en la patogenia del cáncer de mama, variables raciales ó geográficas, y al comprobar la correlación entre elevado status socio-económico e incremento de la incidencia, se atribuyó un papel destacado a la dieta aunque la comunidad japonesa constituye una excepción a esta regla, incluso en la que emigra a E.E.U.U., cuya incidencia se eleva pero sin llegar a alcanzar los valores de la población global estado-unidense, ni la de otros colectivos inmigrados. LILINFIELD y cols., (1.972) atribuyen esta discrepancia a los diferentes hábitos culturales de la población japonesa inmigrada, y a la permanencia de éstos durante varias generaciones.

El consumo de grasa es el componente dietético que ha mostrado una mayor capacidad como factor de riesgo en la epidemiología de la enfermedad, concretamente, GASKILL y cols., (1.979) atribuyen al consumo de mantequilla y leche integral la alta mortalidad por cáncer de mama en E.E.U.U.. La correlación entre consumo de lípidos por persona y las tasas de incidencia, incluso por edad, del cáncer mamario parece ser muy significativa (ARMSTRONG y col., 1.974; HIRAYAMA, 1.978).

La importancia de niveles altos de ingestión

de grasa, en la etiopatogenia de la enfermedad, guarda relación con la sintesis de estrógenos; en postmenopáusicas con dieta rica en grasas la excreción de estrógenos totales en orina, es mucho más alta que en mujeres de la misma situación hormonal, pero con una ingestión de lípidos muy baja (GUMP, 1.984). El incremento de peso en la postmenopausia pudiera guardar un papel patogénico de importancia, mediante el aumento en la síntesis de estrógenos y la disminución de SHGB (PIKE y ROSS, 1.984), señalando estos autores los altos niveles de SHGB en mujeres japonesas, en las que la incidencia de la enfermedad es considerablemente menor, como comentabamos en el capítulo precedente. Se ha esgrimido otro mecanismo de actuación: cambios a nivel de membrana celular ocasionados por los lípidos.

Por otra parte, se han determinado los niveles de colesterol sérico en mujeres con carcinoma mamario, buscando una correlación entre su índice, la ingestión de grasa, y la incidencia de la enfermedad (HIATT y cols., 1.982), pero parece que la concentración de lípidos circulantes carece de valor patogénico.

HILL y col., (1. 30) y PIKE y ROSS, (1.984) coinciden en la observación de que los cambios cualitativos y cuantitativos experimentados por la dieta, en las últimas décadas en paises de elevada renta percápita, se correlacionan de forma relevante con la disminución de la edad puberal y el aumento de la morbilidad de la enfermedad.

En la actualidad, parece evidente que la dieta juega un papel indiscutible en la epidemiología del cáncer mamario (WILLEL y col., 1.984), muy probablemente por su interferencia en la biosíntesis de las hormonas esteroides siendo de todo punto necesario la realización de estudios rigurosos, desde el punto de vista estadístico, en grupos poblacionales diversos (que deberían incluir el mayor número de individuos posibles) en orden a determinar de forma más precisa el papel patogénico de la dieta y su relación con otros factores de riesgo en la aparición del carcinoma de mama.

I.1.5.2.- Infecciones.

Reiteradamente se ha buscado una posible relación entre los procesos infecciosos de la mama y el cáncer de este órgano. La relación fué denunciada en la época preantibiótica, para pasar en nuestros días a concederle un valor no significativo. Desde que SCHIMMELBUSCH, (1.892) atribuyó a la mastitis quística un porcentaje no despreciable (el 20% junto al adenoma papilífero) como causa de la enfermedad, pasando por el informe de LANE-CLAYTON (1.926) sobre la mastitis puerperal, o por la casuística recogida por BRANCATI (1.947) acerca de la concordancia e interrelación del test de WASSERMAN positivo en el 20% de las mujeres con cáncer de mama, hasta nuestros días en que únicamente se concede a la mastitis puerperal un valor vectorial relativo, se encuentran en la bibliografía multitud

de citas sobre este factor. Quizás la aparición de las sulfamidas primero y los antibióticos después, junto a la mejoría de las medidas higiénicas, hallan conseguido desmitificar el factor infeccioso como factor de riesgo para el cáncer mamario. La controversia sobre este factor es antigua, pero ya las investigaciones de WALZELWIESENTRU y STARLINGER, (1.925) niegan la capacidad de una mastitis previa a producir cáncer de mama.

Mención aparte merece la infección viral. Estudiando los tumores de mama producidos espontáneamente en ratas y ratones de laboratorio, se comprobó que en algunas cepas era mayor que en otras fenómeno que, en principio, se atribuyó únicamente a factores genéticos. Posteriormente, se pudo demostrar que el factor hereditario no era único sino que, además, había un factor "transmisible" a través de la leche materna (BITNER, 1.936).

Este autor pudo comprobar, que ratones pertenecientes a cepas de baja incidencia para el carcinoma mamario, alcanzaban alta incidencia si la lactancia se efectuaba con leche procedente de ratonas pertenecientes a cepas de alta incidencia. Sí, por el contrario, ratones procedentes de cepas de elevada incidencia a padecer la enfermedad, eran alimentados con leche de ratonas pertenecientes a cepas de baja incidencia, la tasa también bajaba en ellos. Combinaciones de diferentes tipos, entre lactancia y cepas de diversa tasa de incidencia, para el carcinoma consiguieron demostrar, exhaustivamente, que en la leche materna,

había un factor transmisible de indiscutible capacidad "carcinogenética".

Las investigaciones se orientaron a aislar y tipificar ese factor de la leche identificándose como un virus: el virus de Bitner ó MTV (HAIRSTONE y cols., 1964; MOORE y cols., 1.970); el virus, posteriormente, no sólo se localizó en la leche de ratonas con carcinoma mamario, sino que también se detectó en las células del epitelio mamario de esos animales y en el semen, como ya había supuesto ANDERVONT y col., (1.953) y en las células germinales masculinas y femeninas. Estos hallazgos explicaban la transmisibilidad del tumor a través de los machos.

La presencia de partículas B en otras especies también se ha conseguido demostrar en el maccacus rhesus (CHOPRA, 1.971): en una hembra con carcinoma de mama, apareció el virus en las propias células tumorales. Las mismas partículas B se han detectado en secreción láctea humana, de forma especialmente llamativa, en mujeres de la tribu Parsi; esta tribu constituye una población de cerca de 80.000 personas con uniones endogámicas durante siglos. En esa población la incidencia de cáncer de mama es elevada, contrariamente a lo que ocurre en la población general de la India: la aparición del virus en la leche de mujeres afectadas por la enfermedad, fue mucho más elevada que en la leche de mujeres de otra nacionalidad de alto riesgo, y aún mayor, que en grupos de mujeres de bajo riesgo.

A pesar de estos incuestionables hallazgos la significación que puedan tener estas partículas virales, sobre la incidencia del carcinoma de mama, precisa de estudios más profundos y de una mayor casuística, que permita aplicar métodos estadísticos, tanto más cuanto que ya se han descubierto otras partículas virales en relación con el cáncer de mama humano, como la MS1, la MS2 y la MS3 (ESTAPE, 1.977).

Más dudosa es aún la acción de otro tipo de infecciones, pero MABUCHI y cols., (1.985) en un estudio sobre el cáncer mamario en el hombre, comprueban una incidencia significativa de parotiditis epidémica, con orquitis demostrada, en hombres con cáncer de mama aunque no atribuyen a la infección una causalidad directa, sino a traves de trastornos hormonales producidos en el testículo.

I.1.5.3.- Químicos

Experimentalmente se ha logrado desarrollar cáncer de mama en ratones, con diversas sustancias químicas como el metilcolantreno, inyectándolas en la propia mama e incluso administrándolas por vía digestiva. Son sustancias cuya capacidad oncogenética es sobradamente conocida, y cuyas estructuras químicas, presentan similitudes con los estrógenos.

Si, como hemos visto, existe controversia acerca del posible incremento que la estrogenoterapia puede provocar en la aparición de cáncer mamario,

aún mayor la hay sobre la posible acción de otras sustancias químicas.

Se han reportado casos de aparición de cáncer mamario en mujeres tratadas, durante largos períodos de tiempo, con reserpina por hipertensión arterial (WILLIANS y cols., 1.978) y se ha comunicado una posible relación entre el uso reiterado de colorantes para el cabello y carcinoma mamario (HENNEKENS y cols., 1.979; NASCA y cols., 1.980). El número de casos aportados para los dos probandos no es significativo y, como siempre suele ocurrir en todo lo que se refiere a cáncer de mama, se necesita una mayor casuística y determinar con mayor rigor la relación causa/efecto.

BOYLE y cols., (1.984) han efectuado un estudio estadístico en 634 mujeres con mastopatía quística, comparándolas con mil controles sanos; en estas mujeres se ha estudiado la acción de la cafeína como factor de riesgo en cáncer mamario, concluyendo que el consumo alto de cafeína, es un factor de riesgo para la aparición de hiperplasia lobulillar atípica, adenosis esclerosante, hiperplasias papilares y cáncer de mama, con una clara relación específica en mastopatías fibroquística.

Muy curiosa resulta la observación de McCOWELL y cols., (1.980) quienes, comparando la concentración de selenio en sangre de mujeres afectadas por la enfermedad y mujeres testigos, encontraron una concentración significativamente menor en las primeras. Esta observación es concordante con las experiencias previas realiza-

das en animales en los que la incidencia de carcinoma mamario, disminuyó al administrarles selenio en la dieta.

I.1.5.4.- Físicos

El efecto carcinogenético de las radiaciones ionizantes, es conocido desde hace mucho tiempo; las cadenas de ADN son muy lábiles a su acción y el efecto lo podemos comprobar morfológicamente en las células sometidas a dichas radiaciones, incluso a dosis muy bajas, apareciendo rápidamente fracturas en los brazos de los cromosomas, inversiones, fusiones, translocaciones etc.; a dosis aún menores se pueden producir fracturas submicroscópicas en las cadenas de ácidos nucleicos que "sueldan" rápidamente, gracias a los mecanismos reguladores del DNA; estas fracturas pueden suponer una pérdida mínima, pero transcendente, de material genético. Este tipo de lesiones cromosómicas microscópicas las hemos encontrado personalmente, algunas de ellas, en células procedentes de cáncer de mama estimuladas "in vitro" a reproducirse: fracturas, delecciones, fusiones con aparición de cromosomas discentricos etc.; pero, como ya veremos, ninguna produciendo un cromosoma marcador, y naturalmente, como consecuencia morfológica y no como factor cancerígeno.

En la actualidad, el clínico es consciente de la necesidad de reducir al mínimo las exploraciones radiológicas de cualquier zona del organismo, por

miedo al efecto acumulativo de ese tipo de exploraciones, con el consecuente efecto oncogénico. En mama no podía ocurrir de otra forma y hasta la mamografía, (BAILAR, 1.976; MILLER, 1.978) aunque de forma controvertida, se empieza a considerar como un factor de riesgo a padecer la enfermedad; no sólo la mamografía sino más acusadamente, las exploraciones radiológicas frecuentes de torax por diferentes causas (BOICE y col., 1.978). A dosis más altas -las utilizadas en radioterapia- el efecto es mucho más acusado y así ocurre en mujeres tratadas, radioterápicamente, por mastistis puerperal (SHORE y cols., 1.977; BARAL y cols., 1977). Parece cierto que dosis bajas de radiación, cualquiera que sea su causa, puede tener un efecto cancerígeno mamario, estando sometido a discusión, los límites mínimos de dosis con capacidad oncogénica (LAND, 1.980).

Desgraciadamente, contamos con otro hecho, en el que esta relación causa-efecto es determinante, las mujeres supervivientes a las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki presentaron una alta incidencia de cáncer de mama (Mc GREGOR y cols., 1.977; TOKUNAGA y cols., 1.979); precisamente mujeres de una etnia con tasa muy baja para la enfermedad. LAND y cols., (1.980)han realizado un estudio comparativo entre los tres tipos de radiaciones comentadas: en mujeres supervivientes a la explosión atómica de Hiroshima y Nagasaki, en mujeres sometidas a reiteradas fluoroscopias por tuberculosis, en enfermas sometidas a radiotera

por mastitis puerperal y por último en mujeres sometidas a mamografía por "screening" de cáncer mamario. Estos autores analizaron tiempos de exposición, dosis, tiempo de aparición de la enfermedad, etc., comprobando un aumento lineal de incidencia de cáncer mamario en todas las series.

Si somos conscientes del riesgo de exploraciones sucesivas e innecesarias radioscópicas, si conocemos el riesgo de radioterapia por mastitis, y si la razón rechaza las radiaciones, como consecuencia del mal uso industrial ó por motivos inconfesables, nos queda únicamente, como riesgo, la radiación producida en mamografía, cada vez más frecuente por su utilidad como método diagnóstico en un apreciable porcentaje de carcinomas mamarios, y como método habitual de "screening" de la enfermedad. Y ésta última fuente de radiación es la causa más discutida en la actualidad, llegándose a la conclusión de que debe proscribirse en mujeres menores de 30 años, recomendarse a mujeres entre los 30-45 años, cuando no se sumen otros factores de riesgo, y realizarse sin limitaciones en mujeres postmenopaúsicas en las que parecen constituir un riesgo mínimo; no debe descartarse el método, sistemáticamente, porque los "screening" de grandes núcleos poblacionales, han reducido la mortalidad por cáncer de mama, aproximadamente en un tercio (HELLMAN y cols., 1.982).

Se han señalado otros agentes físicos, como factores influyentes, pero con menor rigor científico

que permita confirmar ese supuesto valor como factor de riesgo. Al calor se le ha atribuido un cierto valor, como factor de riesgo, en la aparición del cáncer de mama en mujeres profesionales de la cocina, grupo que presenta unas tasas de morbilidad mayores que las de la población general. También al calor, se le ha atribuido un papel oncogénico en hombres que trabajan en la industrias metalúrgicas (altos hornos), pero parece que el efecto no es directo sobre la mama sino sobre el testículo, y a través de cambios hormonales sobre la mama (MABUCHI y cols., 1.985).

I.1.5.5.- Hormonales.

¿Qué importancia puede tener la administración de estrógenos, en la aparición de cáncer de mama?. En la actualidad son millones las mujeres que toman estas sustancias reiteradamente, durante largos períodos de su vida fértil, como método anticonceptivo.

Las referencias bibliográficas sobre este factor de riesgo, incluso las experimentales, son abundantes pero contradictorias. Afirmaciones rotundas sobre la capacidad oncogénica de los tratamientos con estrógenos, son abundantes pero son más numerosas las que lo niegan, ó al menos, exigen pruebas más objetivas y una mayor casuística.

Los resultados obtenidos por LACASAGNE, (1.933) y BONSER y cols., (1.963) en ratones machos pertenecientes a cepas de alta incidencia de carcinoma de

mama, al conseguir en ellos producir la enfermedad mediante administración de estrógenos, llamó la atención de los oncólogos sobre estas sustancias tan frecuentemente utilizadas, posteriormente, en clínica humana. GESCHICKTER, (1.945) asegura que: "todos los estrógenos de potencial suficiente para ser utilizados en clínica, producen cáncer mamario en la rata".

Ulteriormente, estas experiencias se han repetido en ratones de cepas con alta incidencia de carcinoma mamario en las que ya se habían aislado partículas B; el hecho de que la enfermedad apareciera así mismo en ratones machos, hizo que se estimara como posible una interacción virus/estrógenos con predominio del primero (HALL y col., 1.966).

Estas experiencias son extrapolables a la especie humana. Quizás, las conclusiones más alarmantes, sean las de HAAGENSEN, (1.971) quien atribuye un indiscutible valor factorial a la administración de estrógenos, aunque sugiere la necesidad de estudios más profundos, preconizando que a sus enfermas, pertenecientes a grupos de alto riesgo a padecer la enfermedad, no se les debe administrar estrógenos; estos grupos son:

1º.- Mujeres con historia familiar de cancer de mama.
2º.- Mujeres con enfermedad fibroquística.
3º.- Mujeres con carcino mamario previo.
4º.- Mujeres con neoplasia lobulillar.
5º.- Mujeres con papilomas mamarios.

Igualmente alarmante es la opinión de ROSS y cols., (1.980) que estiman en un 2.5 el aumento de riesgo para cáncer de mama en mujeres menopáusicas tratadas con estrógenos en dosis acumulativas de 1.500 mg.

En contraposición, con tan autorizadas opiniones vamos a citar, textualmente, varias afirmaciones en sentido contrario:

ROBINS, (1.975): "No se ha descubierto mayor frecuencia de cáncer de mama en mujeres que toman anticonceptivos orales, ó estan sometidas a estrogenoterapia".

Conclusión derivada de los trabajos de ARTHES, (1.971)y VESSEY y cols.,(1.971).

GRUMP, (1.984): "Innumerables investigaciones no han aportado pruebas convincentes de que la administración de estrógenos agrave el riesgo de cancer de mama".

BRINTON y cols., (1.979): "no se ha observado un aumento de riesgo para carcinoma de mama en mujeres con uso habitual de anavulatorios de tipo estrógeno-progesterona".

Existe un grupo clínico, que puede convertirse en experiencia de gran valor, para intentar aclarar el tema. En el hombre, en el que el cáncer de mama tiene muy baja incidencia, se administra o se administraba estrogenoterapia, a dosis altas, en el carcinoma de próstata; si en estos pacientes es frecuente la aparición de un cáncer mamario, podría ser indiscutible

la relación entre la administración del fármaco y la aparición de la enfermedad. Pero en biología las cosas no son tan simples; morfológicamente puede haber gran similitud entre un carcinoma de próstata pobremente diferenciado y un cáncer mamario, lo que crea una duda razonable, acerca, de que ese carcinoma mamario postestrogenoterapia, no sea más que una manifestación secundaria metastásica del cancer de próstata.

Los casos comunicados, recogidos por HAAGENSEN (1.971), pueden plantear esta duda siempre; CAMPBELL y col., (1.951) pretenden disipar esta duda mediante el estudio histoquímico de la fosfatasa ácida, enzima que presenta una tasa muy elevada en el carcinoma de próstata, y cuya aparición en un cáncer de mama, podría hacer suponer un carácter metastásico de origen prostático. Cualquiera que tenga experiencia en histoquímica lo aplica en aquellos casos en que se trata de demostrar si una metastasis es de origen prostático, fundamentalmente, en la columna vertebral (pero el método, aunque fácil, es de interpretación difícil cuando se trata de diferenciar estructuras similares como son las del cáncer de mama y prostata).

La inmunopatología, puede ser el camino a seguir, mediante marcadores monoclonales. Por ahora (la aparición de cáncer mamario en un enfermo de carcinoma prostático al que se administró estrogenoterapia) resulta difícil evaluar si es un carcinoma primario o si es una metastasis del carcinoma prostático.

I.1.5.6.- Traumatismos.

Refiere BRANCATI (1.947) diversas estadísticas en las que la relación traumatismo/cáncer de mama se estipula en porcentajes tan altos que, en algunas de ellas, alcanza el 45%; para el autor es incuestionable que un traumatismo tiene marcada significación en la aparición de la enfermedad cancerosa, señalando incluso la necesidad de que transcurra un espacio de tiempo, entre el traumatismo y la aparición de la enfermedad, que podría oscilar entre dos meses y veinte años; igualmente, concede especial importancia cuando los traumatismos son repetidos, aunque no sean muy intensos, llegando a predecir un aumento de cáncer mamario por el carácter, excesivamente ajustado, de la ropa interior femenina.

Sin alcanzar este porcentaje tan elevado, SPRATT y col., (1.967) señalan un 17% de antecedentes traumáticos en cáncer de mama; WYNDER y cols., (1.960) un 9% y LANE-CLAYTON (1.926), una concordancia del 26.8%, sugiriendo, además, que la mayor incidencia de cáncer en la mama izquierda, es debida a la menor protección que la mujer diestra presta a esa mama.

Para HAAGENSEN, (1.973) la relación entre traumatismo y cáncer de mama es nula; la frecuencia de aquéllos en la mama es relativamente elevada, debido a la exposición permanente del órgano, siendo considerados los antecedentes clínicos de traumatismos, como puramente anecdóticos.

I.1.6. FACTORES REPRODUCTIVOS

La segunda revolución industrial, producida a finales del siglo XIX y principios del XX, introdujo cambios socioeconómicos que afectaron al patrón reproductivo de la especie humana, patrón, cuyas modificaciones hormonales interfieren acusadamente en el ciclo biológico de la mama. Por esas fechas las mujeres se casaban a edad temprana, tenían entre 6-8 hijos como media, y los amamantaban por largos períodos de tiempo, contrariamente a lo que ocurre en la actualidad. Este nuevo modelo cultural, está probablemente conectado con el incremento en la frecuencia del carcinoma mamario.

Analizaremos por separado, cada uno de los factores reproductivos, que puedan tener influencia en la incidencia del carcinoma mamario en la mujer.

I.1.6.1.- Edad de la menarquia.

La madurez hormonal en la mujer que la capacita para la reproducción, la menarquia, se adquiere condicionada por factores endógenos y exógenos. Los últimos, fundamentalmente la dieta, sufren modificaciones paralelas al desarrollo socioeconómico; el avance progresivo de éste ha condicionado una disminución de la edad de la menarquia y, esa diminución, se relaciona inversamente con el aumento de la morbilidad del cáncer de mama. Contamos con estadísticas que reflejan fielmente la disminución progresiva de la edad de la menarquia (TANNER, 1.968), estadísticas que demues-

tran, en los paises del norte de Europa desde mediados del siglo pasado, y en Norteamérica desde principios de éste, que la menarquia ha descendido desde los 16-17 años a los 12-13; curva estadística superponible, en sentido contrario, a la tasa de incidencia de cáncer mamario en los mismos paises y en la misma época.

Sin embargo, las primeras aportaciones bibliográfica, correlacionando ambos hechos, son contradictorias. Mientras LANE-CLAYTON, (1.926) no encuentra relación significativa, WAINWRIGTH (1.931) encuentra escasa relación entre ambos hechos, mientras YUASA y col., (1.970) si encuentran una relación estadísticamente significativa. HAAGENSEN (1.981) proporciona una cuarta postura; la edad de la menarquia es un factor que ha dejado de incluir en sus publicaciones, como tal factor de riesgo, ya que su experiencia le sugiere que es muy dudoso al basarse únicamente en la información recabada de las propias enfermas que, frecuentemente, no recuerdan con precisión la edad de la primera menstruación y proporcionan datos erróneos.

Parece pues que la correlación menarquia temprana/incidencia cáncer de mama, no puede establecerse tan simplemente y precisa de la interacción con otros factores, que limiten a su justa proporción, esa posible relación.

La menarquia temprana es habitual en mujeres de raza negra, y sin embargo, es más baja la tasa de incidencia de cáncer mamario en estas mujeres

que en las de raza blanca; diferencia establecida con significación estadística, y en poblaciones en las que otros factores tienen escasa incidencia, como demuestran DOLL y cols., (1.970) en la población femenina de Alameda donde la tasa para las mujeres negras era de 53.1, mientras la de las mujeres blancas era de 84.5.

El propio TANNER, (1.968) señala la disminución de la edad de la menarquia, coincidiendo con el aumento del cáncer de mama, pero afirma que el fenómeno no tiene porqué estar relacionado, necesariamente, y que el factor nutricional puede interferir en uno u otro sentido, ò en ambos. Ya hemos visto la importancia que se atribuye a la dieta como factor de riesgo, particularmente la ingestión de grasa, y de forma especial en niñas prepúberes. PIKE y col., (1.984) insistiendo en el tema indican que es necesario alcanzar un punto crítico para que ocurra la menarquia, expresado por la relación peso/altura corporales, proponiendo que, si la menarquia precoz puede constituir un factor de riesgo en el carcinoma mamario, se podría retrasar su aparición reduciendo la obesidad en la infancia e incrementando la actividad física. Retraso demostrado en estudios realizados en poblaciones femeninas muy jóvenes, participantes en competiciones deportivas, en las que se ha detectado una alta edad para la menarquia.

Otro factor relacionado, con la edad de la menarquia, ha sido la historia familiar como factor

de riesgo en el cáncer de mama; esta edad modificó el efecto del factor historia familiar sugiriendo que, la suceptibilidad familiar a padecer la enfermedad, puede estar relacionado con factores hormonales que actúan, tempranamente, en la vida de la mujer (BRINTON y cols., 1.982).

En una zona del norte de Italia (Podedorne) con una tasa elevada de mortalidad por cáncer de mama, TALAMINI y cols., (1.985) comprobaron que la menarquia temprana constituye un factor de riesgo, particularmente significativo en mujeres premenopáusicas, hallazgo ya detectado por STAVRAKI en (1.974) que, además, comprobó que no ocurría, cuando las mujeres que presentaban cáncer de mama eran postmenopáusicas. Esta diferencia entre mujeres pre y postmenopáusicas, junto a la recomendación de PIKE y col., (1.984) de retrasar la menarquia, nos conduce al nudo gordiano de este factor reproductico: la pubertad viene definida por el comienzo de los ciclos ovulatorios, siendo estos, y sus características biológicas, los que juegan un papel decisivo, no bien conocido y controvertido, en la incidencia del cáncer mamario. Prácticamente es la hipótesis de LA VECCHIA y cols., (1.985) de que, la frecuencia de ciclos ovuladores regulares, puede ser más carcinogenética que la de ciclos anavulatorios, demostrado además por la aparición de irregularidades en el ciclo más frecuentemente en mujeres sanas, que en aquellas que padecían la enfermedad.

En definitiva, los hallazgos de KELSEY y

col., (1.981), en sus investigaciones epidemiológicas, realizadas entre (1.977) y (1.979), ilustran el importante papel jugado por la pubertad temprana (entre otros factores reproductivos) como factor de riesgo a padecer carcinoma mamario, papel que LIPNIK y col., (1.984) evalúan como el cuarto factor de riesgo, en orden de importancia, entre los diversos factores clínicos.

I.1.6.2.- Edad del primer hijo.

Dentro de los factores reproductivos se ha pretendido demostrar una relación entre la edad en que la mujer tuvo su primer hijo, y la aparición del cáncer mamario. Numerosos autores, MACMAHON y cols., (1.970); SHAPIRO, (1.973); HENDERSON y cols., (1.974); LILIHENFELD y cols., (1.975), coinciden en señalar la edad de la madre, al nacer su primer hijo, como el más importante factor de riesgo relacionado con el cancer mamario. En cada uno de estos estudios este riesgo se incrementa con el aumento de la edad femenina al tiempo del primer parto; considerando un riesgo de 1.0 para una mujer que tenga su primer hijo por debajo de los 20 años, el riesgo relativo se incrementa de 1.5 a 5.3 para aquellas que lo tuvieran a la edad de 35 años o más. WYNDER, (1.978) estudiando el riesgo, de acuerdo con el status menopáusico, encontró que la primiparidad a edad avanzada incrementa el riesgo para pre y perimenopáusicas, pero no para las postmenopáusicas. En este mismo sentido se manifiestan BAIN y cols., (1.981); estudiando un grupo de 1.159 mujeres con carcinoma de mama y 11.590 mujeres controles

sin la enfermedad hallaron una relación significativa entre el factor que estamos tratando y la enfermedad ($P < 0.001$) mediante test estadísticos x^2 de PEARSON (1.900) no alterandose este valor por múltiples análisis logísticos. LIPNIK y cols., (1.984) encuentran una relación significativa entre ambos factores: $p < 0.001$, considerando estos autores la edad del primer hijo, como el factor riesgo de mayor trascendencia para contraer la enfermedad, opinión en la que coinciden TALAMINI y cols.,(1.984).

. En contraposición, BARON y cols., (1.984) no encuentran relaciones significativas de riesgo entre ambos factores, aduciendo que los trabajos previos sobre aparente asociación entre ambas entidades, podrían deberse a factores "extraneonatales", y a la predisposición a valorar, excesivamente, la avanzada edad materna como factor de riesgo; su estudio se basaba en 1.176 mujeres con hijos y otros tantos controles sanos. Similares resultados se obtuvieron en otra investigación, llevada a cabo entre mujeres que gestaron su primer hijo después de los 35 años.

Aunque éste es un factor fácilmente estudiable, retrospectivamente, en los archivos de grandes hospitales (por ser un dato, que todas las mujeres recuerdan con precisión aunque sean de edad avanzada) los estudios realizados, hasta el momento, no son concluyentes, incluso contradictorios, y desde luego son precisos estudios más documentados y analizados estadísticamente.

I.1.6.3.- Paridad.

El embarazo supone un freno temporal a la acción de los estrógenos sobre las glándulas mamarias, freno que no se produce en mujeres nuliparas, solteras o casadas y que, consecuentemente, estan sometidas a la máxima acción estrogénica durante toda su vida. Si los estrógenos suponen un factor de riesgo para la incidencia de cáncer de mama en la mujer ¿tiene alguna relación con esta incidencia la paridad?. En otras especies, con embarazos reiterados, ovina, caprina y bovina, es muy raro el cáncer de mama.

Desde que en 1.713, RAMAZZINI comprobó, que el cáncer de mama era más frecuente en monjas que en otras mujeres, se han sucedido en la literatura médica comunicaciones similares, denunciando la diferente tasa de incidencia entre religiosas y seglares de credos diversos (RIGONI-STERN, 1.842; TAYLOR y cols., 1.959; FRAUMENI y cols., 1.969), incluso, diferencias de incidencia entre sectas religiosas (PAYMASTER y col., 1.972).

La nuliparidad en mujeres, solteras o casadas, ha demostrado tener relación con la incidencia de cáncer mamario proporcionando tasas de incidencia más alta que la paridad en cualquiera de sus grados (LANE-CLAYTON, 1.926; HARNETT, 1.948; LOGAN, 1.953; KELSEY y col., 1.981; etc.) con la salvedad de que KELSEY y col., (1.981) conceden el mismo valor de riesgo a la nuliparidad y a la baja paridad.

Si la paridad proporciona un efecto protector ese efecto ¿es el mismo, independientemente del número de hijos?. Una relación inversa, entre riesgo a padecer la enfermedad neoplásica e incremento de la paridad, se ha demostrado reiteradamente con independencia de otros factores incluido el de la edad del primer hijo (MIRRA y cols., 1.971; LIN y cols., 1.971; LILIENFELD y cols., 1.975; ADAMI y col., 1.980; PATHAK y cols., 1.986.).

HAAGENSEN, (1.981) no encuentra diferencias significativas, entre el número de hijos y variación del riesgo, para padecer la enfermedad; sin embargo, LIPNIK y cols., (1.984) encontraron una relación estadísticamente significativa entre el número de hijos y la disminución del riesgo, a medida que el número de hijos aumentaba, llegando a la conclusión, de que el número de hijos representa el quinto factor de riesgo para contraer la enfermedad: si para un sólo hijo, el riesgo es de 1.0, para 2-3 hijos disminuye a 0.9, para 4-5 es de 0.8, y para más de 6, de 0.6. La tendencia actual, considera la paridad como factor protector, ya con dos hijos.

Una vez más, el factor que ahora comentamos, no puede estudiarse aislado de los restantes y de su correlación surgen datos paradójicos. LOGAN, (1.953) comprobó que en mujeres jóvenes la paridad, lejos de tener un efecto protector para el desarrollo de cáncer de mama, era un factor de riesgo; la paridad en mujeres por debajo de los 35 años les confería

un riesgo mayor a padecer la enfermedad que a las mujeres nuliparas del mismo grupo etario. Este efecto fué observado también por JANERICH y col., (1.982) quienes llamaron "crosserover effect" al fenómeno situando la edad de riesgo por debajo de los 40 años.

La protección que la paridad proporciona a la mujer, a partir de la edad mencionada, o relacionada con la edad del primer hijo, la han demostrado DORN y col., (1.955), LILL, (1.956); VERSLUYS, (1.955); VAN DER WERST, (1.956) resaltando especialmente CLEMENSEN (1.948-1.966), el efecto protector de la paridad después de la menopausia, siendo, precisamente, esta edad la de más alto riesgo en nulíparas (ANDERSON, 1.981).

Parece deducirse de los estudios referidos, que la paridad es un factor significativo en la incidencia del carcinoma mamario, factor protector, con la excepción del efecto paradójico (que ocurre por debajo de los 40 años) de máxima actividad después de la menopausia, y suficiente cuando la paridad alcanza los dos hijos; este factor, se encuentra íntimamente conectado con la frenación de la actividad estrogénica durante los embarazos y como veremos posteriormente con la lactancia.

I.1.6.4.- Lactancia.

Para estudiar la correlación entre lactancia e incidencia de carcinoma mamario nos vamos a centrar en varios hechos de biología comparada, socio-cultura-

les, de pura observación clínica y experimentales.

El primer hecho llamativo es la baja incidencia de la enfermedad en especies como la bovina y la caprina, en las que las glándulas mamarias están especialmente desarrolladas, y a las que la explotación humana ha orientado a la producción de leche; aunque hay muchas más especies con baja tasa de incidencia por carcinoma de mama, sería aceptable atribuir un cierto efecto protector, a tan gran actividad lactante en las dos especies mencionadas. La confirmación, de este supuesto, la proporcionaría un estudio estadístico comparado entre la morbilidad de la enfermedad en la vaca (dedicada a la producción de leche) y la dedicada a consumo humano, aunque en ésta, la paridad es prácticamente anual y la lactación muy frecuente; igual ocurriría con la cabra común y la cabra salvaje en las que también la paridad es muy frecuente pero el desarrollo mamario menos acusado que en la común.

El segundo hecho lo constituye la transformación socio-cultural en los paises occidentales que ha inducido a postergar la lactancia materna por motivos estéticos, disminuyendo la mujer los períodos de lactación cuando no suprimiéndolos totalmente. Quizás, este hecho sea superponible al aumento de carcinoma mamario en esos paises especialmente desarrollados; la confirmación la puede proporcionar la tendencia actual de sugerir a las mujeres que amamanten a sus hijos, como tan frecuentemente se aconseja por otros motivos: inmunológicos, psicológicos etc.

La observación clínica ha proporcionado datos tan llamativos al respecto, como la comunicada por ING y cols., (1.977) en mujeres chinas con el hábito de amamantar a su prole con una sóla mama, y en las que la incidencia de carcinoma mamario es más alta en la mama que no lacta, con un índice de 1.7 mayor, que en la mama activa, indice que se incrementa cuando el estudio se realiza separando la población femenina general de las mujeres tankas, población fluvial que vive a las orillas de los rios en barcazas, en las que la incidencia de cáncer, en la mama no funcionante, es 4 veces superior que en la lactante.

El último supuesto, el experimental, lo confirma el hecho de que administrando un carcinógeno a ratas nuliparas y paridas, manifestaban una mayor resistencia a padecer la enfermedad, las ratas paridas que las nuliparas. RUSSO y cols., (1.982) atribuyen este fenómeno a que durante el embarazo y la lactancia las yemas terminales glandulares de la mama se diferencian en unidades secretorias, permitiéndo a los elementos celulares que las constituyen, un largo ciclo biológico, menor avidez por el carcinógeno, y mayor eficiencia del DNA en su capacidad reparativa.

La lactancia parece estar, íntimamente relacionada con la enfermedad, aunque su efecto protector sólo tiene valor cuando, ésta, tiene lugar durante largos períodos de tiempo, evaluados por años y no por meses. En nuestra casuística, este dato no ofrece

un significado relevante, aparentemente, debido a la imprecisión del mismo en las historias clínicas.

I.1.6.5.- Menopausia.

Se da una mayor coincidencia, en las publicaciones al respecto, en lo tocante al papel jugado por la edad de la última menstruación al relacionarla con el desarrollo de la enfermedad, que al valor desempeñado por la edad de la menarquia. La coincidencia es prácticamente absoluta, al afirmar que existe una significativa relación, entre menopausia tardía y carcinoma mamario, es decir, que cuanto más avanzada sea la edad menopaúsica, mayor es el riesgo a contraer la enfermedad (LANE-CLAYTON, 1.926; WAINWRIGT, 1.931; BUCALOSSI y cols., 1.959; MACMAHON y col., 1.960; WYNDER y cols., 1.960; LEVIN y cols., 1.964; PAYMASTER y cols., 1.972; ADAMI, 1.978; KELSEY y col., 1.981 etc.).

Los estudios de TRICHOPOULOS y cols., (1.972) realizados en colaboración con centros hospitalarios de diversas ciudades, como parte del estudio internacional sobre la etiología del cáncer mamario, llegaron a la conclusión de que si el riesgo de carcinoma mamario, para una mujer cuya menopausia acontezca a los 45 años, es de 1.0, este riesgo se incrementa, alrededor de 1.6, cuando el climaterio ocurre entre 50-55 años. Más tarde de esta edad, los datos bibliográficos son controvertidos; algunas publicaciones muestran que, a partir de los 55 años el riesgo disminuye, mientras

otras, comunican que sigue aumentando el riesgo hasta los 70 años.

KELSEY y col., (1.981) corroboran estos datos agregando, que en postmenopáusicas el elevado peso corporal aumenta el riesgo, particularmente, cuando han transcurrido 5 años desde la última menstruación. LA VECCHIA y cols., (1.985) relacionan, asi mismo, la menopausia tardía positivamente con el carcinoma de mama, como segundo factor de riesgo en su estudio epidemiológico ya citado.

Por último, destacamos la posición ecléctica de HAAGENSEN, (1.981) que atribuye, un dudoso papel a la edad de la menopausia como factor de riesgo para el cáncer mamario, basándose en la dificultad de obtener datos reales sobre esa fecha, que muchas mujeres han olvidado, o está falseada por la acción de la estrogenoterapia a que fueron sometidas, prolongándoles artificialmente la menstruación e, incluso, por la utilización de cremas faciales con sobrecarga de estrógenos en su composición.

I.1.7. ENFERMEDADES BENIGNAS DE LA MAMA

I.1.7.1.- Mastopatía fibroquística.

Entidad clínico-patológica de gran ambigüedad hasta que en 1.945 FOOTE y STEWART establecieron, por vez primera y con cierto rigor, los caracteres histopatológicos de la enfermedad. Se caracteriza, como es bien sabido, por hiperplasia del epitelio ductal, que puede configurar un patrón macizo y/o papilomatoso, adenosis de conductos romos, metaplasia apocrina, adenosis, fibrosis, hiperplasia lobulillar e inflamación crónica.

HAAGENSEN, (1.971) distingue dos grupos clínico-patológicos distintos: mastopatía macroquística, que para este autor sería la entidad auténticamente relacionada con el carcinoma mamario, y mastopatía microquística que, en determinados casos, ocasiona tumoración localizada y palpable clínicamente observándose junto a pequeños quistes, proliferación epitelial, ductal y/o lobulillar, fibrosis y cambios apocrinos del epitelio ductal.

El hecho de que la mastopatía fibroquística suela aparecer en la edad media de la vida, momento de madurez en el funcionamiento del eje adenohipófisis-ovario, junto a la observación clínica de su remisión después de la menopausia, inducen a pensar que su génesis puede estar determinada, en alguna medida, por una función ovárica anormal definida por un exceso

de estrógenos u otro tipo de disfunción endocrina no bien conocida. A este respecto HAAGENSEN y cols., (1.981) aportan la evidencia bioquímica de una glicoproteina (GCDFP-15) común a las células ductales de la enfermedad quística, y a las del cáncer mamario.

Existen innumerables comunicaciones que avalan la indiscutible relación entre ambas entidades, de forma análoga a la existente entre displasias cervicales uterinas y carcinoma de ésta localización; de ahí que uno de los sinónimos ampliamente utilizados para designar la enfermedad sea el de displasia mamaria. En este sentido FISHER y col., (1.978) encontraron anomalías cromosómicas, aneuploidias y otras aberraciones estructurales, en casos de mastopatía fibroquística con marcada hiperplasia ductal y/o lobulillar.

Series muy cortas y mal documentadas, como la de WARREN, (1.940) le hicieron a éste llegar a conclusiones tan radicales como la de recomendar mastectomía en todas las "mastitis crónicas recurrentes"; término poco afortunado con el que se describió en el pasado a este proceso, y que dificultó, considerablemente, la comprensión y rigurosa clasificación de los fenómenos microscópicos que lo caracterizan. LEWISON y col., (1.963) encontraron, asímismo, relación significativa entre ambas entidades adoleciendo, no obstante, su casuística de falta de rigor en los datos histopatológicos. Series más fiables, son las proporcionadas por DAVIS y col., (1.964), VERONESSI y col., (1.968) en las

que se detectó una incidencia 1.7 veces mayor en pacientes de mastopatía fibroquística, para desarrollar carcinoma. al compararlas con la población femenina general. Más llamativas son las conclusiones de MONSON y cols., (1.976), que continuando el estudio de WARREN, (1.940) con una casuística más amplia y mayor tiempo de seguimiento, encontraron un riesgo de 2.5 más elevado, siempre al compararlas con la población testigo global.

De forma casi unánime coinciden diversos autores en señalar que se encarece el carácter premaligno de la mastopatía fibroquística en aquellos casos que, microscópicamente, muestran hiperplasia epitelial intensa asociada a criterios morfológicos de atipia (KERN y col., 1.969; STEINHOFF y col., 1.970; ASHIKARI y col., 1.974; FOURNIER y col., 1.979). MAASS, (1.979) distingue tres grados de hiperplasia ductal y/o lobular, catalogando sólo el grado III, como verdadero factor de riesgo; sin embargo, PASTIDES y cols., (1.985) no encontraron evidencia de que un grado de proliferación atípica elevado, supusiera un riesgo mayor para contraer la enfermedad maligna en comparación con un grado leve de hiperplasia.

Seguimientos cuidadosos de amplias series de mujeres con mastopatía fibroquística, sugieren que, éstas, poseen un riesgo entre 2 a 4 veces mayor a desarrollar cáncer de mama con respecto a la población femenina global (KIAER, 1.954: HAAGENSEN, 1.971; HUTCHI-

SON y col., 1.980).

A la luz de lo ya descrito (y debido al parentesco que parecen mostrar la mastopatía fibroquística y el carcinoma mamario) surge la duda de si realmente la primera es un factor de riesgo independiente, ó si es subsidiaria de los mismos factores predisponentes que atañen al carcinoma de mama, suponiendo un paso previo a éste. LOVE y cols., (1.982) son tajantes:"la mastopatía quística no es una enfermedad sino un factor de riesgo para padecer carcinoma mamario", afirmación que nos parece, cuando menos, excesiva. La VECCHIA y cols., (1.985) señalan que análogos factores de riesgo operan en ambos procesos indicando, que especialmente un status socio-económico alto, menopausia tardía, y primiparidad avanzada, constituyen factores de riesgo para desarrollar mastopatía quística; la correlación entre mastopatía quística y status socio-económico es reseñada también por HAAGENSEN, (1.971) en su serie de pacientes con grandes quistes, siendo la incidencia mayor en las enfermas de carácter privado (3.0), que en las de los hospitales públicos (2.0)y correlacionandola con otros factores predisponentes como edad, número de quistes y lado con resultados variables al igual que los de ERNSTER, (1.981).

La historia familiar constituye igualmente, un factor importante a consignar en la aparición de la enfermedad quística, incluso en pacientes menores de quince años (ANASTASSIADES y cols., 1.982). Esta

asociación cuenta con práctica unanimidad en todas las comunicaciones.

Desde el punto de vista de la historia natural del cáncer de mama-basándonos en la bibliografía consultada y en nuestra experiencia personal- no sería muy aventurado afirmar que la mastopatía fibroquística constituye un eslabón intermedio (cuya autentica magnitud está aún pendiente de ulteriores investigaciones, que demuestren de forma fehaciente su carácter premaligno) no obligado, pero sí muy sugestivo -cuando se presenta clínicamente- desde el punto de vista etiopatogénico, en la aparición del cáncer de mama. El carácter multifactorial de todo proceso carcinogenético y el hecho admitido, por oncólogos de prestigio, de que todo proceso neoplásico maligno va precedido por una serie de alteraciones funcionales y estructurales, que preparan el campo celular para una ulterior transformación maligna, abogan en el sentido de concederle a la mastopatía fibroquística un papel importante en la aparición del cáncer mamario; cuestión necesaria de dilucidar por su enorme incidencia, incluso subclínica (FRANTZ y cols., 1.951), puesto que en mujeres con mastopatía, seguidas durante un periodo de seis a doce años, SPRATT y cols., (1.985) no encuentran evidencia significativa de posterior evolución maligna.

I.1.7.2-Fibroadenoma.

Es una tumoración de mujeres jóvenes, benigna por excelencia, no planteando problemas diagnósticos.

Muy rara vez ha sido considerada como factor de riesgo para contraer carcinoma mamario, discutiéndose por algunos autores si se trataba de una entidad clínico-patológica independiente. o era cohorte de la enfermedad fibroquística con la que, frecuentemente, se asocia.

Lo cierto, es que se ha comunicado un caso de transformación maligna de un fibroadenoma (BUZCANOWSKI-KONAKRY y cols., 1.975); aunque en la mayoría de los casos, esa transformación maligna es del tipo lobulillar in situ (FONDO y cols., 1.979), se ha publicado algún caso de carcinoma infiltrante (Mc DIVITT y cols., 1.967).

La discusión se centra en si, ésa evolución maligna, se origina a partir de un fibroadenoma (FONDO y cols., 1.969), ó si sólo se trata de una coincidencia de ambas neoplasias en la mama afectada. Lo cierto, es que se han comunicado casos de cáncer mamario, en los que la lesión maligna, no sobrepasaba el territorio del fibroadenoma.

La eventual relación causal entre ambas enfermedades, la posibilidad de considerar como factor de riesgo al fibroadenoma, o la mera concurrencia de ambos procesos, son cuestiones que precisan mayor profundización en su estudio y una mayor casuística- que no existe- hecho de por sí, muy significativo, de ausencia de relación entre ambas enfermedades y, por tanto a tener en cuenta a la hora de evaluar, clínicamente, el fibroadenoma mamario.

I.1.7.3.- Adenosis

Esta enfermedad benigna de la mama es la que puede plantear al patólogo más serias dudas, en su diagnóstico diferencial, durante exámenes intraoperatorios. La morfología y disposición dudosa de su epitelio, el contacto con nervios (con frecuente invasión perineural) y su frecuente presencia en auténticos carcinomas, además de hacer dudoso el diagnóstico, han inducido a considerarla como paso previo al cáncer, ó como factor de alto riesgo a padecerlo. La misma dificultad diagnóstica en la forma pura, o su frecuente asociación con la mastopatía fibroquística, hace que sean escasas las estadísticas que aporten datos suficientemente claros como para considerarla factor de riesgo. En la casuística de HAAGENSEN, (1.981), hay un porcentaje notorio de carcinoma mamario en mujeres diagnosticadas previamente de adenosis; cáncer descubierto en el seguimiento de estas pacientes durante años aumentando el número de casos, cuando ese seguimiento se efectuó de cinco a veinte años.

Lo cierto, es que no tenemos una base estadística adecuada para etiquetar la adenosis, como seguro factor de riesgo en el cáncer de mama; parecen existir pruebas sugerentes de que la adenosis esclerosante pueda constituir un precursor del carcinoma invasivo, sin que se hayan obtenidos signos morfológicos análogos entre las células de ambas entidades a nivel de microscopía electrónica (FISHER y cols., 1.979; LINELL y

cols., 1.980).

I.1.7.4.- Lesiones papilares benignas.

Constituyen un grupo heterogéneo de proliferaciones del epitelio ductal cuyo papel patogénico, en la aparición del carcinoma mamario, es ampliamente discutido en la literatura especializada.

Pueden distinguirse, desde el punto de vista clínico-patológico, varias entidades: **papiloma introductal solitario; papilomas múltiples; papilomatosis difusa; hiperplasia de los conductos terminales e hiperplasia ductal atipica.** Desde el punto de vista morfológico muestran una imagen similar, diferenciándose fundamentalmente, en el tamaño de los conductos implicados, grado de proliferación, número de lesiones y atipias citológicas (MURAD y col., 1.977).

Esta gradación de atipia celular, incluida la presencia de un sólo tipo celular, permiten establecer el diagnóstico diferencial, a veces muy dificil entre un papiloma benigno-con sus dos tipos celulares sin ejes conectivo vasculares- y un genuino carcinoma papilar in situ con sus rasgos de atipia nuclear, monocelularidad, patrón cribiforme (aparición de ejes conectivo vasculares sustentando las proyecciones papilares) y mayor densidad (KRAUS y cols., 1.962). Estos caracteres morfológicos descritos minuciosamente por AZZOPARDI (1.979), mediante microscopía óptica y electrónica, parecen confirmarse puesto que FISHER, (1976-

1984) encontró rasgos morfológicos idénticos entre células de papilomas atípicos y de carcinomas papilares, induciéndole a desestimar como entidad independiente la hiperplasia papilomatosa atípica.

La mayoría de los autores consultados, coinciden en señalar escasa relevancia al papiloma intraductal solitario, como factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama (Mc DIVITT y col., 1.968; HAAGENSEN y cols., 1.981).

En el caso del **adenoma de pezón** algunos autores (ACKERMAN y col., 1.983) le identifican como una modalidad de mastopatía fibroquística con caracteres definidos, y sin valor significativo como factor predisponente para el cáncer de mama; aunque sus peculiares características microscópicas pueden llevar a un diagnóstico erróneo de carcinoma. HAAGENSEN y cols., (1.981) coinciden en esta apreciación, señalando como algunos patólogos (debido a la fibrosis estromal con distorsión de los elementos glandulares) emitieron diagnóstico equivocado de carcinoma.

Son muy escasas las aportaciones bibliográficas, respecto al papel patogénico de las lesiones papilares en el cáncer de mama. No obtante, HAAGENSEN y cols., (1.981) basándose en el estudio de su propia casuística, afirman rotundamente que los papilomas múltiples -cuya aparición tiene lugar en un grupo etario más joven que el papiloma solitario, tendiendo a localizarse en porciones periféricas de la mama-

muestran una elevada tasa de recidiva local, y predisponen al desarrollo de cáncer mamario, opinión también sostenida por PAPOTTI y cols.,(1.984).

I.1.7.5.- Malformaciones

La polimastia, la politelia y el tejido mamario ectópico se han considerado estados anómalos con potencialidad a favorecer la aparición de un cáncer de mama al suponer un trastorno del desarrollo, frecuentemente relacionado con trastornos hormonales ó con historia familiar de cáncer mamario (BRANCATI, 1.947). La escasa incidencia de éstas alteraciones en la población femenina resta importancia a su condición como factor de riesgo, e impide contar con estadísticas fiables.

En el varón la **ginecomastia** si se ha señalado como factor predisponente para el cáncer de mama, debido a su relación con los estrógenos, así como el síndrome de Klinefelter. Van GEEL y cols., (1.985) estudiaron 104 varones con cáncer mamario y encontraron una mayor incidencia en los portadores de síndrome de Klinefelter, considerándolo por tanto, como un importante factor de riesgo al igual que MOSHAKIS y cols.,(1.983),que en portadores del síndrome encontraron cáncer de mama en sus múltiples variedades, incluyendo la enfermedad de Paget.

Por último AXCELSSON y col.,(1.983) comunican en su estudio estadístico, que el 12% de los varones

con cáncer de mama presentaban ginecomastia.

I.1.8. ENFERMEDADES MALIGNAS DE LA MAMA

Parece reiterativo, cuando se habla de factores predisponentes para el cáncer de mama, introducir las propias enfermedades malignas como factor de riesgo para ellas mismas, pero es que, como veremos, un carcinoma puede condicionar la aparición de otro diferente y, además, con más frecuencia que en mujeres sanas o con enfermedad benigna previa.

El carcinoma in situ de mama, especificamente la variedad lobulillar, es objeto de amplia controversia en patología mamaria como consecuencia de la valoración del mismo por algunos autores como lesión maligna indiscutible, sosteniendo otros la teoria de que, aunque es una lesión potencialmente maligna no indefectiblemente se convierte en un verdadero carcinoma dotado de todos sus atributos de agresividad biológica.

Consideramos oportuno -a efectos de una mayor sistematización- exponer brevemente los conocimientos aportados por especialistas en oncología sobre el desarrollo carcinogenético en los seres vivos y, de modo especial, en la especie humana.

Es una teoria unánimemente aceptada que una lesión cancerosa representa el resultado final de una serie de transformaciones evolutivas acaecidas en tejidos normales preexistentes, como consecuencia

de la influencia de agentes carcinogenéticos, y otros factores coadyuvantes de distinta naturaleza. Estas noxas patogénicas determinan alteraciones estructurales a nivel del material genético, con cambios en las secuencias de sus aminoácidos básicos, fenómeno que ocasiona anomalías en el metabolismo celular, iniciándose un proceso de promoción y progresión evolutiva. Estos cambios genéticos o mutaciones, según la teoría de BAUER, (1.928), llevan aparejadas una pérdida progresiva de las funciones celulares normales, que se traducirán finalmente en la aparición de células carcinomatosas independientes, cuya característica fundamental, es la pérdida del patrón ordenado de reproducción celular, con desarrollo autónomo y anárquico de las mismas. Obviamente, este proceso (multifactorial y dilatado en el tiempo) conlleva una serie de cambios morfológicos con pérdida manifiesta, de diferente intensidad, del patrón arquitectural normotípico del tejido u órgano afectado.

Así pues, el proceso de la carcinogénesis supone la existencia de varios estadíos escalonados (con mecanismos probablemente independientes unos de otros) como resultado de la actuación de diversos agentes patogénicos (BERENBLUM, 1.954), que esquemáticamente, podrían definirse como noxas iniciadoras, noxas promotoras ó carcinógenas y, por último, factores cancerígenos globales con propiedades multipotenciales, promotoras e iniciadoras, determinando que células cancerosas "latentes" se conviertan en elementos

autónomos con pérdida del modelo ortotípico de reproducción celular, y transgresión sistemática de las leyes biológicas que establecen el frágil, pero armónico, equilibrio del organismo humano.

Es preciso resaltar, que éste complejo proceso bioquímico, afecta no sólo a una zona determinada o circunscrita de un órgano o tejido, sino a múltiples áreas del mismo, según la **teoria del campo del cáncer.** Este, surgiría como consecuencia de la aparición de múltiples focos oncogénicos, que se desarrollarían sobre una trama de lesiones predisponentes. debido a la pérdida de su inestable patrón eutrófico. Estos focos paraneoplásicos configuran los **campos neoplasicos potenciales** de WILLIS, (1.960), que vendrían a simbolizar una especie de eslabones de unión entre benignidad y malignidad que no, ineluctablemente, conducirían a la aparición de una genuina neoplasia maligna. No podemos olvidar que la secuencia global multifásica (que posiblemente se inicia en la pubertad para, tras un período de latencia variable, desembocar en la madurez con la aparición clínica de un tumor maligno) no siempre arriba a puerto debido al protagonismo indiscutible del sistema inmunológico, que en muchos casos evita esta fatal consecuencia, como han constatado numerosos tratadistas en oncología.

La incidencia del carcinoma in situ de mama, lobulillar ó ductal, sólo alcanzó a desarrollar una lesión infiltrante en el 16% de la casuística aportada

por ASHIKARI y cols., (1.980), porcentaje similar a los comunicados por otros autores. Al desglosar esta cifra la tasa es muy distinta para cada tipo de carcinoma in situ, diferencia que comprobamos en su comportamiento biológico, en el período de latencia que transcurre hasta la aparición del carcinoma invasivo, y hasta en su frecuencia, por lo que estimamos oportuno estudiarlos por separado de las formas invasivas, y entre sí.

I.1.8.1.- Carcinoma in situ.

I1.8.1.1.- Carcinoma intralobulillar no infiltrante. Es una de las lesiones de mama de estirpe epitelial generada a expensas de los lobulillos de los que únicamente se originan un 10% de todos los carcinomas mamarios; su comportamiento biológico conlleva vivas discusiones, en lo tocante a su tratamiento, como consecuencia de las diferencias de criterio en cuanto a su evolución clínica.

La enfermedad tiene su máxima incidencia en mujeres en la cuarta década de la vida (ANDERSEN, 1.974), encontrando ROSEN, (1.980) en mujeres premenopaúsicas el 75% de los carcinomas lobulillares in situ de su casuística, aunque también aparecen con menor frecuencia en mujeres menopaúsicas. Es una neoplasia frecuentemente multicéntrica asociada a una alta incidencia de carcinoma mamario invasivo, incluso bilateral (DAVIS y col. 1.984).

Desde que BARNES, (1.959) aportara los dos primeros casos de bilateralidad de la enfermedad este carácter ha sido reiteradamente confirmado en porcentajes que oscilan entre el 20 y el 30% de las casuísticas, según el autor comunicante (ROBBINS y col., 1.964; NEWMAN, 1.963; Mc DIVITT, 1.968; BENFIELS y cols., 1.965).

Naturalmente, si tan alto es el grado de bilateralidad de esta enfermedad, es lógico suponer que aún más alto debe ser el porcentaje de multicentricidad, tasa que oscila entre el 70 y el 85% en las aportaciones bibliográficas. Unicamente, en una serie de ANDERSEN, (1.974) el porcentaje es mucho menor atribuyéndolo el propio autor, a que el número de zonas examinadas microscópicamente, no debió ser el adecuado.

Mayor interés tiene, aún, el que exista una alta concurrencia comprobada de carcinoma lobulillar in situ y carcinoma invasivo mamario; la disección cuidadosa de mamas extirpadas por diagnóstico histológico de carcinoma lobulillar in situ, proporciona hallazgos de carcinoma infiltrante concomitante en porcentajes que oscilan entre el 23% que encontró ANDERSEN, (1.974), el 33% hallado por LAGIOS y cols., (1.982) y el 37% encontrado por ANDERSON, (1.977); estas cifras son coincidentes con las de DONEGAN y col., (1.972) que aunque sólo encontraron un 24.7% predijeron que sería mucho mayor, si se intentaba reiterada y sistemáticamente la búsqueda de la lesión maligna. Cuando la lesión

in situ es multicéntrica ó bilateral, el porcentaje de coincidencia con la lesión infiltrante llega a superar el doble en las series de todos los autores (CARTER y cols., 1.977).

Pero realmente ¿qué riesgo tiene una mujer con carcinoma lobulillar in situ a padecer un carcinoma infiltrante de mama?. Parece que éste, es uno de los pocos puntos de coincidencia en patología mamaria; el riesgo en mujeres tratadas por tumorectomía simple de la lesión in situ es muy alto, estimándolo la mayoría de los autores entre 7.0 y 9.0 con respecto al riesgo de la población femenina total. De todas formas, el carcinoma infiltrante de mama que más frecuentemente aparece en mujeres con carcinoma lobulillar in situ, es del tipo bien diferenciado pero no el único, pudiendo aparecer cualquier otra variedad.

Otro dato que nos proporcionan las grandes series de mujeres con carcinoma lobulillar in situ, tratadas con tumorectomía simple consiste en que, mientras el porcentaje de carcinoma invasivo aparecido en la mama homolateral es del 20%, en la contralateral es del 10%, aunque el riesgo llega a ser significativamente igual para ambas mamas, cuando el seguimiento abarca más de veinte años (CURLETTI y cols., 1.981) y hasta treinta y cinco años (BETSSILL y cols., 1.978), aparición contralateral que ha determinado a ANDERSEN, (1.977) a recomendar mastectomía bilateral ante la aparición de carcinoma intralobulillar para prevenir la

aparición de cáncer invasivo en la mama afectada ó en la contralateral, opción que también preconizó GRUMP, (1.984) para quien extirpar la mama enferma solamente no tiene justificación preventiva, siendo necesaria la extirpación de ambas.

El rechazo de HAAGENSEN y cols., (1.978) a utilizar el término de "carcinoma lobulillar in situ" propuesto por FOOTE y STEWART, (1.941), o el de "carcinoma lobulillar no infiltrante" propuesto por SCARF y TORLONI, (1.968), amparados por la propia O.M.S., no parece excesivamente consecuente con sus propios hallazgos y con los de la mayoría de clínicos y patólogos que han estudiado el tema. Nos parece un eufemismo considerar la enfermedad como precancerosa, ó como proliferación atípica cuando, de entrada, coincide con carcinoma infiltrante tan frecuentemente, y cuando se han comunicado metástasis axilares en el 1% de las mujeres con esta enfermedad, a las que no se le consiguió detectar carcinoma infiltrante en la pieza de mastectomía (ROSEN, 1.980). Curiosamente el propio HAAGENSEN (1.981) deduce, de sus hallazgos en pacientes de varios hospitales, que las tasas de carcinoma invasivo en mujeres que habían sido previamente diagnosticadas de cáncer intralobulillar son, significativamente, más altas que las de la población general; tasas que éste autor correlaciona con otros factores de riesgo, permitiéndole alcanzar conclusiones similares a la de los restantes autores.

El hecho de que la enfermedad lobulillar

in situ sea un alto factor de riesgo para padecer carcinoma invasivo, homo ó contralateralmente, incluso 20-30 años después del diagnóstico de la lesión no infiltrante, ha obligado a muchos grupos oncológicos y a sus patólogos a revisar el material de archivo, intentando encontrar fenómenos tisulares ó celulares predictores de cáncer invasivo. Unicamente a parámetros celulares ó tisulares severos atribuyen ANDERSEN, (1.974) y BAESSLER y col., (1.980) algún carácter discriminante; incluso el primero de los autores considera que la multicentricidad puede ser un rasgo predictivo más certero, pareciéndole que el carácter diseminado de la enfermedad in situ pudiera ser una forma previa de enfermedad infiltrante multicentrica, teoría no compartida por ROSSEN, (1.978) ni por LATTES, (1.980) quienes no reconocen parámetros morfológicos microscópicos que permitan diferenciar a las pacientes con carcinoma intralobulillar, que desarrollarán cáncer invasivo, de aquéllas que no lo presentarán.

La controversia no radica en el carácter de riesgo de la enfermedad in situ sino en que los partidarios de que se trata de una enfermedad premaligna, preconizan un tratamiento conservador (mastectomía homolateral) con seguimiento de la enferma y si acaso biopsias de la mama contralateral; los que consideran que la enfermedad ya es agresiva, per se, preconizan mastectomía bilateral.

Sin embargo, los hallazgos de varios autores

basándose en el seguimiento adecuado de pacientes diagnosticada de la enfermedad, que no sufrieron mastectomía posterior, (WEHEELER y cols., 1.974; ANDERSEN, 1.974; HAAGENSEN y col., 1.978; ROSEN y col. 1.978) nos induce a pensar que la terapeútica más idónea (habida cuenta del enorme impacto psicológico que una mastectomía origina) sería la tumorectomía simple con seguimiento periódico, de por vida, de la enferma. Para defender esta opción nos basamos en los datos obtenidos en la bibliografía especializada, que nos indican que sólo un pequeño porcentaje de mujeres afectadas desarrollan un carcinoma invasor, riesgo tanto homolateral como contralateral, y en la creencia de que un seguimiento adecuado constituye una alternativa racional, dotada de un margen de seguridad aceptable, para evitar la muerte por carcinoma invasivo. En este sentido, y debido a que no cumple todos los criterios histológicos de malignidad (estudios ultraestructurales han comprobado la indemnidad de la membrana basal en la neoplasia lobulillar) es nuestra opinión que ésta entidad se asemeja más a una hiperplasia lobulillar atípica, desde un punto de vista biomorfológico, que a un auténtico carcinoma.

En todo caso, en presencia de un carcinoma lobulillar in situ, es preciso evaluar exhaustivamente todos los datos clínico-patológicos que concurren en cada paciente individual, informando a ésta de las diversas alternativas terapeúticas (POWERS y col., 1.979) y obrando en consecuencia.

.1.8.1.2.- Carcinoma intraductal no infiltrante.

Es una forma relativamente infrecuente de cáncer mamario (ACKERMAN-ROSAI, 1.983) a la que podemos atribuir bastante de cuanto hemos referido para el carcinoma lobular in situ con la gran salvedad de que si se deja evolucionar, terminará siempre por romper las basales y transformarse en invasivo. Estudios ultraestructurales han mostrado pequeñas soluciones de continuidad a nivel de la membrana basal, lo que explicaría la relativa alta incidencia de metástasis precoces en este tipo histológico.

La incidencia de múlticentricidad y la bilateralidad, son también altas en esta variedad, encontrando BETSILL y cols., (1.978), en la serie estudiada por ellos, porcentajes del 33% y 10% respectivamente, tasas similares a las de otros autores (LAGIOS y cols., 1.982.

La concurrencia de carcinoma ductal in situ y carcinoma invasivo sincrónico, es mayor que en el carcinoma lobulillar in situ (CARTER y col., 1.977); aunque el nódulo extirpado muestre solamente crecimiento in situ en otras zonas de la mama puede haber focos infiltrantes, como comprobaron en el 1% de su casuística LAGIOS y col., (1.982) incluso aunque toda la mama aparezca libre de carcinoma invasivo, el hecho no excluye la posibilidad de metástasis ganglionar axilar (ROSEN,1.980).

El desarrollo de cáncer infiltrante en pacien-

tes con carcinoma ductal in situ es siempre homolateral (BETSILL y cols., 1.978); este hecho, asociado a que la morfología del carcinoma ductal in situ es muy similar a la del carcinoma invasivo, hace pensar, en este caso, que más que un factor de riesgo es un paso previo a la enfermedad infiltrante, es decir una secuencia intermedia en la oncogénesis del carcinoma ductal infiltrante. Si el aserto es cierto, toda mujer con carcinoma ductal in situ tratada únicamente con tumorectomía (dada la alta frecuencia de multicentricidad del tumor) debería desarrollar carcinoma invasivo cosa que no siempre ocurre; aproximadamente sólo acontece en un 40% (BETSILL y cols., 1.978), porcentaje similar al que aportan otros autores. La tendencia a desarrollar carcinoma infiltrante en la misma mama, en pacientes que sólo fueron tratadas con tumorectomía, es más acusada que en el caso del carcinoma intralobulillar, así en la serie de BETSILL y cols., (1.978) el tiempo de latencia media en la aparición del cáncer invasivo fué de diez años.

I.1.8.1.3.- Carcinoma papilar no infiltrante.

Mención especial merece el carcinoma papilar in situ, al constituir una entidad morfológica distinta del carcinoma intraductal. Ya dijimos, al hablar de las lesiones papilares, que en su mayoría son benignas pero además del carcinoma papilar infiltrante, existe una forma de carcinoma papilar in situ. Teniendo en cuenta la dificultad que puede tener distinguir, morfológicamente, una lesión papilar benigna de una maligna, sería lógico suponer que un carcinoma papilar no infil-

trante, cuando se convierte en invasivo, tendría también una imagen papilar. Aunque los daros al respecto, son escasos, CARTER y cols., (1.983) comprobaron (en una serie de mujeres diagnosticadas histológicamente de carcinoma papilar in situ y tratadas solamente con tumorectomía) que únicamente desarrollaron carcinoma invasivo las que presentaban, conjuntamente, un patrón ductal in situ no papilar, siendo la lesión infiltrante desarrollada de características papilares ó no. Estos resultados se contradicen con el criterio de MIGLIORI y cols., (1.980) para los que un carcinoma con alto grado de componente intraductal, podría tener un origen lobular, mientras que el carcinoma papilar tendría un origen ductal.

L1.8.2.4 Carcinoma multicéntrico y bilateral

El carácter multicéntrico del carcinoma mamario, es decir la presencia simultánea de masas tumorales con diferente situación topográfica, es algo totalmente avalado por los frecuentes hallazgos clínicos de varios focos tumorales, localizados simultaneamente, en diferentes cuadrantes del órgano. Algunos investigadores han afirmado, que éste fenómeno, y su asociación con carcinoma lobulillar in situ alcanza hasta el 70% (ANDERSEN, 1.980). Más allá de los diferentes porcentajes relatados por diversos autores, es incuestionable la importancia biológica de los focos multicéntricos que comprenden, en una proporción significativamente elevada, carcinoma lobulillar in situ

y carcinoma ductal in situ.

Las numerosas coincidencias en la literatura consultada, sobre la significativa incidencia de carcinoma invasivo en pacientes con carcinoma intralobulillar (ANDERSEN, 1.974; ROSEN y cols., 1.978; BETSILL y cols., 1.978; PAGE y cols., 1.982), superadas incluso por los casos de carcinoma ductal in situ (BETSILL y cols., 1.978; ROSEN y cols., 1.978; PAGE y cols., 1.982), han constituido la causa principal del fracaso terapeútico de la cirugía conservadora basada en la tumorectomía . No obstante, las casuísticas en que se basan dichas conclusiones son pequeñas. Por otra parte, el riesgo de padecer la enfermedad infiltrante en pacientes afectadas por carcinoma intralobulillar es, inicialmente el doble en la mama homolateral que en la contralateral (ANDERSEN, 1.974; BETSILL y cols., 1.978), sin embargo esta diferencia se diluye con el transcurso del tiempo siendo el riesgo, durante un largo seguimiento, el mismo para ambas mamas (CURLETTI y cols., 1.981). La mayoría de los estudios son retrospectivos sin controles con comitantes, y a mayor abundamiento, surge la duda de si en muchos casos, no se extirpó la totalidad de la masa tumoral quedando por consiguiente elementos residuales, que con el paso del tiempo desarrollarían un nuevo foco tumoral.

Los carcinomas secundarios tal vez carezcan de la enorme importancia clínica que se les ha atribuido. La tasa de carcinomas subsiguientes a la tumorectomía en pacientes con carcinoma lobulillar ó ductal

in situ no alcanza el elevado porcentaje (70% antes mencionado), oscilando realmente entre el 20-25%, datos coincidentes con aquellos otros que indican que los carcinomas no infiltrantes, son mucho más frecuentes que los que ya han generado signos clínicos, descubiertos incidentalmente en las mamas de mujeres de edad avanzada estudiadas por necropsia (KRAMER y cols., 1.973).

A pesar de la realidad indiscutible de la multicentricidad en el cáncer mamario su frecuendia de formas infiltrantes no es tan elevada como podría parecer en un principio, calculándose que dicha situación se dá con una frecuencia de 0.1% (FISHER y col., 1.975), cifra considerablemente menor que la de carcinoma en la mama opuesta. Analizando los hallazgos del NSABP FISHER y cols., (1.984) comprueban que la incidencia de carcinoma bilateral es de 3.7% cuando el carcinoma primario es invasor, y 4.2% si se incluyen las formas no invasoras. Esta incidencia es significativamente menor, que la citada en estudios previos (basados en la realización profiláctica de biopsias contralaterales en mujeres afectadas) y que, en su inmensa mayoría fueron identificadas como lesiones no infiltrantes. Tal afirmación da aún mayor enfasis al aserto, propugnado también por otros autores (Mc CREDIE y col., 1.975; AL JURF y cols., 1.981) de que la mayoría de los carcinomas in situ, nunca se convertiran en carcinomas invasivos con significado clínico.

Otra cuestión polémica, es la que se relaciona

con el carácter sincrónico o asincrónico del carcinoma bilateral. Muy probablemente, la mayoría de los carcinomas secundarios son sincrónicos porque suelen aparecer dentro de los cinco primeros años posteriores (FISHER y cols., 1.984). Es un hecho conocido que muchos carcinomas mamarios sólo son palpables cuando alcanzan poco menos de un centimetro de diámetro, es decir cuando contienen mil millones de células (10^9). Estudios cinéticos (MENDELSOHN, 1.960; GERSHON-COHEN y col., 1.963; SKIPPER, 1.971) indican que se necesitan treinta duplicaciones de población celular para lograr dicho tamaño; si tenemos en cuenta que el tiempo de duplicación abarca de 23 a 209 ó más dias, resulta fácil deducir que un tumor considerado clínicamente incipiente, es realmente tardío desde el punto de vista biológico, necesitando solamente del orden de 10 a 20 duplicaciones más para sesgar la vida del huesped. Como dato interesante el tamaño promedio del segundo carcinoma (FISHER y cols., 1.984) fue de un centimetro menos que la lesión primaria, siendo su diámetro medio de 2 cm.; todo lo cual resalta el acuciante problema de identificar clinicamente los carcinomas incipientes de mama. Es preciso, asimismo, señalar que el segundo carcinoma no alteró el indice calculado de supervivencia para el primero, y que la aparición del carcinoma contralateral se relacionó, significativamente, con el tamaño del carcinoma primario (mayor de 2 cm.), y con otros parámetros tales como carcinoma multicentrico invasor, enfermedad fibroquística, afectación del pezón. ausencia de histiositosis sinusal, carcinoma

lobulillar in situ en la vecindad de la masa tumoral predominante y tipo histológico, correspondiendo la mayor incidencia de bilateralidad a los carcinomas lobular y tubular; sin embargo, el grado de riesgo de los factores reseñados, no excedió la proporción de 2-3 a 1. Esta proporción, no es absolutamente coincidente con la que detectaron HISLOP y cols., (1.984), quienes siguiendo a una serie de pacientes diagnosticadas de carcinoma mamario, y estratificándolas por edades, encontraron un riesgo de 5 a 1.

La incidencia de antecedentes familiares fue de 1.5 a 2.0 veces mayor en las enfermas con carcinoma bilateral que en aquellas que lo presentaron unilateralmente, careciendo de significación estadística este dato. Sin embargo CHAUDARY y cols., (1.985) si la encuentran en pacientes afectadas por carcinoma bilateral: $P < 0.01$. Comparados con los casos de unilateralidad, aquéllos mostraban un mayor número de familiares en primer grado, afectados por la enfermedad: $P < 0.05$.

I.1.9. INCIDENCIA

La incidencia del carcinoma de mama es muy difícil de precisar; a la dispersión bibliográfica, existente sobre el tema, se agregan otros factores que hace escasamente homogéneas las muestras de población estudiadas. Se han efectuado estudios epidemiológicos de cáncer de mama, en grupos de diferentes edades, diversos niveles socio-económicos, distinto origen étnico, variados status hormonales etc.; factores modificantes de la tasa, a los que hay que incluir la tendencia a considerar, únicamente, las casuísticas de grandes hospitales, referidas a su área de población adscrita, prescindiendo, así, de casos no diagnosticados emigrados a otros hospitales, muertes interrecurrentes por otra causa etc.

Los primeros estudios fiables, con aplicación de métodos epidemiológicos científicos, son relativamente recientes, tratándose de una enfermedad de fácil diagnóstico y de alta incidencia. De principios de siglo, son los primeros datos estadísticamente significativos precisamente de Inglaterra y de los paises anglosajones donde el primer registro de mortalidad por cáncer de mama, ve la luz en Gran Bretaña durante el año 1.836. Queremos enfatizar el término "registro de mortalidad por cáncer de mama" porque, por principio, presupone un dato erróneo para un estudio de la incidencia por cáncer mamario, al no modificarlo factores correctivos que tengan en cuenta las muertes interrecurrentes por otra causa, las posibles curaciones, la

falta de estudio necrópsico en algunos de ellos, incluso la falta de confirmación histológica, previa a la muerte.

No debemos caer en el error, de que los datos estadísticos, referidos a grandes poblaciones sean absolutamente exhaustivos. ¿Cómo podrían serlo, si en paises catalogados con un buen nivel sanitario -entre ellos el nuestro- no es obligatoria la declaración de tumores malignos, no existe un registro nacional de éstos, son escasos los registros provinviales o regionales y mucho hospitales, carecen de registro tumoral propio?. Por otra parte, muchos tumores malignos se tratan extrahospitalariamente, no siguiendo protocolos internacionales de diagnóstico y tratamiento, contando raramente con estudio necrópsico; tampoco se sensibiliza a los profesionales sanitarios de la importancia que reviste la epidemiología del cáncer, no informatizándose los datos existentes. Mientras no se ponga remedio a los defectos citados -entre otros muchos- los datos a manejar podrán ser valiosos, pero careciendo del carácter objetivo y riguroso que debe informar una seria investigación al respecto.

El anuario estadístico de la organización mundial de la salud, publica en 1.962 la tasa de mortalidad por cáncer mamario en más de 40 paises, llamando la atención la homogeneidad de la incidencia entre los paises anglosajones y anglófonos, incluida Australia; La incidencia baja, notoriamente, en los paises de Europa Oriental y en algunos mediterráneos, entre ellos

el nuestro. Un estudio somero de esos datos sugiere la alta incidencia en paises de elevada renta per cápita, la baja incidencia en paises de tradición agrícola , resultando dudosos los datos recogidos en algunos de ellos. Particularmente baja, es la tasa de Japón y llamativa la escasa información sobre paises, tan populosos,como China.

Los valores promedios, de esas tasas, por paises recogidos en el anuario de la OMS sería, aproximadamente, de un 15 a un 20 por 100.000, pero los datos son poco fiables por las diferencias demográficas entre los diversos paises, y sus variadas circunstancias socio-económicas y de otro tipo.

HENNING y cols., (1.982) atribuyen una tasa global del 7% al cáncer mamario en la población femenina, incidencia muy alta a la que, además, KELSEY, (1.979) pronostica un aumento: "Una de cada 14 mujeres americanas, padecerá cancer de mama durante su vida y las espectativas van en aumento"; terrible aserto, parcialmente demostrado por CUTLER y col., (1.971) que ya habían comprobado como de 1.940 a 1.944, la incidencia era de 55 por cada 100.000 mujeres, mientras que de 1.965 a 1.968 la incidencia se elevaba a 72 por 100.000.

La tasa de mortalidad, por cáncer de mama en nuestro pais es baja, si la comparamos con la de otros paises muy industrializados ó similares al nuestro. La incidencia recogida por INE en los certificados de defunción, y tabulada comparativamente con la de

otros paises por el anuario estadístico de la OMS, creemos que no responde a la realidad probablemente; en el certificado de defunción se pudo recoger en muchas ocasiones, la causa inmediata de muerte y no la mediata por cáncer de mama.

De cualquier forma, es muy interesante el seguimiento desde el año 1.900 hasta 1.980, de la tasa de mortalidad por la enfermedad en nuestro pais, que comunicaron MARTINEZ y cols., (1.984) al Congreso Internacional de Psicoprofilasis y Obstreticia, comprobandose una curva, moderadamente ascendente hasta 1.930, una meseta de 1.930 a 1.950, y un vertiginoso ascenso desde esa fecha hasta 1.980. El análisis de esa gráfica, es sugerente de interpretaciones socio-económicas, por el stop de crecimiento, coincidente con la guerra civil y la postguerra inmediata, y por el crecimiento galopante, a partir de los años del despegue económico de nuestro pais.

Datos de la incidencia de cáncer mamario en España, hay muy pocos. El Registro de Tumores de Navarra, permite comprobar una tasa de incidencia de 38.2 por 100.000, (menor de la mitad de la correspondiente al estado de Connectica, que llega a alcanzar un 90 por 100.000 en 1.975); el otro informe nacional proviene de Zaragoza y provincia, con una cifra casi identica a la de Navarra: 36.6 por cada 100.000 mujeres, pero diferenciando la población urbana de la rural (46.1 en la primera, 19.8 en la segunda.)

Con respecto a la población masculina, la incidencia es mucho más baja, pero tan evidente, que incluso empiezan a aparecer series estimables que permiten análisis correlacionados con factores ambientales, familiares, reproductivos... igual que en las series femeninas. Series como la de TREVES y col., (1.955) la de MABUCHI y col., (1.985) y la de Van GEEL, (1.985) están permitiendo análisis estadísticos de la incidencia y de su correlación con los restantes factores.

En el varón, en España, los únicos datos sobre la incidencia de la enfermedad que conocemos proceden también de Navarra, 0.2 por 100.000, y de Zaragoza donde es algo más alta, 0.5, estratificandose en 0.6 para la población urbana y 0.3 para la rural.

I.2. PARAMETROS PRONOSTICOS.

Los conceptos tradicionales sobre muchas enfermedades, como el cáncer de mama, han sido demasiado rígidos, resistiéndose a aceptar el cambio que las revisiones de las últimas décadas han introducido en cuanto a criterios biológicos y terapeúticos. Especialmente las investigaciones clínicas prospectivas con asignación aleatoria, han constituido el método científico más adecuado para resolver los diversos problemas clínico-patológicos planteados por las enfermedades en general y en nuestro caso concreto, por el cáncer de mama. Estudios de cinética tumoral e investigaciones clínicas randomizadas dotadas de grupos testigos y a largo plazo, han permitido llegar a conclusiones significativas en lo que a la biopatogenia del cáncer mamario se refiere, demostrándose que un 35% de pacientes no tratadas sobrevive cinco años. De las que acudieron a consulta médica por enfermedad localizada y no recibieron tratamiento, se ha comprobado que un 68% sobrevivió, como mínimo, idéntico período de tiempo (MACKAY y cols., 1.965). Los resultados del **protocol IV of the National Surgical Adjuvant breast proyect** (NSABP) minimizan la importancia del retraso en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico por lo que concierne a la supervivencia (FISHER y cols., 1.977). Parece muy probable que la evolución clínica del carcinoma mamario depende, en mayor grado, de las propiedades biocinéticas de cada tumor individual, que del tipo de terapia llevada a cabo. En este sentido es notoria la similitud en las tasas de supervivencia entre centros hospitalarios con técnicas terapeúticas diversas (LEWISON y cols.,

1.966). Comparaciones entre mastectomía radical y tratamientos alternativos, como consecuencia del ensayo clínico prospectivo llevado a cabo por el NSABP, no han detectado diferencias significativas entre los diversos grupos por lo que se refiere al fracaso terapeútico ó la tasa de sobrevida (FISHER y cols., 1.977).

Los conceptos tradicionales sobre la biología del cancer de mama ponen, cuando menos, en un serio aprieto la teoría clásica de considerar el carcinoma de mama como una enfermedad loco-regional de propagación ordenada. Los ganglios linfáticos (que en dicha teoría representaban una barrera mecánica protectora que, eventualmente, podía determinar metástasis a distancia) son atravesados por las células tumorales, a través de sus vias anatómicas, con una facilidad asombrosa (FISHER y cols., 1.966-1.967) tendiendo a ser considerada su implicación metastásica en la actualidad, como una expresión individualizada de la relación huésped/tumor que permite la implantación y movilidad de las células malignas a través de ellos (FISHER, 1.980). La extirpación de los mismos parece obedecer más a la necesidad de una mejor clasificación clínico-patológica de la enfermedad, que a la eliminación tumoral en sí.

Los vasos sanguineos, a los que tradicionalmente se les concedía escasa importancia en la propagación de la enfermedad, desempeñan un papel de suma importancia

en la diseminación de la misma, guardando íntima relación con el árbol linfático. El nudo gordiano de la oncología lo constituye la compleja relación huésped-tumor no bien conocida, pero que determina un papel decisivo en la evolución de la enfermedad, haciendo que los tratamientos agresivos loco-regionales no afecten, sustancialmente, la tasa de supervivencia. El cáncer clínicamente incipiente es ya biológicamente maduro con amplias probabilidades de haber originado metástasis a distancia que lo convierten de facto, en una enfermedad sistémica cuyo comportamiento en la mayoría de los casos, se ve escasamente afectado por la terapia local. No obstante, en teoría, resulta conveniente eliminar la mayor cantidad de tumor posible para que el sistema inmunitario del paciente, y/o los agentes quimioterápicos logren su mayor eficacia.

I.2.1.CLINICO-PATOLOGICOS.

Desde un punto de vista multidisciplinar se han venido realizando ingentes esfuerzos a lo largo de los últimos decenios para encontrar los marcadores predictivos más idóneos, en orden a establecer un pronóstico de la enfermedad lo más riguroso y objetivo posible. Sin embargo el comportamiento biológico del cancer de mama, debido a la concurrencia en su epiopatogénia de factores predisponentes de diversos signos, reviste una enorme complejidad. Análogamente al carcinoma prostático, muestra una conducta heterogénea e imprevisible con un riesgo de mortalidad apreciable, que persiste de diez a veinte años después del diagnóstico y tratamiento inicial (ALBANO y cols., 1.979). El pronóstico, por tanto, de la supervivencia se obtiene como resultado de la evaluación conjunta de múltiples factores, que permitan establecer parámetros predictores y estratificar a las enfermas dentro de diversos grupos de riesgo, con el objetivo de elegir la terapia más adecuada en cada caso concreto.

Actualmente están vigentes diversos marcadores del comportamiento biológico tumoral; marcadores de tipo morfológico, clínico y una combinación de ambos, junto a los receptores hormonales, a la espera de que surgan nuevos parámetros de tipo inmunológico y/o bioquímico que amplien la información acumulada hasta el momento presente (ROSEN, 1.979).

I.2.1.1. Status nodal.

La importancia de la implicación ganglionar como variable pronóstica del carcinoma mamario, es algo indiscutiblemente aceptado constituyendo para la mayoría de los autores consultados el parámetro predictivo más importante (FISHER y cols., 1.975; BLAMEY y cols., 1.979; HUTTER, 1.981; KEMENY y cols., 1.981; PALMER y cols., 1.982; HAYBITTLE y cols., 1.982; MASON y cols., 1.983; BAAK y cols., 1.985; SHUTHERLAND y cols., 1.985...). El número de ganglios invadidos junto a la presencia de infiltración perigangliónar, y como consecuencia la confluencia de éstos, proporciona asímismo útil información pronóstica (FISHER y cols., 1.975; MAMBO y col., 1.977; CLARK y cols., 1.983) indicando algunas observaciones que la extirpación ganglionar e irradiación axilar, no mejoran significativamente los índices de supervivencia (FISHER y cols., 1.977).

El tamaño de las metastasis ganglionares, parece gozar también de gran importancia predictiva (FISHER y cols., 1.978; ROSEN y cols., 1.981). Estratificando a las pacientes según el tamaño de sus metástasis (micrometástasis, menores de 2 mm., macrometástasis, mayores de 2 mm.) así como por el número de nódulos afectados, y sometiéndolas a un largo período de seguimiento (diez años) se comprobó que las enfermas nodulonegativas y con micrometástasis, mostraban tasas de sobrevida análogas durante los cinco o seis primeros

años de seguimiento, sensiblemente mejores que las de aquéllas con macrometástasis. Sin embargo, a los doce años la tasa de supervivencia de los subgrupos micro y macrometastásicos era similar y más baja que las del subgrupo nódulonegativo (ROSEN y cols., 1.981). En la serie de FISHER y cols., (1.978) el número de nódulos positivos gozaba de más importancia pronóstica que el tamaño de las metástasis, aunque esta información no carecía de valor. Estos últimos autores hallaron un subgrupo con excelente pronóstico: aquellas enfermas cuyas micrometástasis eran inferiores o igual a 1.3 mm.. Aunque la serie estudiada no era muy numerosa, estas pacientes podían, probablemente, esperar un mayor índice de supervivencia, independientemente del número de nódulos implicados, proponiéndose para ellas un estadío clínico 1.5.

La estratificación de las pacientes según el número de ganglios implicados en subgrupos de 1 a 3 positivos, y mayor o igual a 4 confirma la validez de las observaciones originales de cara al pronóstico y tratamiento (FISHER y cols., 1.983; LEE, 1.984). Los resultados, sin embargo, revelan ciertos inconvenientes al introducir a todas las enfermas con 4 nódulos positivos o más en un sólo subgrupo, puesto que se aprecia un 25% de incremento en el intervalo libre de enfermedad y un 18% en la supervivencia para el subgrupo de 4 a 6 ganglios positivos, respecto de aquellas con más ó igual a 6. Esta metodología puede dar información errónea tanto para el pronóstico como

para el tratamiento; particular interés mostró el índice de probabilidades de fracasos terapeúticos y tasas de mortalidad a los cinco años de seguimiento. Mientras que para el subgrupo de 1 a 3 nódulos positivos el índice de recurrencia era bajo y casi constante, para las pacientes con 4 nódulos positivos o más, el riesgo de recaída temprana era mayor. Transcurridos los cinco primeros años esta diferencia se diluía, siendo la evolución similar en los subgrupos mencionados. El mismo patrón se repetía para los grupos de 4 á 6 y más ó igual a 13. Cuando estos resultados se correlacionaron con otros factores pronósticos, se corroboró la devaluación predictiva con el transcurso del tiempo del status nodal, aunque conservando restos de su primitiva capacidad pronóstica. Pese a todo FISHER y cols., (1.984) enfatizan la importancia del status ganglionar como parámetro predictivo del curso de la enfermedad, y el valor pronóstico de la estratificación de las pacientes con más de 4 nódulos positivos en subgrupos de 4 a 6, 7 a 12 y más de 13, influyendo significativamente como mínimo durante diez años postmastectomía en el intervalo libre de enfermedad. Por otra parte, la división de los ganglios axilares en grupos bajo, medio y alto (nivel uno, dos y tres) valorando a qué nivel están afectados goza asímismo de valor discriminativo con respecto a la tasa de supervivencia (BERG y col., 1.966).

Una alternativa pronóstica de mayor fiabilidad que el número de nódulos positivos es brindada por

HARTVEIT y cols., (1.980) MAEHLE y cols., (1.984) al afirmar que la presencia de células malignas en los vasos linfáticos eferentes constituye un rasgo sombrío de cara a la evolución de la enfermedad, con alto índice de recurrencia temprana cuando se observa este detalle morfológico.

En resumen, es evidente la importancia de la implicación ganglionar como marcador de la conducta biológica tumoral, parámetro que va devaluándose con los años, constituyendo fundamentalmente un indicador de la agresividad neoplásica en interacción con el sistema inmune (DEVITT, 1.965; FISHER y cols., 1.977; BAUM y cols., 1.980).

Mención especial merecen los casos publicados de metástasis ganglionares en mamas clínica y radiológicamente normales, lo que pone de manifiesto la importancia de la cinética tumoral. El diagnóstico diferencial que se plantea más comunmente es con un melanoma a melanótico. Técnicas inmunohistoquímicas (MESA-TEJADA y cols., 1.978; SPIEGELMAN y cols., 1.980) y exámenes ultraestructurales son de gran utilidad en estas situaciones. En la mayoría de los casos de detecta un carcinoma en la mama homolateral tras la mastectomía, una vez que se ha descartado la posibilidad de un melanoma (FITTS y cols., 1.963; ASHIKARI y cols., 1.976). En estos casos, las tasas de supervivencia fueron similares a la de aquellos tumores detectables clínica y/o radiológicamente. El concepto de cancer **incipiente** y de cancer

tardío a la luz de estos hallazgos ha suscitado gran escepticismo debido a la heterogeneidad tumoral e incluso al carácter multiclonal, con poblaciones de diferente velocidad reproductiva, dentro de un mismo tumor (ADAMI y col ., 1.984).

I.2.1.2. Tamaño

El diámetro tumoral es otro factor pronóstico de enorme valor, confirmado en las series de numerosos investigadores en patología mamaria; valor predictivo referido a la diseminación loco-regional, a distancia y al índice de recurrencia y de supervivencia (ADAMI y col ., 1.984). Su evaluación rigurosa proporciona información adicional a la manifestada por el status nodal (FISHER y cols., 1.969; HAYBITTLE y cols., 1.982; CLARK y cols., 1.983), habiendo sido ampliamente demostrado en la literatura especializada, que la combinación de ambos parámetros de cara a establecer un pronóstico clínico, aumenta sensiblemente la fiabilidad en un período de diez años (LANGLANDS y cols., 1.979).

En una serie de 1.002 carcinomas mamarios PALMER y cols., (1.982) llegaron a la conclusión de que el tamaño tumoral tenía enorme valor pronóstico, estableciendo el punto "crítico" ó "frontera metastásica" en torno a 2 cm. de diámetro, tesis compartida por FISHER y cols., (1.984) mientras que para HARTVEIT y cols., (1.984) MAEHLE y cols., (1.984) éste se sitúa alrededor de 3 cms., constituyendo la más importante

variable pronóstica.

ROSEN y cols., (1.981) estudiando el diámetro tumoral crítico en dos series de pacientes en estadío I (T_1 N_0 M_0) y estadío II (T_1 N_1 M_0) en orden a establecer su valor predictivo con respecto a la recaída y supervivencia, observaron un valor en torno a 1.1-2.0 cms. como límite que determinaba distintos índices de recurrencia y mortalidad, según que se sobrepasara o no dicho valor. Cuando la lesión tumoral no excede de 0.8cms. (LAGIOS y cols., 1.982) la tasa de recurrencia es mínima, aumentando gradualmente a medida que lo hace el diámetro de la tumoración. FRACCHIA y cols., (1.980) estiman que el índice de recaida es muy pequeño con un tamaño tumoral de 0.1-0.9 cms., incrementándose aquel, paulatinamente, cuando el diámetro tumoral excede dicho valor. Por último, KEMENY y cols., (1.981) establecen el diámetro crítico tumoral en torno a 5.0 cms., haciendo especial hincapié en la necesidad de una cuidadosa técnica quirúrgica con la finalidad de que el remanente de células tumorales sea mínimo.

Así pues se puede confirmar con rotundidad la validez pronóstica del tamaño tumoral, cuyo punto crítico oscila desde 0.1-1.0 cm. hasta 5.0 cms., según los diferentes autores, comprobandose estadísticamente como a mayor diámetro tumoral, mayor indice de recurrencia y de mortalidad (ROSEN y cols., 1.981).

El grado histológico combinado con el tamaño tumoral y el status nodal, encarece el valor pronóstico

de cada uno de ellos por separado, teniendo una enorme significación de cara al período libre de enfermedad y a la supervivencia (BLAMEY y cols., 1.979; FRACCHIA y cols., 1.980; ROSEN y cols., 1.981; HAYBITTLE y cols., 1.982; FISHER y cols., 1.984).

Aunque, en lineas generales, el tamaño tumoral se correlaciona significativamente con la incidencia de metastasis ganglionares y con la tasa de supervivencia, se registran numerosas excepciones a esta regla haciendole perder valor discriminativo en casos individuales. El concepto de cáncer **mínimo** puede en muchos casos, resultar engañoso (SAIGO y cols., 1.980); no obstante en una amplia serie, KOSCIELNY y cols., (1.984) (llevada a cabo en el Instituto Gustave Roussy de Paris, entre 1.954 y 1.972) llegaron a la conclusión mediante análisis estadísticos que cada tumor necesita alcanzar un volumen "umbral" para que la primera metástasis se inicie, encontrándose relación significativa entre éste parámetro y el número de ganglios implicados.

El valor que en la actualidad se concede a ésta variable (tamaño tumoral) es suficientemente importante como para basar en él, la estratificación de pacientes que el protocolo Ludwig deriva hacia los distintos tratamientos.

I.2.1.3.- Localización del tumor.

La topografía tumoral goza también de valor

predictivo siendo la de peor pronóstico la localización axilar, seguida por el cuadrante superoexterno, cuadrante inferointerno, cuadrante superointerno y retroareolar (ALDERSON y cols., 1.971; HUTTER, 1.980).

I.2.1.4.- Receptores Hormonales

Otro parámetro de significativa relevancia pronóstica lo constituye la presencia de receptores hormonales en las células tumorales.

Ciñéndonos en un primer paso al receptor estrogénico en aras de una mayor sistematización, sería útil explicar cual es el papel de éste en cualquier célula efectora, tanto normal como maligna. El estradiol penetra en la célula efectora a través de la membrana citoplasmática; una vez en el citoplasma se une a una proteina receptora específica. Los complejos receptor-estradiol así constituidos sufren una transformación que les permite entrar en el núcleo donde, interaccionando con el material genético, determinan un incremento en la tasa de reproducción celular.

Es preciso señalar que el valor del receptor estrogénico ha sido considerado de forma casi unánime como variable independiente del tamaño tumoral (NICHOLSON y cols., 1.981; MASON y cols., 1.983; SAEZ y cols., 1.983; HOWELL y cols., 1.984), del status nodal (ERICH y cols., 1.978; FURMANSKI y cols., 1.980...) así como del estadío clínico (MHOLA y cols., 1.982; SAEZ y cols., 1.983; ADAMI y cols., 1.984). Estas observaciones

indican que el contenido de receptor estrogénico proporciona información biológica de la conducta del tumor diferente a la determinada por el estadío clínico. En lineas generales los tumores ricos en receptor estrogénico poseen una respuesta más favorable al tratamiento endocrino y quimioterápico con porcentajes de intervalo libre de enfermedad y supervivencia más elevados que los que carecen del mismo (KNIGHT y cols., 1.977; RICH y cols., 1.978; PASCUAL y cols., 1.985). Asímismo en estadíos clínicos avanzados los tumores ricos en receptor estrogénico gozan de mejor tasa de supervivencia que aquellos otros en estadíos tempranos pero receptor-estrogénico negativos (GODOLPHIN y cols., 1.981). En este sentido es de gran importancia, la labor llevada a cabo por JENSEN y col., (1.973) al standarizar la técnica de detección de los receptores hormonales en tejido fresco; técnicas inmunohistoquímicas para su detección en cortes tisulares no han registrado, hasta el momento, resultados tan fiables y reproducibles.

Este parámetro posee gran valor predictivo, encareciéndose su habilidad pronóstica cuando se asocia a otros indicadores tales como el status nodal, especialmente en pacientes de estadíos clínicos avanzados (PASCUAL y cols., 1.985). El status hormonal en combinación con el nodal permitió identificar un grupo receptor estrogénico negativo/receptor progesterónico negativo/nódulo negativo de peor pronóstico que otro receptor estrogénico positivo/receptor progesterónico positivo/nódulo po

sitivo , con indicación terapeútica postmastectomía en las series estudiadas por MASON y cols., (1.983)

Con variaciones individuales y excepciones destacables, los tumores bien diferenciados exhiben receptor estrogénico positivo (FISHER y cols., 1.981; COULSON y cols., 1.984; ALANKO y cols., 1.984; BUTLER y cols., 1.985). Esta positividad, sin embargo carece de homogeneidad dentro de cada tumor existiendo clones celulares positivos al receptor y clones negativos, no estando ambos tipos implicados en una escala lineal (HARTVEIT y cols., 1.983).

Las excepciones observadas en un porcentaje no desdeñable de casos determinan la conclusión de que ambos son marcadores independientes, siendo su determinación simultánea beneficiosa para el diseño de terapias concretas en pacientes individualizadas. En la serie de ALANKO y cols., (1.984) un 5-10% de tumores receptor estrogénico positivo mostraban alta malignidad histológica, y entre un 73-79% receptor estrogénico negativo no la presentaban; por otro lado THORENSEN y cols., (1.981) no encuentran relación entre ambos parámetros, destacando POULSEN y cols., (1.982) la heterogeneidad del patrón reproductivo tumoral.

Se ha comprobado de forma casi unánime, que las pacientes postmenopáusicas muestran una mayor incidencia de positividad al receptor estrogénico que las premenopausicas (SILFVERSWARD y cols., 1.980; SYRJANEN y cols., 1.982; JOHANSON y cols., 1.984;

QAZI y cols., 1.984; ALANKO y cols., 1.984; KOSMA y cols., 1.985). Una explicación plausible a esta observación, podría darla el hecho de que en las mujeres premenopáusicas la mayor concentración de hormonas esteroides circulantes, bloquearían los receptores hormonales determinando la negatividad de los mismos (MUMFORD y cols., 1.983).

La cuestión de por qué alrededor del 50% de los tumores receptor estrogénico positivo no responden a la terapia endocrina, pudiera deberse a deficiente funcionamiento de los receptores, siendo incapaces de mediar eficazmente en la respuesta terapeútica. Este fallo pudiera obedecer a alteraciones cromosómicas con translocaciones del gen ó genes responsables de la actividad de éstos; la detección de dichos genes contituiría un marcador de gran fiabilidad con relación a la respuesta terapeútica. La enzima peroxidasa tal vez juegue un papel importante en este proceso, toda vez que se ha demostrado su presencia en las células mamarias humanas y en las del ratón, constituyendo de forma, aún muy preliminar, un marcador fiable de la dependencia hormonal del crecimiento tumoral (COLLING y cols., 1.979). Otra hipótesis barajada es la del carácter multiclonal del carcinoma mamario, explicandose así porqué entre un 30 a un 45% de tumores receptor estrogénico positivo no responden a la terapia (BICHEL y cols., 1.982).

La relación existente entre receptor estrogénico y los valores de ADN han sido también objeto de

estudio, encontrándose una mayor positividad al receptor estrogénico en aquellos tumores cuyos valores de ADN estaban cerca de la normalidad (2C) y relacionándose la negatividad a elevado contenido de ADN (aneuploidia hiperdiploide) (AUER y cols., 1.980; OLSZEWSKI y cols., 1.981; KUTE y cols., 1.981; FOSSA y cols., 1.982; BICHEL y cols., 1.982; COULSON y cols., 1.984).

De la relación existente entre los diversos tipos histológicos y el receptor estrogénico existen numerosas comunicaciones, coincidentes casi unánimemente en la negatividad de los carcinomas medulares (LEE, 1.979; SILFVERSWARD y cols., 1.980; PARL y cols., 1.980; OLSZEWSKI y cols., 1.981; TERENIUS y cols., 1.974) no ocurriendo lo mismo con los restantes tipos histológicos. Así SILFVERSWARD y cols., (1.980) no detectaron positividad en el carcinoma lobular, por el contrario ROSEN y col., (1.975) EUSEBI y cols., (1.977) ANTONIADES y cols., (1.979) afirman que el carcinoma lobular presenta positividad al receptor estrogénico con mayor frecuencia que los carcinomas ductales, aunque posteriormente otros autores no han encontrado diferencias significativas entre ambos.

Por lo que respecta al carcinoma tubular en las series de ANTONIADES y cols., (1.979) y PARL y cols., (1.980) se registraron buenos niveles de receptor estrogénico; SILFVERSWARD y cols., (1.980) OLSZEWSKI y cols., (1.981) encontraron positividad en los carcinomas papilar y coloide siendo los ductales infiltrantes escasamente positivos o negativos en su mayoría, aumen-

tando su negatividad a medida que muestran menor componente tubular, afirmación ampliamente constatada en la bibliografía consultada.

El receptor de progesterona parece confirmarse como un buen predictor del curso de la enfermedad en estadíos iniciales, superando incluso al receptor estrogénico (PICHON y cols., 1.980; ADAMI y col ., 1.984) aunque combinado con éste aumenta su valor predictivo (ADAMI y col ., 1.984; BYRON y cols., 1.984). El receptor de progesterona es sintetizado en el tejido mamario como consecuencia de la actividad estrogénico; considerado como un producto final de dicha actividad, su presencia indica la integridad de la secuencia global en la que el complejo estradiol-receptor estrogénico penetra en el interior del núcleo celular, interaccionando con el material genérico, lo que comporta cambios cuantitativos y cualitativos en el patrón de transcripción genética. Como consecuencia aumentan las fracciones de RNA mensajero para varias proteinas específicas, una de las cuales es el receptor de progesterona, exponente por tanto de la actividad estrogénica a través de la unión del estradiol con su proteina específica (receptor estrogénico). Por lo que su presencia es un predictor más sensible de la hormonodependencia tumoral que el receptor estrogénico aislado. La tasa de respuesta a la terapia endocrina es del orden del 10 al 20% mayor en los tumores con niveles altos de receptor estrogénico y progesterónico, si lo comparamos con aquellos tumores ricos en receptor estrogénico,

pero pobres en receptor de progesterona, en los que los resultados terapeúticos disminuyen alrededor de un 30% (MAC GUIRE y cols., 1.983). Recientes estudios sobre estadíos clínicos II de cáncer mamario afirman, que el valor del receptor progesterónico goza de mayor calidad pronóstica que el receptor estrogénico para el período libre de enfermedad, durante los cino primeros años, encareciendose esta cualidad cuando se valora conjuntamente con el status nodal (CLARK y cols., 1.983).

Pese a todo lo anteriormente reseñado, el entuasiasmo inicial suscitado por los receptores hormonales ha sido reemplazado por cierto escepticismo (ANDERSEN y cols., 1.983). La mejor evolución clínica de las enfermas receptor-estrogénico positivo se ha atribuido a su mayor probabilidad de respuesta satisfactoria a la endocrino y quimioterapia adjuntas, aún después de aparecer metástasis a distancia. Persiste , aunque con reservas dependientes del patrón bio-oncológico, el valor de éstos como indicadores pronósticos del intervalo libre de enfermedad y supervivencia pre y post-recurrencia, independientemente del tratamiento coadyuvante (ADAMI y col ., 1.984). Sin embargo, transcurridos tres años de seguimiento se ha detectado una tendencia a la convergencia entre las curvas de supervivencia de las pacientes receptor-estrogénico positivo y negativo (HANHEL y cols., 1.979; FURMANSKI y cols., 1.980; GODOLPHIN y cols., 1.981; SAEZ y cols., 1.983; ADAMI y col ., 1.984). Esta convergencia, parece manifes-

tarse más tempranamente cuando el intervalo libre de enfermedad es tomado como punto de referencia (SAMAAN y cols., 1.981; CROWE y cols., 1.982; MASON y cols., 1.983).

Otro parámetro que comienza a tener difusión en la clínica del carcinoma mamario es el receptor de prolactina. Varias series consultadas coinciden en señalar la hiperprolactinemia como signo de mal pronóstico difiriendo sustancialmente los niveles detectados entre carcinomas localizados y diseminados, mostrando los primeros bajos niveles de prolactina y los segundos porcentajes elevados. La supervivencia es corta en los casos con hiperprolactinemia después de la mastectomía (RAE-VENTER y cols., 1.981; HOLFKAMP y cols., 1.984).

La diferenciación histológica relacionada con el receptor de prolactina es contradictoria, reseñandose en algunas publicaciones positividad al receptor en tumores anaplásicos (CODEGONE y cols., 1.981), mientras otras afirman lo contrario (RAE-VENTER y cols., 1.981) pudiendo radicar la diferencia en los distintos procedimientos metodológicos seguidos para la detección del receptor.

Relacionando el status menopaúsico con los niveles de prolactina (KWA y cols., 1.981), se comprobó como en las pacientes premenopaúsicas los niveles de prolactina se elevaban significativamente con la edad, hecho que no se apreció en los controles. Las

pacientes perimenopaúsicas mostraron una gran variabilidad en cuanto a la positividad del receptor mientras que en las postmenopaúsicas las tasas del receptor eran un 70% más elevadas que en los controles. Estos resultados avalarían la importancia de la prolactina en la patogenia del cáncer mamario. Otras series (ROSE y cols., 1.981), estratificando sus pacientes según su status menstrual no observaron correlación entre edad y niveles plasmáticos de prolactina en ninguno de los subgrupos de enfermas, pero sí se detectaron altas tasas séricas en aquellas pacientes con carcinomas precoces, tanto premastectomizadas como postmastectomizadas, con respecto a los controles ($P < 0.05$). En carcinomas avanzados sólo se detectaron elevados títulos de prolactina en pacientes postmenopaúsicas.

Cultivos de varios clones de células tumorales mamarias a largo plazo, han demostrado que éstas poseen receptor de prolactina en diversas proporciones, a diferencia de las células normotípicas mamarias. Dichos receptores poseen afinidad asímismo para otras hormonas lactogénicas tales como la hormona del crecimiento humana y la hormona lactogénica placentaria (SHIU, 1.979). Cultivos celulares durante largos períodos de tiempo, podrían ser de gran utilidad en orden a precisar el papel de la prolactina en la patogenia del cancer mamario.

I.2.1.5.- Obesidad.

La obesidad, merced a su interferencia en el metabolismo endocrino incrementando los niveles de estrógenos, es valorada negativamente al estimular la proliferación celular lo que repercute en peores tasas de recurrencia y supervivencia en el cancer mamario, BOYD y cols., (1.981) TARTTER y cols., (1.981) De WAARD y cols., (1.985) valoran la obesidad e hipercolesterinemia como signos de mal pronóstico, especialmente para el intérvalo libre de enfermedad, sea cual sea el estadío clínico de la paciente. Se ha comprobado que las pacientes obesas suelen presentar bajos niveles de receptor estrogénico o negatividad al mismo, observándose lo contrario en pacientes de peso normal: $P < 0.025$ (PAPATESTAS y cols., 1.980).

I.2.1.6.- Cinética y DNA.

Mediante la medición del porcentaje de ADN de los núcleos de una población celular determinada, podemos obtener información de la ploidia y de la actividad cinética de dichas células.

Las diferentes fases del ciclo celular se dividen en: G_0, G_1, S, G_2 y M. S es la fase de síntesis del ADN estando precedida y seguida, respectivamente por G_1 y G_2; durante la fase de mitosis (M) tiene lugar la división celular. En la fase G_2 las células muestran doble contenido de ADN que en la fase G_1,

exhibiendo en fase S valores intermedios. En tejidos con discreta actividad proliferativa, la mayoría celular se encuentra en fase de reposo (G_1) y pocos elementos celulares estan en fase S ó G_2.

El valor modal de ADN de una población celular viene definido por el contenido de éste en la fase G_1; el contenido de ADN de células linfocíticas, que en su mayor parte están en fase G_1-G_0, es utilizado cómo valor standard para definir el valor de DNA de una población celular normal. Las anomalías numéricas cromosómicas en las células malignas es lo más común; esas anomalías se corresponden con valores atípicos de ADN y el término aneuploide es utilizado para definir desviaciones, tanto en el número de cromosomas como en el contenido de DNA.

Para la medición de los valores de ADN existen principalmente tres métodos: 1º) **citometría** en células aisladas cuando éstas en sus portaobjetos correspondientes, son visualizadas y analizadas de una en una mediante exámen microscópico; 2º) **citofotometría de flujo**, cuando células aisladas en suspensión son expuestas a una fuente luminosa. En ambos métodos los núcleos estan teñidos con fluorocromo, naranja de acridina, verde metilo-pironina.... La citofotometría de flujo permite analizar un número de células mucho mayor que la citometría simple, pero los resultados de ambos métodos muestran buena correlación. 3º) **autoradiografía**, la síntesis de DNA puede demostrarse cuando

se ofrece al núcleo celular un eslabón de la cadena de los ácidos nucleicos, marcado radioactivamente, utilizandose habitualmente la ^{3}H-Timidina. Mediante autoradiografía se visualiza la incorporación del nucleósido radiactivo al núcleo y consecuentemente la síntesis de ADN en virtud de la presencia en una emulsión fotográfica de partículas argénticas sobre los núcleos.

Utilizando citometría simple AUER y cols., 1.980 clasificaron los carcinomas de mama en cuatro tipos, según el contenido de ADN nuclear: **Tipo I.** células con un valor diploide (2C) en su mayor parte, similar a la fase G_1 de células normales; **Tipo II.**, células con valores diploides (2C) y tetraploides (4C); **Tipo III.**, valores intermedios de ADN que corresden a células en fase de síntesis (S), indicativo por consiguiente de proliferación celular; **TIPO IV.**, ausencia de valores modales de ADN en las regiones diploide-tetraploide, característico de los tumores aneuploides.

De un 50 a un 75% de carcinomas mamarios son aneuploides (EWERS y cols., 1.984) característica relacionada con el tamaño tumoral. La mayor parte de carcinomas T4 son aneuploides, mientras los T1 lo son en escasa proporción (THORUD y cols., 1.986). Los carcinomas no palpables, clínicamente, muestran valores aneuploides en escasa proporción (FALLENIUS y cols., 1.983). MEYER y cols., (1.977) y SKLAREW y

cols.,(1.977) coinciden en este criterio.

Estudiando la relación entre los valores de ADN y otros parámetros predictivos se puede afirmar que, en líneas generales, se ha detectado una correlación significativa, o cuando menos sugestiva entre grado histológico y valores de ADN. Los tumores aneuploides, en su mayor parte. presentan alta o mediana malignidad citohistológica, mientras el grupo de los diploides/tetraploides tienden a presentar un bajo grado citohistológico (MEYER y cols., 1.979; PATEK y cols., 1.980; RABER y cols., 1.982; BEDROSIAN y cols., 1.981; OLSZEWSKI y cols., 1.981; MORAN y cols., 1.984; THORUD y cols., 1.986). Por otra parte se observa también cierta unanimidad en relacionar, significativamente, positividad a los receptores hormonales con valores diploides ó múltiplos de éste (AUER y cols., 1.980; RABER y cols., 1.982; BEDROSIAN y cols., 1.981; KUTE y cols., 1.981; OLSZEWSKI y cols., 1.981), que confirman la tesis de que los receptores hormonales parecen ser un buen marcador de diferenciación tumoral con excepciones, en muchos casos, debido a la heterogeneidad cinética tumoral.

Con el grado de implicación ganglionar existen grandes divergencias en cuanto a su correlación, afirmandose en algunos casos (FOSSA y cols., 1.984; HEDLEY y cols.. 1.984), que los tumores aneuploides presentan, de modo significativo, mayor infiltración linfoide mientras que otros autores le asignan escasa o nula

relación a ambos marcadores (GENTILI y cols., 1.981; RABER y cols., 1.982; BEDROSIAN y cols., 1.981; MORAN y cols., 1.984; SILVESTRINI y cols., 1.985). Se observan variaciones significativas en cinética tumoral cuando se estratifica a las pacientes según su status menstrual (SILVESTRINI y cols., 1.985) la actividad proliferativa tumoral parece ser más acentuada en pacientes premenopaúsicas, opinión compartida por GENTILI y cols., (1.981) que encontraron mayor tasa de actividad proliferativa (mediante la incorporación de timidina tritiada y métodos autoradiográficos) en enfermas pre y perimenopaúsicas; éste fenómeno parece estar relacionado con una mejor respuesta a la terapia adjunta (TUBIANA y cols., 1.975; LIVINGSTON y cols., 1.974; MURPHY y cols., 1.975; MEYER y cols., 1.976; THIRLWELL y cols., 1.976; BONNADONNA y cols., 1.977; SCHIFFER y cols., 1.979).

Como era lógico esperar existe una clara relación, entre el contenido de ADN de las células tumorales y su actividad proliferativa, con la tasa de recurrencia y supervivencia. AUER y cols., (1.980) establecieron de forma convincente que los histogramas de ADN tipo I. y II. se relacionaban con una supervivencia superior a los diez años, mientras los de tipo III. y IV. no alcanzaban los dos de sobrevida. EWER y cols., (1.984) encontraron que la recurrencia en las pacientes con tumores aneuploides fué dos veces mayor respecto a aquéllas, portadoras de tumores diploides/tetraploides; el tiempo de seguimiento fué corto (un

año y medio) limitándose estas diferencias a estadíos clinicos tempranos (T1). En la mayoría de los casos avazados (T3, T4) no se hallaron relaciones estadísticas significativas entre valores de ADN y tasas de recurrencia, aunque es posible obtener información pronóstica en estos casos si se tiene en cuenta el factor de proliferación celular (ADAMI y col., 1.984). Este valor pronóstico del histograma de ADN y del índice proliferativo es ampliamente admitido en la bibliografía consultada (STRAUSS y cols., 1.980; AUER y cols., 1.980; GENTILI y cols., 1.981; SILVESTRINI y cols., 1.985). Sin embargo, HEDLEY y cols., (1.984) no encontraron diferencias significativas en las curvas de supervivencia entre tumores diploides/tetraploides y aneuploides durante los dos primeros años de seguimiento. Esta similitud les lleva a considerar el grado de infiltración ganglionar como el parámetro pronóstico más fiable durante este periodo de tiempo, dependiendo la recurrecia del número de células malignas rosiduales (entre 0 y 10^9) según estimaciones recientes; pasados los dos primeros años, el primer grupo mostraba una "meseta" aparente con un 72% de intérvalo libre de enfermedad a los cuatro años, mientras el segundo grupo presentaba un riesgo constante de recaida (43% de intérvalo libre de enfermedad a los cuatro años) siendo tardía la recaida en el grupo diploide/tetraploide. La tasa de supervivencia fué significativamente diferente entre ambos grupos tumorales cuando se les relacionaba con el status menstrual (mayor en premenopaúsicas). En principio, parece que los tumores diploides ó múlti-

plos de ese valor, tienen un comportamiento menos agresivo, clínicamente, siendo más sensibles a la quimioterapia, posiblemente por gozar de menor capacidad mutante frente a los citostáticos. Este hecho se confirmó posteriormente en un grupo de pacientes que no recibieron quimioterapia, perdiéndose la "meseta" diploide. Por lo que a los tipos histológicos se refiere, OLSZEWSKI y cols., (1.980) MORAN y cols., (1.984) observaron que los carcinomas papilar y coloide tendían a presentar valores diploides de ADN y bajo porcentaje de células en fase S, lo que concuerda con el excelente comportamiento clínico de éstos dos tipos. Sin embargo, el carcinoma medular que goza también de buen pronóstico (aunque en menor grado) solía mostrar valores aneuploides y elevado porcentaje de células en fase S. En los ductales infiltrantes pobremente diferenciados, se observa el mismo patrón que en el carcinoma medular, y a la inversa en los bien diferenciados como ya comentamos previamente.

Las determinaciones de DNA y estimación de la cinética celular gozan de gran predicamento en oncología para mejor predecir la respuesta a la terapia adjunta, pero no están suficientemente automatizadas ni perfeccionadas, para ser utilizadas en clínica de forma rutinaria como marcadores eficaces de la evolución biológica tumoral, dando lugar a severas contradicciones entre numerosos autores respecto a la correlación de los valores de ADN y cinética celular, al compararlos con otras variables pronósticas (tamaño, status nodal receptores hormonales, grado histológico...).

Los períodos de observación son aún cortos debiendo compararse estas variables con otros factores pronósticos y siendo de gran importancia, con resultados probablemente muy valiosos, su comparación con patrones morfopatológicos. La mayor comprensión e interrelación de los factores biológicos que intervienen en el cáncer mamario, puede mejorar la capacidad pronóstica de los parámetros vigentes permitiendo identificar de forma precoz y eficaz a las pacientes de alto riesgo dentro de los diferentes estadíos clínicos.

1.2.1.7.- Morfología tumoral. Relación con el sistema inmune

Las características morfológicas del carcinoma mamario en secciones histológicas constituyen un conjunto de rasgos microscópicos, muy a tener en cuenta desde el punto de vista pronóstico.

1.- Contorno tumoral.- Los caracteres que muestra en la periferia, es decir si presenta buena circunscripción ó por el contrario muestra contorno irregular de aspecto estrellado, parece gozar de valor pronóstico. Así, ROSES y cols., (1.982) y BAUER y cols., (1.983) encontraron una significativa correlación entre bordes tumorales bien delimitados y sin digitaciones con una mejor tasa de intervalo libre de enfermedad, ocurriendo a la inversa en los casos en que la periferia invasiva del tumor, mostraba bordes irregulares con identaciones. Un matiz inédito a esta posible relación es aportado por Mc DIVITT y cols., (1.986) que en sus

conclusiones, tras un análisis estadístico de diversos parámetros pronósticos, no encuentran correlación entre este carácter morfológico con respecto a los valores de ADN y porcentaje celular en fase S. Lo que de alguna forma, viene a invalidar las afirmaciones precedentes, aunque cuando observamos y diagnosticamos carcinomas mamarios de forma habitual, casi siempre encontramos que aquéllos tumores con rasgos citológicos de anaplasia y escasas luces glanduloides, presentan un frente invasivo más irregular e impreciso que los de baja malignidad citohistológica.

2.- Necrosis tumoral.- Es un rasgo que casi indefectiblemente encontramos asociado a pobre diferenciación celular con elevada actividad proliferativo mitótica; observación que enlaza con la comunicación de BAUER y cols., (1.983) en la que relacionan significativamente, la aparición de amplias zonas de necrosis en la masa tumoral con peor pronóstico en cuanto al índice de recurrencia. También, parece existir una correlación notoria desde el punto de vista estadístico, entre necrosis tumoral y disminución de la tasa de supervivencia CARTER y cols., (1.978) FISHER y cols., (1.980)

Esta relación que los patólogos establecemos de forma intuitiva, viene a ser respaldada por la reciente comunicación de Mc DIVITT y cols., (1.986) en la que encuentran buena correlación estadística entre necrosis tumoral, pobre diferenciación citológica, valores aneuploides de ADN y valores intermedios (en

porcentajes) de células en fase S. Esta observación (exceptuando la necrosis tumoral) es similar a la aportada por OLSZEWSKI y cols. en el año 1.981. Por otra parte, son muy numerosas las publicaciones que relacionan significativamente el grado citológico de la tumoración con las tasas de recurrencia y supervivencia (BLACK y col., 1.957; FISHER y cols., 1.980; ROSES y cols., 1.982; SEARS y cols., 1.982)

Otra cuestión sometida a amplio debate y controversia, la constituye la relación sistema inmune/agresividad tumoral. Desde puntos de vista interdisciplinarios se han venido realizando grandes esfuerzos para encontrar parámetros inmunológicos de valor pronóstico en la clínica del carcinoma de mama. Desde la perspectiva morfológica, que es la que nos ocupa, multitud de factores vienen siendo utilizados como variables pronósticas de la enfermedad.

3.- Histiocitosis sinusal.- La histiocitosis sinusal como parámetro de respuesta inmune goza de un valor limitado y polémico en la bibliografía consultada, manteniendo algunos autores que goza de valor predictivo evidente (KOSMA y ccls., 1.985) y asociándose, frecuentemente, a positividad de los receptores hormonales aunque sin mostrar correlación significativa con el grado nuclear de malignidad. WERNICKE y col., (1.984) en su serie de 405 carcinomas mamarios no encontraron relación significativa entre el grado citohistológico de malignidad e histiocitosis sinusal, aunque esta sí mostraba valor predictivo al relacionarla de forma

independiente con el intervalo libre de enfermedad, comprobándose que era más prolongado en las pacientes cuyos ganglios linfáticos presentaban respuesta sinusal histiocitaria. Pudo identificarse un subgrupo de pronóstico sombrio: enfermas con carcinomas de alta malignidad histológica con ganglios implicados y ausencia de respuesta histiocitaria, cuyo índice de supervivencia a los cinco años fue del 1%; por el contrario, aquellas con carcinomas de alta malignidad histológica, nódulos positivos e histiocitosis sinusal evidente, mostraron un índice de supervivencia del 30%. Para estos autores esta variable goza, sobre todo, de valor pronóstico significativo en tumores anaplásicos con implicación ganglionar ($P < 0.001$).

En una amplia serie de 7.586 nódulos linfoides y a la búsqueda de parámetros morfológicos de respuesta inmune, YU (1.979) encontró unos índices de supervivencia significativamente mayores para aquellas pacientes cuyos ganglios axilares mostraban marcada histiocitosis sinusal, respecto de aquellas con moderada y leve respuesta histiocitaria; los índices de supervivencia para cinco años fueron de 83.2%, 45.7% y 22.9% respectivamente, y para diez años estos valores fueron del 90%, 38.4% y 12.5%. A la luz de estos hallazgos Yu (1979) aconseja reservar para terapia adjunta postmastectomía, sólo a las enfermas que presentaran débil respuesta histiocitaria al constituir una evidente expresión de baja inmunidad; postura que nos parece excesivamente aventurada al prescindir de la evaluación conjunta

de los diversos parámetros de reconocida fiabilidad pronóstica.

Contrariamente a lo expuesto, FISHER y cols., [1.983] afirman que la histiocitosis sinusal carece de valor pronóstico significativo, y que de ser exponente de respuesta inmune, parece biológicamente ineficaz.

4.- Reacción linfocitaria.- El avance de la inmunología hizo al morfopatólogo intentar correlacionar la respuesta del huésped a los tumores con expresiones microscópicas tisulares ó celulares; en ese intento aprendimos a informar siempre, en todo tipo de tumor maligno, la presencia ó ausencia de reacción linfocitaria, pretendiendo aportar al oncólogo mayor precisión en la conducta biológica de cada tumor. El cáncer de mama no escapó a este intento y durante años reseñamos la reacción linfocitaria inter-tumoral como un dato pronóstico favorable. Sin embargo en el curso de los últimos años, viene siendo considerada como un signo desfavorable en la evolución de la enfermedad (FISHER y cols., 1.981), siendo asociada, casi de forma unánime a la presencia de focos de necrosis, hemorrágia y zonas de metaplasia en la masa tumoral, junto a caractéres anaplásicos (NEALON y cols., 1.979; BAESSLER y cols., 1.981; ROSEN y cols., 1.981; FISHER y cols., 1.983; BAUER y cols., 1.983).

SHIMOKAWARA y cols., [1.982] tratando de identificar subpoblaciones linfocíticas en carcinoma de mama, mediante la utilización de técnicas inmunohisto-

químicas, encontraron que en lesiones tumorales benignas predominaban los linfocitos B siendo muy escasas las células T. A la inversa en lesiones malignas, se detectó un neto predominio de linfocitos T que tendían a disponerse rodeando los nidos tumorales, y en la proximidad de las paredes venulares en las que drenaba la neoplasia. Los linfocitos B tendían a formar focos distantes a los nidos neoplásicos, siendo en carcinoma escirros el infiltrado muy escaso y notorio en los carcinomas papilares y tubulares, lo que se interpretó como signo de buen pronóstico. La presencia de linfocitos T en el estroma intertumoral, demostraba una inversa relación significativa con el estadío clínico; era más notoria en pacientes sin implicación ganglionar.

La interacción linfocito/macrófago fué medida, en términos cuantitativos, en ganglios linfáticos por RICHTER y cols., [1.979] mediante cultivos de tejidos encontrandose una relación significativa entre ausencia de infiltración ganglionar e interacción linfocito/macrófago ($P < 0.025$), apoyando la actual hipótesis de que el sistema inmunitario inespecífico, cuyo principal responsable es el macrófago histiocitario, desempeña mayor protagonismo del que se le venía concediendo, mientras el sistema específico (representado por los linfocitos T-B) desempeñaría un papel subsidiario de aquél.

5.- Patrón de diseminación ganglionar y vascular.-Estudios cuantitativos y topográficos en

156 nódulos linfoides infiltrados, demostraron que la diseminación metastásica ganglionar no se realiza al azar. Las células malignas penetrando por los vasos linfáticos aferentes, se extienden por el córtex, continúan hacia los senos medulares para salir finalmente por los vasos linfáticos eferentes. La secuencia global de éste patrón de propagació se asocia a pronóstico sombrío (HARTVEIT y cols., 1.980, 1.981, 1983 y 1.984; MAEHLE y cols., 1.984), al constituir una expresión morfológica de rápida progresión tumoral y fracaso del sistema inmune, afectando especialmente al período libre de enfermedad.

La presencia de émbolos tumorales en los vasos linfáticos de la mama afectada, se asocia a un mayor riesgo de diseminación generalizada (NIME y cols., 1.9). Estudiando la incidencia de invasión vascular en ganglios metastásicos de 175 carcinomas mamarios WEYGAND y cols., [1.982] encontraron este fenómeno en un 35% del material investigado, relacionándose significativamente este hecho a mal pronóstico y recurrencia temprana. En las enfermas que mostraron este signo, asociado a dos ó más nódulos afectados, se detectó un indice de recaida de un 70% a los dos años postmastectomía, a diferencia de aquellas que carecían de éstos, cuya tasa de recurrencia para idéntico período de tiempo fué solamente del 15%. La invasión de vasos sanguineos en nódulos linfoides es evidentemente a la luz de estos datos, un hallazgo predictivo desfavorable encareciéndose su valor discriminatorio a mayor

número de ganglios afectados por el proceso neoplásico.

A fin de identificar pacientes de alto riesgo de recurrencia en estadío clínico I, con receptor estogénico negativo, y susceptibles de ser sometidas a quimioterapia adjunta postmastectomía, BAUER y cols., [1.983] revisaron diversos rasgos morfológicos en 54 carcinomas mamarios hallando que áreas de necrosis masivas ($P < 0.05$) en la masa tumoral primaria, anaplasia ($P < 0.01$) e hiperplasia ganglionar difusa ($P < 0.05$), constituían parámetros predictivos de recaida precoz. Con idéntico propósito de identificar enfermas de alto riesgo en estadío clínico I, y al constatar una recurrencia con una valor que oscilaba entre 20-40% en dicho estadío, durante un período de seguimiento de diez años, NEALON y cols., [1.979] encontraron como variables pronósticas de recaida temprana: presencia de émbolos vasculares en el tumor primario; invasión de tejidos blandos circundantes; anaplasia e infiltrado linfoide, ya citado previamente. Las pacientes de una serie de 203 carcinomas que mostraron uno ó varios de estos rasgos morfológicos (94), presentaron recaida de la enfermedad en un 50% mientras que en las 109 restantes, dicho índice quedó reducido a un 2% ($P < 0.001$). Los signos morfológicos descritos poseen valor acumulativo sobre el grado histológico tumoral, empobreciendo el pronóstico global del curso de la enfermedad.

Los datos citados previamente son considerados de escaso valor predictivo por ROSES y cols., [1.982]

tras análisis estadísticos multivariados, a excepción de la permeación de los vasos linfáticos, signo este último que, asociado a infiltración de vasos sanguineos, es valorado como factor ominoso por ROSEN y cols., [1.981] ROBERTS y cols., [1.981]. Cuando estos caracteres morfológicos se asocian, simultaneamente a metástasis ganglionares axilares el pronóstico se ensombrece aún más (KISTER y cols., 1.966; FISHER y cols., 1.976; HUTTER, 1.981).

La hiperplasia ganglionar difusa, con centros germinales de diámetro aumentado, es considerada como parámetro de pronóstico sombrío de forma casi unánime en la bibliografía al respecto (NEALON y cols., 1.979; WEIGAND y cols., 1.982; KOSMA y cols., 1.985) al valorarla como exponente de respuesta inmune inadecuada, constituyendo una característica útil para identificar pacientes de alto riesgo nódulo negativas (FISHER y cols., 1.984).

Por último la **elastosis tumoral** es valorada como signo de buen pronóstico, toda vez que se correlaciona significativamente con buen diferenciación histológica, niveles ricos de receptores hormonales y buena respuesta a la terapia endocrina (MASTERS y cols., 1.979; FISHER y cols., 1.981; GLAUBITZ y cols., 1.984), aunque parece ser un marcador inespecífico desde el punto de vista pronóstico, y de escaso valor respecto a los parámetros ya mencionados (RASMUSSEN y cols. 1.985).

I.2.1.8.- Parámetros inmunes y bioquímicos.- El

antígeno carcinoembrionario es un parámetro que tiene cierto predicamento en la clínica del cáncer de mama como variable predictiva del curso de la enfermedad. Su especificidad en las lesiones mamarias ha sido demostrada por NAP y cols., 1.984 mediante utilización de anticuerpos monoclonales y antisueros policlonales. En líneas generales su positividad se correlaciona con mal pronóstico en cuanto a los índices de recurrencia y supervivencia, independientemente del tipo histológico, tamaño tumoral, grado de implicación axilar, status hormonal... es decir con ninguno de los parámetros de reconocida fiabilidad pronóstica (SOUSHA y cols., 1.979; SCHWARTZ y cols., 1.985). No obstante, destaca su fuerte positividad en estadíos clínicos avanzados para KUHJDA y cols., [1.983] y BOCKER y cols., [1.985] encontrando éstos últimos autores escasa positividad en los carcinomas lobulares y tubulares,y ocurriendo a la inversa en los ductales infiltrantes; asímismo detectaron alta positividad en tumores anaplásicos, mientras los bien y moderadamente diferenciados, lo mostraron en un porcentaje más bajo. Incluso, se llegó a detectar un subgrupo de mal pronóstico contituido por pacientes portadoras de carcinomas metastásicos con bajos niveles séricos de antígeno carcinoembrionario, durante el período de seguimiento hasta el óbito; éstas enfermas tenían significativamente acortado, el tiempo medio de supervivencia postmastectomía y postrecurrencia.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) parece

ser pues, a la luz de lo brevemente expuesto, un marcador pronóstico fiable en estadíos avanzados, no siendo útil en fases precoces, aunque HALTER y cols., [1.984] utilizando técnicas similares de detección, concluyeron que bajos niveles de CEA ó ausencia de éste se relacionaban con menor supervivencia.

En orden a determinar los diversos grados de diferenciación celular y su correspondiente expresión antigénica de superficie, RASMUSSEN y cols., [1.984] utilizaron anticuerpos monoclonales obteniendo una reacción heterogénea tanto por el porcentaje de células positivas, como por la intensidad de la reacción dentro de cada célula; los ductales infiltrantes bien diferenciados manifestaron no obstante buena expresión antigénica superficial. La presencia de antígenos de superficies refleja un mejor patrón de diferenciación tisular, quedando pendiente de ulteriores investigaciones la magnitud de su valor pronóstico.

El valor predictivo del factor epidérmico de crecimiento (epidermal growth factor es un potente mitógeno tisular, mostrando su receptor específico la misma secuencia peptídica que un oncogen) ha sido investigado, observándose que los tumores pobremente diferenciados lo exhiben en mayor grado, siendo su pronóstico desfavorable y relacionándose inversamente con la positividad del receptor estrogénico, (MHATRE y cols., 1.984; FITZPATRICK y cols., 1.984; SAINSBURY y cols., 1.985.

FERRIERO y cols., [1.985] encontraron altos niveles β_2-tromboglobulina en pacientes de carcinoma mamario, siendo normales los restantes parámetros de coagulación, exceptuando el fibrinógeno que se mostraba elevado en pacientes metastásicas. Por otra parte, WEISS y cols., [1.981] afirman que los carcinomas pobremente diferenciados no expresan la β_2-microglobulina, mostrando los mejor diferenciados un patron heterogéneo, aunque parece ser un marcador de buena diferenciación tumoral (SAWTELL y cols., 1.984; SIDKY y cols., 1.984).

Un dato curioso constatado en la bibliografía consultada, es el valor predictivo concedido a los diferentes grupos sanguineos. HOLDSWORTH y cols., [1.985] por citar la publicación más reciente, en una serie de 1.001 pacientes con carcinomas invasivos notaron una tasa distinta de supervivencia y recurrencia según el grupo sanguineo de las enfermas; las portadoras de grupos AB y B mostraron un elevado riesgo de muerte temprana y recurrencia, presentando las del subgrupo AB un, relativamente, elevado índice de recurrencia local.

El papel pronóstico jugado por diversas enzimas está siendo investigado, ampliamente en la actualidad, siendo los resultados aún provisionales. BEZWODA y cols., [1.985] detectaron niveles altos de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa en tumores metastásicos, al compararlos con tumores localizados, siendo esta enzima junto a la hexoquinasa, mucho más elevada

en tumores malignos. El receptor estrogénico y la lactoferrina parecen predecir el desarrollo de metástasis, basándose su estudio en 25 carcinomas mamarios y 3 fibroadenomas; por otra parte POULSEN y cols., [1.981] afirman que la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa es un buen marcador de activa proliferación celular.

Altos valores de α -glicerofosfato-deshidrogenasa y bajos de 6-fosfogluconato-deshidrogenasa y fosfofructokinasa son asociados por DESPHANDE y cols., [1.981] a mejor pronóstico. El papel de los nucleótidos cíclicos, como predictores del curso clínico de la enfermedad, ha sido investigado por ELLIOT y cols., [1.981] estando significativamente relacionados con la actividad proliferativa, al ser mensajeros químicos de la división celular.

Como conclusión a esta breve exposición de marcadores inmunes y bioquímicos, podríamos terminar diciendo que, análisis exhaustivos de los perfiles antigénicos tumorales, así como la búsqueda en plasma de marcadores bioquímicos, pueden dar información útil acerca de la naturaleza íntima de la neoplasia, permitiendo así su temprana detección.

I.3. CLASIFICACIONES DEL CANCER DE MAMA

Desde el punto de vista morfopatológico, se han venido realizando, desde principios del siglo XX y las dos últimas décadas del siglo XIX, ingentes esfuerzos para la clasificación de los diversos tipos de carcinoma mamario (incluyendo también los tumores benignos) basándose en parámetros rigurosos y dotados de la mayor objetividad posible, con el fin de poder establecer un diagnóstico y pronóstico fiable del curso de la enfermedad.

Aunque sea de forma somera creemos conveniente reseñar los autores más relevantes que han aportado, desde esas fechas hasta nuestros días, criterios y clasificaciones acerca del carcinoma mamario: HANSEMAN (1.890),(1.892) y (1.902), fué el primero en establecer con criterios morfológicos objetivables, una clasificación histológica orientada hacia datos pronósticos basándose fundamentalmente en caracteres nucleares de las células tumorales. A partir de él, se han propuesto distintas clasificaciones basadas en los mismos criterios con matizaciones sobre la presencia de nucleolos, diámetro nuclear, contornos nucleares y citoplasmático, agrupamiento celular etc. (SALOMON, 1.913; GREENOUGH, 1.925; DELBET y col., 1.927; PATEY y col., 1.928; HAAGENSEN, 1.933; BRODERS, 1.940; GRICOUROFF, 1.948; BLOOM y col., 1.957; BLACK y col., 1.957; CUTLER y cols., 1.966; SCHIODT, 1.966; SCARFF y TORLONI, 1.968; HARVEIT, 1.971; FREEDMAN y cols., 1.979; FISHER y cols., 1.980).

Nos ceñiremos a la clasificación de tipos histológicos y gradientes de malignidad propuesta por la Organización Mundial de la Salud ya que, por su carácter internacional, nos parece la nomenclatura que mayor número de adhesiones puede concitar, aunque no exenta de controversias, pasando posteriormente a estudiar brevemente las diversas categorías anatomopatológicas de cara a su implicación pronóstica. La clasificación es como sigue:

I.3.1.- CLASIFICACIONES HISTOLOGICAS

Tumores epiteliales de la Mama

A. **Benignos**
   1. papiloma intraductal
   2. Adenoma de pezón
   3. Adenoma
      a. Tubular
      b. De la lactancia

B. **Malignos**
   1. No invasivos
      a. Carcinoma intraductal
      b. Carcinoma lobular in situ
   2. Invasivos
      a. Carcinoma ductal invasivo
      b. Carcinoma ductal invasivo con un componente intraductal predominante
      c. Carcinoma lobular invasivo
      d. Carcinoma mucinoso
      e. Carcinoma medular
      f. Carcinoma papilar
      g. Carcinoma tubular
      h. Carcinoma adenoide quístico
      i. carcinoma secretor juvenil
      j. Carcinoma apocrino
      k. Carcinoma con metaplasia
         I. Tipo escamoso
         II. de "spindle-cell"
         III. de tipo óseo y cartilaginoso
         IV. de tipo mixto
      l. Otros
   3. Enfermedad de Paget de pezón

Esta clasificación permite encuadrar los carcinomas mamarios en tres grupo histológicos:

I. Carcinoma intraductal, con o sin enfermedad de Paget, e intralobulillar no infiltrante.

II. Carcinoma infiltrante (más del 90% de todos los carcinomas mamarios) con tres grados citohistológicos de malignidad.

III. Formas carcinomatosas especiales, desde el punto de vista histológico y pronóstico:

1. Carcinoma mucinoso puro
2. Carcinoma tubular
3. Carcinoma papilar invasor
4. Carcinoma medular
5. Carcinoma adenoide quístico
6. Carcinoma espinocelular
7. Enfermedad de Paget de la mama.

Esta gradación en grupos no refleja el verdadero gradiente de malignidad de cada uno de ellos por lo que consideramos más acertada la gradación propuesta por ACKERMANN y ROSAY, (1.983) basada en una clasificación de cuatro grupos en orden a su malignidad:

Tipo I. Incluye las formas no invasivas: intraductales, intralobulillares (con ó sin enfermedad de Paget).

Tipo II. Incluye, en orden decreciente de

curabilidad: carcinoma mucinoso, carcinoma tubular, carcinoma papilar invasivo y carcinoma medular; las cuatro formas no tienen patrones microscópicos relacionados, pero presentan margenes bien delimitados y buen pronóstico después del tratamiento quirúrgico, siendo raras las metástasis axilares o limitadas al grupo nodal inferior.

Tipo III. Incluye: carcinoma ductal invasivo, intraductal invasivo, lobular invasivo.

Tipo IV. Incluye los carcinomas indiferenciados sin disposición ductal o lobular.

La Organización Mundial de la Salud propone una gradación de malignidad histológica para los tumores encuadrados en el grupo B de la clasificación histológica; gradación basada en la formación de túbulos, hipercromatismo nuclear y mitosis, amén de irregularidades en el tamaño, forma y apetencia cromática de los núcleos; a cada uno de estos criterios de malignidad se le asigna una puntuación de 1 a 3 según el porcentaje de luces glandulares existentes, el número de figuras mitóticas e intensidad de apetencia cromática nuclear y, por último, la tasa de anisocariosis. De esta forma cuanto mayor es el guarismo resultante de la suma de los tres valores conseguidos en los tres parámetros, mayor es el grado de malignidad histológica, cuyos límites oscilarían de 0 a 9 desglosados en tres grupos diagnósticos: baja malignidad histológica, media y alta respectivamente.

Como hasta ahora todos los valores pronósticos que hemos analizado venían referidos fundamentalmente al carcinoma ductal invasivo (puesto que es el más frecuente y al que vamos a ceñir nuestra labor) analizaremos aquí brevemente, las formas carcinomatosas especiales, desde el punto de vista de su implicación pronóstica.

El **carcinoma ductal infiltrante** constituye el tipo más común y de peor pronóstico de todos los carcinomas mamarios, con alta incidencia de implicación ganglionar e invasión de tejidos blandos adyacentes. Al exámen macroscópico se presenta como un nódulo mal delimitado de consistencia variable según la abundancia de estroma conectivo, siendo una característica peculiar de este tipo tumoral la presencia de las llamadas "hileras gredosas" en la superficie de corte que, microscópicamente se corresponden con bandas de tejido elástico alrededor de los grandes conductos y paredes venulares (JACKSON y cols., 1.957). Este rasgo conocido como **elastosis** se encuentra frecuentemente en los carcinomas ductales infiltrantes, siendo su valor pronóstico controvertido y bastante inespecífico a la luz de las últimas publicaciones: ROBERTSON y cols., [1.981]

Esta variedad, sobradamente conocida morfológicamente, es a la que dedicamos nuestro estudio resaltando como veremos otros parámetros morfológicos, que los utilizados habitualmente, para su tipificación y clasificación. Sí vamos a reseñar, un poco más detenidamente, una subvariedad de este tipo tumoral que constituye

su límite extremo de malignidad.

El tipo **escirro**, aunque no es más que una variedad del carcinoma ductal infiltrante, debido al patrón desmoplásico que presenta y a su pronóstico ominoso, merece que se hagan algunas consideraciones al respecto. ANAZAWA y col., [1.981] señalan, en un estudio clínico patológico de 679 carcinomas escirros, el bajo índice de supervivencia para diez años de esta variedad histológica: 60.5% en comparación con el 86.8% para la variedad papilar y tubular y 70% de los medulares; si éstos últimos muestran zonas de patrón escirro, el pronóstico se devalua a medida que aumenta dicho componente. Los carcinomas papilares y tubulares con áreas escirros, equivalentes a más de un tercio de la masa tumoral global, gozan de una peor supervivencia que el puro escirro, sugiriendo éstos autores que debieran definirse como tales.

SCHURCH y cols., [1.982] realizaron determinaciones cuantitativas y cualitativas de la reacción miofibroblástica en 34 carcinomas mamarios. Este análisis se efectuó utilizando microscopia óptica, electrónica, inmunofluorescencia indirecta y técnicas de inmunoperoxidasa ; los resultados se compararon con rasgos clínicos tales como retracción del pezón, fijación a los tejidos adyacentes, consistencia y aspecto de la tumoración. La reacción miofibroblástica, intensa en el carcinoma escirro, está ausente en carcinomas no infiltrantes, medulares, y coloides. Esta reacción se concentra de forma llamativa en la periferia del frente invasivo

tumoral, como una especial respuesta a la infiltración estromal de las células malignas. Los miofibroblastos poseen propiedades contráctiles y de síntesis colágena, contribuyendo al fenómeno de retracción observado en los carcinomas ductales infiltrantes. Estas fuerzas contráctiles convergen hacia la fascia septum y ligamentos de Cooper conectándolos con la fascia mamaria que, a su vez, convergen hacia la piel y fascia pectoralis con el resultado de una retracción cutánea, del pezón ó de ambos. No se sabe a ciencia cierta porqué ocurre este fenómeno, pero pudiera obedecer a un intento de frenar el crecimiento neoplásico, retardando la invasión vascular.

El **carcinoma lobular invasivo** se origina en los lobulillos mamarios y conductos terminales con una incidencia del 6 al 14% de todos los carcinomas mamarios (FOOTE y cols., 1.941). Al patrón in situ, ya nos hemos referido en un capítulo anterior por lo que aquí solamente reseñaremos que, con cierta frecuencia, presenta un patrón tubular asociado (FISHER y cols., 1.977) ó focos de carcinoma intraductal (NEWMAN, 1.977). Una plausible explicación a éstos fenómenos asociados pudiera radicar en el origén del carcinoma lobular, a expensas de la unión terminal ducto-lobulillar (WELLING y cols., 1.980); a este respecto es preciso mencionar la existencia de una lesión muy común llamada "lobulo atípico" **(ALA)** de especial importancia, porque existen indicios fehacientes de que muchas alteraciones morfológicas evolucionan a partir de ella, hasta el carcinoma

in situ. Estos autores postulan que enfermedades benignas tales como la mastopatía fibroquística, y otras proliferaciones epiteliales atipicas, tienen su origen en dicha unión terminal ducto-lobulillar. Sobre la base de estudios inmunohistoquímicos y ultraestructurales se ha postulado que el carcinoma tubular pueda ser una variante, muy diferenciada, del carcinoma lobular invasor (EUSEBI y col., 1.979). Pequeñas cantidades de mucina intracitoplasmática han sido detectadas en carcinomas lobulares invasivos, lo que hace pensar a STEINBRECHER y col., 1.976 que el carcinoma de células en anillo de sello constituye una variante muy indiferenciada del carcinoma lobular invasivo.

En cuanto a su pronóstico clínico es similar al del ductal invasivo común, aunque levemente mejor (FISHER, 1.978). Parece ser que se origina de células situadas por debajo del epitelio secretor, discutiéndose su origen mioepitelial ó a partir de células de reserva indiferenciadas (TOBON y cols., 1.972); el hecho de que con frecuencia contenga mucina, no se coloree para la actina y sea frecuentemente receptor hormonal positivo, sugiere un origen epitelial (EUSEBI y cols., 1.977).

El **carcinoma mucinoso ó coloide** constituye una variedad bien delimitada macro y microscópicamente, gozando de excelente pronóstico (ROSEN y col ., 1.980). El carcinoma mucinoso puro debe ser rigurosamente diferenciado del carcinoma con células en anillo de sello cuyo pronóstico es extremadamente sombrio (SAPHIRO

1.941).

Estudios ultraestructurales (JAO y cols., 1.980) destacan: 1º. ausencia de diferenciación mioepitelial y lámina basal; 2º. notable desarrollo de sistemas filamentosos intracitoplasmáticos y escasos lisosomas; 3º. junción intercelular aparente y frecuentemente bien desarrollada; 4º. escasa vascularización estromal. El pronóstico favorable del carcinoma mucinoso a la luz de los rasgos ultraestructurales (especialmente la ausencia de membrana basal y células mioepiteliales) guarda cierta contradicción con su comportamiento clínico favorable, aunque los abundantes tonofilamentos citoplasmáticos, su peculiar disposición y la ausencia de lisosomas colagenasa podrían reflejar su baja agresividad. Otro factor de buen pronóstico lo constituye la buena junción intercelular, indice de buena cohesión celular. La escasa vascularización pudiera deberse a factores desconocidos actualmente que inhiban la angiogénesis.

Otros estudios mediante microscopia electrónica refieren que un número substancial de carcinomas mucinosos contienen células argirófilas, así como granulos neuroendocrinos (FISHER y cols., 1.979; CAPELLA y cols., 1.980) detectándose positividad al receptor estrogénico en estos carcinomas (CUBILLA y cols., 1.977; TAXY y cols., 1.981; CLAYTON y cols., 1.982; LAZAREVIE y col ., 1.983) rasgo que indica un origen epitelial de estos tumores; por lo que la presencia

de reacción argentafín positiva pudiera deberse a un artefacto de tinción. Sin embargo, se ha podido demostrar electrónicamente, la presencia de gránulos neurosecretores electrodensos en dichas células argirófilas, por lo que es plausible que la reacción histoquímica sea verdadera. Se desconoce la función de estos gránulos neuroendocrinos, informando algunas casuísticas de producción de ACTH por estos tumores mediante métodos histoquímicos y bioquímicos (COHLE y cols., 1.979; JUNTTI-BERGGREN y cols., 1.983), tesis rechazada por CLAYTON y cols., 1.982 quienes encontraron en dichos gránulos lactoalbúmina por métodos inmunohistoquímicos e inmunoelectrohistoquímicos.

No existe, por tanto, evidencia hasta el momento de que los carcinomas mucinosos con células argirófilas se originen en el sistema APUD, y de si su presencia, goza de algún valor pronóstico (RASMUSSEN y cols., 1.985).

El **carcinoma medular** es una variante asociada a buen pronóstico (RICHARDSON, 1.956; BLOOM y cols., 1.970; ROSEN y cols., 1.981) a pesar de ser receptor hormonal negativo. Su aspecto histológico suscita, en principio, cierta alarma debido al patrón nuclear de pleomorfismo y anisocariosis, con abundantes figuras de división mitótica, pero macroscópicamente se muestra bien delimitado, dotado de una fina cápsula, pudiendo en algunos casos confundirse clínicamente con una fibroadenoma. Un estudio del infiltrado linfocitico del carcinoma medular (BAESSLER y cols., 1.981) resalta

que el patrón linfocítico que muestra este grupo histológico es, significativamente, distinto al que muestran las otras variedades, presentando una distribución homogénea y encontrándose una relación significativa entre el grado de malignidad de los cordones sincitiales y la circunscripción linfocítica; se distinguieron tres variedades: la primera, carcinoma medular con estroma linfoide de distribución uniforme y fina cápsula conectiva, otra de carcinoma medular atípico con irregular distribución del infiltrado linfocitario y cápsula incompleta y, finalmente, focos bien delimitados de carcinoma medular dentro de un ductal invasivo, mostrando el estroma linfoide diversos patrones de densidad según las zonas. El pronóstico es bueno para las tres variedades según los autores mencionados.

Como expresión de buena diferenciación funcional que explique su relativo buen comportamiento biológico RAINE y cols.,[1.981] mediante estudios inmunohistoquímicos, encontraron rasgos citoquímicos de mejor diferenciación secretora en los carcinomas medulares, característica que podrían avalar su moderada agresividad biológica, intermedia entre las variantes papilar y mucinosa por una parte y los ductales invasivos inespecíficos por otra (FISHER y cols., 1.980 ; GALLAGHER, 1.984).

El **carcinoma papilar invasivo** constituye un escaso porcentaje de los carcinomas mamarios, aunque patrones de crecimiento papilar sean un componente común de muchos carcinomas invasivos. En la serie

de 1.603 carcinomas mamarios de FISHER y cols., [1.980] sólo, 35 carcinomas papilares puros se detectaron entre las muestras biópsicas; análisis estadísticos multivariados demostraron que el carcinoma papilar, a diferencia de los otros tipos histológicos, está en la mayoría de los casos muy bien circunscripto, mostrando eosinofilia citoplasmática, microcalcificaciones, grado leve o moderado de malignidad histológica e infrecuente implicación ganglionar; apreciandose en los ganglios linfáticos marcada histiocitos sinusal, aparente signo de buen pronóstico ya mencionado. AZOPARDI, (1.979) resaltó la importancia de las barras trabeculares en el diagnóstico de este tipo de carcinoma y MURAD y cols., (1.977) señalaron la existencia de varios patrones morfológicos. Las curvas de supervivencia para enfermas con carcinoma papilar invasivo son significativamente mejores, que para el grupo heterogéneo de los ductal infiltrantes y similares a las de los carcinomas mucinoso y tubular. Aunque muchos autores señalan la metaplasia apocrina como un rasgo importante para el diagnóstico diferencial entre papiloma intraductal y carcinoma papilar, este fenómeno no se encontró en la serie de FISHER y cols., (1.980) Con respecto a la etnia y a la edad de incidencia, afecta preferentemente a mujeres negras y menopáusicas, mientras que, desde el punto de vista endocrino, suele ser receptor hormonal positivo.

El **carcinoma tubular** es uno de los tipos histológicos de mejor pronóstico por lo que respecta a las tasas de recurrencia, supervivencia así como

a la incidencia de metástasis ganglionares que, cuando se presentan, suelen afectar al grupo axilar inferior (TAYLOR y col., 1.970; COOPER y cols., 1.978; ROSEN y cols., 1.981; WOLFF y cols., 1.981; McDIVITT y cols., 1.982; PARL y cols., 1.983; CARSTENS y cols., 1.985). En las series de los autores citados el carcinoma tubular puro goza de excelente pronóstico postmastectomía, cuando se le compara con formas mixtas, (en las que junto a los elementos tubulares coexisten elementos indiferenciados) estableciendo CARSTENS y col., (1.985) como punto crítico para el diagnóstico de carcinoma tubular mixto, un índice de luces glandulares que oscile entre 50-75%, empobreciéndose el pronóstico a medida que decrece el componente tubular. El tamaño suele ser pequeño, aumentando a medida que disminuyen las luces glandulares y siendo la implicación ganglionar más frecuente en las formas mixtas, cuyo pronóstico no es significativamente distinto del ductal invasivo común.

Presenta una mayor incidencia de bilateralidad (COOPER y cols., 1.978; LAGIOS y cols., 1.980 ; FISHER y cols., 1.984) así como de multicentricidad y antecedentes familiares; como datos de buen pronóstico cabe reseñar que es frecuentemente receptor hormonal positivo y antígeno carcinoembrionario negativo (PARL y cols., 1.980-1.982; LESER y cols., 1.981; BÖCKER y cols., 1.985).

En cuanto a la conducta terapeútica en casos

de tubulares puros, los autores consultados, recomiendan mastectomía simple, aconsejando mastectomía radical modificada ó radical cuando se trata de formas mixtas.

El **carcinoma adenoide quístico** constituye una variedad de adenocarcinoma que se detecta con extrema rareza en la mama. Histológicamente se asemeja al carcinoma del mismo nombre originado en las glándulas salivares, manteniendose dicha similitud desde el punto de vista ultraestructural (KOSS y cols., 1.970). Las metástasis ganglionares rara vez acontecen, dando metástasis a distancia excepcionalmente (NAYER, 1.957), autor que comunicó un caso de metástasis pulmonar trece años postmastectomía. Sin embargo se han registrado casos de recidivas locales tras tumorectomía (CAVANZO y col., 1.969), hecho que no suele acontecer tras mastectomía simple. Como en el de otras localizaciones, la infiltración perineural es prominente.

En la casuística de STEWART, (1.950) uno de los casos, muestra claramente áreas de carcinoma ductal alternando con las de adenoide quístico, hecho que le confirma al autor el origen ductal de esta rara variedad de carcinoma mamario, independientemente de su paragón morfológico con los del mismo nombre de glándulas salivales ó anexiales.

El **carcinoma secretor juvenil** constituye una entidad morfológica asimilable al carcinoma ductal invasivo, muy diferenciado, del adulto con imagen de adenocarcinoma, pero con un comportamiento biológico

diferente, puesto que no metastatiza después del tratamiento quirúrgico, insistiendo los autores en la progresiva bondad pronóstica a medida que es menor la edad de la paciente (GALLAGHER, 1.984).

Al comentar el factor edad en la incidencia de cáncer mamario señalamos la escasez de aportaciones bibliográficas de la enfermedad en la infancia, cifras que aumentan en la edad puberal, aunque siempre muy por debajo de la edad adulta. En la infancia, la morfología del carcinoma mamario es la de un adenocarcinoma, destacando la presencia de material PAS positivo en las luces ductales; en la edad juvenil, además de la presencia de este material (en el tipo muy diferenciado) aparece otra imagen con células de citoplasma "claro" que lo asemejan al carcinoma renal.

Curiosamente esta "variedad" de carcinoma mamario se ha comunicado siempre en niñas y mujeres púberes y, aunque en menor proporción, también en mujeres adultas; nunca en varones ni aún en aquéllos en que la ginecomastia aparece muy precozmente, ó en los que se detectó un síndrome de Klinefelter en el nacimiento.

El **carcinoma apocrino** constituye una entidad histológica cuya incidencia es muy controvertida según la bibliografía consultada. BONSER y cols., (1.961) comunicaron una incidencia del 14.5%, mientras que AZZOPARDI en el año 1.979 indicó que la morbilidad del carcinoma apocrino puro oscilaba alrededor del 0.3 al 0.4%, incidencia que se acercaba al 1% si se

consideraban aquéllos carcinomas que exhibían parcialmente una diferenciación apocrina. En la casuística de FISHER y col. (1.975) esta cifra se aproximaba al 2.2%, sugiriendo diversos autores que estas cifras podrían ser aún mayores, si se incluían tumores con pequeñas áreas de aspecto apocrino. HAAGENSEN y cols., (1.981) afirman que aproximadamente el 57% de carcinomas mamarios desarrollados sobre una mastopatía fibroquística, presentan rasgos apocrinos.

Estas notables discrepancias, parecen indicar un gran desacuerdo en los criterios morfológicos diagnósticos del carcinoma apocrino al microscopio óptico.

Estudios ultraestructurales han aportado igualmente datos conflictivos; MOSLER y col. (1.980) en su pequeña serie de carcinomas apocrinos, hallaron que los elementos celulares se caracterizaban por un amplio retículo endoplasmático rugoso y numerosos gránulos osmiófilos en la membrana citoplasmática, que se disponían en el borde apical de la célula. Hallazgos similares han sido denunciados por AHMED, (1.978) que, además, encontró numerosas mitocondrias en el citoplasma de las células apocrinas, enfatizando la gran similitud ultraestructural entre las células hidrosadenoides mamarias y las glándulas apocrinas cutáneas, tesis rechazada por SILVERBERG, (1.980) que no encontró gránulos secretorios en la membrana plasmática aunque sí detectó numerosos elementos mitocondriales concluyendo que, aunque guardan cierta semejanza con el epitelio apocrino, también tienen similitud con

células oncocitoides.

Usando técnicas de inmunoperoxidasa MAZOUJIAN y cols., (1.982) localizaron una glicoproteina específica en el epitelio apocrino del tejido mamario; este marcador denominado GCDF.P-15 se encuentra en el epitelio apocrino normal, así como en los fluidos de la mastopatía fibroquística. Utilizando esta técnica doce de dieciseis carcinomas, diagnosticados histológicamente como apocrinos, fueron positivos al marcador, comprobándose posteriormente, que también está presente en un elevado número de carcinomas con zonas de diferenciación apocrina.

EUSEBI y cols., (1.984) a la búsqueda de GCDF.P-15 por métodos inmunohistoquímicos en una serie de carcinomas lobulares, encontraron positividad a la misma en dos casos de carcinoma lobulillar in situ con rasgos morfológicos sugestivos de diferenciación apocrina, siendo los primeros en publicar semejantes hallazgos ya que se consideraba que la diferenciación apocrina constituia patrimonio exclusivo del epitelio ductal. En tres casos de carcinoma lobular invasivo, sin caracteres morfológicos apocrinos, se detectó la GCDF.P-15 en proporciones análogas a las detectadas por HOOD y col. (1.963) en el llamado carcinoma histiocitioide de mama, que es considerado como una variedad del carcinoma lobular invasivo.

Estudios de microscopia electrónica realizados por EUSEBI y cols., (1.984) en un caso de carcinoma histiocitioide, aportaron una paradoja de difícil

explicación; ausencia masiva de caracteres apocrinos (sólo en un 50% de células se detectó diferenciación apocrina), mientras inmunohistoquimicamente se comprobó una amplia positividad a dicha proteina.

La GCDF.P-15 es considerada por HAAGENSEN y cols., (1.981) muy sugestiva de estar asociada a la histogénesis del carcinoma mamario, siendo contemplada como un marcador de gran importancia potencial, terapeútica y pronóstica.

A la luz de lo previamente expuesto parece evidente que el carcinoma apocrino plantea problemas diagnósticos desde puntos de vista histológicos, ultraestructurales e inmunohistoquímicos. Así pues, sería necesario realizar en series amplias determinaciones de GCDF.P-15 para comprobar si puede considerarse como factor diagnóstico/pronóstico de esta variedad de carcinoma.

El **carcinoma con metaplasia**, constituye una variedad extremadamente rara de carcinoma mamario de la que la O.M.S. distingue cuatro subgrupos. McDIVITT y col., (1.967) destacan como en carcinomas mixtos, lobulares y ductales, los fenómenos metaplásicos afectan, predominantemente, a las áreas ductales apareciendo vacuolización de los elementos celulares que toman la apariencia de "spindle cells", semejando fibroblastos. Este patrón se expande hacia las zonas ocupadas normalmente por el estroma tumoral, estando los nidos

de esta neoformación seudofibroblástica, rodeados por verdadero tejido conectivo; posteriormente las células de estos islotes aumentan de volumen, semejándose cada vez más a autenticos fibroblastos, y observándose, así mismo, la aparición de células gigantes. La impresión de encontrarnos ante un tumor mixto o carcinosarcoma es muy sugestiva.

Otra variante, mencionada con frecuencia pero que constituye un hallazgo excepcional en patología mamaria, está representada por el carcinoma metaplásico cartilaginoso de frecuente observación en mamas de perras. Existen amplias controversias sobre la naturaleza de estos cambios condroides, analogamente a las disputas existentes sobre el origen de éste fenómeno en los tumores mixtos de glándulas cutáneas y salivares; la polémica se centra en la génesis de este tejido condroide opinando algunos autores que se trata de una autentica metaplasia cartilaginosa, mientras otros afirman que estas variaciones obedecen a una inhibición progresiva de material mucoide entre las células mioepiteliales, acumulación que modifica el aspecto de éstas, gozando esta última teoría de mayor predicamento.

Probablemente el tipo más común de carcinoma metaplásico está representado por el carcinoma ductal infiltrante con zonas de metaplasia escamosa, hecho que excepcionalmente se ha reseñado también en adenomas mamarios. Es frecuente que, en este tipo de carcinomas, las transformaciones metaplásicas continúen evolucionando en la dirección de un patrón sarcomatoide y gigantoce-

lular, siendo con el transcurso del tiempo enormemente difícil encontrar auténticas células escamosas o elementos glanduloides, requiriendo esta búsqueda el procesamiento seriado de múltiples zonas. Su diagnóstico diferencial con un histiocitoma maligno es obligado, debido a su enorme similitud morfológica.

Aunque la casuística de este tipo de carcinoma mamario es muy breve en la literatura especializada, como para predecir su comportamiento clínico, estos tumores metastatizan con gran facilidad, siendo su pronóstico sombrio, su mortalidad elevada, observándose, preferentemente, en mujeres jovenes (McDIVITT y col., 1.967). Algunos de los carcinomas con metaplasia epidermoide comunicados en la literatura se han rechazado posteriormente por tratarse de genuinos carcinomas epidermoides generados a expensas del epitelio tegumentario de la glándula, aunque ACKERMAN y col., (1.983) sostienen la existencia de un autentico carcinoma escamoso en la glándula mamaria, consecutivo a metaplasia escamosa generalizada en un adenocarcinoma mamario ductal.

La clasificación de tumores de mama de la O.M.S., incluye un epigrafe "1" en el grupo de los carcinomas invasivos, dejando libertad para englobar en él aquellos cuadros morfológicos, (que todos los patólogos tenemos en nuestros archivos) de difícil catalogación entre una de las entidades bien tipificadas. Generalmente son formas mixtas, extremadamente anaplási-

cas, ó cuadros que se desvian en algún sentido de los patrones morfológicos tipificados.

Vamos a incluir dos entidades en este epígrafe; la primera no por su cuadro microscópico diferenciado, sino por sus caracteres clínicos (que condicionan un tratamiento específico en los protocolos internacionales) y que únicamente muestra como carácter morfológico especial, la aparición de frecuentes émbolos tumorales en los linfáticos del dermis mamario. Nos referimos al llamado "carcinoma inflamatorio".

La otra entidad que referiremos es el "carcinoide mamario", a nuestro juicio, más frecuente de lo que se recoge en los archivos de los laboratorios de Anatomia Patológica, encuadrándose, frecuentemente, como "carcinoma de células pequeñas".

El **carcinoma inflamatorio** constituye una entidad de carácter clínico, que define un tipo de cáncer mamario en el cual toda la glándula se muestra enrojecida y tumefacta, remedando el cuadro de una mastitis aguda; histológicamente la imagen corresponde, generalmente, a la de un carcinoma indiferenciado con múltiples émbolos metastásicos en los vasos linfáticos del dermis. No es infrecuente observar la presencia de trombos linfáticos tumorales diseminados en ausencia de rasgos clínicos inflamatorios (SALTZSTEIN, 1.974). Desde un punto de vista pronóstico, esta entidad anatomoclínica muestra sombrías perspectivas, concurran ó nó, los signos clínicos mencionados (ELLIS y col.,

1.974; SALTZSTEIN, 1.974). Es una tumoración no operable, siendo aconsejable la realización de una biopsia de piel sincrónica para confirmar la presencia de placas tumorales en los vasos linfáticos del dermis, corroborando su inoperabilidad.

El término no es muy afortunado y debiera suprimirse (ELLIS y col., 1.974) porque en realidad se trata de uno de los carcinomas invasivos que, probablemente por razones inmunológicas del huésped y no por su conformación citohistológica, tiene extraordinaria propensión a propagarse vascularmente sin constituir una entidad morfológica diferente.

El **carcinoide mamario** constituye una entidad controvertida dentro de los tumores de mama. CUBILLAS y col., 1.977 publicaron ocho casos sin sindrome carcinoide ni sintomas neuroendocrinos, aunque otros autores si los refieren (KANEKO y cols., 1.978). Numerosos autores, entre los que cabe citar a TAXY y cols., (1.981); CLAYTON y cols., (1.982); TOYOSHIMA, (1.983) han publicado sendos hallazgos de tumores de este tipo con similares características ópticas y electrónicas: gránulos argirófilos de estirpe neuroendocrina dudosa y gránulos electrodensos, debiendo efectuarse en estos casos, diagnóstico diferencial con el carcinoma lobulillar de células pequeñas y con carcinoide metastásico (HARRIST y cols., 1.977). CUBILLAS y cols., (1.977) mantienen la opinión de que, tal vez, se originen en las células neuroendocrinas localizadas normalmente en los conductos y lobulos mamarios. La hipótesis de su presencia en

el tejido mamario normal no es aceptada de forma unánime, estando sometida a debate esta cuestión. Otra posibilidad es que se originen a partir de células epiteliales de reserva, con capacidad de diferenciación parcial hacia estructuras neuroendocrinas. Su estrecho parentesco con el carcinoma mucinoso ya ha sido mencionado.

La **enfermedad de Paget de la mama** (PAGET, 1.874) es un carcinoma ductal con afectación de la piel areolar y pezón simulando una reacción ezcematoide. Así pues las células pagetoides no son más que una manifestación secundaria de un cáncer mamario, dependiendo su pronóstico de los caracteres morfopatológicos de la tumoración primitiva canalicular, que acompaña a esta entidad clínica. ASHIKARI y cols., (1970) afirman que si se palpan nódulos definidos debejo del pezón afectado, el carcinoma primario deberá tener siempre caracter infiltrante.

La histogénesis de la enfermedad pagetoide ha suscitado grandes controversias aunque examenes ultraestructurales (NEUBECKER y col., 1.961) e inmunocitoquímicos (BUSSOLATI y col., 1.975) avalan su génesis a partir del epitelio galactofórico. No obstante no se conoce con certeza si las grandes células "claras" patognomónicas de la enfermedad, se originan en porciones extraepidermicas de los conductos mamarios, ascendiendo gradualmente hasta llegar a la epidermis, ó si, por el contrario, nacen en la porción intraepidérmica de los conductos galactofóricos (SAGEBIEL, 1.969).

La manifestación cutánea de Paget no ensombrece su pronóstico clínico, que guarda relación con el del tumor primario, pero sí puede ser un factor de diagnóstico temprano (cuando la enfermedad primaria se encuentra en estadío in situ ó cuando el nódulo es aún clinicamente silencioso) puesto que, **siempre**, la enfermedad de Paget será una manifestación cutánea de un carcinoma mamario.

I.3.2.- CLASIFICACIONES CITOLOGICAS

Desde el punto de vista citológico existen varias clasificaciones de cancer de mama que, con diferentes denominaciones según el autor del que procedan, coinciden en señalar tres grados de malignidad: ZAJICKEZ (1.974) determina tres subtipos de carcinoma mamario basandose en el tamaño celular y en las alteraciones estructurales del nucleo: I. carcinoma de celulas pequeñas, II. carcinoma de celulas medianas y III. carcinoma de celulas grandes. MORIQUAND y col. (1.980) basandose en criterios similares los tipificaron, de menor a mayor malignidad, en grado I, II y III. KOSS (1979) agrupando conjuntamente lesiones malignas y benignas establece un grado I para aquellas lesiones francamente banignas, un grado II para lesiones displásicas o premalignas y un grado III para lesiones malignas.

Todas estas clasificaciones, obviamente, se basan en una serie de parámetros de orden nuclear, citoplasmático y de conjunto, es decir basadas en la apariencia global de cada célula y su relación topográfica con los restantes elementos celulares. Numerosos autores desde el pasado siglo, entre ellos HANSEMAN (1.890, 92 y 1.902) han mencionado la enorme importancia de los parámetros nucleares como indice pronóstico del curso de la enfermedad, pero fué PAPANICOLAU (1.943, 1.946, 1.954, etc.) quien, al definir los grados de malignidad citológica en células exfoliativas de cervix uterino, dió al diagnóstico citológico una entidad y autonomía decisivas en el vasto campo de la morfopatología como complemento imprescindible del diagnòstico

histopatológico y, en determinados casos, precediendo y orientando éste. A partir de esa fecha han proliferado de forma masiva las publicaciones referentes al tema, siendo innumerables los autores que, en base a los criterios establecidos por PAPANICOLAU, han aportado abundantes y sútiles matizaciones según las peculiares características citológicas del tejido u orgáno a examinar.

En el caso de los tumores de mama este avance de los métodos de citodiagnóstico se ha dejado sentir casi tan patentemente como en el caso de los tumores de cervix uterino, con numerosas aportaciones bibliográficas, entre otras la propia de PAPANICOLAU (1.958), las de RINGROSE (1.966), KOSS (1.968-79), PASI (1.970), De BRUX (1.970-79), ZAJICKEK y cols. (1.970), MURAD y col.(1.973), CORNILLOT (1.971), MASUKAWA (1.973-79), ZAJICKECK (1.974), VILAPLANA y col. (1.975), JIMENEZ AYALA (1.976), WALLGREN y col. (1.976), AZÙA (1.976), URIBURU (1.977), ZAJDELA y col. (1.979), BRUCE y col. (1.979), MOURIQUAND y col. (1.980) MATEU-ARAGONES (1.980), TORRES y cols. (1.981), VILAPLANA (1983), en un largo etc. de excelentes especialistas en el tema.

En base a lo leido en la bibliografía especializada y a nuestra propia experiencia en la observación de numerosas preparaciones citológicas, sustrato de esta tesis junto a las de diagnóstico cotidiano, pasamos a exponer los criterios citológicos de malignidad en el carcinoma mamario.

1. Criterios Nucleares.-

a. Alteraciones de la cromatina
b. Policromatismo
c. Alteraciones de la membrana
d. Anisonucleosis
e. Multinucleación
f. Alteraciones de tamaño, forma y número del nucléolo
g. Alteraciones del cociente núcleo/nucleololar
h. Alteraciones del cociente núcleo/citoplasmático
i. Alteraciones de número y forma de la mitosis

2. Criterios Citoplasmáticos.-

a. Anisocitosis
b. Pleomorfismo
c. Pérdida de su textura
d. Policromatismo
e. Degeneración vacuolar

3.- Criterios Globales.-

a. Acabalgamiento celular (overlap)
b. Pérdida de la polaridad celular
c. Pérdida de la cohesión celular
d. Canibalismo
e. Dispersión celular en el frotis (flattening)
f. Fondo diatésico

Coincidimos plenamente en señalar con BRUCE y col. (1.979) y MOURIQUAND y col. (1.980) que los criterios más precoces y específicos de malignidad en citología mamaria son los criterios nucleares junto al acabalgamiento celular.

La cromatina pierde pronto su fina estructura granular y su distribución homogenea, adoptando una disposición en gruesas partículas, hebras y grumos toscos como consecuencia del aumento de la heterocromatina distribuyendose irregularmente por el territorio nuclear; pudiendose observar núcleos en los que la cromatina se dispone apretadamente con relativa uniformidad, nucleos con una distribución laxa del material cromático, predominando, según los nucleos malignos examinados, una configuración densa, laxa ó un patrón mixto.

Como consecuencia de las alteraciones cuantitativas y cualitativas de la cromatina, su apetencia tintorial ofrece una gran variabilidad que viene definida por intensa coloración (hipercromatismo), débil coloración (hipocromatismo) o irregular patrón tintorial (policromatismo).

Las modificaciones experimentadas por la membrana nuclear son en extremo variables, alternando zonas reforzadas o engrosadas -por adosamiento de grandes plastrones de cromatina- con otras adelgazadas con escasa cromatina adosada, observandose así mismo notable irregularidad de su contorno con aparición

de plegaduras, lobulaciones, escotaduras, expresión distintiva de su degeneración maligna.

La anisonucleosis viene definida por una gran variabilidad en el tamaño nuclear, rasgo morfológico de los diferentes grados de malignidad o agresividad biológica, como resultado de la pérdida del patrón ordenado de división celular (aneuploidismo) pudiendo encontrarse junto a nucleos malignos relativamente pequeños, núcleos de gigantescas dimensiones, entremezclados con otros de volumen intermedio.

Estrechamente relacionado con las alteraciones de la membrana nuclear, los nucleos muestran gran pleomorfismo, es decir formas irregulares, abigarradas, dotadas de grandes angulaciones y circunvoluciones que le dan un aspecto variopinto, abollonado, cerebriforme con localizaciones topográficas diversas, a menudo en posiciones excéntricas.

La multinucleación aunque no es patognomónica de malignidad, pudiendo aparecer en diversas circunstancias orgánicas, cuando se observa en frotis tumorales contribuye, de forma decisiva, a resaltar su carácter anaplásico por la estructura aberrante y variopinta de los núcleos hijos.

Las alteraciones de tamaño, forma, número y apetencia cromática de los nucleólos muestran enorme variabilidad, tendiendo a formar a modo de gotas de tinta china voluminosas, siendo notorio como, dichos

caracteres morfológicos, se acentúan a medida que aumenta el grado citológico de malignidad.

El cociente nùcleo/nucleololar, como consecuencia de los cambios degenerativos malignos de núcleo y nucléolo, se modifica de forma manifiesta a favor del nucieólo, tanto mas acusadamente cuanto mayor es el grado de anaplasia.

El cociente núcleo/citoplasmático, cuando sufre modificaciones, ha sido el pionero de los factores estudiado por todos los autores como signo de malignidad celular; las hiperdiploidias en las células malignas y la desorientación en el reparto ecuacional de citoplasma, durante la mitosis, son la consecuencia de esas alteraciones; morfológicamente la más llamativa es a favor del núcleo (hiperdiploidias) pero igualmente es signo de malignidad cuando es a favor del citoplasma (hipodiploidia o reparto desequilibrado de citoplasma) aunque naturalmente menos manifiesto morfológicamente.

Esa anarquía en el patrón de reproducción celular y en su ritmo, determina una actividad mitótica incrementada y anómala que se traduce en la aparición de numerosas figuras de mitosis, muchas de ellas atípicas. Este rasgo en citopatología no es tan manifiesto como en secciones histológicas, debido a la rápida degeneración experimentada por las células aisladas en procesos de división.

Los criterios citoplasmáticos de malignidad,

según nuestra experiencia personal y lo aportado por numerosos especialistas goza de relativo valor en el diagnóstico rutinario del carcinoma mamario.

Lo más llamativo, a primera vista, en un frotis maligno es la enorme variabilidad del tamaño celular, alternando de forma anárquica elementos de enorme moderado y pequeño tamaño celular, con frecuente presencia -en los casos más anaplásicos- de núcleos desnudos.

Un poliformismo celular, discreto o moderado en los casos de baja malignidad citológica, puede llegar a ser francamente llamativo o distintivo en los casos de carcinomas muy indiferenciados, configurando un cuadro microscópico caótico con prolongaciones citoplasmáticas caprichosas y aberrantes.

La pérdida, alteración y disrrupción de organelas citoplasmáticas determinan cambios de su textura normal, alternando zonas laxas de frecuente localización perinuclear con otras de gran densidad e irregular distribución, observàndose en células anaplásicas una pérdida total de la nitidez de sus bordes que se muestran deshilachados y discontinuos.

El resultado de la pérdida de la estructura normotípica citoplasmática, condiciona variaciones en su apetencia cromática apreciàndose en estadio de malignidad precoz un aumento de la densidad cromática que se muestra irregular en estadios intermedios para

finalmente, adoptar la apariencia de un halo, pálido e impreciso, en los estadios avanzados.

Otra consecuencia de la alteración de los componentes citoplasmáticos, como resultado de la malignización celular, es la frecuente aparición de fenómenos degenerativos que, en la mayoría de los casos, se manifiesta morfológicamente por degeneración vacuolar citoplasmática, en forma de pequeñas vesículas o grandes espacios cavitados que le dan un aspecto globuloso y tumefacto a la célula.

Ya hemos señalado, como a algunos de los criterios globales celulares les conceden, diversos autores, un valor inmediatamente inferior que a los nucleares, pero superior a los citoplasmáticos.

El acabalgamiento celular se caracteriza morfológicamente por la aparición de estructuras celulares tridimensionales, abigarradas, irregulares y muy densas, cuyos componentes aparecen situados en diferentes planos espaciales, como consecuencia del solapamiento de los elementos individuales que ocasiona, a la observación microscópica, una imagen de amontonamiento de nucleos celulares malignos. Este fenómeno es conocido en la literatura internacional como "overlap", término aceptado por los citólogos españoles y criterio muy a tener en cuenta en el citodiagnóstico de cancer de mama.

Los mecanismos reguladores de la proliferación

celular, operativos en circunstancias biológicas normales, son inoperantes en el caso de células tumorales malignas. Como consecuencia la proliferación celular arbitraria y descontrolada determina la pérdida de la polaridad celular armónica, dando lugar a una distorsión de las placas celulares cuyos elementos se disponen siguiendo diferentes ejes espaciales.

Uno de los criterios globales de malignidad citológica más significativo, lo constituye la pérdida de la cohesión e interdigitación patognomónica de las células normales. Anomalía que se va incrementando gradualmente, a medida que se eleva el gradiente de malignidad celular, como consecuencia de la intensificación paulatina de la anarquía reproductiva.

La agresividad en su comportamiento biológico que caracteriza a las células neoplásicas malignas (y que tiene su origen en el patrón reproductivo autómono de las células afectadas por el proceso cancerígeno con la aparición de múltiples clones celulares) determina que aquellos elementos con más pontencial agresivo fagociten a sus congéneres con una menor capacidad ofensiva: canibalismo.Dato a tener en cuenta en el citodiagnóstico de procesos cancerosos.

Cualquier citólogo experimentado ha comprobado la concentración de elementos tumorales en la periferia del extendido celular procedente de punción. Este fenómeno de dispersión celular en el frotis es conocido internacionalmente como "flattening", fenómeno anecdótico

pero indiscutiblemente práctico.

La diatesis tumoral es un fenómeno inconstante en citología mamaria, apareciendo sólo en carcinomas anaplásicos debido a que el rápido crecimiento que caracteriza a estos tumores, determina la muerte por anoxia de muchos de sus componentes celulares con la consiguiente necrosis isquémica y aparición en el frotis de detritus celulares, hematíes y su cohorte de células inflamatorias.

I.3.3.- CLASIFICACIONES CLINICO-PATOLOGICAS

Debido a la estrecha relación anatomoclínica consideramos imprescindible exponer la clasificación que la U.I.C.C. (Internacional Unión againts Cáncer) y la A.J.C. (American Joint Commission in Cáncer Staging and End Results Reporting) confeccionaron mediante el sistema T.N.M. (Tumor Nodular Metastasis) conocida internacionalmente como T.N.M. clasificación que cada vez se viene manifestando más útil respondiendo a las demandas de los más exigentes protocolos de tratamiento, incluso en sus vertientes exhaustivamente randomizadas. La primera clasificación T.N.M. se remonta al año 1.954, sufriendo sucesivas revisiones en los años 1.966, 1.969, 1.972 y 1.977 siendo, ésta última, la que está vigente en la actualidad.

Hasta llegar a esta clasificación (1.977) el cáncer de mama ha sido sometido a intentos sucesivos de tipificación incluyendo factores morfológicos y clínicos que correspondieran a la posterior evolución, empezando por la más simple, la de "cáncer operable y cáncer no operable".

En 1.905, Steinthal estableció un sistema basado en la diseminación del tumor y la afectación de ganglios axilares. En 1.928, Lee y Stuberbord utilizando parámetros como la edad del paciente y la velocidad de crecimiento tumoral, establecieron lo que se denominó "Indice Clínico de Malignidad". En 1.940 aparece la Clasificación de Manchester que dividió al cáncer mamario en cuatro estadios basados en el

avance y diseminación del tumor.

En 1.943 Portmann realizó una clasificación en cuatro estadios, basándose tanto en hallazgos clínicos como patológicos, teniendo en cuenta la extensión del tumor primario, el compromiso de la piel y la extensión de la metástasis.

La Clasificación Clínica de Columbia surgió de los criterios de inoperabilidad de Haagensen y Stout derivados de los datos obtenidos sobre cánceres de mama tratados con mastectomía radical entre los años 1.915 y 1.935. Junto a estos criterios, valoraron pruebas biópsicas del tumor primitivo y de metástasis de ganglios paraesternales, determinándose con ello cuatro estadios. La actual clasificación T.N.M. es como sigue:

T- Tumor primario

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

T0..... No hay evidencia de tumor primario.

T1..... Tumor de 2 cm. ó menos en su mayor dimensión.
T1a- Sin fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.
T1b- Con fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T2..... Tumor de 2 cm. ó pero no mas de 5 cm. en su mayor dimensión.

T2a- Sin fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T2b- Con fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T3..... Tumor de más de 5 cm. en su mayor dimensión.

T3a- Sin fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T3b- Con fijación a la fascia pectoral subyacente y/o músculo.

T4..... Tumor de cualquier tamaño, con extensión directa a la pared torácica ó a piel.

T4a- Con fijación a la pared torácica.

T4b- Con edema, infiltración de la piel de la mama (incluyendo piel de naranja) ó nódulos satélites confinados a la misma mama.

T4c- Ambas situaciones.

N- Ganglios linfáticos regionales.

NO..... No hay ganglios axilares homolaterales palpables.

Hay ganglios axilares móviles homolaterales.

N1..... Hay ganglios axilares móviles homolaterales.

N1a- Los ganglios no se consideran metastásicos.

N1b- Los ganglios se consideran metastásicos.

N2..... Hay ganglios axilares homolaterales fijos entre sí ó a otras estructuras y considerados como metastásicos.

N3..... Hay ganglios homolaterales supraclaviculares ó infraclaviculares considerados como metastásicos, ó edema del brazo.

Nx..... No se obtienen los requisitos mínimos para evaluarlos.

M- Metástasis a distancia

MO..... No hay evidencia de metástasis a distancia.

M1..... Hay evidencia de metástasis a distancia.

Mx..... No se obtienen los requisitos mínimos para su evaluación.

Esta clasificación se utiliza en clínica como orientación terapeútica pero se modifica frecuentemente con el tratamiento quirúrgico que proporciona información más exácta de los tres parámetros en que se basa la clasificación, sobre todo la histologica. La clasificación confeccionada después del tratamiento quirúrgico se denomina pT.N.M. y es como sigue:

pTM- Clasificación Postquirúrgica histopatológica

pT- Tumor primario.

pTis..... Carcinoma pre-invasor (carcinoma in situ).