

Estudio morfo-radiológico de la mama por el sistema de los cortes seriados. Su aplicación al diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama.

Miguel Prats Esteve

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA - FACULTAD DE MEDICINA -

I CATEDRA DE PATOLOGIA QUIRURGICA - (PROF. R. ARANDES ADAN.)

ESTUDIO MORFO-RADIOLOGICO DE LA MAMA
POR EL SISTEMA DE LOS CORTES SERIADOS.
SU APLICACION AL DIAGNOSTICO, PRONOS-
TICO Y TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA.

Tesis presentada para optar
al grado de Doctor por:
MIGUEL PRATS ESTEVE
Barcelona, febrero 1.973

Densidad radiológica

En principio, la densidad radiológica del tumor, o dificultad que ofrece el tejido neoplásico al paso de las radiaciones, está en relación con el número de células, la fibrosis reactiva y otros factores, como el aumento local de vascularización, la posibilidad de que existan depósitos de hemosiderina etc. Estudiando la densidad de la tumoración en los cortes, nos ha llamado la atención: a) que en primer lugar no siempre es heterogénea como se admite generalmente. b) En algunos casos existe poca diferencia de densidad entre el área del tumor y el resto de lo que correspondería al parénquima mamario. En pocas ocasiones esto está en relación con la transformación neoplásica de toda la glándula de la que ya hemos hablado, pero en otros casos, creemos que se debe a la alteración, que estudiaremos más adelante como paraneoplásica, consistente en que, en la mama neoplásica, y sin relación directa con la tumoración, existen unas alteraciones, sobre todo un aumento del conjunto cuya patogénia discutiremos en el próximo capítulo. Tal como decíamos para el contorno, la densidad en la imagen de la mamografía puede estar notablemente influenciada por una serie de factores extrínsecos, so

bre todo de superposición hecho que se debe tener en cuenta en el momento del diagnóstico.

Calcificaciones

Ya SALOMON (165), en su publicación, llamó la atención sobre la presencia de calcificaciones en la mama, más tarde CONWAY (37) en 1936, y ANTHONY (2) en 1943, publicaron observaciones al respecto. Sin embargo, fue a partir de los trabajos de LEBORGNE (123' 124) y DOMINGUEZ (45,46), en Montevideo, en 1951, cuando se llamó la atención sobre el significado diagnóstico de este tipo de alteración. Muchos autores GERSHON-COHEN (81,82 y 83), EGAN (56), GROS (95), SHEPARD (173) WALLACE (192), ROSEH (161), LEVITAN (126), BLACK (25) etc., se han ocupado posteriormente, del estudio de estas calcificaciones y su valor para el diagnóstico. Se pueden distinguir dos grandes tipos de calcificaciones "las benignas" y las "malignas". En principio nos interesa considerar las "malignas" o microcalcificaciones, para ello dejaremos de lado el estudio de las calcificaciones benignas que se caracterizan por ser grandes y regulares (Fig. V-19). Estas, las excluimos porque nuestro estudio se centra, únicamente,

en el cáncer de mama, GERSHON-COHEN (82), que ha estudiado el problema, admite que pueden encontrarse microcalcificaciones como las típicas en: dilatación de galactóforos, papilomatosis, hiperplasia epitelial y adenosis esclerosante. Deben tenerse presentes, también, las que no están en relación con procesos propiamente mamarios como las calcificaciones de la pared arterial en la arterioesclerosis (Fig. V-20), las producidas por artefactos en la piel (pomadas) Fig. V-21) y las que aparecen en cicatrices o por cuerpos extraños.

Centrándonos pues a las que tienen valor para el diagnóstico diremos, siguiendo a los diversos autores que sus características son: tamaño menor de 1 mm, forma irregular y heterogéneas de densidad, pueden estar en relación directa con el tumor, a su alrededor o en zonas alejadas y su número es elevado habiéndose definido como incontables. GROS (95), admite que, para ser "malignas", ha de haber más de 5, a menos de 2 mm unas de otras, 7 para PICARD (151). Para EGAN (56), cuando presentan las características descritas anteriormente, son tan importantes en el diagnóstico que si en la biopsia de una zona que contiene microcalcificaciones típicas, el dictámen es de benignidad, indica

que ha habido error en la toma del material.

En nuestro estudio (TABLA II) nos hemos ocupado de sus características, su frecuencia, su situación y sobre todo, su correspondencia anatomopatológica en relación a la lesión maligna. El porcentaje de presentación de las microcalcificaciones típicas en las mamografías, varía desde la cifra inicial del 30% dada por LEBORGNE (123), similar a la de LEVITAN (126), hasta otras más elevadas como es, el 39% de BLACK (25, el 35 a 45% de EGAN 56) y el 63% de ZUCKERMAN (56). Este porcentaje como puede deducirse, está en relación con la posibilidad de las diferentes técnicas empleadas para ponerlas de manifiesto. En un estudio realizado por KOEHL (118) en el Memorial Hospital de Nueva York, mediante radiografía de 1.484 muestras de biópsia de mama, sistema que podría compararse en fidelidad al empleo de los cortes seriados, obtiene un 62% de microcalcificaciones, SHEPARD (173) un 75%. Esto coincide con los datos aportados por nosotros, de que se encuentran en mayor proporción por estudio de los cortes que en las mamografías, lo que demuestra que, a veces, existen aún dificultades técnicas para ponerlas de manifiesto en la clínica. Su aparición en el examen micros

rocen en zonas muy alejadas del tumor primitivo (Fig. V-27) y sin que alrededor de ellas puedan demostrarse las alteraciones epiteliales precancerosas o de carcinoma. Este hecho, que algunos autores recogen y no le dan explicación, o lo catalogan como un hecho reactivo generalizado, creemos se puede incluir entre las alteraciones paraneoplásicas, que obedecerán al mismo origen que las neoplásicas y que son generalizadas a toda la mama. En efecto, una de estas alteraciones, la principal, es la hiperplasia conectiva que lleva, en muchas ocasiones, a una auténtica obstrucción de los conductos. Según esto, los lobulillos drenados por estos conductos, que queden obliterados por este mecanismo o por auténtica proliferación neoplásica, resultan espacios cerrados donde se acumula la secreción fisiológica, y ésta puede llegar a calcificarse sin ninguna alteración directa de la pared.

También han sido estudiadas en otros órganos como tiroides. (ARANDES y PRATS -15,16).

En resumen:

-Las microcalcificaciones características se presentan en el carcinoma de mama en una proporción ma-

yor en los cortes seriados que en la mamografía habitual.

-Las microcalcificaciones del carcinoma tienen unas características morfológicas típicas.

-Su localización y origen es múltiple y variable pero obedece a hechos anatomopatológicos que consideramos bien definidos, de donde se deduce su valor.

-Se estudian imágenes similares que pueden considerarse como artefactos.

Alteraciones de la piel

Aparte de la retracción, los dos signos radiológicos fundamentales que proporciona la piel alterada son el engrosamiento y la densificación. Estas alteraciones pueden tener una triple base anatomopatológica:

-Invasión directa o indirecta de la piel por el tumor con nidos de células neoplásicas evidentes.

-Alteración linfática que da lugar a un edema localizado.

-Sin alteración linfática ni invasión directa

o indirecta carcinomatosa, se encuentra densificación cutánea que obedece a una hiperplasia colágena y la sitúa entre los cambios paraneoplásicos.

Imágenes vasculares

Las hemos podido demostrar, con poca frecuencia, en el estudio de los cortes seriados, tanto en forma de vasos aumentados de aspecto normal, como de vasos calcificados. No hemos encontrado sustrato anatomopatológico para explicar este aumento de vascularización que, es debido a un hecho biológico del incremento de la actividad y también con posible relación con el factor angiogénico tumoral:

Las alteraciones del estroma, como es la aparición de focos secundarios o su participación en el proceso con posibilidad de dar imágenes radiológicas, son objeto de estudio en el próximo capítulo.

Adenopatías

El estudio de las adenopatías axilares también puede llevarse a cabo de manera topográfica mediante el sistema de los cortes seriados (Fig.V-28); sin embargo,

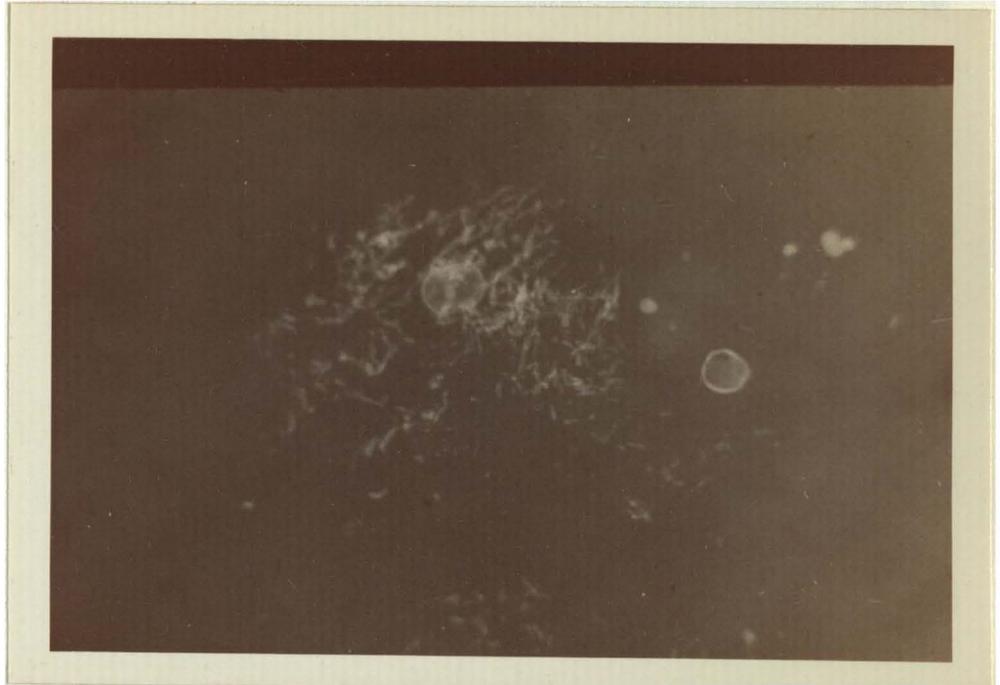


Fig. V - 19 - Calcificaciones redondeadas y anulares "benignas" junto a microcalcificaciones típicas.



Fig. V - 20 - Calcificación en la pared de un vaso.

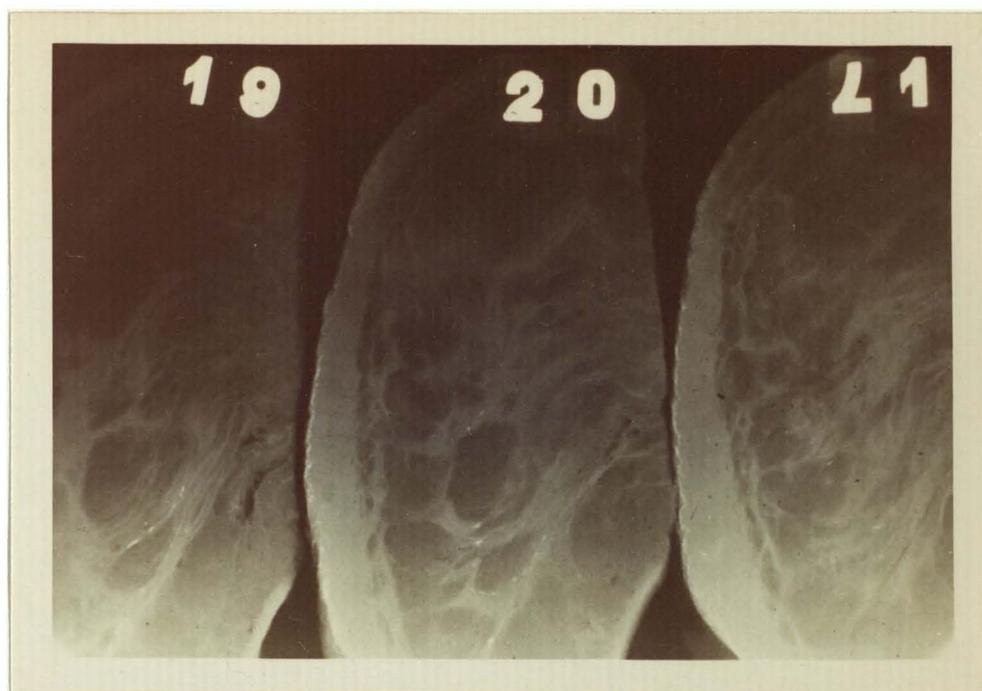


Fig. V - 21 - Calcificaciones en la piel (artefacto). Gran engrosamiento cutáneo, calcificaciones intragalactofóricas.

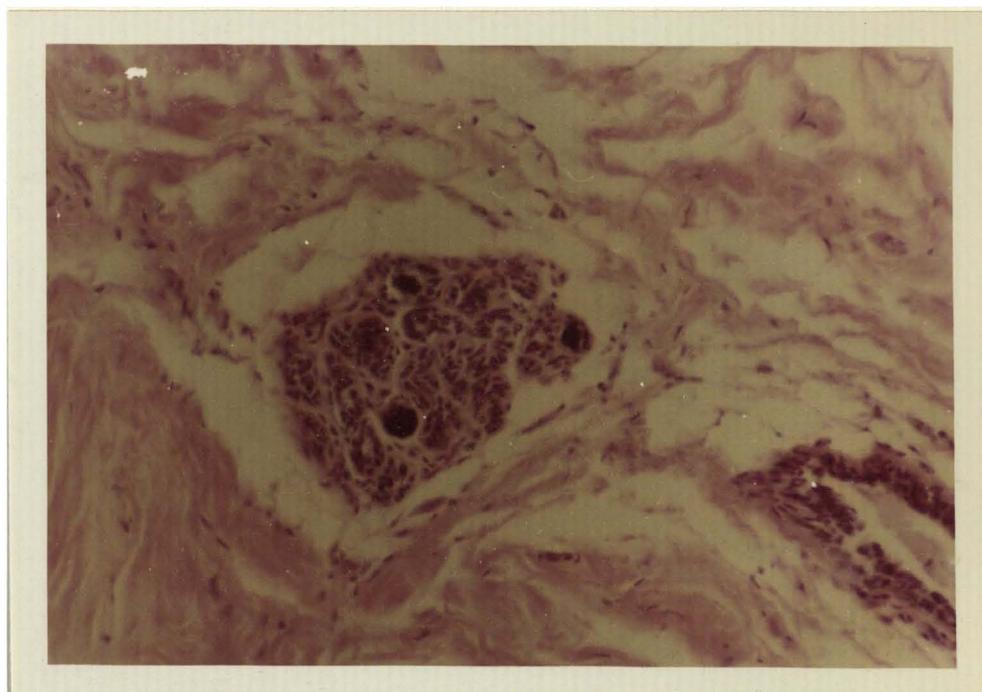


Fig. V - 22 - Calcificaciones originadas dentro de un lobulillo a distancia. 62'5 x.

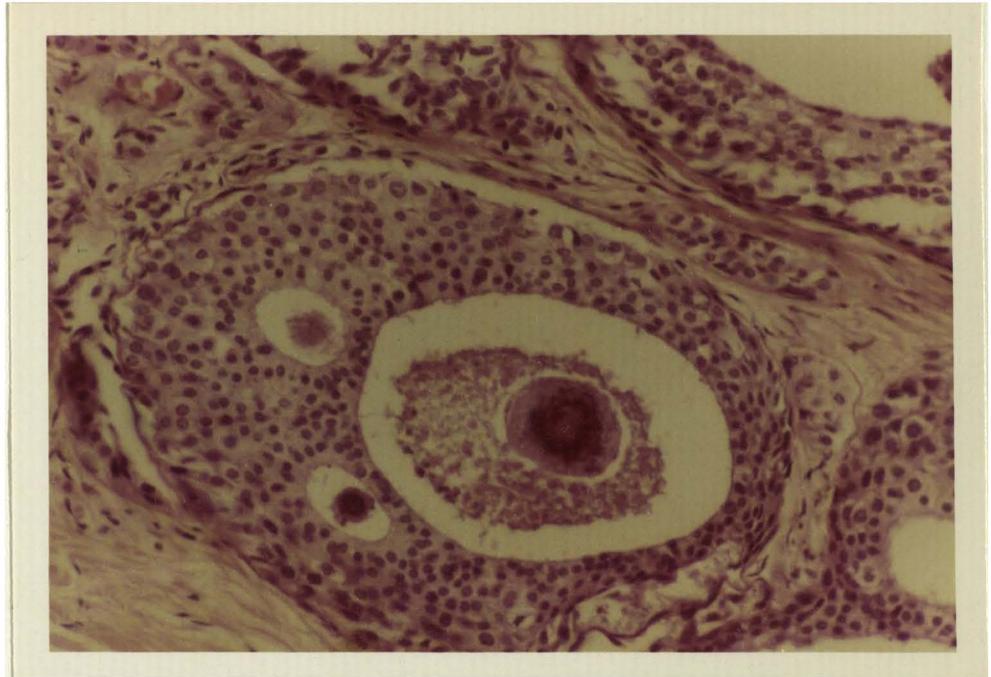


Fig. V - 22 (bis) - Calcificaciones dentro de una proliferación neoplásica epitelial. 62'5 x.

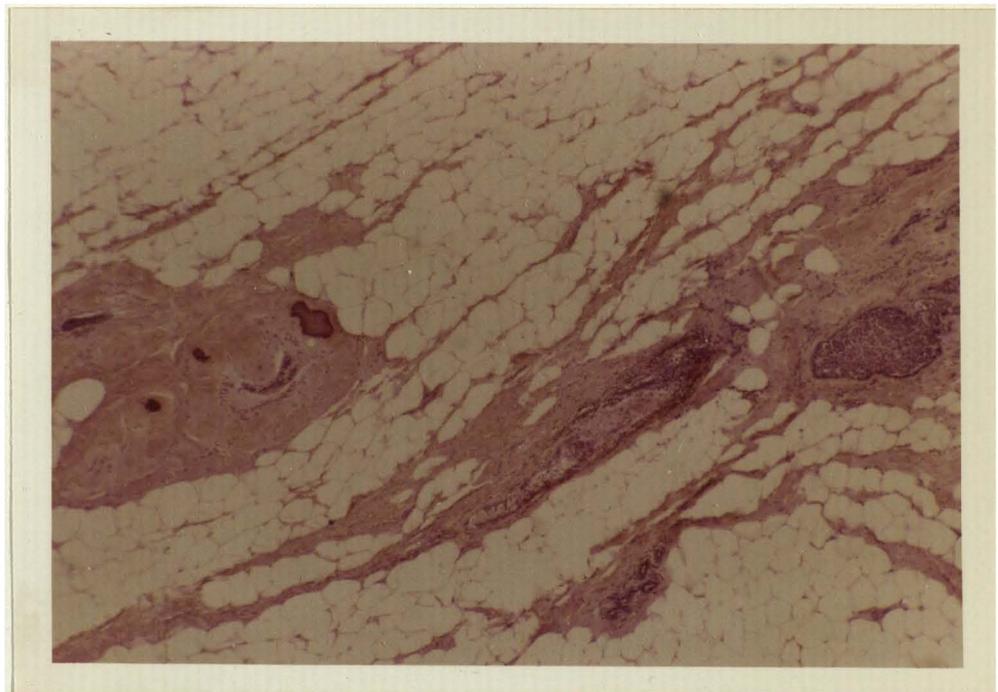


Fig. V - 23 - Calcificaciones en el seno del estroma. 15'75 x.

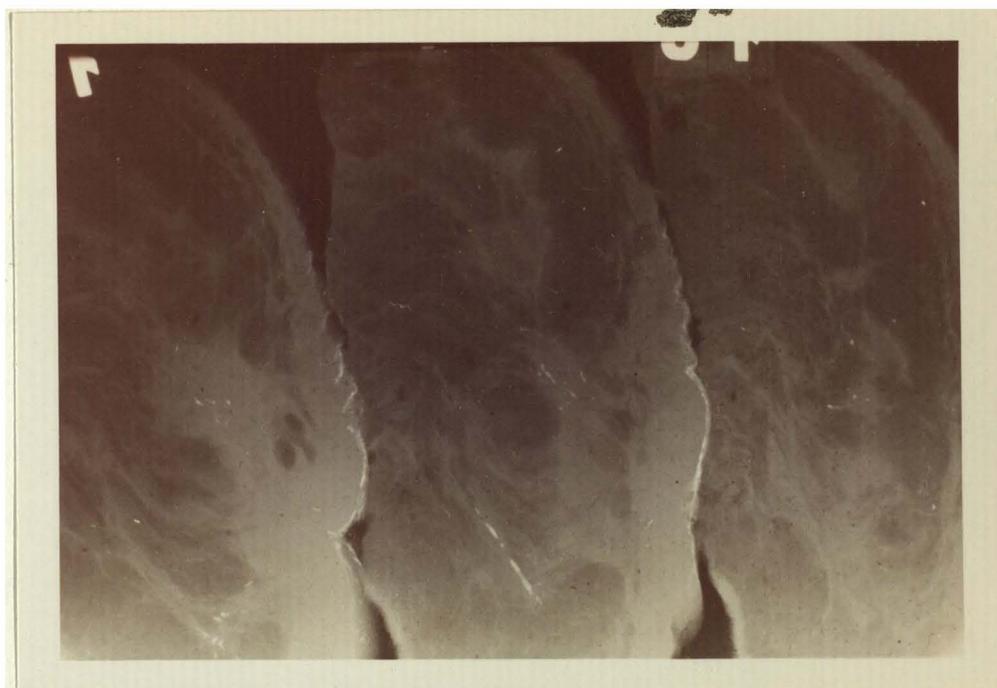


Fig. V - 24 - Aspecto radiológico alargado de las calcificaciones intragalactofóricas.



Fig. V - 25 - Calcificación alargada. 15'75 x.

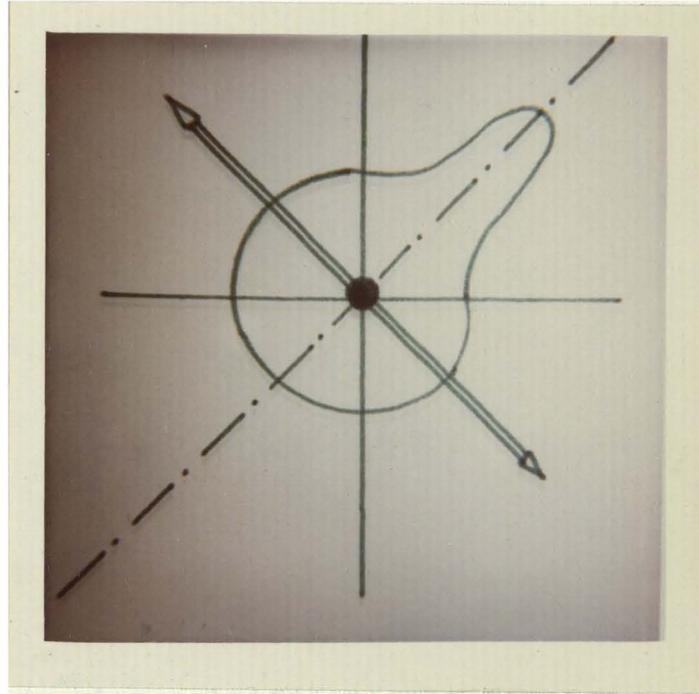


Fig. V - 25 - Los cuadrantes según la dirección del corte, no coinciden con los clínicos.

nuestro trabajo, se ha centrado en la glándula mamaria propiamente dicha, Tiene interés el hallazgo que hemos demostrado de adenopatías intramamarias metastizadas que daban imagen radiológica redondeada semejante a un fibradenoma, de densidad homogénea, contorno bien limitado y que sólo pudieron ser diagnosticadas como hallazgo anatomopatológico al intentar comprobar la naturaleza de la lesión (Figs.VI-16).

De las imágenes ganglianares estudiadas, deducimos que sólo puede tener valor diagnóstico definitivo la aparición de microcalcificaciones típicas. El aumento de volumen y de densidad radiológica, son más difíciles de valorar.

B - SU VALOR Y FRECUENCIA, SEGUN LOS DATOS OBTENIDOS

El empleo de la radiografía para el diagnóstico de los procesos mamarios, se basa en la demostración de imágenes o signos radiológicos, que sean la expresión de las alteraciones anatomopatológicas que sirven de sustento a la enfermedad.

El retraso en la aplicación de la radiología, con suficientes posibilidades de éxito, para el diagnóstico

tico, se ha debido a dos tipos de dificultades:

A/- De orden técnico, pues las imágenes radiológicas no son más que la expresión de diferencias de densidad, o, lo que es lo mismo, de la dificultad ofrecida por los tejidos al paso de los Rayos X, y precisamente en la mama, las diferentes estructuras, existentes en condiciones normales o patológicas, tienen una densidad muy parecida, por lo que ha sido necesario poner a punto técnicas radiográficas capaces de ponerlas de manifiesto.

B/- De interpretación, ha sido precisa la descripción de una serie de signos con valor suficiente para considerarlos específicos de un tipo determinado de lesión.

Por un sistema, como el que empleamos como base de este trabajo, podemos, además de aplicarlo a la investigación de las alteraciones mamarias, disponer de un método para estudiar:

-los diferentes signos radiológicos y su correspondencia histológica.

-la reproductibilidad de estos signos en la ma-

mografía clínica, y por lo tanto la fidelidad de una de terminada técnica.

-la frecuencia con que se presentan los diferentes signos radiológicos y el porcentaje de exactitud que tiene cada uno de ellos para el diagnóstico.

-la eficacia de diversas técnicas para poner los de manifiesto.

-la utilidad de las diferentes placas, sistemas de revelado, etc..

De todos estos aspectos de los que nos hemos ocupado en diversas publicaciones, nos limitaremos al estudio de los diferentes signos radiológicos, su valor, su frecuencia y su correlación histo-patológica.

Para ello hemos realizado una revisión de to das las radiografías de los cortes objeto del presente estudio determinando en cada caso (CUADRO - A):

-el número de la pieza según la clasificación para estudio.

-el número de cortes que se han aprovechado para el estudio, en muchas ocasiones los primeros y los

MN	CORTES		%GRASA/ESTRO.	Ganglios AXILA	PIEL		AREOLA - PEZON			IMAGEN SUBAREOLAR		
	Nº APROVECHADO	Nº TOTAL			PROSOR	INVASION	PIRAS IMAG. ESTACION	VISIBLE	RETRAIDO	INFILTRADO	VOLUMEN	DENSIDAD
1			1/8	SI	+	+				+	N	+
2	12	18	9/1	NO	+	-						+
3	13	16	5/4	NO	++							+
4	16	18	6/4	SI	+	+	+	+	+		↑	+
5	25	25	5/5	NO	+++	+				↑	↑	+
7	13	16	9/1	NO	+	+				↑	↑	+
8	27	30	7/3	NO	+	+				↑	↑	+
11	10	10	6/4	NO	+	+				↑	↑	+
12	14	15	7/3	SI	+	+				↑	↑	+
13	10	10	8/2	NO	+	+						
14	13	15	8/2	NO	+	+				↑	↑	+
21	16	19	9/1	NO	+	+				↑	↓	+
22	25	27	7/3	SI	+	+				↑	↑	+
30	17	19	8/2	NO	+	+						
32	8	10	6/4	NO	+	+				↑	↑	+
33	12	15	5/5	SI						↑	↑	+
34	14	16	9/1	NO						↑	↑	+
35	17	19	6/4	SI	+							
36	19	19	5/6	NO	+	+				↑	↑	+
37	24	24	8/2	SI	+	+						
38	15	17	7/3	SI	+	+					↑	+
39	7	13	8/2	SI	+	+				↓	↓	+
40	13	17	6/4	NO	+	+				↑	↑	↑
41	12	14	5/5	NO	+	+				↑	↑	↑
42	10	12	5/5	NO	+	+						
43	20	20	5/5	SI	+	+				↑	↑	↑
44	14	17	8/2	SI	+	+						
45	19	20	8/2	SI	+	+				↑	↑	↑
46	19	20	8/2	SI	+	+				↑	↑	↑
51	13	14	8/2	NO								
52	16	17	9/1	NO						↑	↑	↑
100	11	15	7/3	NO	+	+				↑	↑	↑
103	8	10	7/6	NO	+	+				↑	↑	↑

BIOPS. 46
BIOPSH 103

MN	C O R T E S		%GRASA/ESTRO.	Ganglios AXILA	P I E L			AREOLA - PEZON			IMAGEN SUBAREOLAR	
	Nº APROVECHADO	Nº TOTAL			GROSOR	INVASION	OTRAS IMAG.	VISIBLE	RETRAIDO	INFILTRADO	VOLUMEN	DENSIDAD
104	7	9	5/5		+			+			↑	+
105	30	32	<i>Bignonia</i>	SI				+				+
106	4	6	7/3		+	+		+	+			++
110	18	24	6/4	SI	+			+	+		↑	++
111	14	20	9/1	SI	+	<i>mil mancha Densidad</i>		+				+
112	11	15	<i>Bignonia</i>		+			+				+
113	12	15	<i>Bignonia</i>		+			+				+
120	10	16	7/3	SI	+			+	+			
121	14	21	8/2	SI	+	+		+	+		↑↑	↑↑
122	12	13	8/2		++			+	+		↑	↑↑
123	13	15	7/3	SI	+			+	+			↑↑
124	11	15	8/2	SI	++			+	+			
126	7	10	7/3		++	+						
127	14	17	9/1					+	+		↓	↓
128	13	14	8/2					+	+			↑
129	14	14	2/8			<i>Edema</i>					↑	↑↑
130	21	22	2/8		++			+	+			↑
131	15	17	8/2		+							
132	9	14	5/5	SI	+	+		+	+		↑	↑
133	11	15	7/3	SI	++	+		+	+		↑	↑↑
134	17	20	5/5	SI	+			+	+		↑	↑
135	15	20	7/3	SI	+			+	+		↑	↑
136	10	12	8/2	SI	+			+	+		↑	↑
140	16	19	8/2									
141	13	18	7/3		++	+		+	+		↑	↑
142	21	23	6/4			+		+	+			
26	12	15	3/7	SI	+	+		+	+		↑	↑

últimos que macroscópicamente contenían solo grasa y que en los primeros casos, en que los estudiamos todos, no habían proporcionado datos de interés, fueron deshechados.

-el número de cortes en que no hay evidencia de tejido mamario.

-la proporción aproximada, en el corte que se considera como representativo por contener más cantidad de parénquima, entre tejido mamario y tejido graso.

-en los casos en que fue incluida la axila en el estudio, el número de ganglios visible radiológicamente.

-el grosor de la piel que se cataloga con una cruz cuando es el normal y se añaden cruces a medida que se dobla su espesor. Igualmente la invasión, el edema o la presencia de otras imágenes.

-las características de la areola y el pezón en cuanto a su imagen radiológica: visible, retraído, infiltrado...

-la zona subareolar, en ella partiendo de la base de una imagen preestablecida: el "cono galactofó-

rico" (Figs V-3 y V-4) se estudia su volumen, su densidad, homogeneidad, visualización de galactóforos, etc.

-el área subcutánea, buscando edema, infiltración, presencia de vasos, etc.

-el contorno de la glándula propiamente dicha, anotando si está bien dibujado, si están presentes las crestas de Duret, si no es identificable y las alteraciones del espacio retromamario.

-el aspecto de la glándula cuando es visible en la radiografía, estudiando su uniformidad, aspecto nodular, fibroso, presencia de quistes.

De los datos radiológicos proporcionados por el tumor propiamente dicho, se han anotado (CUADRO - B):

-si aparece radiologicamente "entero" o ha sido biopsiado.

-su tamaño en cm² en la proyección en que sea mas grande.

-su situación, teniendo en cuenta el eje de ejecución de los cortes, y dividiéndolos en superiores o inferiores, en relación a la proyección del pezón

MN	JAMANO en cm.	SITUACION						CONITORNO						
		SUPERIOR	INFERIOR	EXTERNA	INTERNA	SUPERFICIAL	PROFUNDA	REGULAR	IRREGULAR ESACULAS PENTACUCOS	NORMAL MIXTO	INEXISTENTE			
1	impresico	+		+										+
2	3 x 2,5	+		+				+				+		
3	impresico		+											+
4	Bagua	+						+				Biguindo		
5	4 x 3	+						+				+		
7	3 x 2							+				+		
8	impresico													+
11	3 x 2		+					+				+		
12	9 x 4	+	+	+				+				+		
13	1,5 x 2		C	E	N	T	R	A	Z			+		
14	1,5 x 1	+						+				+		
21	3 x 1,5	+	+					+				+		
2	1 x 1	8	i	f	u	s	o	+				+		+
26	7 x 4	+						e	B	e	b	o		
30	1 x 1	+	+					+				+		
32	impresico	+	+					+				+		
35	2 x 2											+		
36	4 x 3	+						+				+		
37	impresico		+									+		
38	de fuso 4 x 3		+	+				+				+		
39	2 x 1,5	+						+				+		
34	1 x 1		De	lo	jo	de	pe	yon				+		
40	impresico		Impresico									+		
41	impresico	+	Impresico									+		
42	4 x 4	+		+								+		
43	Bagua impresico		+					+				+		+
44	4 x 3			+				+				+		
45	impresico 2 x 3		+	+				+				+		
46	3 x 2			+				+				+		+
51	impresico											+		
52	impresico											+		+

MN	TAMANO en cms.	SITUACION					CONITORNO							
		SUPERIOR	INFERIOR	EXTERNA	INTERNA	SUPERFICIAL PROFUNDA	REGULAR	IRREGULAR BAGNAS FEMINUCULOS	NORMAL MIXTO	INEXISTENTE				
100	5 x 2		+	elbeedia		+						+		
103	7 x 4	+	+	+	+	+						+		
104	7 x 4	+	+	+	+	elbeedia						+		
105	Bignonia	+		elbeedia		+						+		
106	2,5 x 1,25	+	+	elbeedia		+						+++		
110	impresario	+		+		elbeedia						+		+
111	1,25 x 1,25		+		+	+						+		
112	2 x 2	+		elbeedia		+							+	
113	Bignonia	elbeedia		elbeedia		elbeedia					Bignonia			+
130	Bignonia 2,5 x 1,5	elbeedia		+		elbeedia					+			
121	4 x 3	+		elbeedia		+						+		
122	3 x 3	+		+		+					+++	+		
123	2,5 x 1,5		+	+		elbeedia					+	+		
124	2 x 2	elbeedia		+		+					+	+		
126	Bignonia	elbeedia		elbeedia		+					+	+		
127	1,5 x 1,5	+		+		+					+++	+		
128	Bignonia	+		+		elbeedia					+	+		+
129	Bignonia	+		+		+								+
130	4 x 1	elbeedia		+		elbeedia								+
131	5 x 3	+		+		+					+			
132	4 x 3		+	+		+						+		
133	Impresario		+	elbeedia		+						+		
134	7 x 3	+		+		+						+		
135	Bignonia 5 x 4		+	+		+						+		
136	3 x 2		+	elbeedia		+						+		
140	2 x 2	elbeedia		+		+						+		
141	2,5 x 1,5		+	+		+						+		
142	1,5 x 2	+		elbeedia		elbeedia						+		+

y externos o internos en relación a que su parte central esté después o antes del corte central que pasa por el pezón. Esta división en cuadrantes (Fig.V-29) no se cocorresponde exactamente con la división clínica, puesto que el eje de corte no es absolutamente vertical sino algo oblicuo, considerando la mama en su posición normal. De todas formas, se ha dado más valor que a esta situación topográfica, al concepto de profundidad (muy demostrable en estos cortes) dividiéndolos en superficiales medios y profundos.

-el contorno lo hemos dividido en regular, irregular, mixto e inexistente; dentro del irregular matizamos entre: espículas, y tentáculos.

-la densidad se ha intentado recoger si es mayor o menor que la de la glándula, cuando ha podido compararse, y si es homogénea o heterogénea.

-las calcificaciones, que tienen especial interés, las hemos dividido en grandes y microcalcificaciones según su tamaño, pero sobre todo, sus características de regularidad o anarquía, recogiendo su localización en relación al tumor dentro, cerca, sin relación. No hemos considerado necesaria una distin-

ción más precisa de sus características de tamaño exacto, diferentes formas etc. pues ya queda demostrado en muchos trabajos que las que se relacionan con el cáncer de mama tienen una serie de caracteres típicos.

Del análisis de ambos cuadros, se han deducido los porcentajes de presentación de los signos más importantes, que quedan plasmados en las TABLAS I a VII. Los datos, están referidos al estudio de 987 cortes de 60 mamas neoplásicas, en las que se ha aplicado, de una manera completa, el método de trabajo que hemos descrito.

Los datos contenidos en estas tablas expresan claramente la frecuencia de presentación de los diversos signos analizados, y por lo tanto, su valor para el diagnóstico. Sólo queremos indicar, que la evidencia de retracción de pezón en un porcentaje alto (TABLA-III), la consideramos debida a las condiciones de congelación de la pieza y por lo tanto sin valor para trasladarlo a la clínica. Los demás hallazgos son fidedignos, pues no son modificables por las condiciones de la experimentación.

En las láminas siguientes se presentan varios ejemplos del sistema para la correlación macroscópica-radiológica-histopatológica, empleado para esta Tesis.

- - - - -

- Total 1.018

Nº de cortes

- Utilizados 987

TABLA - I

C O N T O R N O

REGULAR	8'5%
Espículas.....	8'2%
IRREGULAR	
Tentáculos...5 %	...72'2%
Ambos.....	49% %
MIXTO	5 %
INEXISTENTE	3'5%

TABLA - II

C A L C I F I C A C I O N E S

BENIGNAS	8 %
Dentro....	28%
MICROCALCIFICACIONES	
Cerca....10%...	60% %
Lejos....	22%

TABLA - III

<u>SIGNOS CUTANEOS</u>	
PIEL	Grosor + 58'4%
	Grosor ++ 15 %
	Invasión 28'3%
PEZON	Retracción 55 %
	Infiltración 38'3%

TABLA - IV

<u>P A R E N Q U I M A</u>	
UNIFORME	13'3%
FIBROSO	55 %
NODULAR	28'3%
QUISTICO	11'6%

TABLA - V

<u>CONTORNO GLANDULAR</u>	
ANTERIOR	Bien definido..... 13'3%
	Mal definido 35 %
	Mixto 26'6%
POSTERIOR	Alterado 18'3%

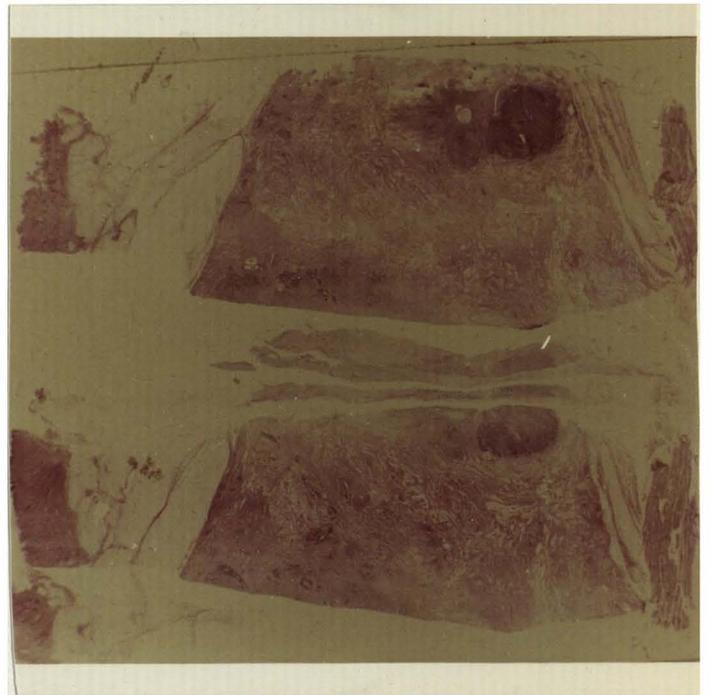
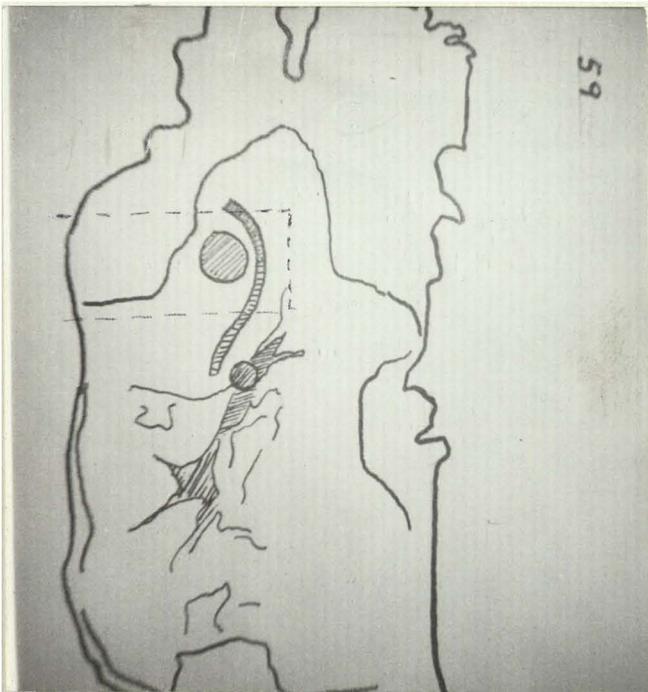
TABLA - VI

MULTIFOCALIDAD	40	%
Microcalcificaciones aisladas....	22	%
Aumento densidad irregular	13	%
Aumento densidad regular	5	%

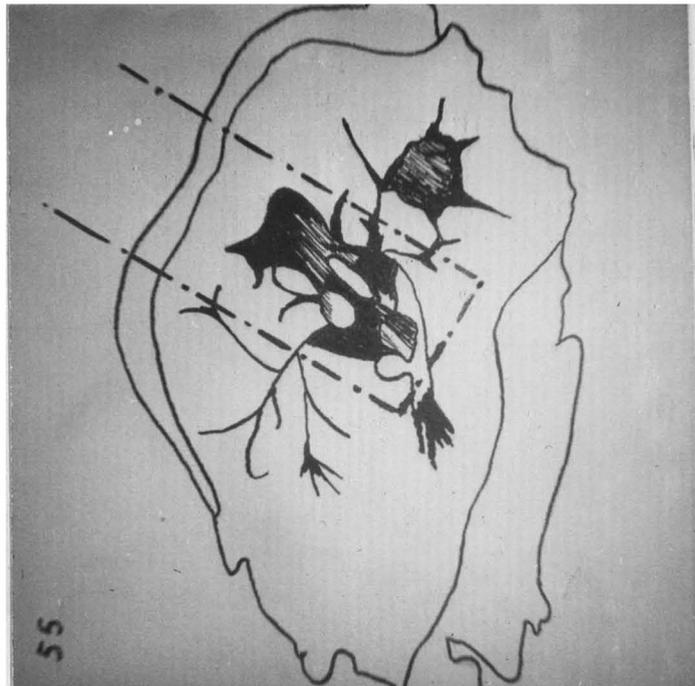
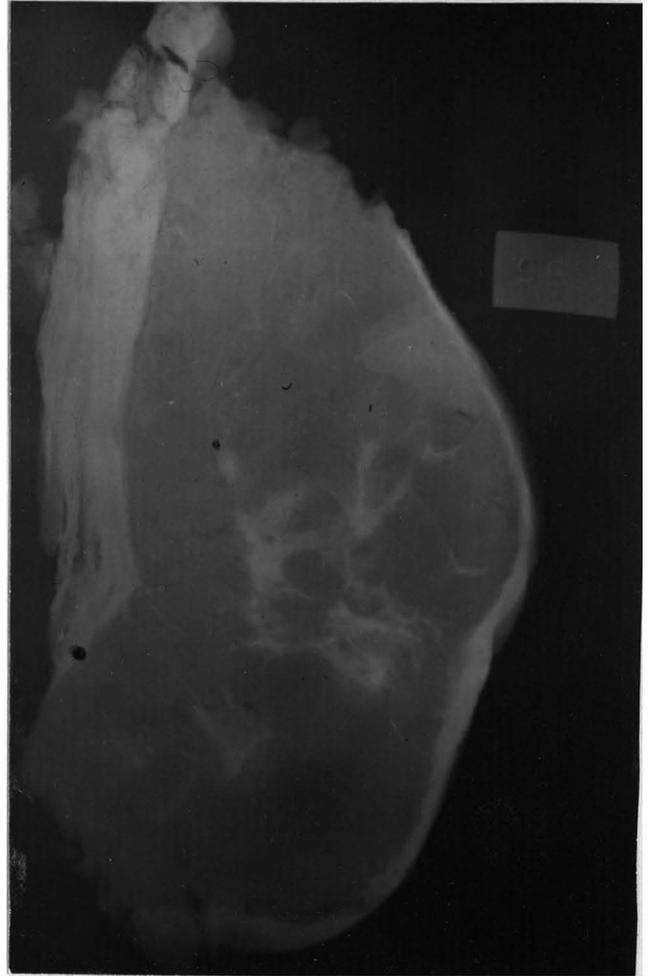
TABLA - VII

P A R A N E O P L A S I C A S

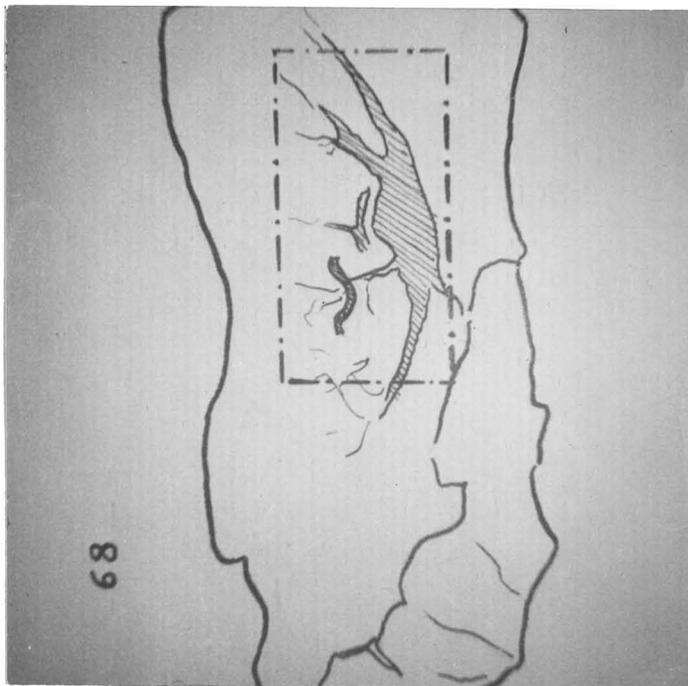
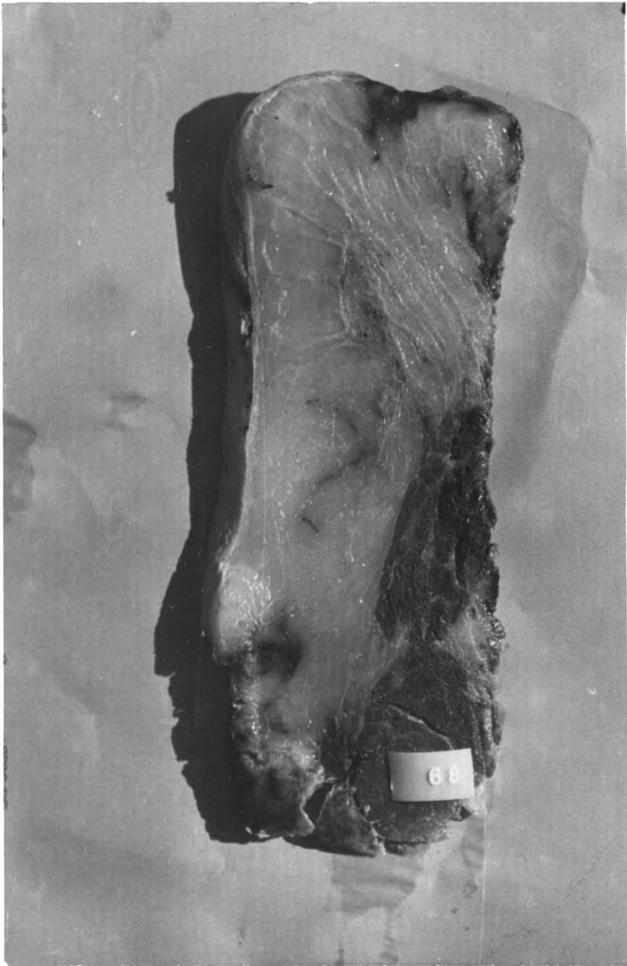
CONO GALACTOFORICO	vol. +	46	'4%
	vol. ++	20	%
DENSIFICACION GALACTOFOROS		38	'3%
DENSIFICACION PIEL		30	'4%
DENSIFICACION ESTROMA		17	%



LAMINA I .- Fases para la localización de un nódulo secundario de contorno regular en el corte 59.



LAMINA II



LAMINA III

VI - ESTUDIO MORFO-RADIOLOGICO DE LAS ALTERACIONES
MAMARIAS NO RELACIONADAS CON EL CRECIMIENTO Y
LA DIFUSION LOCAL DEL FOCO NEOPLASICO.

ESTUDIO MORFO-RADIOLOGICO DE LAS ALTERACIONES MAMARIAS
NO RELACIONADAS CON EL CRECIMIENTO Y DIFUSION LOCAL DEL
FOCO NEOPLASICO

A - DELIMITACION DE CONCEPTO

En el capítulo anterior, hemos estudiado, por el sistema de los cortes seriados, los signos radiológicos fundamentales junto con su correspondencia anatómopatológica, deduciendo para cada uno de ellos, el valor diagnóstico, su frecuencia y la causa de su presentación. Como hemos visto, estos signos están en relación, no solamente con el tumor en sí mismo considerado, sino también con las modificaciones peritumorales a que da lugar su crecimiento e invasión. Con este estudio queda definida lo que podríamos denominar la patología morfo-radiológica tumoral del cáncer de mama.

Obedeciendo al concepto que expresábamos en nuestra hipótesis de trabajo, y siguiendo las indicaciones esporádicas de algunos autores, hemos intentado, por el mismo sistema, que se ha mostrado como altamente eficaz para el estudio de la mama, demostrar la presen-

cia de otras alteraciones en el resto de la mama que no están relacionadas directa ni indirectamente con el tumor, ni con su crecimiento o invasión, por lo menos según la idea que actualmente se tiene. Por esto denominaremos de una forma general, y tal vez poco adecuada si se analiza estrictamente, a toda esta serie de alteraciones como "pa-raneoplásicas". Para delimitar el concepto que tenemos de estas alteraciones, podemos decir, que, de una manera ge-neral, abarcan todas aquellas lesiones que clásicamente no se consideran como signos directos o indirectos, del tumor canceroso de la mama propiamente dicho. Esto nos permite incluir en este capítulo otros aspectos como la multifocalidad y la bilaterilidad del cáncer de mama, que, si bien son auténticos focos neoplásicos, no están en relación con el concepto clásico del cáncer de mama como tumor único, sino con la idea actual de la existencia del terreno neoplásico en toda la mama y no dependen del tumor primitivo, ni de su invasión y crecimiento. Recordemos a este respecto que no tiene nada que ver el concepto de multifocalidad con la idea de metástasis intramamarias, que hoy día se acepta sólo para algunos, pocos, casos. Como lesiones más estrictamente paraneoplásicas, nos ocuparemos de las alteraciones que aparecen: en los

galactóforos en sus diversos tramos, en el estroma, en la piel, pezón, areola y de otras lesiones independientes, que deben considerarse como asociadas a la neoplasia.

Estudiaremos el aspecto radiológico y la correspondencia histopatológica de cada uno de estos aspectos, que se incluyan dentro del mismo capítulo, sólo por ser origen de imágenes radiológicas independientes del tumor primario.

B - MORFO-RADIOLOGIA DE ESTAS ALTERACIONES

1 - MULTIFOCALIDAD

A partir de la teoría de los campos neoplásicos en piel (WILLIS - 198) y cuello uterino (FLUHMAN - 63), el origen multicéntrico de la neoplasia ha sido demostrado en otras varias localizaciones. En la mama, diferentes autores como QUALHEIM (155), MUIR (141) y WATSON (195), demostraron la existencia de multifocalidad, y se ha llegado a decir, que se debe considerar el cáncer de mama, no como multicéntrico, sino omnicéntrico. Los autores que han investigado este problema dan diferentes porcentajes según el sistema de estudio em-

pleado. Con métodos macroscópicos únicamente, el porcentaje de multifocalidad, es de alrededor de un 20%; en cambio, cuando se emplean sistemas microscópicos seriados, con muchos cortes, el porcentaje llega a ser del 54% para QUALHEIM (155) o del 45% para GALLAGER y MARTIN (72). En nuestra serie, y con estudio combinado histológico ha sido del 40%.

Un aspecto interesante, dentro de esta multicentricidad, es la relativa frecuencia con que se encuentran lesiones diferentes. EGAN (52) fue el primero que llamó la atención sobre este particular. HUTTER (113), trata el problema de las lesiones múltiples de la mama estudiando detenidamente una serie de casos mediante numerosos cortes microscópicos, confeccionando después un mapa de la mama, encontrando coexistencia de varios tipos diferentes de lesiones.

En los cortes seriados, las imágenes radiológicas que nos han orientado hacia la existencia de multifocalidad han sido, por orden de frecuencia:

-Microcalcificaciones típicas agrupadas, no superpuestas a imágenes tumorales y alejadas del área del tumor primario (Fig. VI-1). Las hemos encontrado en

un 22%.

-Microcalcificaciones sobre un área de densidad aumentada sin caracteres específicos (Fig. VI-2).

.-Imágenes densas con los signos radiológicos directos propios del cáncer de mama, en especial aspecto infiltrante (Fig.VI-3). Siempre más pequeñas que el foco primario y a veces son difíciles de diferenciar, radiológicamente, de zonas de fibrosis localizada. Este ha sido el dato radiológico presente en el 13% de casos de multifocalidad.

-Imágenes densas pero con las características de tumorações benignas (Fig.VI-3). En estos casos, el diagnóstico sólo fue de sospecha cuando el tumor primitivo también presentaba contornos lisos. En las otras ocasiones, el diagnóstico fue histopatológico al obtener la correlación histológica de la imagen, que en un principio, se había catalogado como benigna. La frecuencia de esta imagen ha sido del 52.

También hemos podido observar, además de multicentricidad, la pluralidad de estas lesiones. No le concedemos excesiva importancia puesto que algunas de

nombradas formas anatomopatológicas del cancer de mama, no son más que expresiones morfológicas diferentes de un mismo proceso y pueden estar influidas por diversas circunstancias; así, la obliteración de los conductos puede hacer que en algunas áreas el proceso adopte un aspecto de comedo-carcinoma; en otras ocasiones, puede mostrar un aspecto cribiforme; Esto resulta demostrativo en el caso de la Fig.(VI-4) que corresponde a un carcinoma ductal infiltrante con áreas de aspecto cribiforme.

El principal problema en relación a la multiplicidad es determinar si es verdadera o falsa, es decir, si obedece a múltiples orígenes de la neoplasia por desarrollo en diversas áreas del terreno celular en relación con la teoría que nosotros admitimos, o bien, se trata como a veces se ha visto, de metastasis locales intramamarias por el crecimiento, sobre todo a través de los galactoforos o de los linfáticos.

Por los métodos de estudio que se han empleado; podemos, con toda seguridad, rechazar esta última hipótesis por las siguientes razones: a) si bien lo más frecuente es que se encuentre un foco principal y alre-



Fig. VI - 1 - Microcalcificaciones como único signo radiológico.

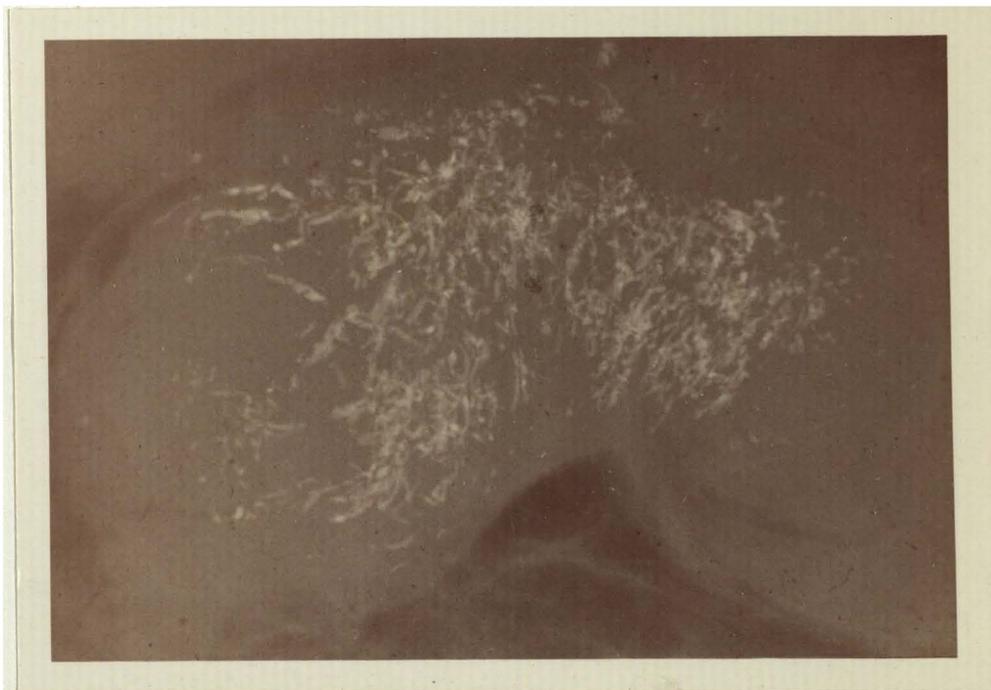


Fig. VI - 2 - Microcalcificaciones sobre una zona densa con contorno nítido.

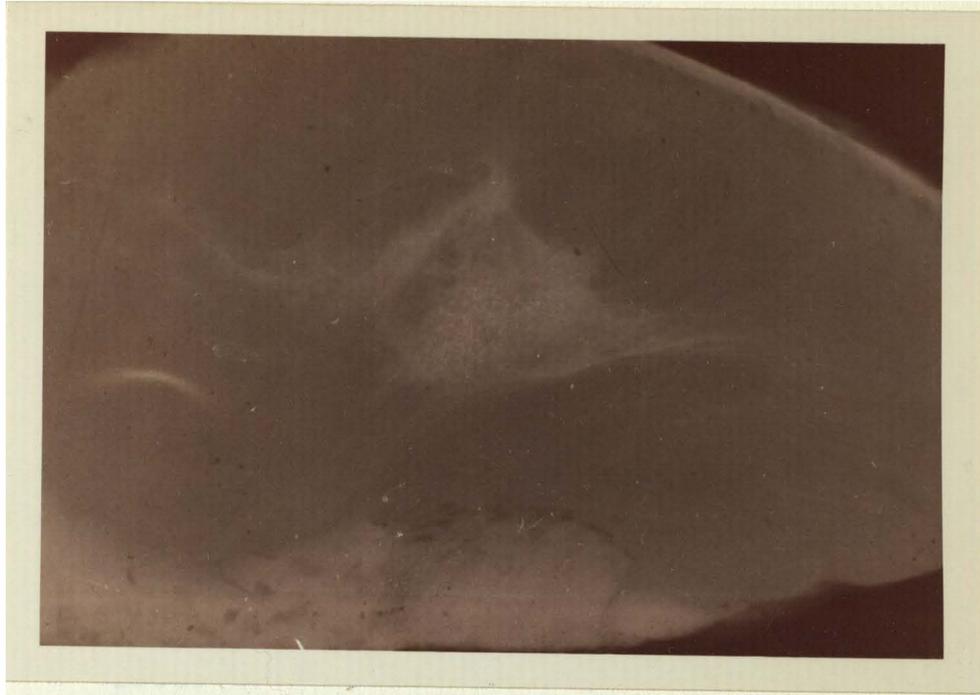


Fig. VI - 3 - Foco secundario con signos radiológicos típicos de malignidad.

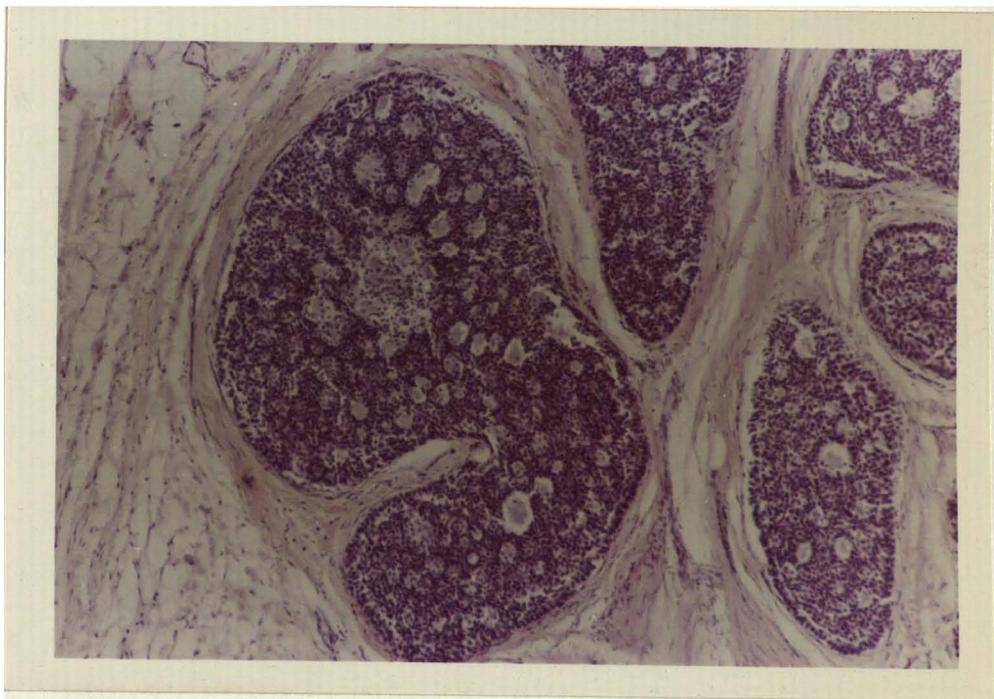


Fig. VI - 4 - Zona con aspecto cribiforme en la periferia de un carcinoma ductal.

dedor pequeños focos secundarios (Fig.VI-5), también es cierto que en muchos casos las otras lesiones secundarias estaban a distancia considerable. b) además, la falta de evidencia de que se ha desarrollado por continuidad, no existiendo ninguna otra alteración demostrable entre la lesión denominada primaria y los otros focos.

Estos datos permiten asegurar que el cáncer de mama no es un proceso focal sino una enfermedad generalizada que afecta a toda la glándula.

2 - BILATERALIDAD

Intimamente relacionado con el problema de la multicentricidad está el de la bilateralidad. Las mujeres con cáncer de mama en un lado tienen 10 veces más posibilidades que la población normal de desarrollar cáncer de mama en el otro lado según datos de ROBBINS (159) que encuentra bilateralidad alrededor de un 8% de los casos.

Todos los autores, coinciden en que el más alto porcentaje de multicentricidad y bilateralidad se encuentra en el carcinoma lobulillar (YEATES- 202).

Este tipo de carcinoma, que arranca de los lobulillos ma marios, y que tanto interés adquiere, a pesar de su relativa poca frecuencia, por la posibilidad de su presentación "in situ", es multicéntrico según URBAN (185,186) en el 60% de piezas. En más del 35% de casos, McDIVITT (137), demuestra que si se trata el carcinoma lobulillar in situ por resección local, aparece posteriormente un carcinoma invasivo en el resto de la mama. La bilateralidad global para el carcinoma lobulillar ~~es~~ mucho más alta, que para las otras formas, y los diversos autores la cifran en un 30%. Para demostrar esta bilateralidad, URBAN (186), practica una biópsia al azar en la mama adelfa encontrando un 10% de casos positivos. LAMBIRD y SHELLEY (133), mediante estudios microscópicos seriados, estudian la distribución espacial del carcinoma lobulillar in situ, y demuestran que biopsiando una zona del cuadrante supere-ro-externo, de forma piramidal y 20 c.c. de volumen, con el vértice a tres centímetros del pezón y la base dirigida hacia la axila, existe un 90% de probabilidad de poder diagnosticarlo, en caso de que exista.

En nuestra serie, sólo hemos tenido oportunidad de estudiar un caso de bilateralidad simultánea. Se trataba de un carcinoma lobulillar invasivo y con metasta



Fig. VI - 5 - Radiografía de un corte que muestra multifocalidad localizada a un sector de la mama.

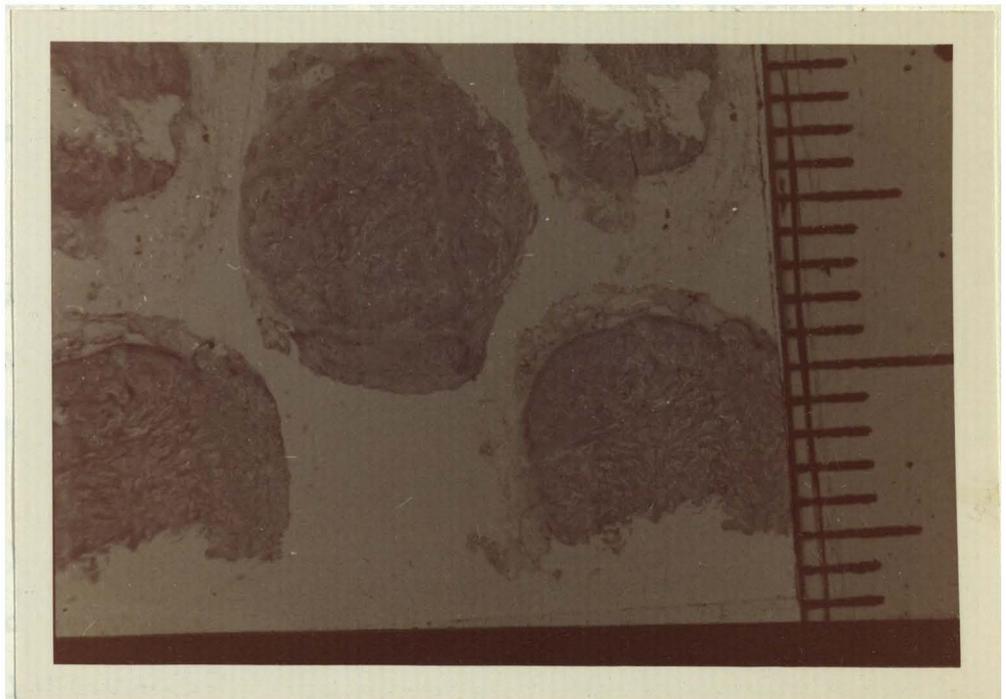


Fig. VI - 6 - Preparación histológica de un carcinoma lobulillar de pequeño tamaño y aparente encapsulación pero que era invasor anatomopatológica y clínicamente.

tasis ganglionares en axila, a pesar de su pequeño tamaño y aparente encapsulación (Fig. VI-6).

3 - ALTERACIONES NO NEOPLASICAS EN EL ESTROMA

Una vez estudiadas la multicentricidad y la bilateralidad como lesiones sin relación con el denominado clásicamente tumor primitivo, pasaremos a ocuparnos de las otras alteraciones a distancia, independientes también, y que no pueden ser catalogadas, a diferencia de las anteriores, como neoplásicas basados en los elementos de juicio que aceptamos actualmente como válidos. Por esto, y para simplificar, las denominaremos alteraciones paraneoplásicas.

Desde las publicaciones clásicas de CHEATLE (32) y MUIR (141,142), se ha aceptado generalmente, que la mayoría de cánceres de mama en la mujer arranca del epitelio de los conductos mamarios o de los lobulillos y de allí empiezan el crecimiento hacia la invasión. (GALLAGER-73). En realidad, el cáncer solo puede originarse en el conducto o en el lobulillo, sería pues ductal o lobulillar. McDIVITT (137). Ya en las primeras publicaciones CHEATLE y CUTLER en 1931 (32) describieron cam-

bios importantes en el tejido elástico, además de los observados en el epitelio de los conductos. MUIR (141) llamó la atención sobre la fibrosis intraductal que se observa frecuentemente en asociación con el cáncer de mama. Estas alteraciones se han intentado estudiar por sistemas de cortes seriados, por ejemplo JACKSON (115), en la Universidad de Birmingham en el año 1957, estudia los galactoforos de 400 tumores de mama simplemente, por la biópsia y más tarde, para observar los cambios en los conductos galactoforos a distancia del tumor, realiza, en 200 mamas más, unos cortes para obtener imágenes del trayecto entre el pezón y el tumor; para ello, adapta, en cada caso, la dirección del corte de manera que pase por el plano tumor-pezón. GALLAGER y MARTIN (75) siguiendo las técnicas de EGAN (52) emplean un sistema mixto, radiológico y de cortes microscópicos, para intentar descubrir las fases precoces del desarrollo del cáncer y describen también estas lesiones asociadas.

Nos ocuparemos por separado de las alteraciones que hemos encontrado en los galactóforos, en la piel, en el estroma.

a) Las alteraciones en relación a los galac-

tóforos.

JACKSON (115), se ocupa de las alteraciones de los conductos galactóforos en tres campos diferentes: dentro del tumor, en su porción distal y en el resto de la mama. Prácticamente, las lesiones no neoplásicas que se encuentran en todos ellos obedecen a cambios que se producen o en el epitelio o en el tejido conjuntivo. Las epiteliales corresponden a una hiperplasia, las conjuntivas a una fibrosis y son más constantes en su aparición que las anteriores. Según este autor, en el seno del tumor hay, lógicamente, muchos galactóforos con lesiones de carcinoma y otros que presentan algunas de las alteraciones siguientes: depósitos anulares o circulares a su alrededor; obliteración total por colágena en su interior, o parcial con pequeños canales que lo permeabilizan, o con la luz reducida por la proliferación, o relleno de sustancia a veces calcificada.

Es difícil descartar la participación de la neoplasia en estas lesiones intratumorales y además no proporcionan signos radiológicos por estar enmascarados por los de la tumoración, por este motivo nuestro estudio se ha concretado al de las alteraciones del resto

de los conductos. GALLAGER (75), encuentra reacciones fibrosas por hiperplasia colágena prácticamente en todas las mamas con neoplasia, siendo independiente la cantidad de reacción fibrosa del grado de invasión de la neoplasia. Parece ser más intensa en enfermas jóvenes, y en aquellas que no han tenido embarazos, este es un dato interesante que tendremos en cuenta al comentar la etiología.

Nosotros, hemos llegado al estudio de estas alteraciones, al investigar la correlación histopatológica de una serie de imágenes radiológicas que no aparecían tan marcadas en las mamas no neoplásicas y que no formaban parte de los signos radiológicos que hemos descrito como dependientes del tumor o de su invasión. Estas imágenes fueron:

-Aumento de la densidad radiológica y del espesor de la zona subareolar, zonas que en la mama normal corresponde a lo que hemos descrito como "cono galactofórico" (Fig.VI-7). En las piezas que aún tienen una alta proporción estroma-grasa se traduce sobre todo por el ensanchamiento de este cono (Fig.VI-8). En las mamas con predominio graso aparece un refuerzo de los

tractos densos subareolares que van a converger al pezón (Fig. VI-9).

-En el resto del parénquima, hemos constatado una dificultad para la localización del tumor, la radiografía de los cortes, por el aumento de la densidad radiológica.

-En el plano graso subcutáneo, los signos radiológicos encontrados corresponden siempre a los de invasión tumoral.

b) Alteraciones cutáneas

En la piel, nos llamó la atención, el aumento de densidad y engrosamiento (Fig. VI-10) que apareció en bastantes casos sin poderse evidenciar signos de la propagación de la neoplasia primitiva. Las diferencias radiológicas entre el aumento de densidad cutánea debida a invasión cancerosa y la no relacionada con ella son: el neoplásico, si no es avanzado, es más localizado (Fig. VI-11) se demuestra infiltración subcutánea, suele haber signos radiológicos de edema que se traduce por imágenes que se mejan burbujas. El engrosamiento que consideramos como paraneoplásico suele ser más generalizado y no presenta

signos de edema ni de continuidad piel-tumor.

Al analizar la correspondencia histopatológica de las imágenes radiológicas hemos encontrado las siguientes alteraciones:

-Hiperplasia en el colágeno sub epitelial.

-Obstrucción de los galactóforos por colagenosis o, con menos frecuencia, por hiperplasia epitelial.

-Galactóforos dilatados con secreción en su interior, a veces amorfa y a otras con calcificación.

Depósitos de fibras elásticas alrededor de los galactóforos, a veces en forma de anillos regulares y, sobre todo en conductos dilatados, las fibras aparecen fibriladas o fragmentadas.(Figs.VI-12)

En la piel, encontramos un aumento de colágeno dérmico sin aparición de nidos epiteliales o alteraciones del tipo del linfedema o linfectasia neoplásica, muy diferente, como puede verse, a las alteraciones en la piel relacionadas directamente con la neoplásia (Fig. VI-13).

c) En el resto del estroma, y sobre todo alrededor de la neoplásia, pueden encontrarse infiltrados

sobre todo de células linfáticas, y también de células cebadas, momocitos, plasmocitos, etc. (Fig.VI-14) a los que se ha querido dar un valor de efecto defensivo de respuesta local del organismo ante la neoplásia BERG (22), HEDINAC (59), WANG (191). Si bien un reciente trabajo de WILLIAMS y ROBERTS (197) no evidencia esta relación. Nosotros no encuadramos a esta reacción como paraneoplásica pues también demostramos estos infiltrados en mamas no tumorales. En cambio otorgamos valor como reacción paraneoplásica a la aparición en el estroma, generalmente con hiperplasia fibrosa, de microcalcificaciones típicas, que hemos podido constatar con cierta frecuencia (Fig.VI-15).

4 - LESIONES ASOCIADAS

También hemos estudiado, y damos importancia, a lo que denominamos lesiones asociadas en el resto del parénquima. Si bien, por su génesis no guardan relación con las que hemos descrito en este grupo, sólo las incluimos para describir las imágenes radiológicas a que dan lugar en el resto del parénquima y que tampoco están relacionadas directamente con el tumor.

Las primeras encontradas, en nuestro estudio, fueron ganglios linfáticos intramamarios, de cuya existen

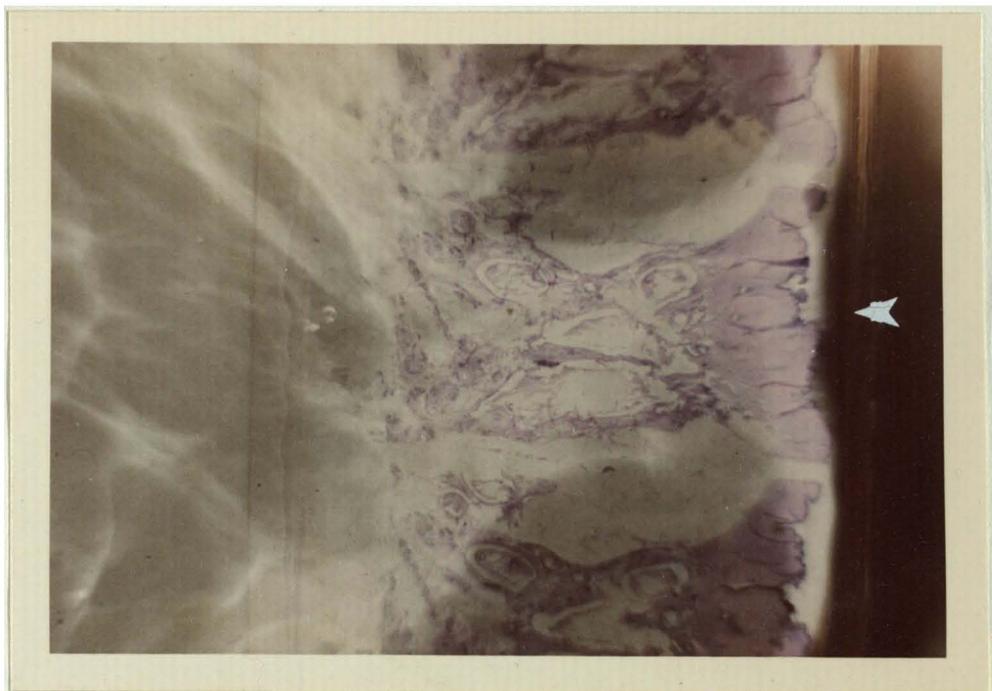


Fig. VI - 7 - Cono galactofórico normal. Radiografía con superposición de la preparación histológica. La flecha señala el pezón.

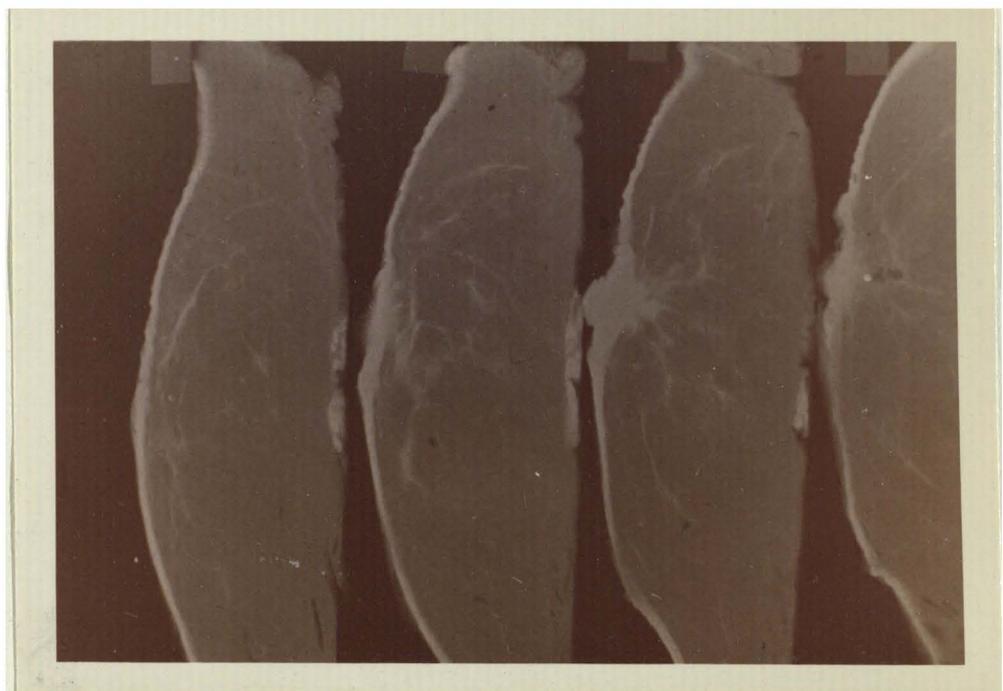


Fig. VI - 8 - Cono galactofórico reducido y densificado.

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

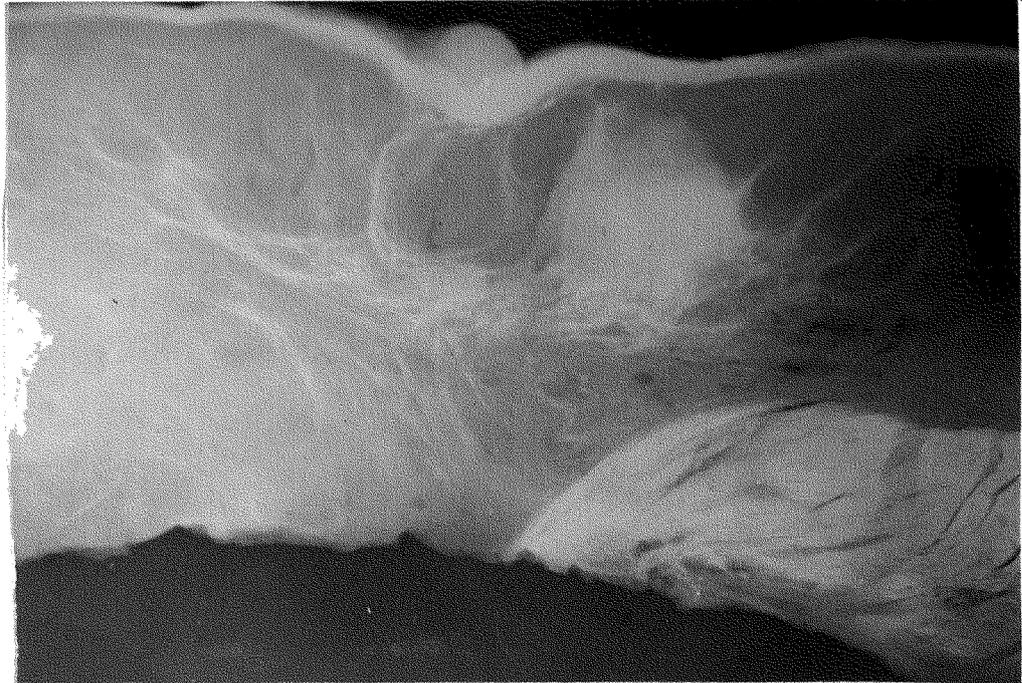


Fig. VI - 9 - Densificación galactóforos en mama neoplásica no directamente relacionada con el tumor.

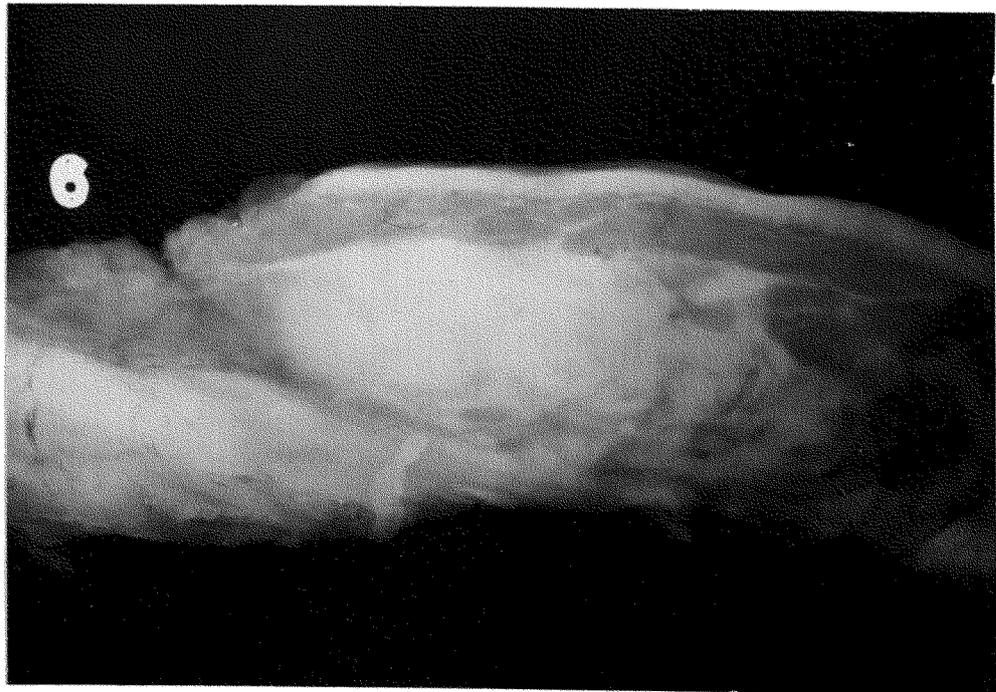


Fig. VI - 10 - Engrosamiento y densificación de la piel generalizado y sin relación directa con el tumor.



Fig. VI - 11 - Engrosamiento de piel localizado en relación directa con el tumor.

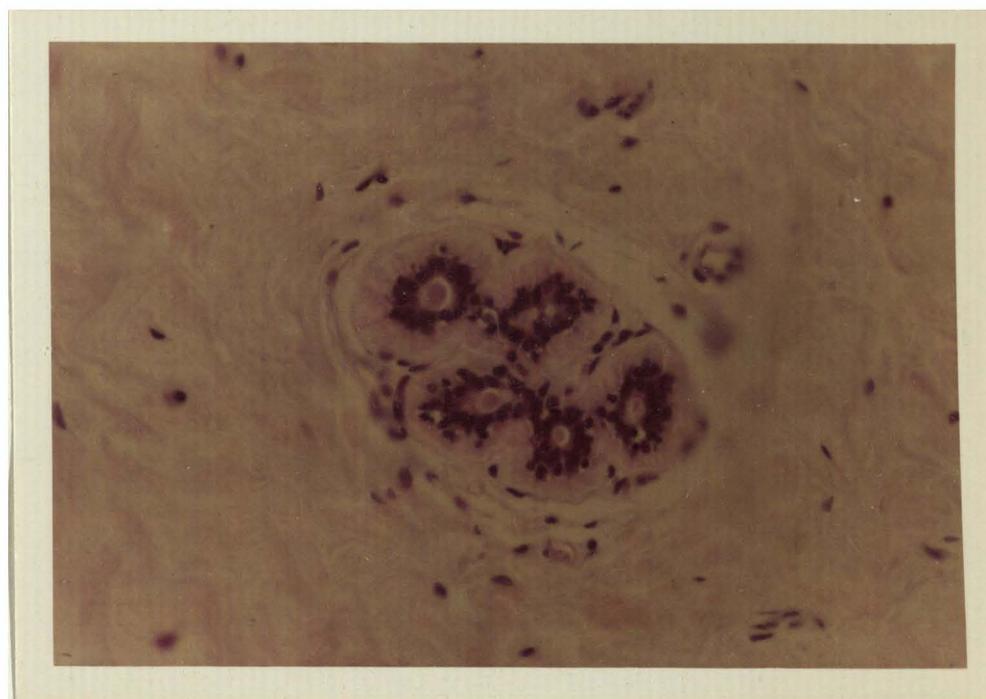


Fig. VI - 12 (a) - Fibrosis periductal en forma de anillo. 70 x.

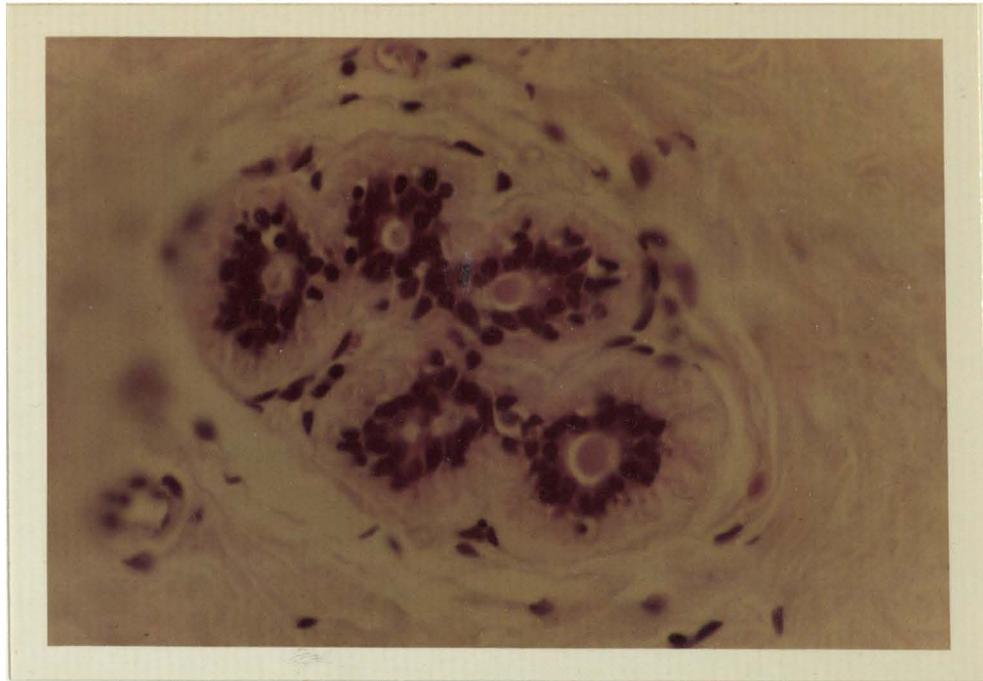


Fig. VI - 12 (b) - La figura anterior demostrando la elastosis. 128 x.

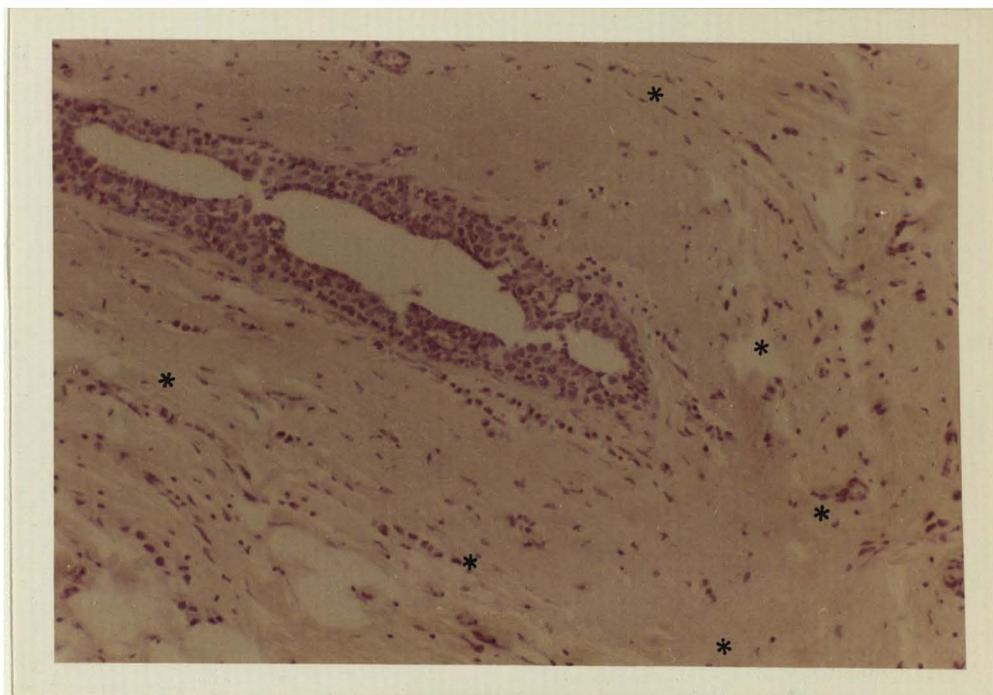


Fig. VI - 12 (c) - Gran elastosis demostrada por tinción habitual. Destaca del aspecto del resto del estroma. 40 x.

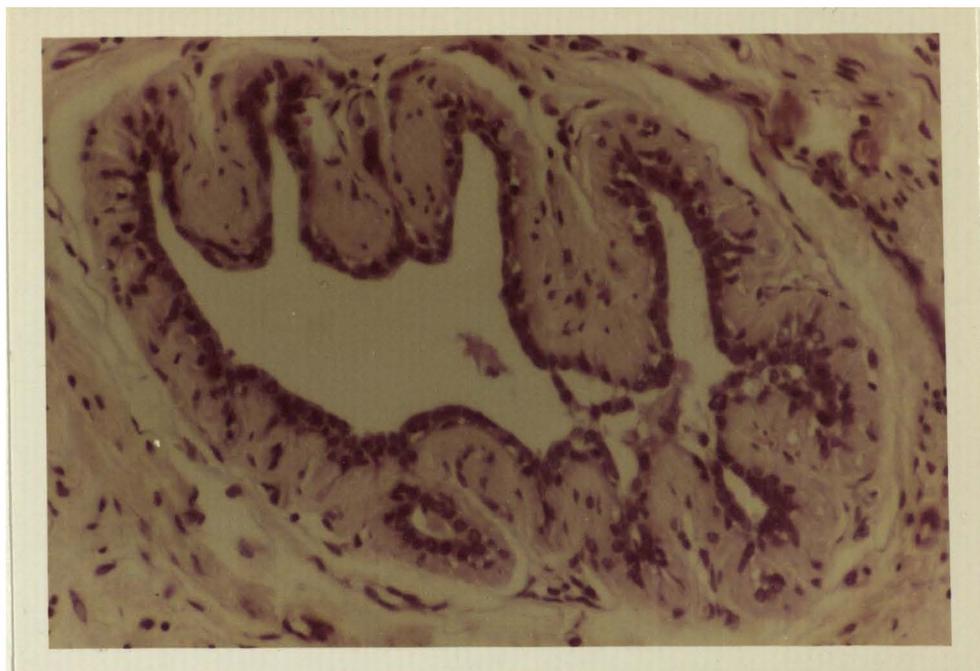


Fig. VI - 12 (d) - Hiperplasia fibrosa sub-epite-
lial. 80 x.



Fig. VI - 12 (e) - Galactóforo dilatado con conte-
nido amorfo.

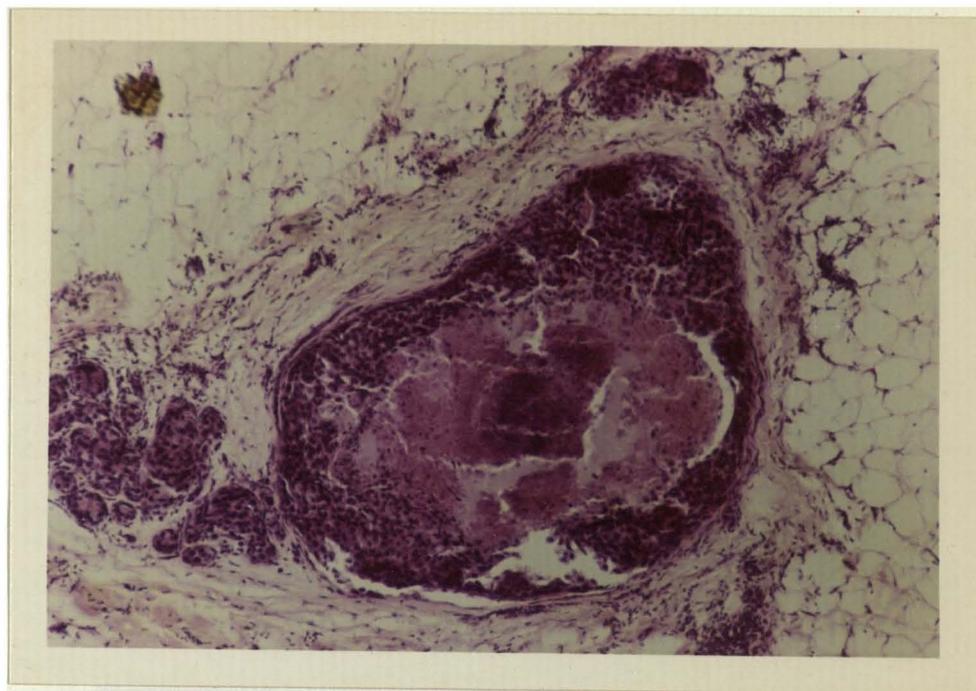


Fig. VI - 12 (f) - Galactóforo con alteración epitelial y contenido calcificado.

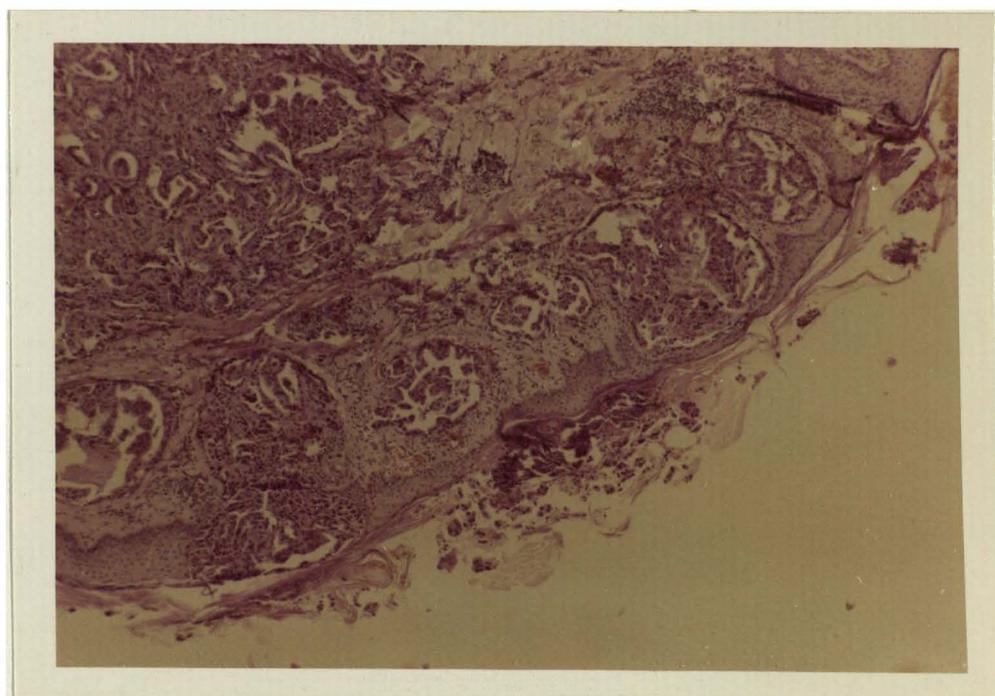


Fig. VI - 13 (a) - Invasión cutánea por la neoplasia. 15'75 x.

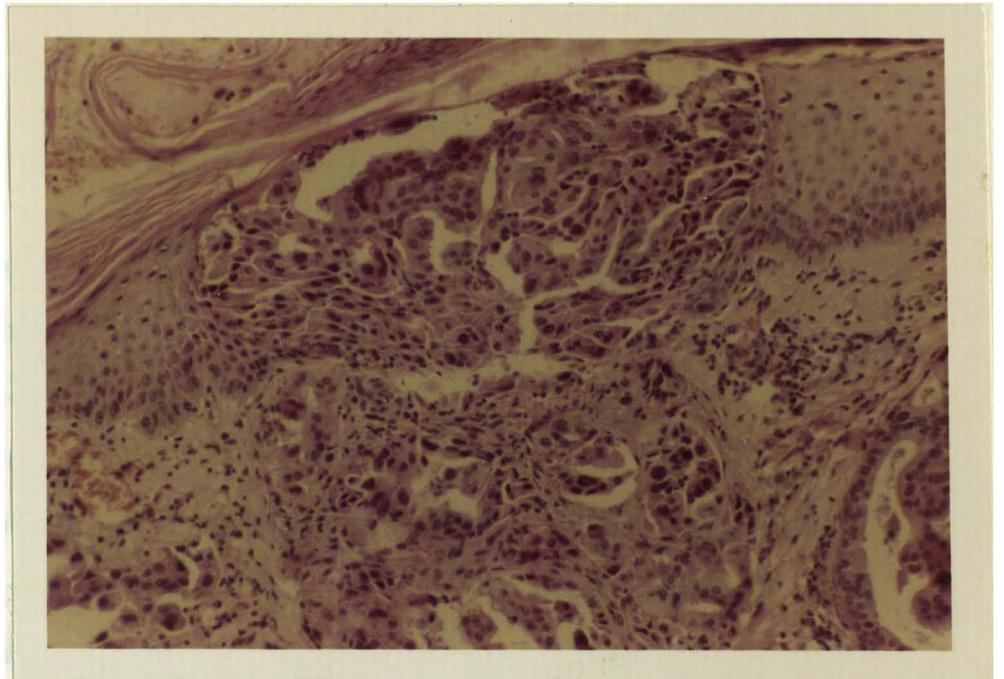


Fig. VI - 13 (b) - Nidos de células neoplásicas en la piel. 40 x.

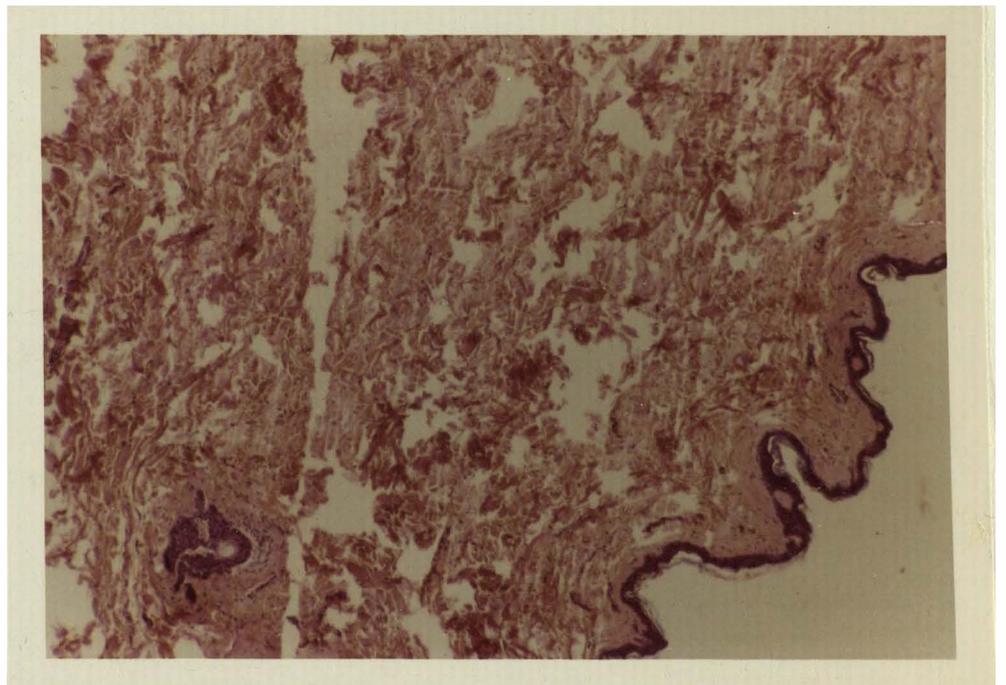


Fig. VI - 13 (c) - Engrosamiento cutáneo por fibrosis. 13'7 x.

cia no se hace generalmente mención. Hemos tenido ocasión de comprobarlos al buscar la correlación anatomopatológica de imágenes radiológicas lisas y redondeadas que mostraron ser ganglios metastizados. Su localización no es solo en la periferia axilar de la mama, con lo que entraría en consideración pensar si son ya axilares, sino que se encuentran en el seno de la glándula como podemos demostrar en el estudio de la correlación macroscópico-radiológico - microscópica de las figs. VI-16.

Con cierta frecuencia se encuentran fibroadenomas (HUTTER, 113) si bien se admite que no tienen un papel importante en cuanto a lesión precancerosa que pueda degenerar. GOLDMAN (87), estudia la relación del fibroadenoma con el carcinoma lobulillar en algún caso aislado, que tiene poco valor estadísticamente.

Un problema, muy debatido por cierto, es sobre si existe o no asociación, concomitancia o relación de causa a efecto del cáncer con las denominadas displásias moplásias mamarias. La relación con la papilomatosis intraductal aceptada por todos pues corresponde a una hiperplasia que en un momento dado podría convertirse en preneoplásia y pasar a neoplasia, de acuerdo con el esque

ma que hemos citado. Sobre la relación con la mastopatía fibroquística existe mucha literatura y, mientras hay autores como DEVITT (40), FOOTE (69), HODGE (105), HUMPHREY (109), SEMB (168), WARREN (194) que tienden a admitir su papel en la etiopatogenia, VERONESI (189), DAVIS (39) y otros de aparición más reciente, DEVITT (40), no aceptan una relación directa, HAAGENSEN (101) encuentra un porcentaje de coexistencia de ambas lesiones que varía entre un 7'6 % en sus casos y un 27 % en los recogidos de la literatura. Nosotros hemos encontrado, mediante nuestro método de estudio un porcentaje alto - (11'6 % - 39'9 %) de lesiones quísticas de las mamas neoplásticas (Figs. VI-17) si bien al establecer la relación histológica (Fig. VI-18) nunca hemos podido establecer una relación directa, lo que, junto al alto porcentaje de presentación de quistes en mamas "normales" (FRANTZ (64)) nos lleva a aceptar solamente el hecho como una concomitancia de dos lesiones frecuentes. Ya hemos expuesto, en otra parte, nuestro concepto de que, histológicamente, en una mama normal siempre existirían en mayor o menor proporción alteraciones anatomopatológicas que se catalogan como quísticas.

- PATOGENIA DE LAS ALTERACIONES MAMARIAS A DISTANCIA
DEL FOCO TUMORAL

En nuestra hipótesis de trabajo, hemos enfocado el cáncer de mama, no como la aparición de una tumoración neoplásica, sino como una alteración, extendida o extensible, a toda la glándula. La acción de las hormonas esteroides, debe también ejercerse a toda la población celular de la mama. Indiscutiblemente, antes de que la transformación neoplásica se muestre por los cambios morfológicos, deben existir una serie de transformaciones, presumiblemente bioquímicas. Datos de conocimiento reciente, tienden a explicar los mecanismos de acción hormonal sobre la célula normal y su transformación neoplásica. Basados en estas premisas, efectuaremos una revisión de la literatura actual sobre el tema para analizar si las lesiones que hemos definido como paraneoplásicas pueden ser de una respuesta de otro tipo ante los estímulos que originan las alteraciones preneoplásicas y la neoplásia.

Con la aplicación del microscopio electrónico al estudio de las lesiones incipientes, se ha producido un primer cambio conceptual sobre las alteraciones celulares y su momento de aparición. Se han podido describir

cambios morfológicos antes de que el microscopio óptico muestre ninguna señal de neoplásia. OZZELLO (146) demuestra disminución de la ligazón entre las células y aparición precoz de unas "ventanas" en la membrana basal antes de que, con los métodos clásicos de tinción, pueda verse la auténtica invasión. Para GOLDENBERG y SOMMERS (88), las células neoplásicas muestran, al microscopio electrónico, las siguientes características: retículo endoplasmático muy desarrollado, golgi prominente, muchos ribosomas y polirifosomas, mitocrondias irregulares y, a veces, gigantes, la distribución de las organelas es caprichosa y varía. En el cáncer de mama, con frecuencia, aparecen filamentos citoplásmicos delicados que convergen hacia desmosomas a veces agrupados. Han sido consideradas patognomónicas de las células cancerosas, o como criterio de diagnóstico potencial de invasión, la presencia de luces intracitoplásmicas con microvilli; muchas de estas "lumina" están en conexión con espacios intercelulares. Sobre todo los filamentos espesos, y los lumina intracelulares se han encontrado más frecuentemente en el cáncer invasivo que en otras afecciones de la mama; sin embargo, no sirven para un diagnóstico definitivo entre el cáncer

invasivo y el no invasor.

Para conocer las etapas anteriores, que seguramente son bioquímicas, interesa saber el mecanismo de las influencias hormonales sobre las células, antes de la aparición morfológica de la neoplásia, y los cambios que pueden originarla.

Al hablar de las primeras fases en el desarrollo del cáncer de mama, debemos recordar que existe una gran disparidad en la nomenclatura. Sobre la base clásica de la evidencia de invasión para definir el cáncer, las formas denominadas cáncer mínimo, cáncer oculto, cáncer precoz; etc. deben ser considerados como neoplásias malignas, si bien se caracterizan por poseer, generalmente un mejor pronóstico. Las formas que se pueden considerar precancerosas, que no son aún cáncer y que pueden evolucionar hacia la neoplásia o resultar reversibles, son las que se han denominado: carcinoma "in situ", carcinoma no invasor, carcinoma intraepitelial, etc. GALANTE (71), GALLAGER (75), HAAGENSEN (100), McDIVITT (137).

Esquemáticamente, los factores que pueden influir sobre las células mamarias para su transforma-

ción neoplásica o para producir las alteraciones que consideramos como para o preneoplásicas, pueden ser de tres tipos: carcinógenos externos, virus y hormonas, BONSERT (27). Hay evidencias de la posibilidad de inducir neoplasias de mama por la acción de carcinógenos externos, lo que se ha conseguido experimentalmente con la irradiación; los hidrocarburos, de los que el más eficaz es el 7-12 DMBA (7-12 dimetil-benzantraceno), diez veces más potente que trimetil colantreno y el benzopireno, HUGGINS (107), DAO (38). JACKSON (115), admite que, tal vez, los lipoides modificados contenidos en los ductos podrían tener papel cancerígeno basándose en la presencia de material amorfo-oxifílico con enclaves de colesterol que se encuentran alrededor de los conductos galactóforos en el terreno cercano al tumor.

La teoría viral de la genesis del cáncer está ocupando, en el momento actual, un puesto importante en la investigación. A partir de los trabajos de Bittner, se van sucediendo una serie de demostraciones que hablan a favor de esta teoría, reforzada con la posibilidad de visualizar e identificar partículas virales, incluso en los cánceres humanos y en la leche de la mujer. CHOPRA(36), DMOCHOWSKI (41,42), FELLER (60), MOORE (140).

Estos factores carcinogénicos son, por el momento investigados especialmente en el campo experimental y no en el de la clínica, no sucede así con los factores hormonales y, a ellos, vamos a referirnos, analizando sucintamente su mecanismo de acción sobre las células normales de la mama y las alteraciones bioquímicas que llevarían a la aparición de la neoplasia.

A continuación nos ocuparemos de los mecanismos íntimos de la acción de las hormonas, sobre la mama normal y patológica, para intentar deducir si su efecto puede ser también responsable de las alteraciones paraneoplásicas. Es evidente, que el desarrollo del tejido mamario está regulado por varias hormonas; bajo estímulos hormonales apropiados, las células de la glándula mamaria se dividen y dan lugar a células hijas capaces de producir estructuras especializadas secretoras, BEUVING (24), TURKINGTON (183). Por otra parte, desde los trabajos de Huggins hace más de 30 años, se habla de hormono-dependencia y se demuestra la influencia de las hormonas en la tumorigénesis, si bien no se conoce aún el mecanismo intrínseco de esta dependencia. Para dilucidar estos procesos, se ha estudiado la diferenciación celular que ocurre en condicio-

nes normales, inducida por las hormonas. Conociendo los fundamentos bioquímicos de estos cambios fisiológicos, se podrán evidenciar las alteraciones presentes en la neoplásia. En el momento actual se dirige principalmente la atención a la acción de los estrógenos y también de la prolactina. Otras hormonas como la progesterona, los corticoides, y la insulina, también actúan sobre la mama pero no se les concede tanta importancia PEARSON (153). Para estudiar la manera como actúan los estrógenos se utilizó como modelo el oviducto de la gallina (O'MALLEY (144)).

Parece ser que las hormonas esteroides llegan a ejercer su acción en el núcleo a través de un mecanismo denominado por JENSEN (116) de doble escalón, existiendo un receptor en la membrana citoplasmática, como primer paso, y una transferencia ulterior al lugar nuclear donde actúa; y esto independientemente de la acción del AMP-cíclico.

Estos receptores de estrógenos han sido bien estudiados en las células efectoras periféricas, la mama en nuestro caso, y se han podido identificar como proteínas complejas que se pueden separar por ultracent-

trifugación quedando los receptores hormonales en los sedimentos 5 S y 8 S. Estos receptores hormonales se han encontrado también en el cáncer humano y pueden ser identificados marcándolos con estrógeno tritiado y sometiendo el homogenizado de tejido a un centaje por centrifugación en un medio líquido. La acción fisiológica de la llegada del estrógeno, es el crecimiento y diferenciación de las células receptoras, que lleva, eventualmente, a una hipertrofia. Parece ser que esta acción se realiza por la regularización de la síntesis de enzimas clave y proteínas estructurales por activación de los genes KORENMAN (119). Este es el único ejemplo de diferenciación celular inducido por hormonas que se produce fuera de la embriogénesis. Los receptores de estrógenos se pueden demostrar en la mama normal si bien en poca cantidad, en toda su estructura JENSEN (116). Recientemente, ha adquirido gran interés el estudio del papel de la prolactina MEITES (139), PEARSON (154), desde el punto de vista fisiológico y en relación con la tumorigénesis; se ha demostrado que la prolactina actúa, no solo sobre el crecimiento y diferenciación tisular, sino también, y de forma especial, sobre el estroma mamario produciendo gran hiperplasia de este estroma siendo el resultado la a-

parición de fibrosis, por esto se está estudiando actualmente por varios equipos de investigaciones, el papel que podría tener la prolactina en la génesis de la enfermedad fibroquística de la mama, precisamente por esta acción sobre el estroma. Se puede demostrar pues, según los datos de la literatura, que las hormonas, y especialmente los estrógenos y la prolactina, por un mecanismo bioquímico bastante bien conocido producen efectos fisiológicos de crecimiento y diferenciación del tejido mamario, no solo en el epitelio sino también en el estroma. Sobre esta base de su acción fisiológica se ha estudiado el papel que pueden tener las hormonas en el paso de la célula normal a célula cancerosa. KING (117), demuestra que, para que aparezcan nódulos hiperplásticos considerados como preneoplásicos, se necesitan las mismas hormonas que para la mamogénesis normal y la acción de los estrógenos parece que podría ejercerse a nivel periférico celular o a nivel central, actuando sobre la secreción de prolactina, que a su vez podría proyectarse en la periferia.

Se ha intentado, en una segunda etapa, conocer el mecanismo íntimo de la proliferación alterada que representa el paso de célula normal a la hiperplásica y

a la neoplásica. TURKINGTON (183) ha demostrado que existe en la célula neoplásica, y precisamente inducido por los estrógenos, una kinasa capaz de fosforilar las **histonas** o proteínas básicas nucleares, alterando su actividad en dos puntos fundamentales; mediante una represión de la acción genética y actuando sobre el enrollamiento primario del DNA. Igualmente LIBBY (128) comprueba que existe una acetilación de las histonas, que incluso puede preceder a la aparición de la proliferación. Este campo, de la acción de las hormonas en los tejidos efectores, está siendo actualmente estudiado con intensidad y ofrece grandes posibilidades para conocer el desarrollo del cáncer, habiéndose demostrado también la formación de hormonas por el tumor (ADAMS (1)), dato éste muy importante.

El papel de las hormonas no está plenamente establecido, JENSEN (116), opina que "los estrógenos no son cancerígenos o tumorígenos por ellos mismos, pero ponen al tejido en estado de activo metabolismo y puede ser entonces objeto de influencias de los cancerígenos, hereditarios, virales, hormonales, etc.."

No es nuestro objeto penetrar en estos moca-

nismos, solo hemos querido recoger estos datos, de conocimiento reciente, que nos sirven para asegurar los siguientes extremos:

- 1ª) Existe una influencia hormonal para el crecimiento y diferenciación de las células de la glándula mamaria y para el crecimiento del tejido conectivo.
- 2ª) El sustrato bioquímico de esta acción es bien conocido, y se establece a nivel nuclear sobre los ácidos nucleicos.
- 3ª) Se ha demostrado que las hormonas pueden producir alteraciones sobre las proteínas nucleares del tipo de la fosforilización, acetilación, etc. que perturban su normal funcionamiento, y están en relación con los cambios morfológicos celulares que llevan hasta la neoplásia, pasando por las alteraciones displásicas.
- 4ª) Estas alteraciones bioquímicas, han podido ser demostradas incluso antes de que se evidencien alteraciones morfológicas celulares.

Estos datos nos permiten proponer, como hipótesis para explicar las alteraciones que hemos conceptualizado como paraneoplásicas, la acción de estas mismas substancias sobre otros grupos celulares que no llegan a la transformación neoplásica.

En resumen, las diferentes células de la mama podrían responder ante estos estímulos por:

- Cambios fisiológicos
- Aparición de displásias, que pueden ser reversibles.
- Alteraciones preneoplásicas en diversos campos potenciales, también reversibles.
- La aparición del tumor clásico por desarrollo de un campo mas predispuesto.
- La multifocalidad y bilateralidad que puede ser concomitante o sucesiva.
- También las alteraciones que hemos descrito en este capítulo, pueden ser el resultado de estos estímulos sobre las células con menor potencial, como son las del estroma, cuya respuesta sería una simple hiperplasia.

A favor de esta teoría para explicar la patogenia de las alteraciones paraneoplásicas, especialmente la fibrosis, señalamos el dato recogido por GALLAGER (74) de la mayor reacción del estroma en jóvenes y que no han estado embarazadas. Esto se debería precisamente a que estas glándulas que no han recibido tantos influjos hormonales para su completa diferenciación, tienen un mayor porcentaje, ya normalmente, de estroma sobre el que actúa el agente productor de hiperplasia.

Esta patogenia se contrapone a la propuesta por otros autores. MUIR (141) por ejemplo, interpretaba la fibrosis intraductal como un proceso de curación del cáncer dentro del conducto si bien, ya admite que esto no explica por completo todos los hallazgos. Para JACKSON (115) no es un proceso de reparación después del daño causado por la neoplasia sino que es una reacción epitelial y conectiva por la estimulación de un agente cancerígeno, que, según él, podrían ser los lipoides intraductales. Para GALLAGER (75) pueden ser un efecto colateral o bien una reacción a la presencia de la neoplasia.

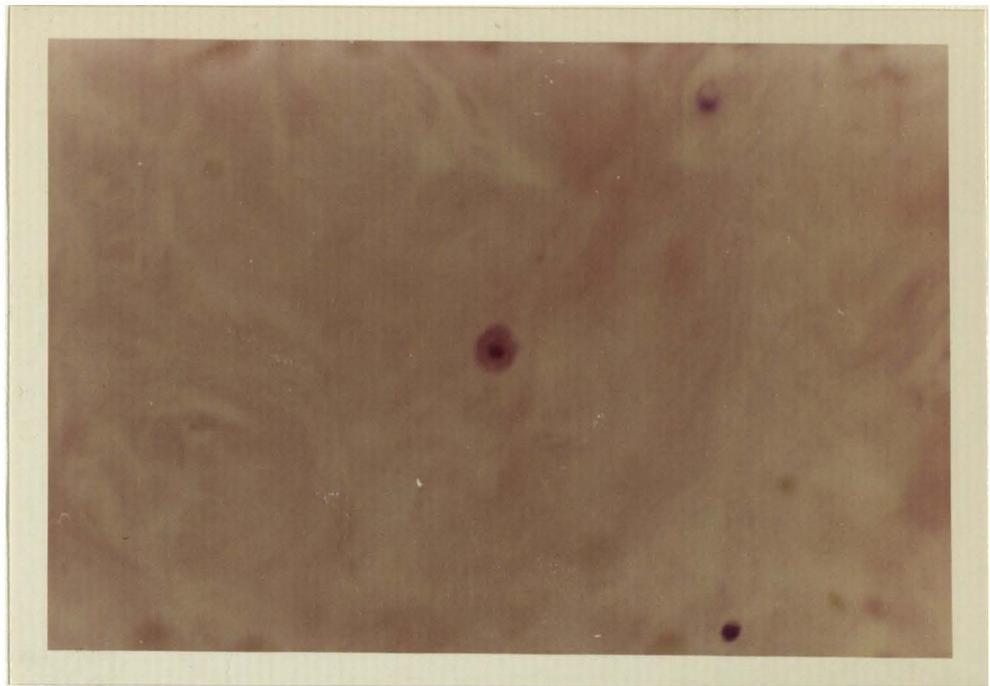


Fig. VI - 14 - Célula cebada en el seno del estroma.
128 x.

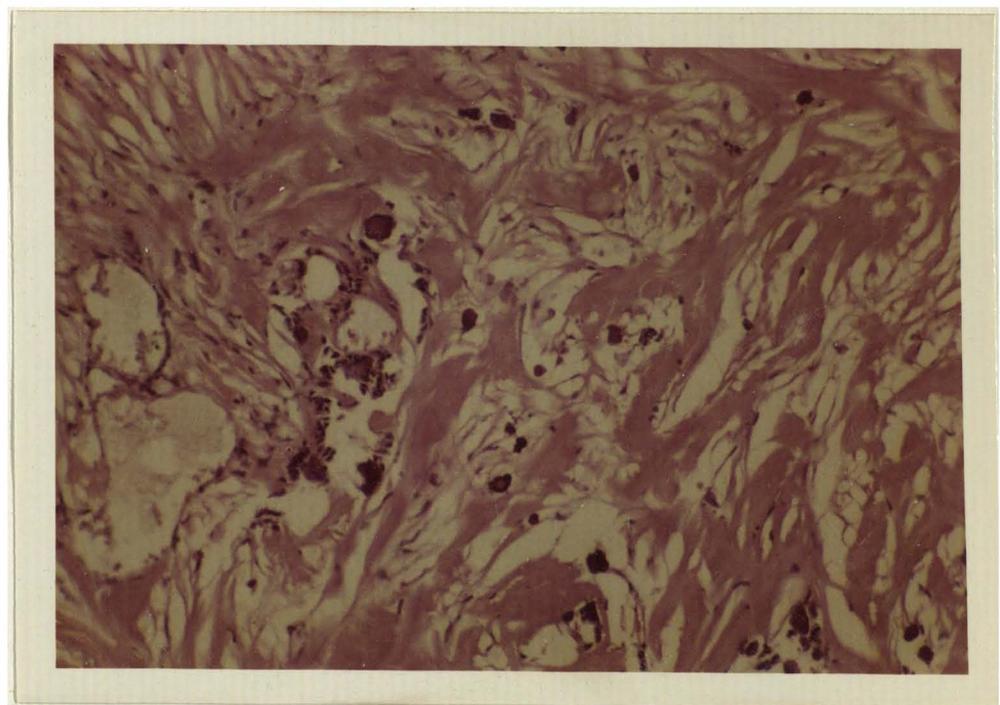


Fig. VI - 15 (a) - Microcalcificaciones en el seno
del estroma. 35 x.

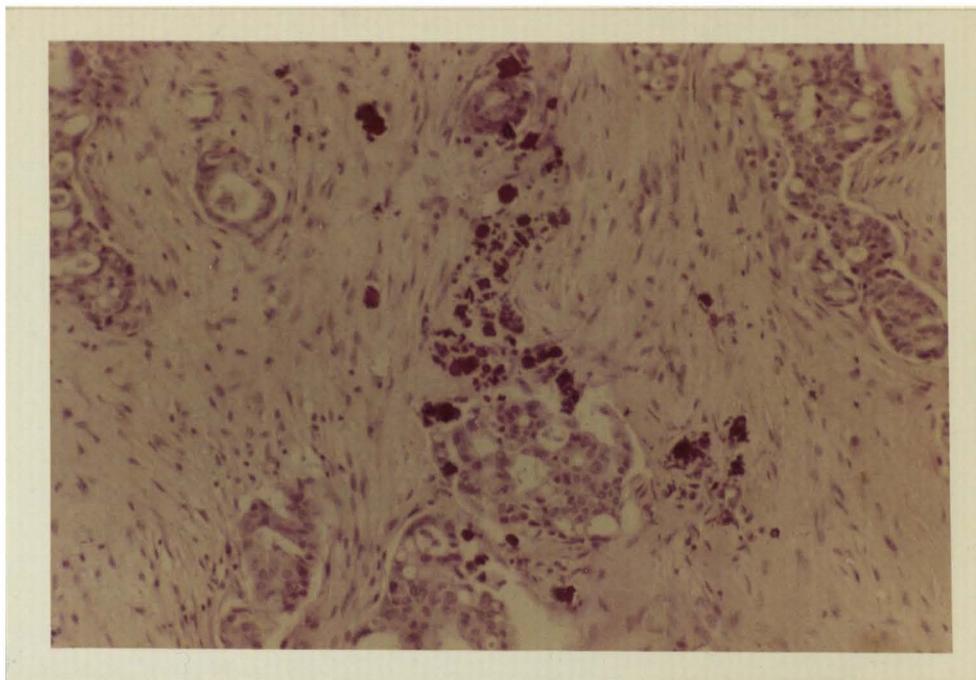


Fig. VI - 15 (b) - Microcalcificaciones siguiendo un reguero de invasión. 35 x.

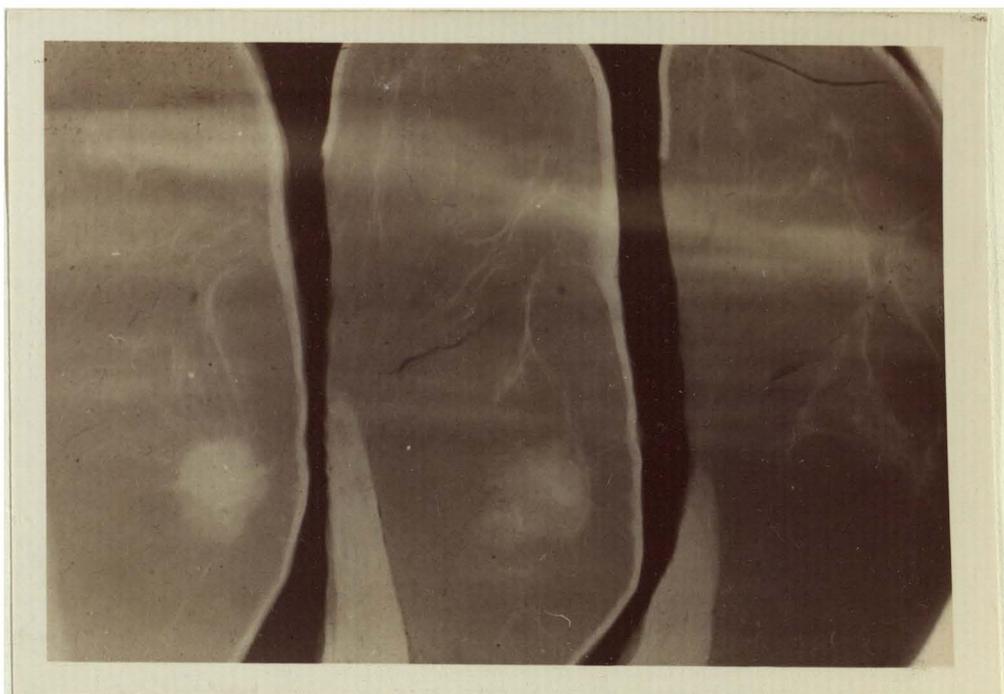


Fig. VI - 16 (a) - La radiografía de los cortes muestra en el interior del tumor una densidad regular.

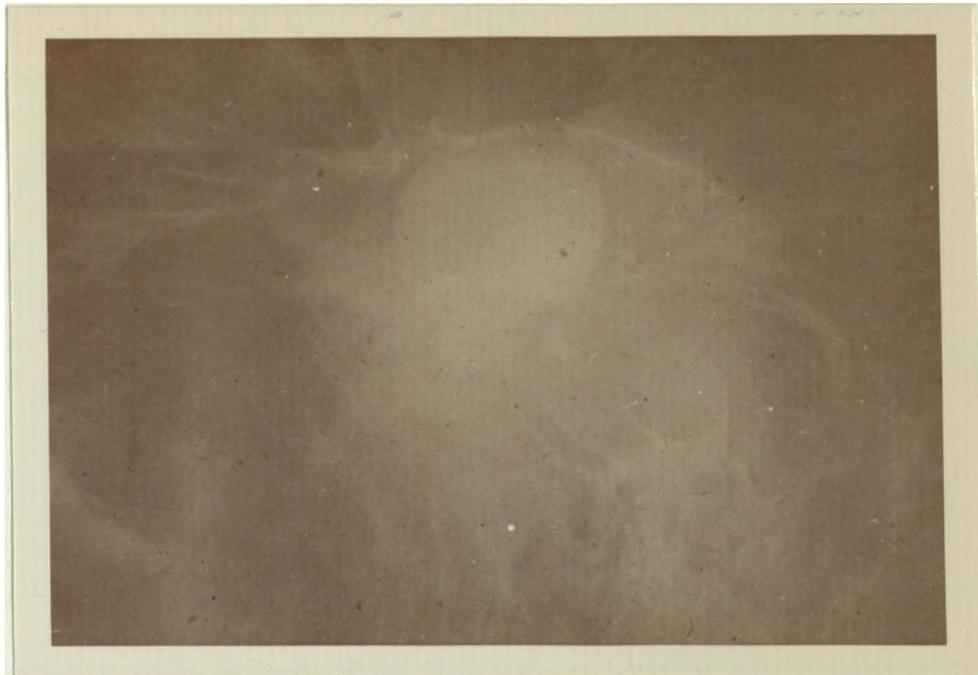


Fig. VI - 16 (b) - Detalle de la radiografía anterior.



Fig. VI - 16 (c) - Correspondencia histológica.
Ganglio adyacente al tumor mamario.

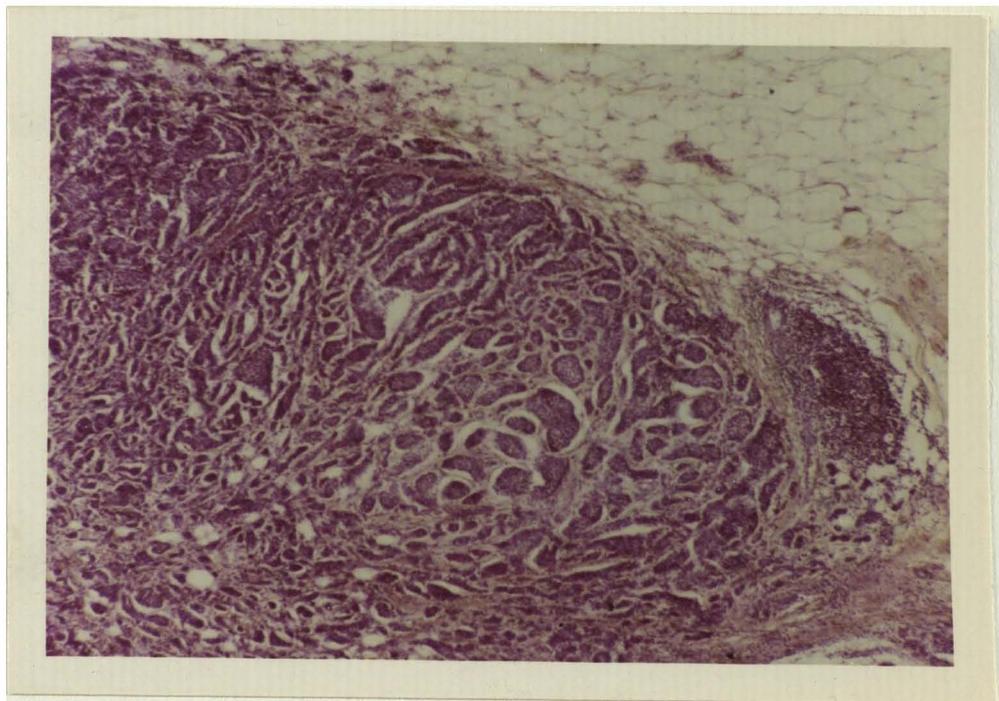
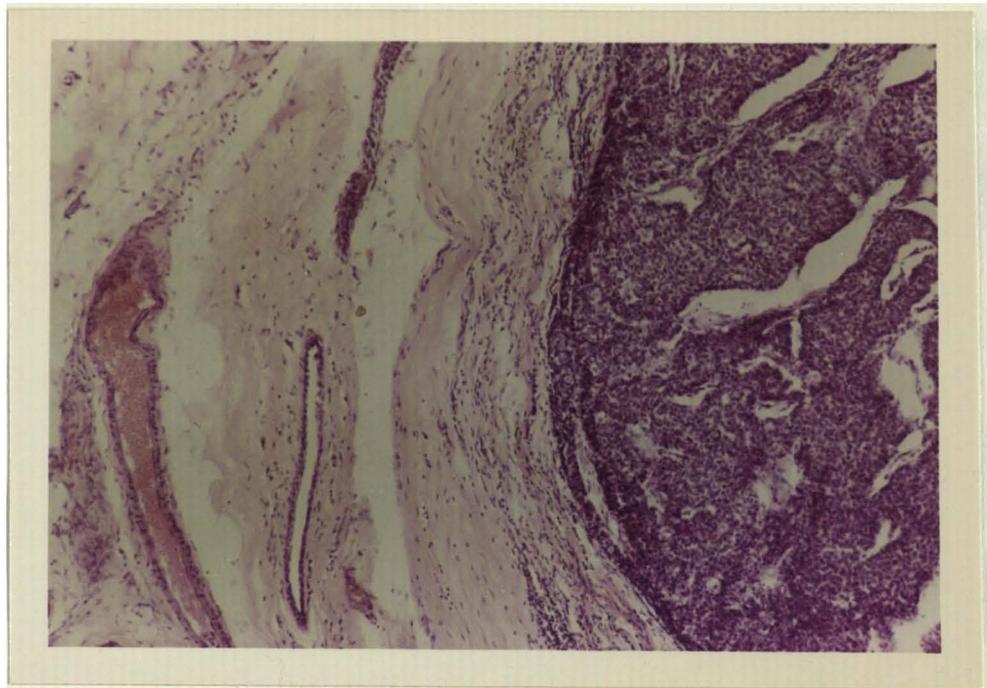


Fig. VII - 16 (d) - Dos aspectos del borde ganglionar. No hay continuidad con el tumor.

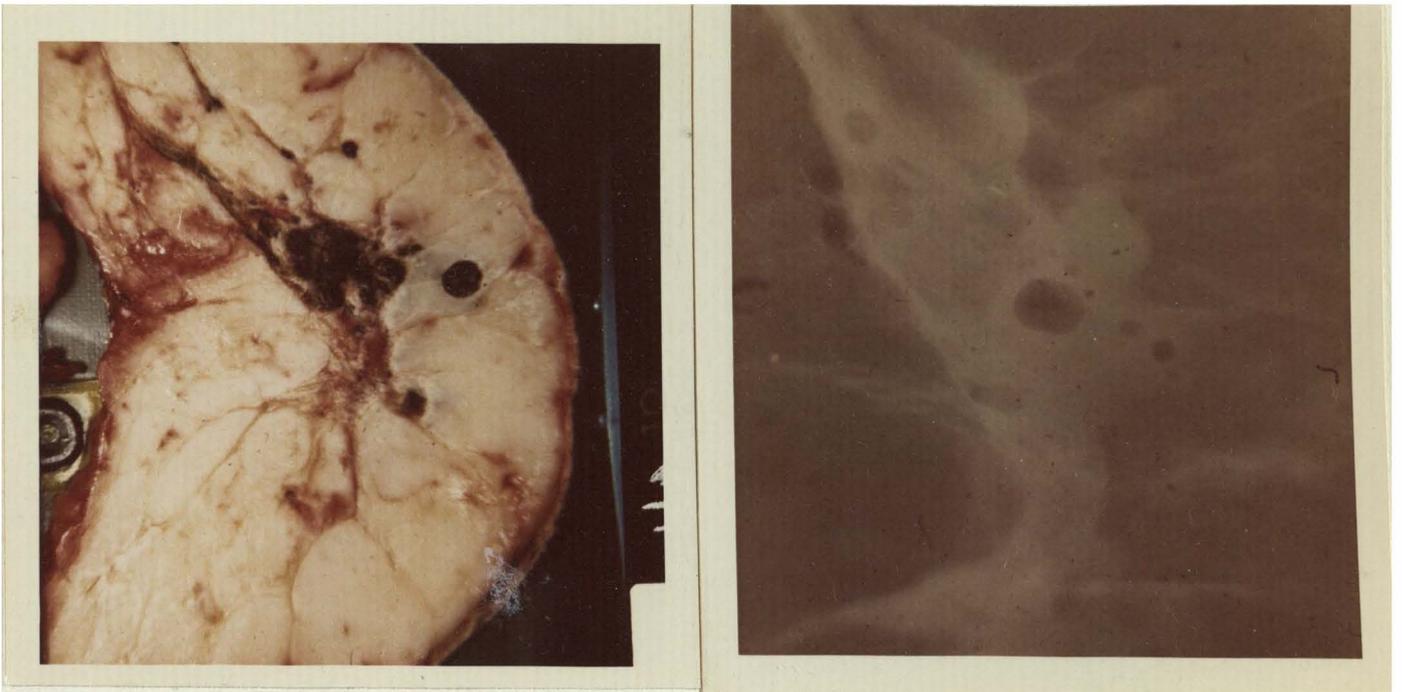


Fig. VI - 17 (a) - Varios ejemplos de presencia de quistes en mamas neoplásicas.

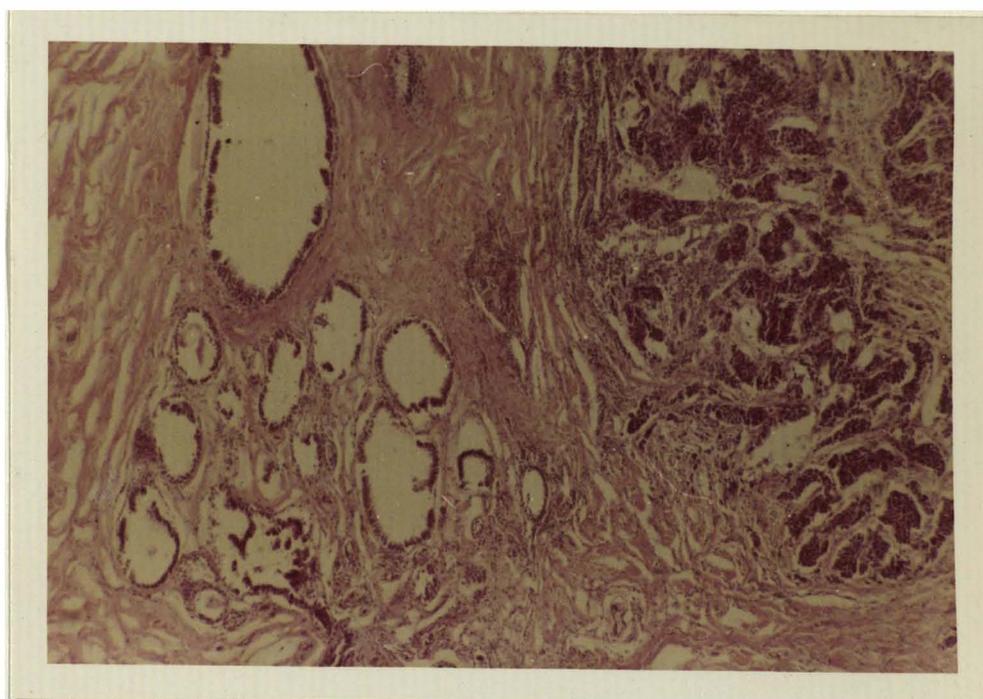


Fig. VI - 17 (b) - Demostración radiológica (microcalcificaciones y lesión quística) e histopatológica (15'75 x) de concomitancia de mastopatía fibroquística y neoplasia.

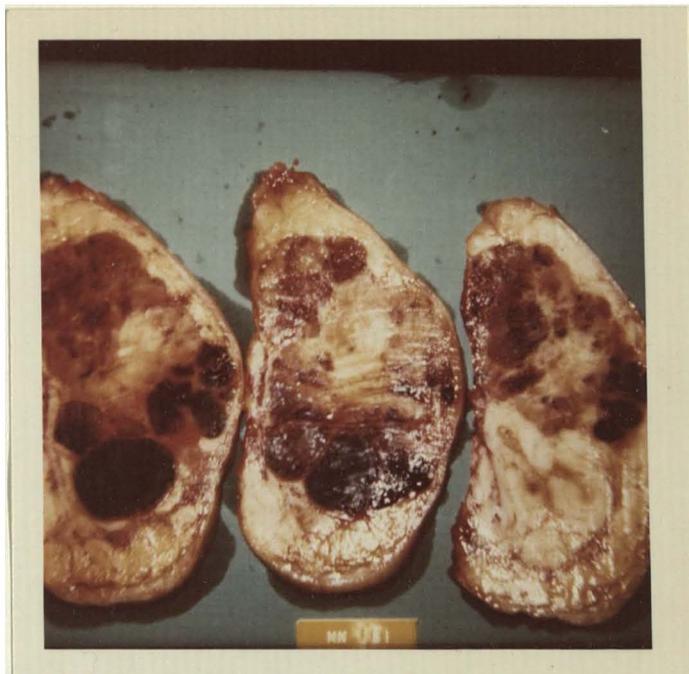


Fig. VI - 17 (c) - Degeneración quística en el seno del tumor.