

PATOLOGÍA MAMARIA.

Contenido:

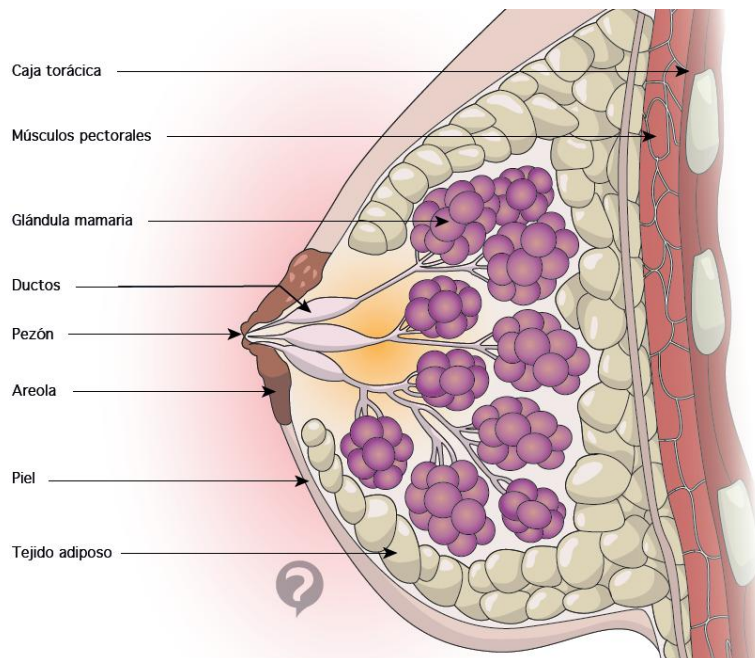
- Anatomía e histología mama normal.
- Alteraciones del desarrollo:
 - Restos de la línea mamaria
 - Tejido mamario accesorio.
 - Inversión congénita del pezón.
- Patología inflamatoria:
 - Mastitis aguda.
 - Metaplasia escamosa de los conductos galactóforos
 - Ectasia de conductos.
 - Necrosis grasa.
 - Mastitis linfocítica.
 - Mastitis granulomatosa.
- Condición fibroquística.
- Lesiones proliferativas sin atipia.
 - Hiperplasia epitelial (ductal)
 - Adenosis esclerosante.
 - Cicatriz radiada.
 - Papiloma intraductal.
- Lesiones proliferativas con atipia.
 - Hiperplasia ductal atípica.
- Cáncer de mama.

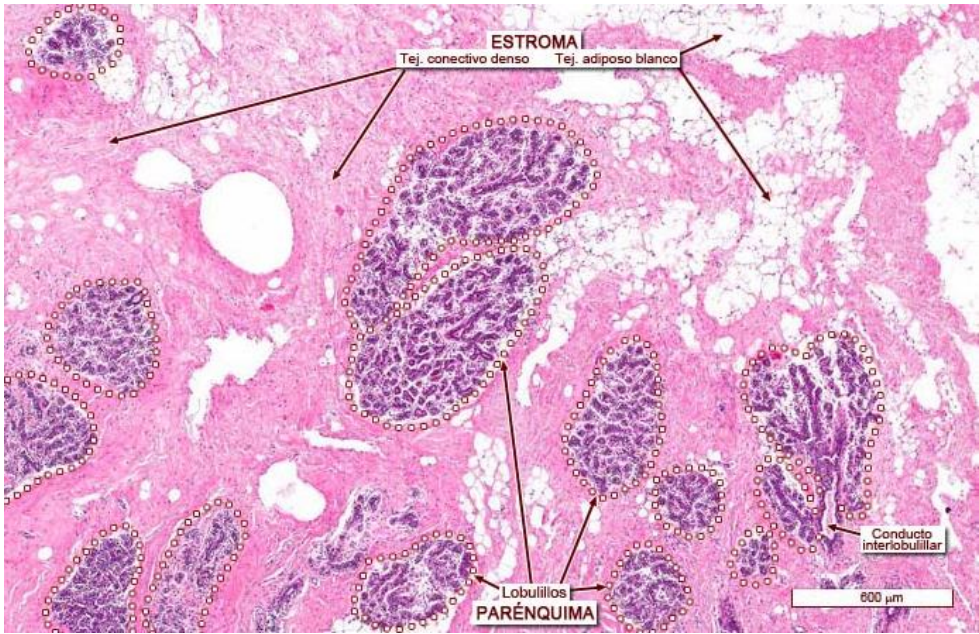
- Lesiones estromales:
 - Fibroadenoma.
 - Tumor Phyllodes.

ANATOMÍA NORMAL DE LA MAMA.

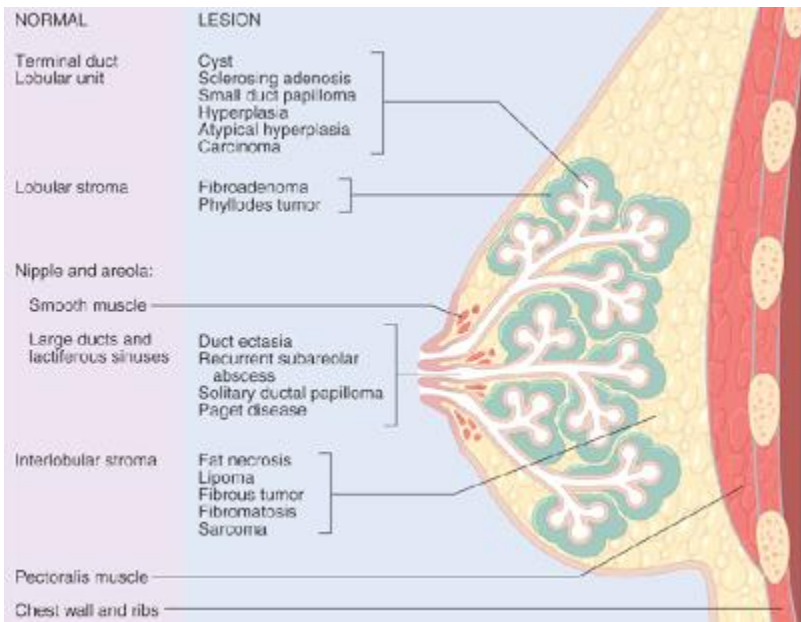
La mama es una glándula ecrina modificada. Su función primordial es la nutrición del lactante. Está asociada a cambios hormonales, según la edad del paciente.

Está revestida por epitelio escamoso en la piel y a nivel del pezón, se abren de 6 a 10 orificios de los conductos principales. Las porciones superficiales están revestidas por células escamosas queratinizantes que cambian al epitelio de doble capa (células luminales y mioepiteliales) terminando en la unidad ductolobulillar.





De las siguientes estructuras, nacen las lesiones descritas a continuación:



ALTERACIONES DEL DESARROLLO.



➤ Restos de la línea mamaria

A lo largo de la línea mamaria, persisten pezones o mamas supernumerarios, que se extienden de la axila al periné. Este tejido es capaz de sufrir cambios hormonales, inflamatorios y neoplásicos al igual que el tejido mamario normal.

➤ Tejido mamario axilar accesorio

Tejido mamario que se extiende al tejido subcutáneo de la pared torácica o la fosa axilar. Puede ser origen de patología neoplásica.



➤ Inversión congénita del pezón

Su relevancia radica en diferenciarlos de la inversión adquirida, ésta última se asocia casos de cáncer



ALTERACIONES INFLAMATORIAS.

Mastitis aguda

La mastitis bacteriana aguda se da en el contexto de lactancia, a través de las grietas del pezón, que se sobreinfectan con bacterias de la piel: *Staphylococcus aureus* o, con menos frecuencia, los estreptococos que invaden el tejido mamario.

Clínica: Edema, eritema, calor local, fiebre.

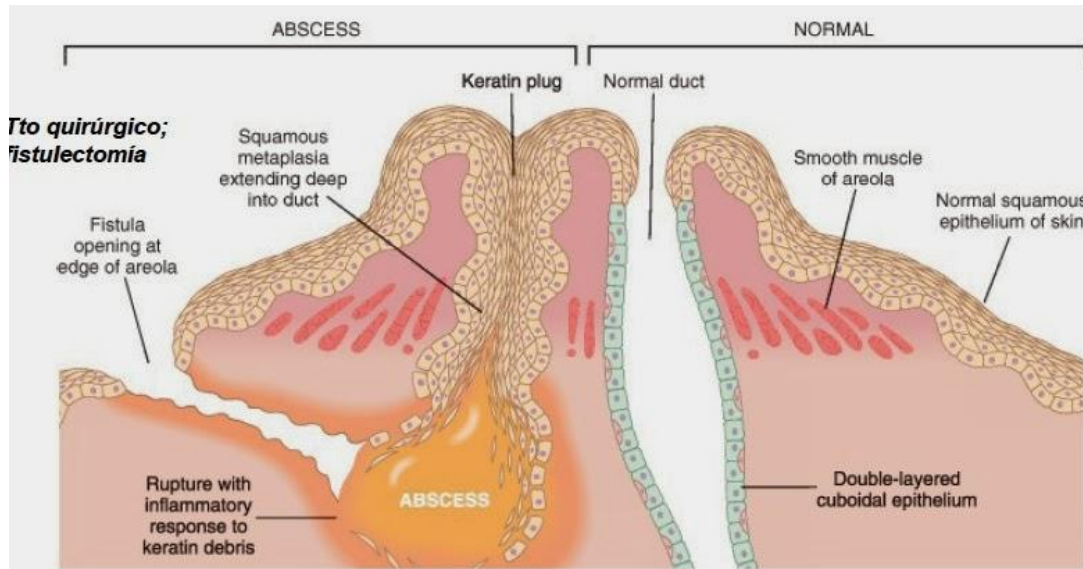
Puede evolucionar de celulitis a abscedación, requiriendo en una primera etapa tratamiento antibiótico, pero ya en estado avanzado, drenaje quirúrgico.

Desde el punto de vista histológico, se caracteriza por infiltrado de neutrófilos extenso, y conforme avanza, aparece tejido granulatorio.



Metaplasia escamosa de los conductos galactóforos

Masa subareolar eritematosa y dolorosa que clínicamente parece un absceso bacteriano. En los casos recidivantes, se forma un trayecto fistuloso característico bajo el músculo liso del pezón, que drena en la piel en el borde de la areola.



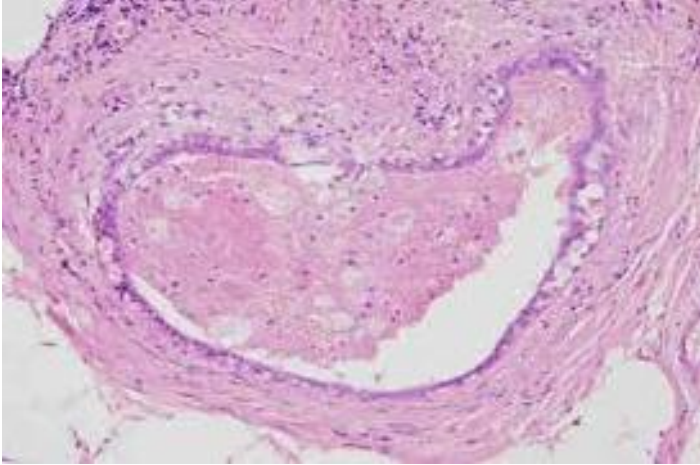
Puede asociarse a inversión del pezón como resultado de las infecciones a repetición. Como factores de riesgo, están el tabaquismo y posible déficit de vitamina A.

Ectasia de conductos

La presentación clínica incluye masa periareolar, secreción espesa por el pezón, blanquecina. Se da en pacientes mayores, en la quinta o sexta décadas de la vida, generalmente multíparas. Plantea diagnóstico diferencial con cáncer.

Histología

Ductos dilatados, con macrófagos intraluminales espumosos cargados de lípidos, fibrosis y linfocitos periductales. Pueden existir granulomas alrededor de cristales de colesterol. Puede retraer piel por inflamación y formación de cicatriz fibrosa.



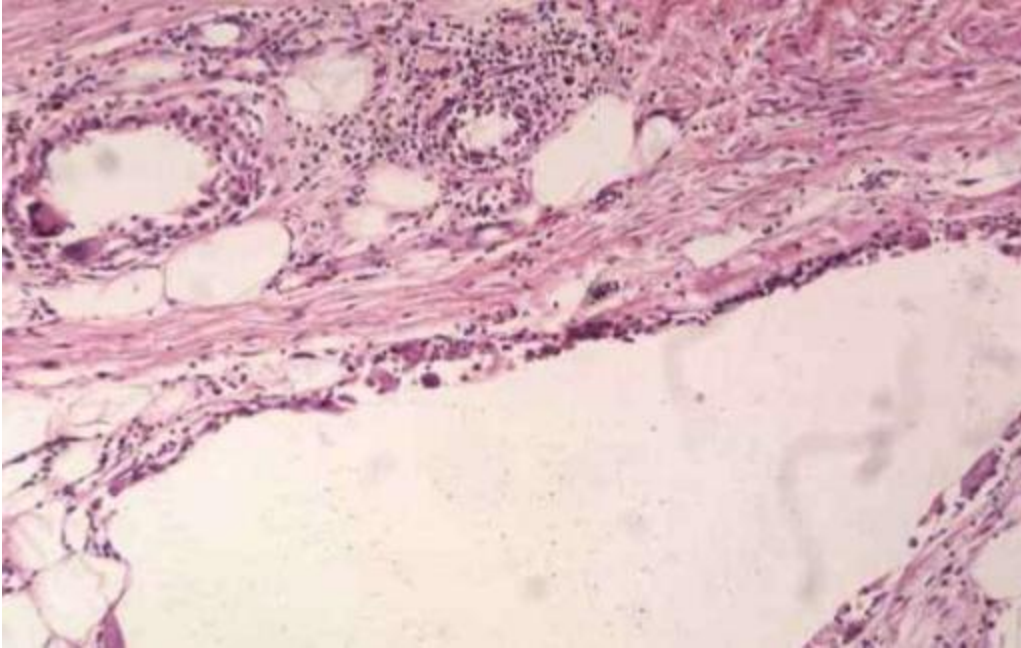
Necrosis grasa

Presentación variada, también debuta como sospecha de cáncer. Masa palpable, distorsión arquitectural, microcalcificaciones. Pueden tener antecedentes de traumatismo o cirugía en las mamas.

Histología

En la fase aguda, hemorragia y espacios pseudoquísticos, de adipocitos necróticos. Luego aparece fibrosis inicial como etapa evolutiva y luego, reacción granulomatosa de tipo cuerpo extraño, con calcificaciones distróficas. Finalmente, fibrosis densa.

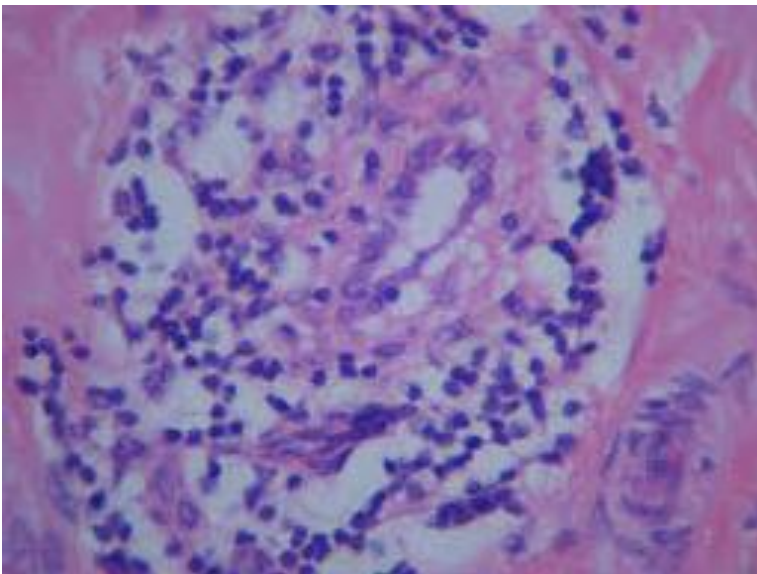




Mastopatía linfocítica (lobulitis linfocítica esclerosante)

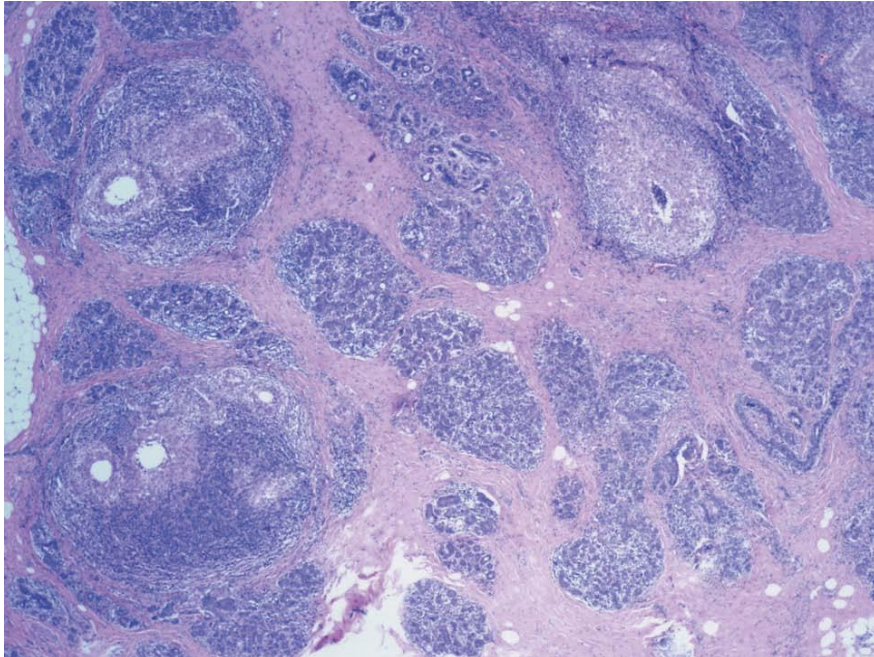
También puede debuta por masa palpable o densidad mamográfica.

Histología: Lobulillos atróficos e infiltrado linfocitario. Se ve en pacientes con enfermedades autoinmunes como DM1.



Mastitis granulomatosa

Se da en pacientes que han tenido hijos, se caracteriza por la formación de granulomas en relación a lobulillos. Tratamiento corticoidal.



LESIONES EPITELIALES BENIGNAS.

Las lesiones epiteliales benignas se clasifican en tres grupos:

- *Alteraciones mamarias no proliferativas, condición fibroquística.*
- *Lesiones proliferativas sin atipia.*
- *Lesiones proliferativas sin atipia.*

Alteraciones mamarias no proliferativas (alteraciones fibroquísticas)

Son mamas densas, irregulares, con microquistes y densidad gomosa. No se asocian a mayor riesgo de cáncer.

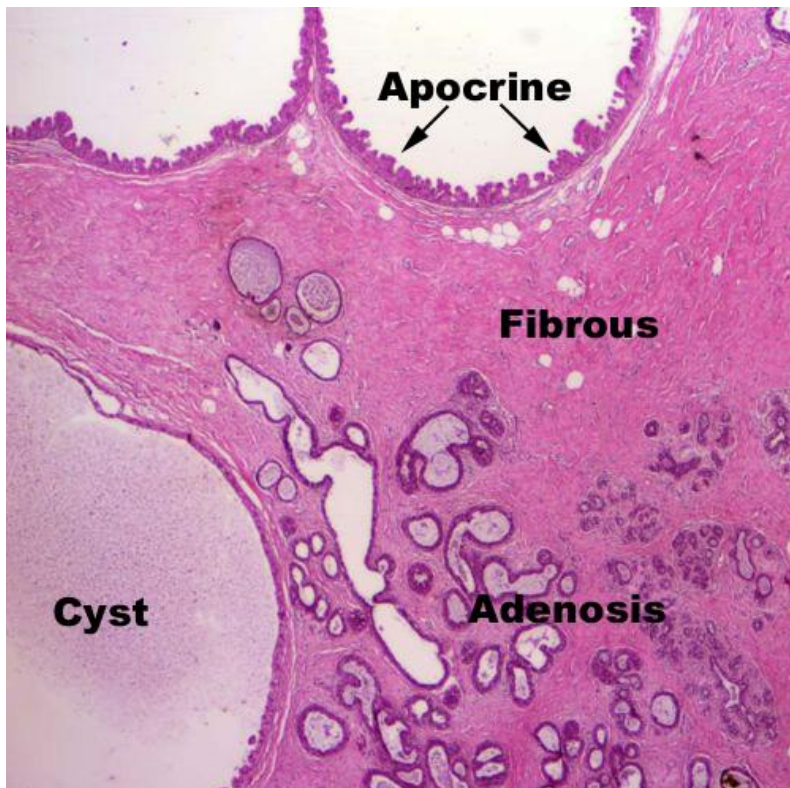
Histología:

Hay tres alteraciones morfológicas principales: 1) alteración quística, a menudo con metaplasia apocrina; 2) fibrosis, y 3) adenosis.

- *Quistes de epitelio ductal o en el lobulillo, metaplasia apocrina.* . Los quistes están revestidos por un epitelio atrófico aplanado o bien por células apocrinas

metaplásicas. Microcalcificaciones.

- *Fibrosis*. Como resultado de la inflamación crónica que se produce en el estroma secundario a la rotura de quistes.
- *Adenosis* Es el aumento en el número de acinos por lobulillo. En ocasiones hay microcalcificaciones dentro del lumen de acinos, lo cuales están revestidos de células sin atipia

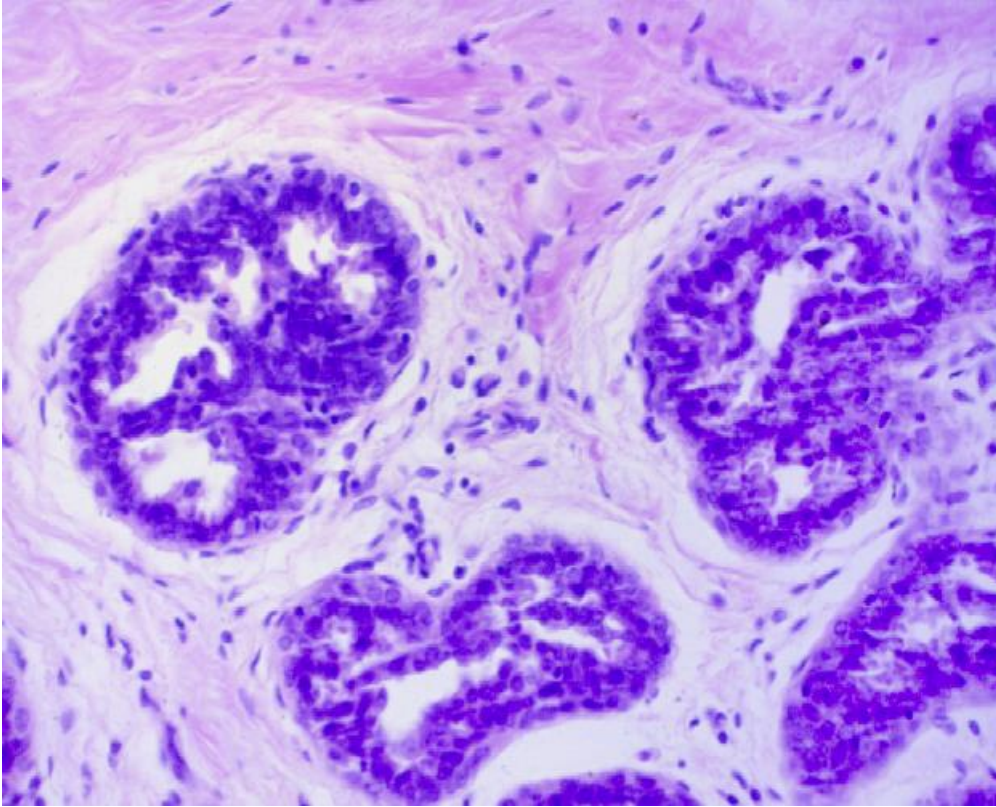


Lesiones proliferativas, sin atipia

Generalmente se detectan en forma de densidades mamográficas, microcalcificaciones o hallazgos incidentales. No se consideran precursores de carcinoma.

Tipos:

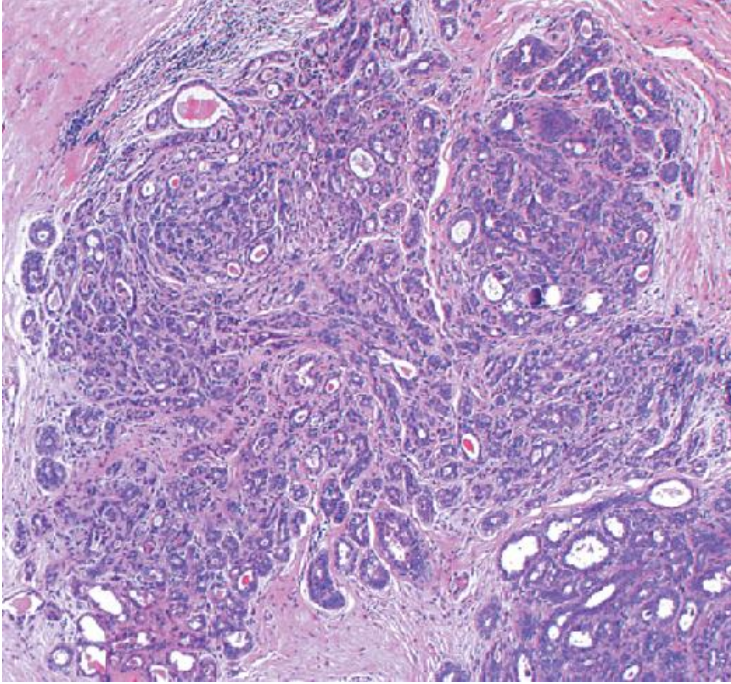
- ***Hiperplasia epitelial de tipo "usual"***. Aumento del número de capas de células, conservando la presencia de células mioepiteliales



Adenosis esclerosante.

Sospecha clínica por distorsión arquitectural, densidad o microcalcificaciones.

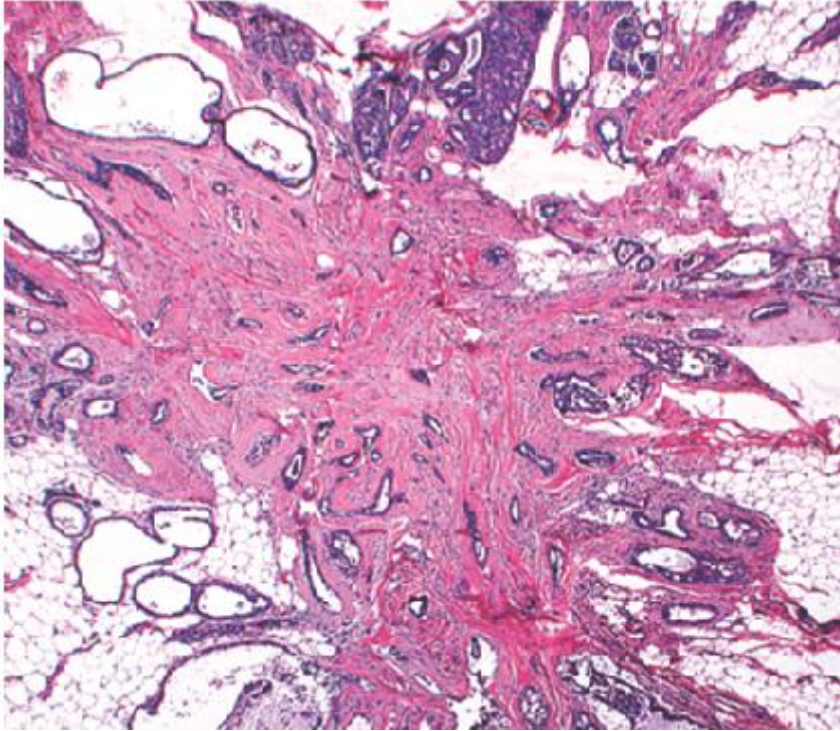
Aumento del número de acinos, rodeados de fibrosis que los comprime.
Persisten las células mioepiteliales. Es diagnóstico diferencial con cáncer invasor, se diferencia porque éste no presenta células mioepiteliales, que se demuestran con técnica inmunohistoquímica de p63.



Lesión esclerosante compleja, Cicatriz radiada.

También debutan como en el caso anterior por sospecha imagenológica.

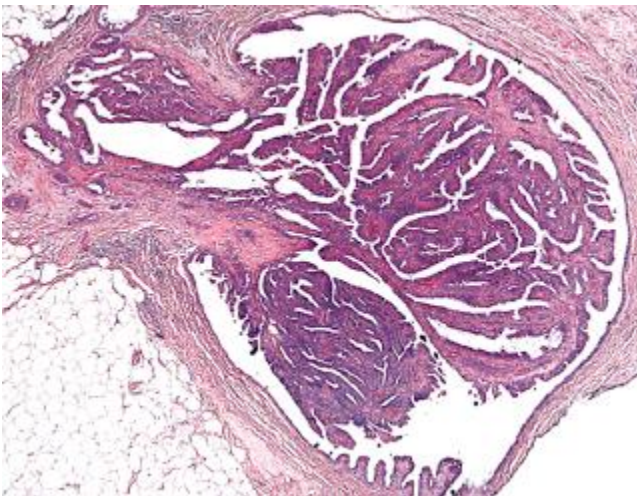
Es de forma irregular, estrellada, con ductos comprimidos en el centro, que se dilatan hacia la periferia, rodeadas de estrma hialino.

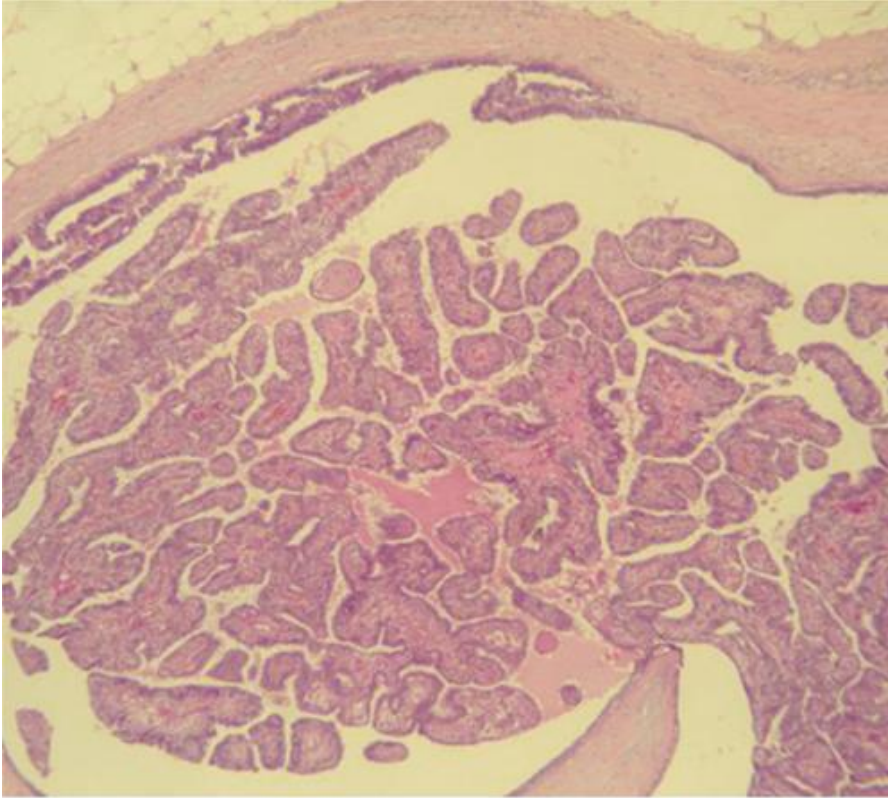


Papiloma.

Lesión intraductal que puede debutar como masa retraoreolar, junto a telorrea o descarga hemática por el pezón.

Son lesiones de eje de tejido conectivo vascularizados, ramificados, tapizados por epitelio con persistencia de células mioepiteliales. Pueden ser únicos o múltiples, según si se localizan en conducto mayor o menores.

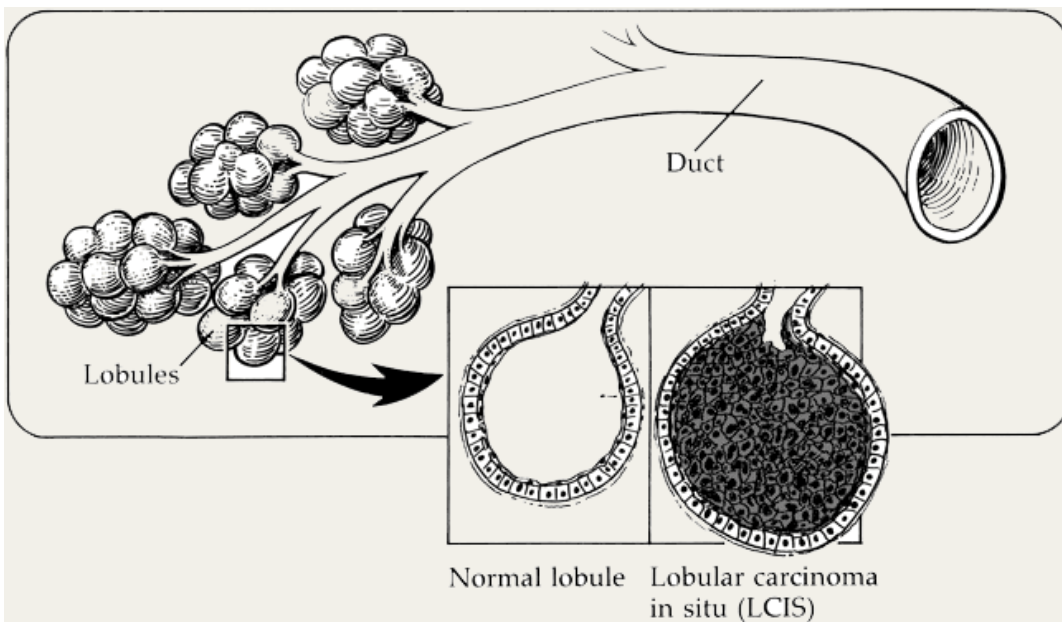
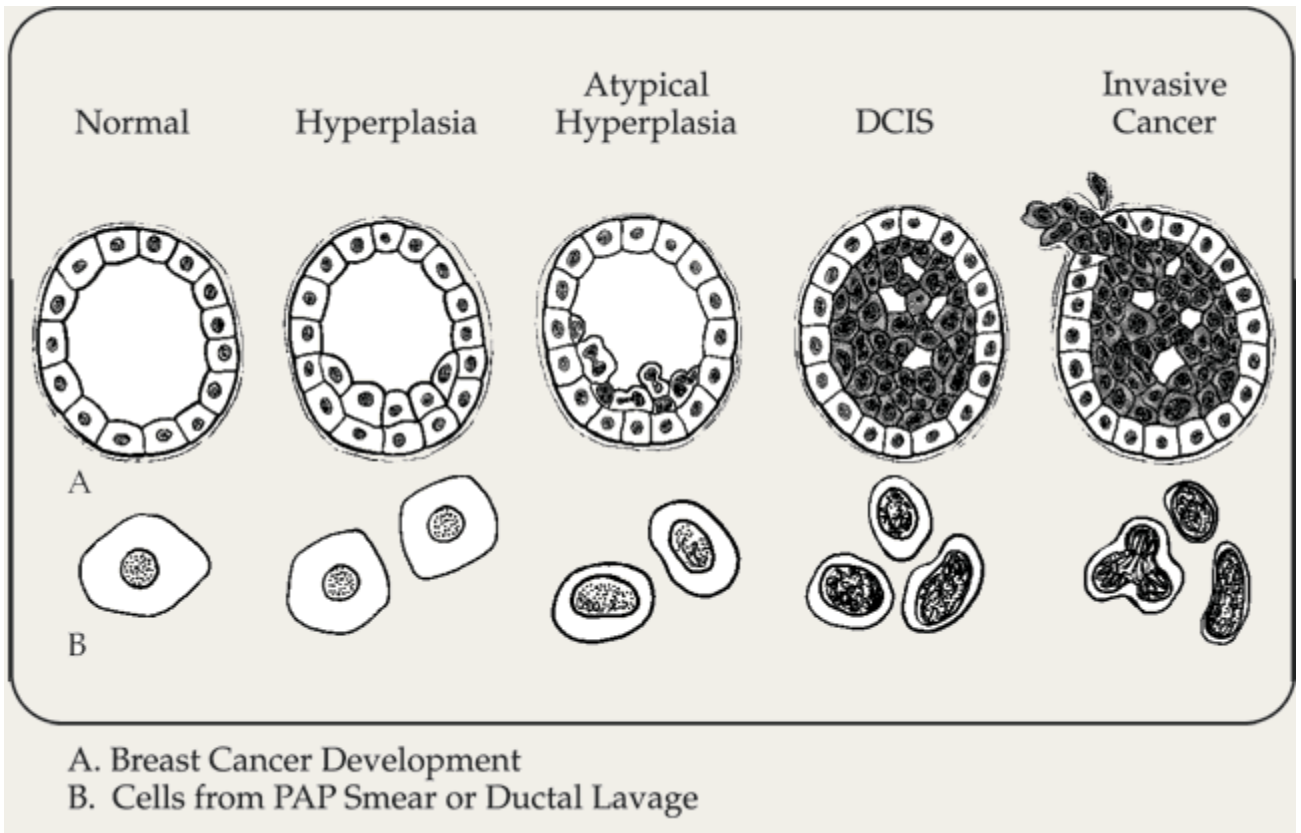




Fuente: Pedro Francisco Valencia Mayoral, Jesús Ancer Rodríguez: *Patología*,
www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Lesiones proliferativas, con atipia

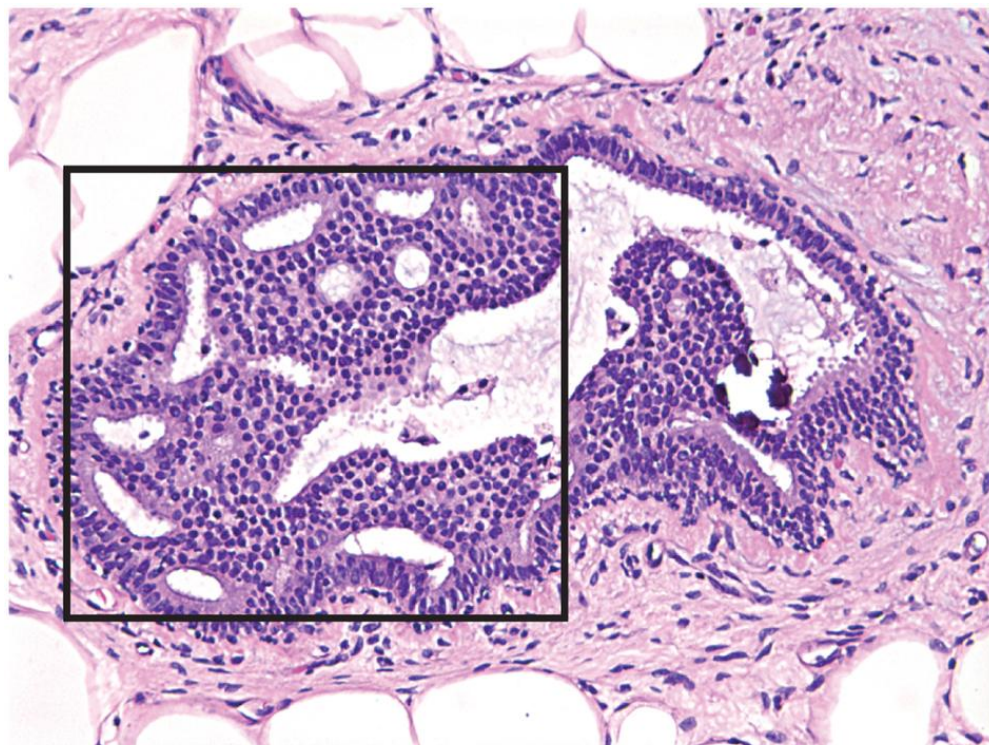
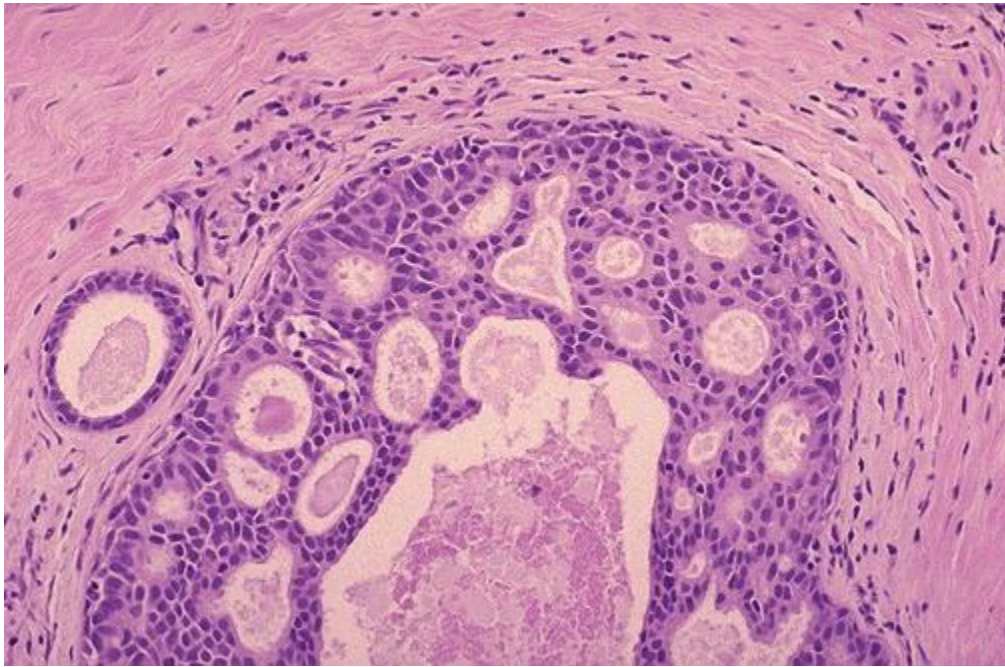
Las lesiones llamadas proliferativas de la mama son aquellas consideradas precursoras o asociadas a un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Se distingue Hiperplasia ductal atípica.



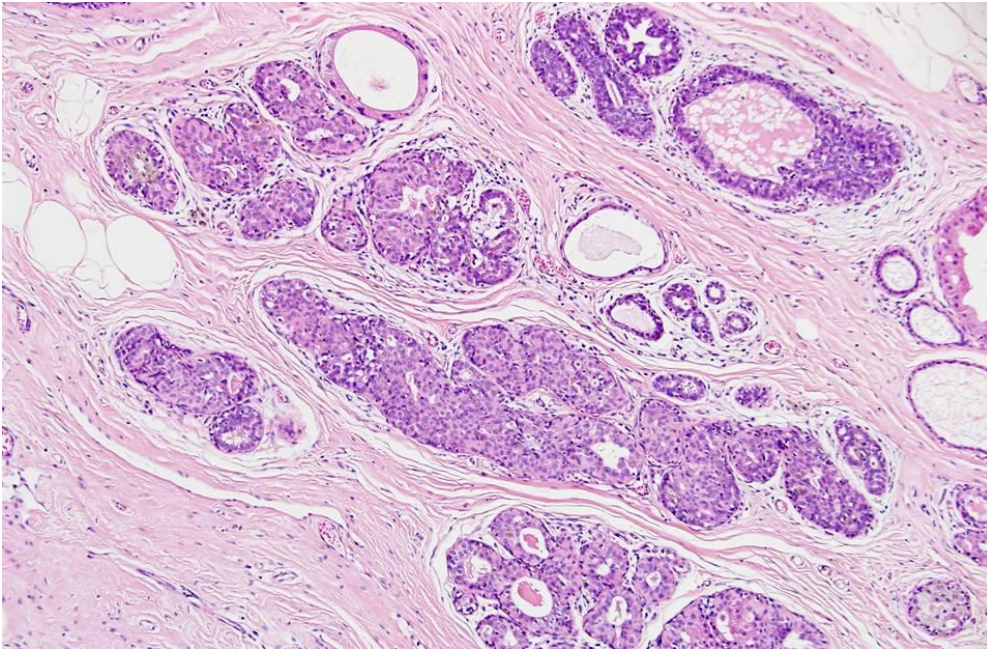
Histología.

La hiperplasia ductal atípica: Proliferación de células uniformes en el ducto, formando ocasionales estructuras cribiformes. Se diferencia del CDIS por que solo ocupa parcialmente los conductos afectados . Es una lesión que tiene algunas de las características propias del carcinoma in situ de tipo intraductal,

pero conserva algunas características de una hiperplasia sin atípicas; o que teniendo todas las características propias de un carcinoma in situ intraductal de bajo grado, mide menos de 2 mm. de diámetro.



La hiperplasia lobulillar atípica actualmente LIN1, no es considerado dentro de las lesiones precursoras. Las lesiones lobulillares se consideran marcador de riesgo, no se operan, salvo el LIN 3 o Carcinoma lobulillar pleomorfo.



Las hiperplasias ductales atípicas en ocasiones tienen aberraciones

cromosómicas adquiridas, que también se encuentran en el carcinoma *in situ*.

Las alteraciones no proliferativas no aumentan el riesgo de cáncer. En la enfermedad proliferativa, el riesgo se multiplica por 1,5-2, mientras que las proliferativas con atipia elevan el riesgo al cuádruple o quintuple.

CÁNCER DE MAMA.

El carcinoma de mama es la neoplasia maligna más frecuente en las mujeres en Chile.

El tipo histológico más frecuente es Adenocarcinoma de tipo ductal. La expresión de receptores hormonales y HER2 ha permitido la clasificación molecular del cáncer de mama, importando desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.

Subgrupos biológicos principales:

- a) *positivos para receptores de estrógenos (RE), negativos para HER2* (el 50-65% de los tumores). Luminal A y B.
- b) *positivos para HER2* (el 10-20%, que pueden ser positivos o negativos para RE).
- c) *negativos para RE y HER2* (el 10-20% de los tumores) o Triple negativos.

Incidencia y epidemiología

La incidencia ha aumentado desde los 30 años.

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) casi nunca es palpable, se detecta como microcalcificaciones en mamografía.

La realización de mamografías y programas de detección, ha permitido aumentar el diagnóstico de lesiones en estadios iniciales, mientras que ha descendido la cifra de carcinomas avanzados.

Para estudiar lesiones mamarias, la primera aproximación son las imágenes: mamografía, ecografía mamaria. Lo observado se clasifica según BIRADS, que ayuda en la conducta.

CLASIFICACIÓN DE BIRADS: Util en la evaluación imagenológica de la paciente.

TABLA 6. Clasificación del Sistema de Informes y Registro de Datos de Imagen de Mama. Definición por categorías

Categoría 0: informe no definitivo
Categoría 1: sin hallazgos de interés
Categoría 2: hallazgos benignos
Categoría 3: hallazgos probablemente benignos (> 98% casos)
Categoría 4 (4A, 4B, 4C): sospecha de malignidad (baja, intermedia y alta)
Categoría 5: hallazgos muy sospechosos de malignidad (> 95% casos)
Categoría 6: malignidad confirmada tras biopsia en paciente aún no intervenida

Desde BIRADS 4 se biopsian las lesiones.

➤ **Factores de riesgo.**

◦ *Sexo femenino.*

• *Mutaciones en la línea germinal.*

• *Familiares de primer grado con cáncer de mama.* Aproximadamente el 15-20% de las mujeres con cáncer de mama tienen una familiar de primer grado afectada.

• *Raza/grupo étnico.* Las mujeres blancas no hispanas tienen la incidencia máxima en EE. UU

• *Edad.* Mayor riesgo entre 70 – 80 años.

• *Edad en la menarquia.* Menarquia precoz antes de los 11 años.

◦ *Menopausia tardía.*

Estos dos últimos factores se deben a una mayor exposición a estrógenos.

- *Edad al tener el primer hijo. Es protector el primer hijo antes de los 20 años y factor de riesgo, primera gestación posterior a 35 años.*
- *Lesiones proliferativas de la mama.*
- *Exposición a los estrógenos, hormonoterapia.*
- *Densidad de la mama.* Las mujeres con mamas muy densas en la mamografía tienen un riesgo de cáncer de mama de 6-8 veces superior al de aquellas mujeres con una menor densidad.
- *Exposición a la radiación.*
- *Carcinoma de la mama contralateral o del endometrio.*
- *Dieta. No está claro.*
- *Obesidad.* Por mayor conversión periférica de estrógenos.
- *Ejercicio.* Efecto protector.
- *Lactancia materna.* Cuanto más tiempo mantenga la lactancia una mujer, mayor es la reducción del riesgo, por ciclos anovulatorios sin estimulación estrogénica. .

➤ **Localización:**

- 50% de los carcinomas se originan en el cuadrante superior externo.
- 15% en el cuadrante superior interno.
- 10% en el cuadrante inferior externo.
- 5% en el cuadrante inferior interno.
- El 17% de los carcinomas corresponden a la zona central y 3% son difusos, masivos o multifocales.

➤ **Tipos de Presentación:**

Cáncer de mama familiar

Cerca del 12% de los cánceres de mama se produce debido a la herencia de un gen o genes de susceptibilidad identificable. Esta probabilidad aumenta en caoss de múltiples afectados.

Los principales genes de susceptibilidad conocidos para el cáncer de mama familiar -*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* y *CHEK2*- son todos ellos genes supresores de tumores que participan normalmente en la reparación del ADN y el mantenimiento de la integridad genómica

Las mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* son responsables del 80-90% de los cánceres de mama familiares y de aproximadamente el 3% de todos los cánceres de mama.

Los portadores de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* también tienen más riesgo de otros cánceres epiteliales, como ovario, próstata y páncreas.

En este grupo de pacientes, es planteable mastectomía profiláctica, extirpación de ovario y trompa, que reducen la morbimortalidad asociada al cáncer.

Cáncer de mama esporádico

Está relacionado con la sobreexposición a estrógeno, el cual es un promotor de cáncer al estimular cambios proliferativos.

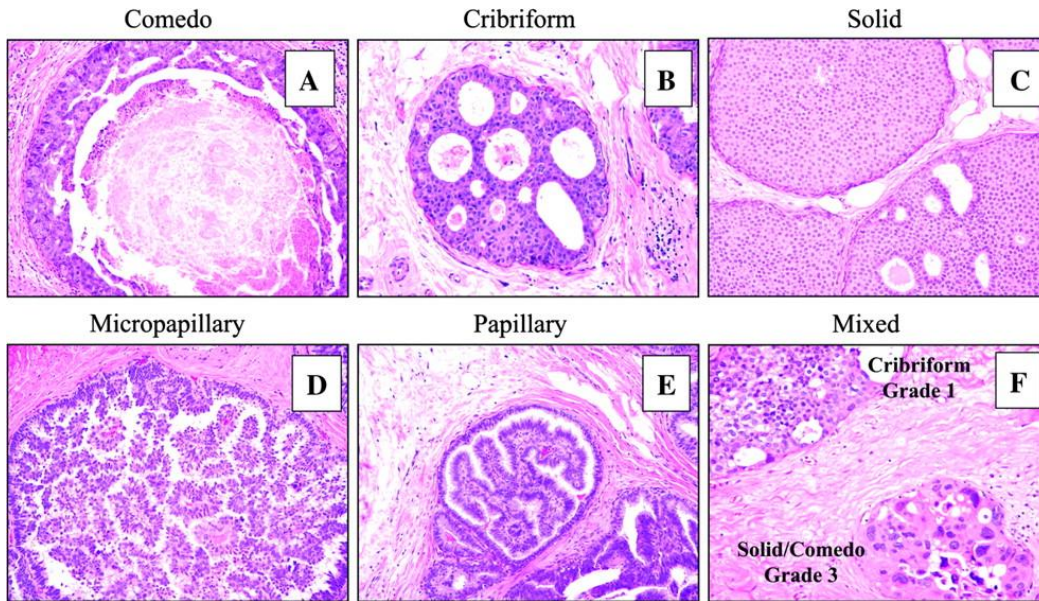
➤ **HISTOLOGÍA:**

El carcinoma de mama se origina en la unidad ducto lobulillar. Y es INTRADUCTAL O IN SITU cuando no ha traspasado la membrana basal y es INFILTRANTE cuando si lo hizo.

➤ ***Carcinoma in situ***

Carcinoma ductal in situ (*CDIS* es una proliferación clonal maligna de células epiteliales limitada QUE NO TRASPASA LA MEMBRANA BASAL y persisten CÉLULAS MIOEPITELIALES.

- La mayoría se detecta como microcalcificaciones sospechosas.
- Presenta diversos patrones.
- El grado de malignidad nuclear y la necrosis son los mejores factores predictivos de recidiva local y progresión a la invasión que el tipo arquitectural. Así se dividen en bajo y alto grado.



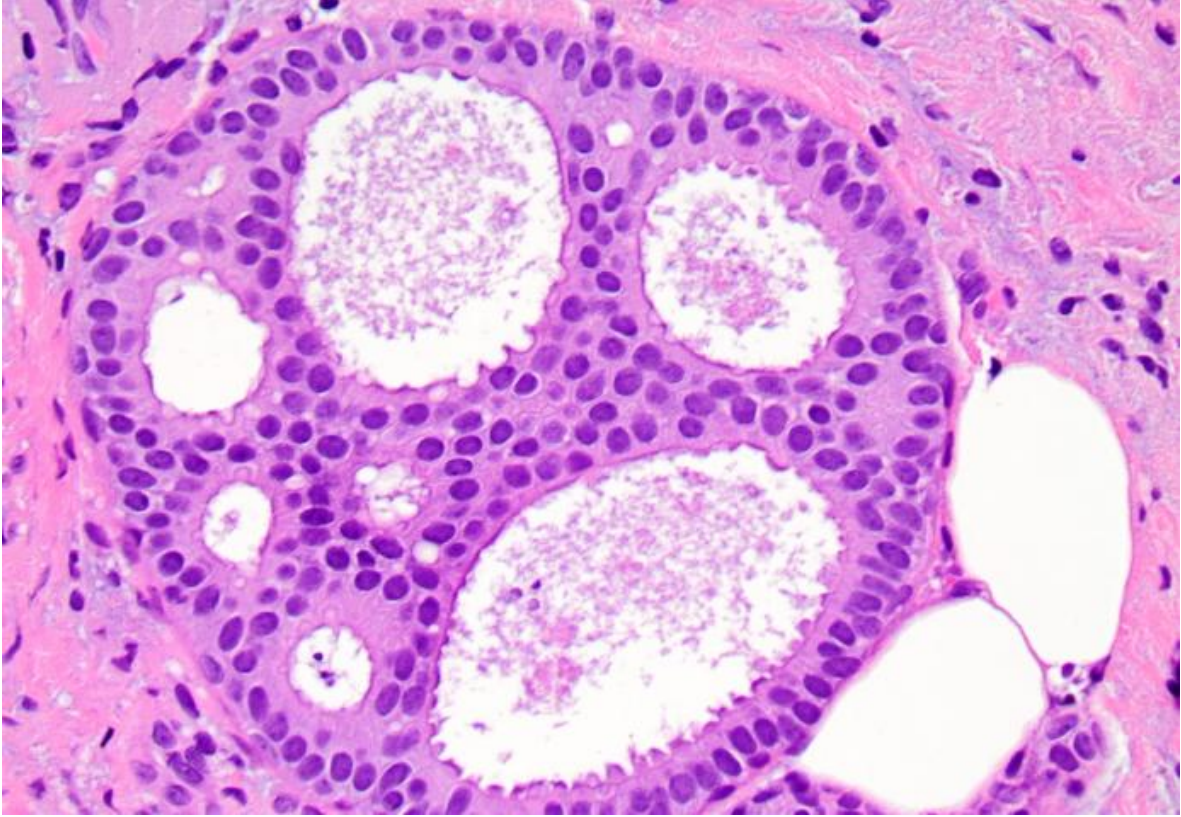
Gradución nuclear:

Table 1. Nuclear Grade of Ductal Carcinoma In Situ

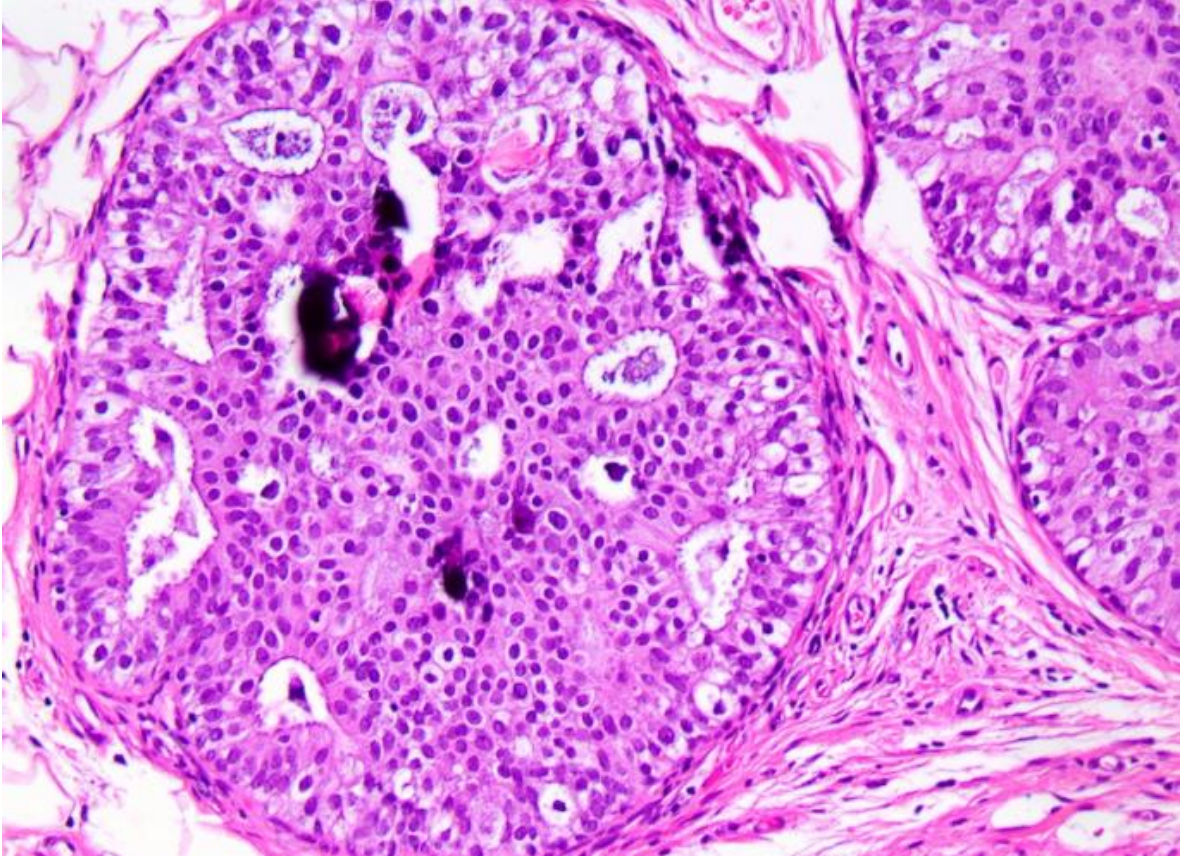
Feature	Grade I (Low)	Grade II (Intermediate)	Grade III (High)
Pleomorphism	Monotonous (monomorphic)	Intermediate	Markedly pleomorphic
Size	1.5 to 2 x the size of a normal RBC or a normal duct epithelial cell nucleus	Intermediate	>2.5 x the size of a normal RBC or a normal duct epithelial cell nucleus
Chromatin	Usually diffuse, finely dispersed chromatin	Intermediate	Usually vesicular with irregular chromatin distribution
Nucleoli	Only occasional		Prominent, often multiple
Mitoses	Only occasional	Intermediate	May be frequent
Orientation	Polarized toward luminal spaces	Intermediate	Usually not polarized toward the luminal space

Definition: RBC, red blood cell.

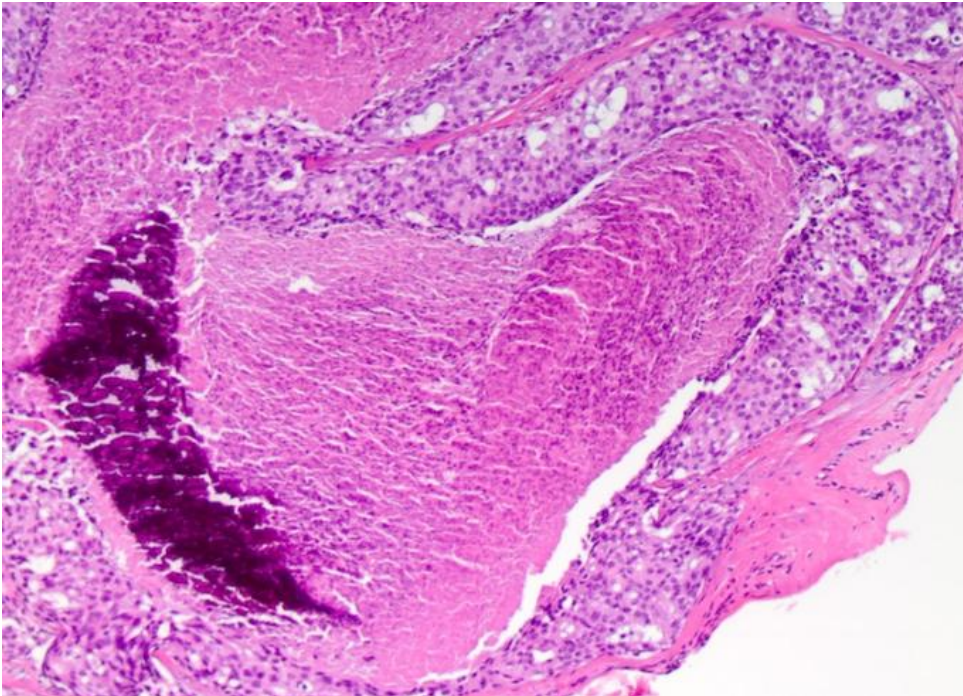
Bajo grado



Grado intermedio



Alto grado



Al diagnosticar cáncer in situ, la mastectomía es curativa en más del 95% de las mujeres. La radioterapia postquirúrgica y el tamoxifeno también reducen el riesgo de recidiva.

Los factores de riesgo principales de recidiva son:

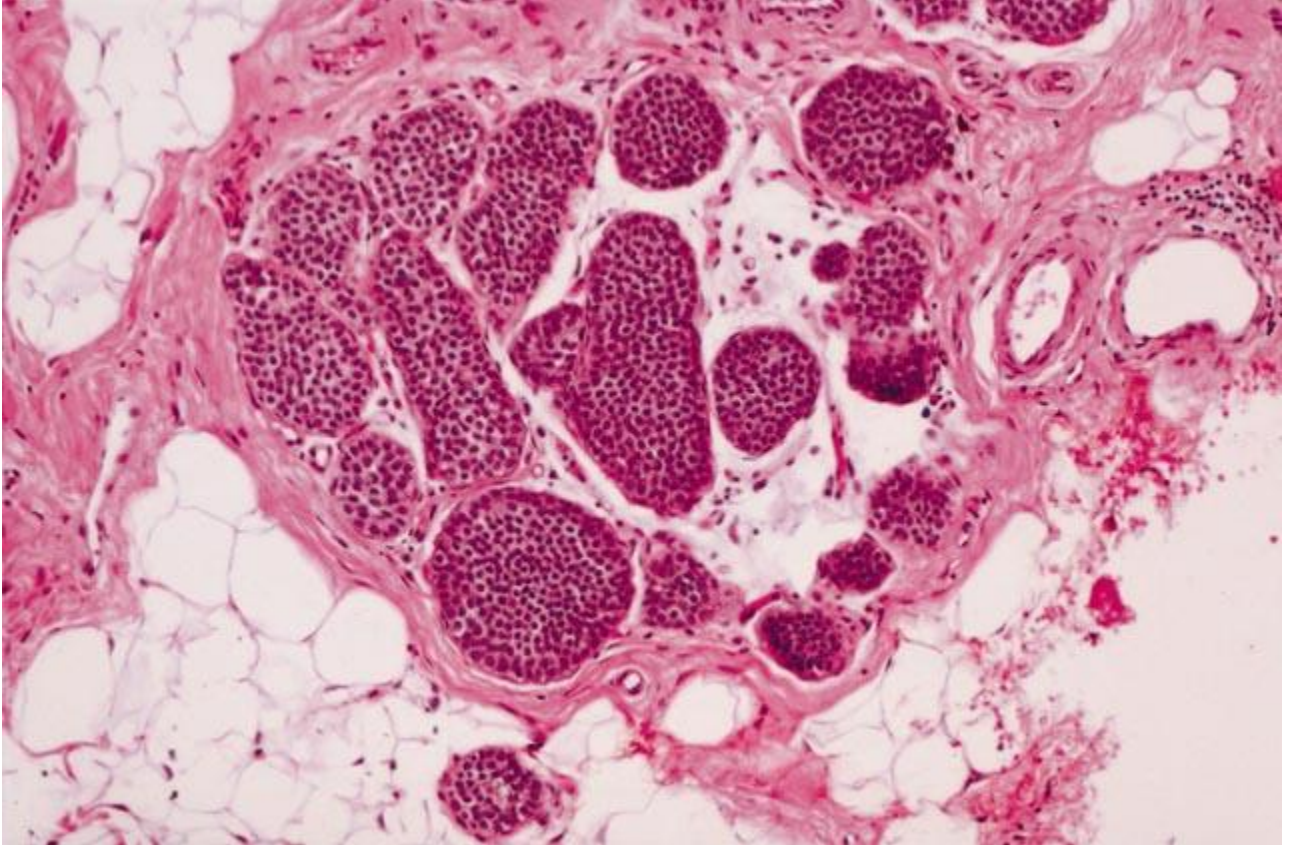
- 1) alto grado nuclear y necrosis;
- 2) extensión de la enfermedad, multifocalidad y multicentricidad.
- 3) compromiso de márgenes quirúrgicos posterior a resección.

Carcinoma lobulillar in situ (Clásico LIN 2):

El CLIS es una proliferación clonal de células dentro de lobulillos. Es un hallazgo incidental de biopsia, no se asocia a calcificaciones ni densidades mamográficas. Se caracterizan por ser multicéntricos y bilaterales.

Histología:

Proliferación monótona de células dispuestas en patrón sólido que distienden el lobulillo, pueden existir células en anillo de sello. En la variante clásica, no hay necrosis ni calcificaciones. El CLIS expresa casi siempre RE y RP. No se observa sobreexpresión de HER2.



CARCINOMA MAMARIO INFILTRANTE.

Los carcinomas invasivos se dividen en varios subgrupos.

Tipos histológicos:

- Carcinoma ductal infiltrante.
- Carcinoma lobulillar infiltrante.
- Otros subtipos: Medular, mucinoso, micropapilar, papilar, etc.

Desde el punto de vista molecular, se subdividen en tres grupos, con características clínicas, respuesta al tratamiento y pronóstico diferente. El tipo positivo para estrógeno se subdivide en Luminal A y Luminal B.

Subtipo	Inmunofenotipo	Comportamiento
Luminal A	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (-)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo más común y menos agresivo. Buen pronóstico. • Bajo grado histológico. Respuesta hormonal. • Asociado a incremento de edad.
Luminal B	RE (+) y/o RP (+); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Similar al Subtipo Luminal A. • Peor resultado que el Subtipo Luminal A. • Más frecuentemente RE (+)/RP (-).
Basal	RE (-); RP (-); HER2/neu (-) CK 5/6 (+) y/o EGFR (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Subtipo agresivo. • Alto grado histológico e índice mitótico. • Riesgo en edades menores (<40 años). • Más frecuente en mujeres premenopáusicas afroamericanas.
HER2/neu (+); RE (-)	RE (-); RP (-); HER2/neu (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Menos común. Subtipo altamente agresivo. • Alto grado histológico. • Riesgo en mujeres <40 años, mayor que el subtipo luminal. • La etnia afroamericana puede ser un factor de riesgo. • Resultado mejorado por HER2/neu (+).

El primer grupo positivo para estrógeno es el más frecuente. Se beneficia del tratamiento hormonal.

Los cánceres positivos para HER2 (el 20%) son el segundo subtipo molecular más frecuente de cáncer de mama invasivo. Cerca de la mitad son positivos para RE. Son más frecuentes en mujeres jóvenes y de raza no blanca. Pueden producir metástasis cuando su tamaño es pequeño y en etapas precoces de su evolución.

La importancia de detectar amplificación de HER2 es que es un diana terapéutico con Trastuzumab. Este anticuerpo se une a HER2 y bloquean su actividad, mejorando el pronóstico de estas pacientes.

Los tumores TRIPLE NEGATIVOS (RE -, RP - Y HER 2 -) llamados también de tipo basal se dan en pacientes con alteraciones de BRCA1. Algunos responden a la quimioterapia, ya que tienen alta tasa de crecimiento. Está en estudio, la expresión de receptores de andrógeno, lo cual podría constituir diana terapéutica.

Macroscopía de tumor infiltrante:

- Lesión estrellada, firme.
- Según tamaño y localización, puede comprometer pezón, pared torácica, músculo pectoral e infiltrar la piel.



Todos los tipos de carcinoma invasivo se clasifican en cuanto al grado de malignidad con el índice histológico de Elston:

- **Diferenciación Glandular**

- Formación de túbulos en el 75% o más del tumor 1
- Formación de túbulos en el 10- 75% del tumor 2
- Formación de túbulos en menos del 10% del tumor 3

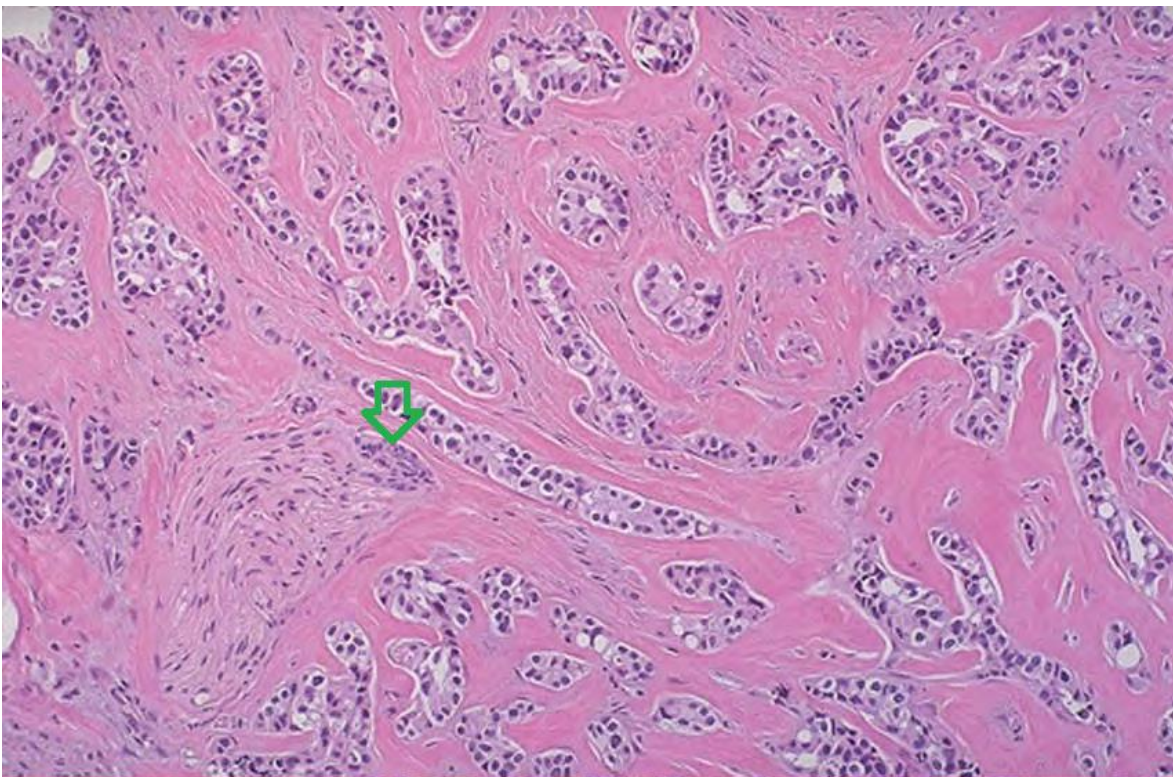
- **Pleomorfismo Nuclear**

- Variabilidad escasa en forma y tamaño respecto a las células epiteliales normales 1
- Variabilidad moderada en forma y tamaño respecto a las células epiteliales normales 2
- Variabilidad marcada en forma y tamaño respecto a las células epiteliales normales 3

- **Índice Mitótico**

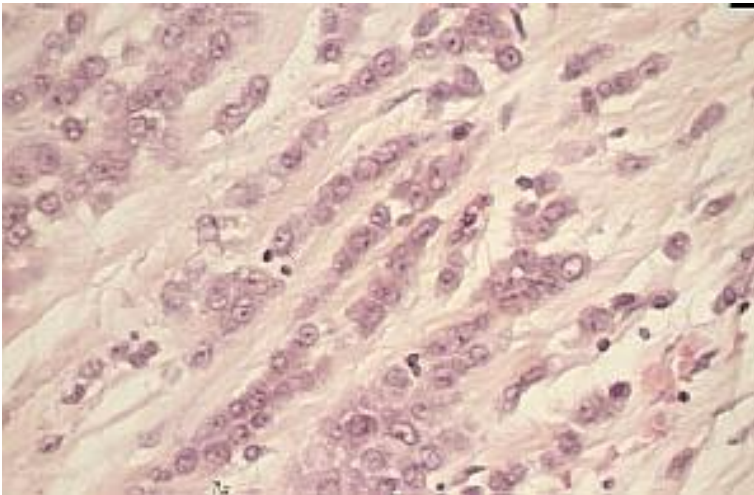
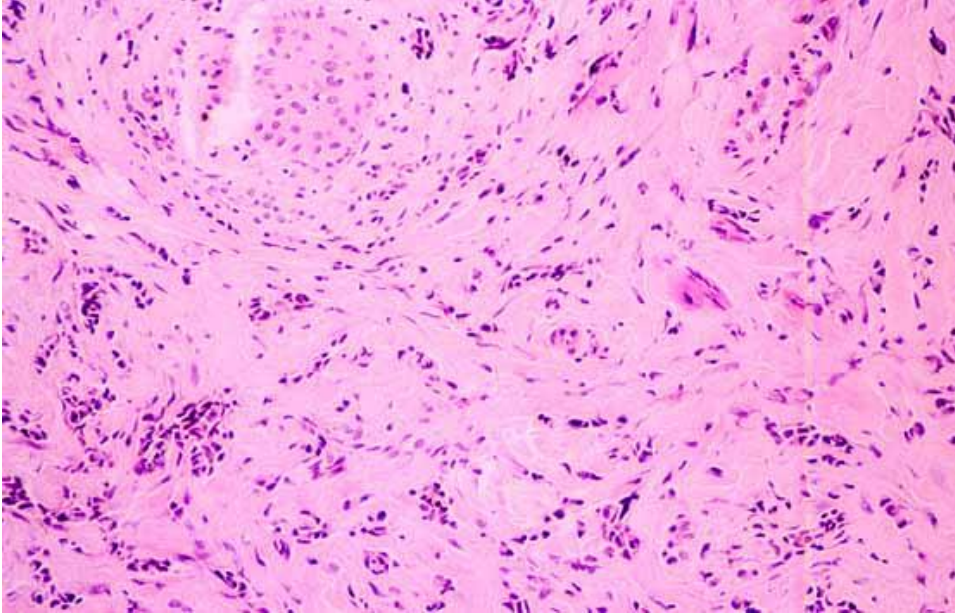
- De 0 a 6 mitosis por 10 campos (40X) 1
- De 7 a 10 mitosis por 10 campos (40X) 2
- Más de 10 por 10 campos (40X) 3
 - Grado I (Bien diferenciado) 3, 4, 5
 - Grado II (Moderadamente diferenciado) 6 - 7
 - Grado III (Pobrementemente diferenciado) 8- 9

Imagen de Carcinoma ductal infiltrante. En la flecha, permeación perineural.



CARCINOMA LOBULILLAR INVASOR.

Segundo carcinoma invasor en frecuencia. Puede asar desapercibido o como parte de una densidad mamográfica. Con frecuencia es multifocal, multicéntrico y bilateral. Se caracteriza histológicamente por la infiltración de células monótonas en patrón de filas indias en la variante clásica.



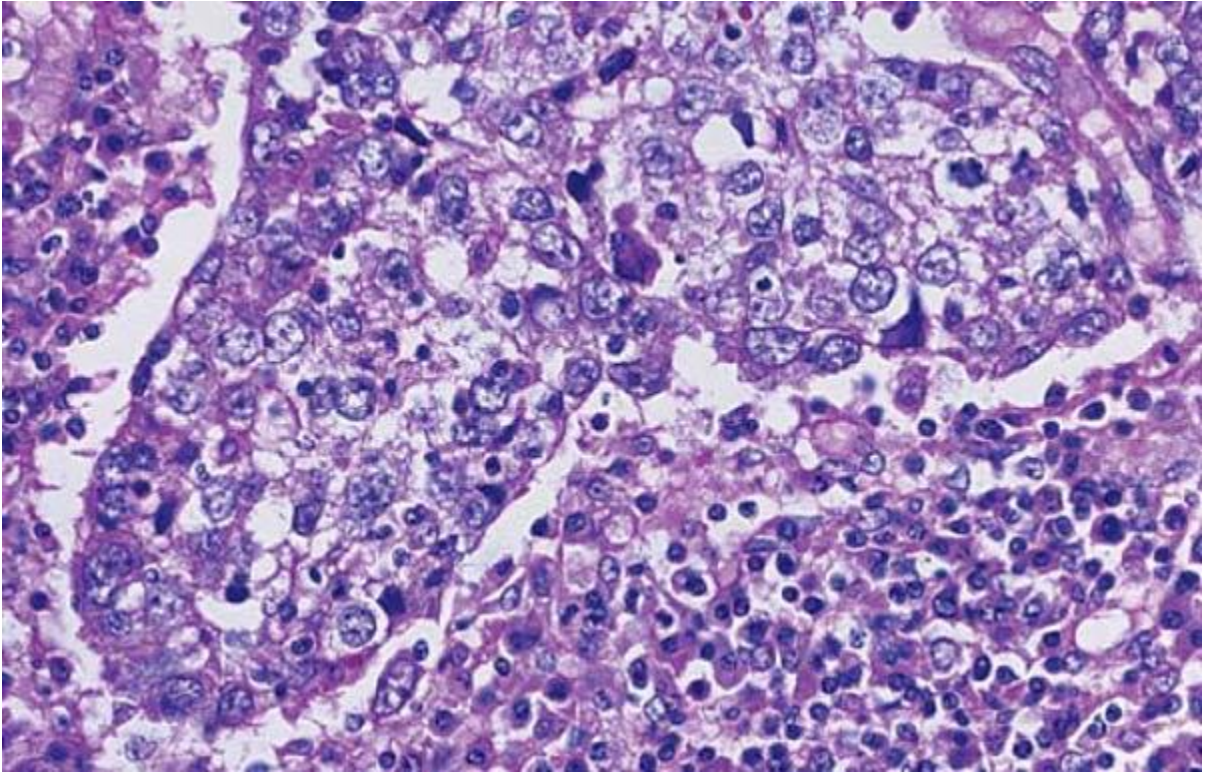
CARCINOMA MEDULAR:

Asociados a BRCA1. Más frecuente en mujeres jóvenes, bajo 50 años. En la macroscopía, se caracterizan por ser de aspecto nodular, de color rojizo. Se caracterizan por:

- 1) láminas sólidas sincitiales constituidas por grandes células con núcleos polimorfos y nucléolos prominentes, que componen más del 75% de la masa tumoral.
 - 2) mitosis frecuentes.
 - 3) infiltrado linfoplasmocítico moderado o intenso en el interior del tumor y sus alrededores.
 - 4) borde compresivo
- No hay carcinoma in situ.

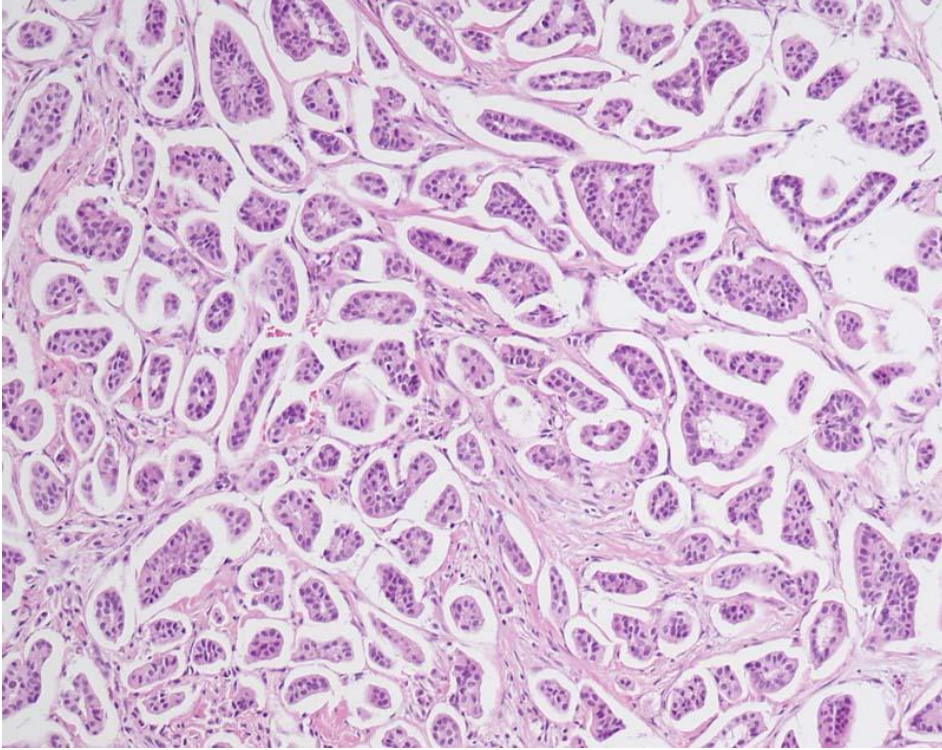
Negativos para HER2 y RE.

Tienen pronóstico favorable.



CARCINOMA MICROPAPILAR

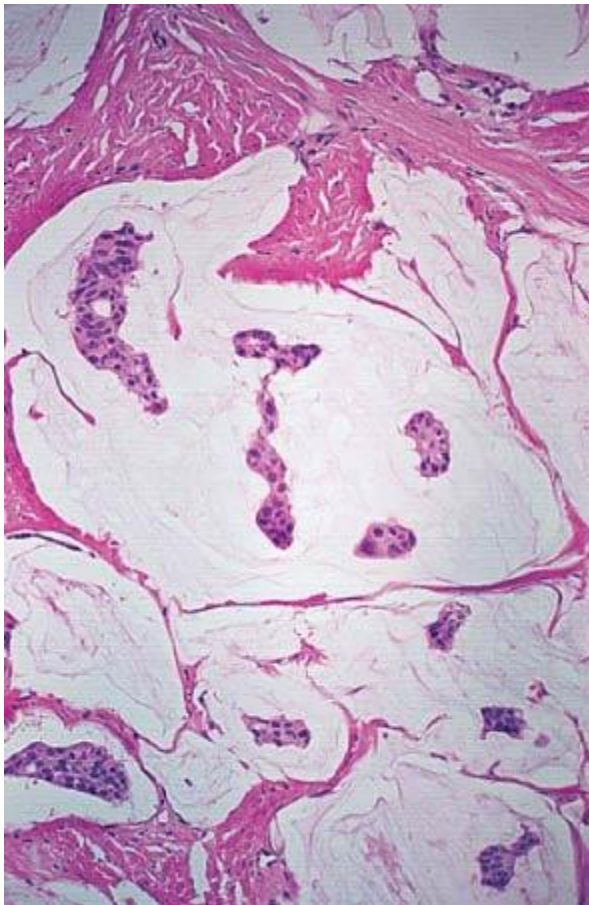
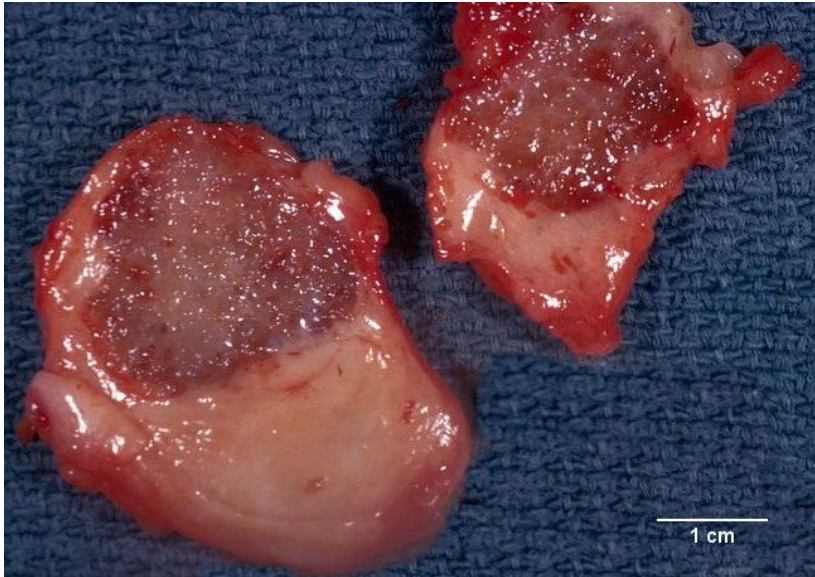
Son estructuras papilares con hendidura que lo separa del estroma. Presentan sobreexpresión de HER2.



CARCINOMA MUCINOSO:

Tipo histológico más frecuente en mujeres de edad avanzada, de buen pronóstico.

Lesión gelatinosa, generalmente bien circunscrita. Las células tumorales se disponen en acúmulos dentro de grandes lagos de mucina, con tabiques estromales a penas perceptibles.

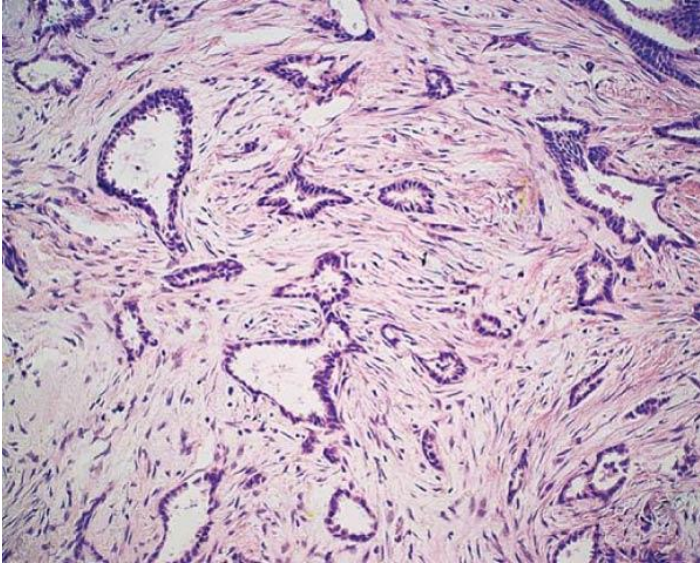


CARCINOMA TUBULAR:

También más frecuente en pacientes mayores y es diagnóstico diferencial de la

Adenosis esclerosante. Se diferencia de ella en que el cáncer no presenta células mioepiteliales.

Está compuesto exclusivamente por túbulos bien formados, es un tumor bien diferenciado



Comportamiento de receptores según tipo histológico:

- Positivos para Receptor de estrógeno: carcinomas lobulillar, mucinoso, tubular y papilar.
- Negativos para RE y HER2: medular, secretor, metaplásico, adenoescamoso, adenoideo quístico.
- Positivos para HER2: micropapilar, apocrino.

CARCINOMA INFLAMATORIO:

Es un tipo clínico de cáncer de mama, en el cual se observa invasión de linfáticos dérmicos por carcinoma. Es un estadio avanzado y se presenta como mama aumentada de tamaño difusamente, con edema, eritema y piel de naranja.



Inflammatory carcinoma:
dermal lymphatic spaces
containing tumor cells

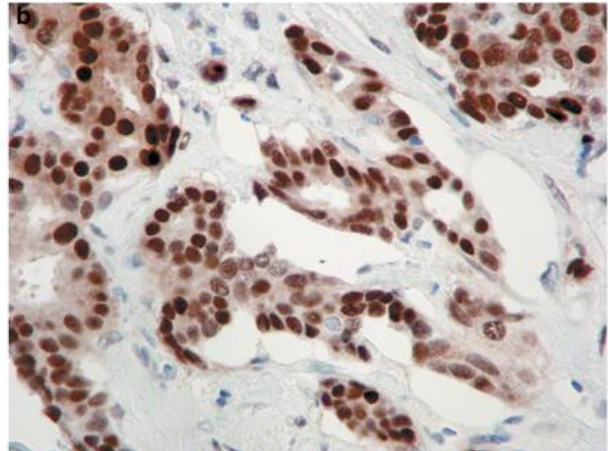
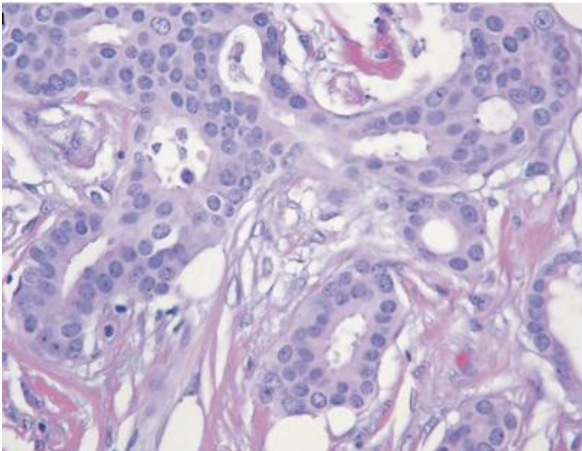


FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE CÁNCER DE MAMA.

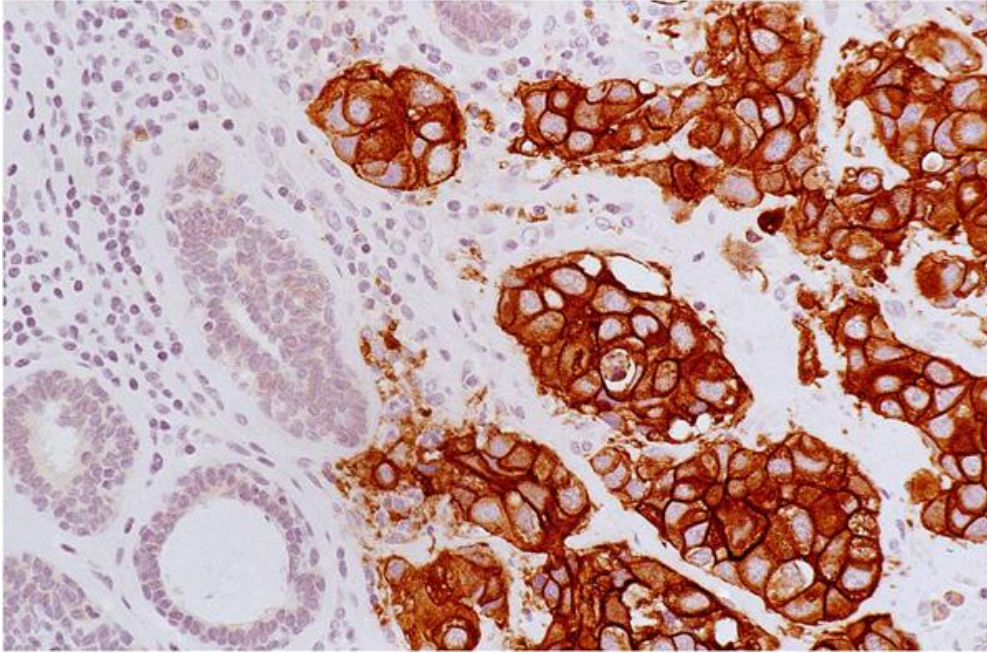
El principal factor pronóstico es la etapificación, de la cual se desprenden las siguientes características:

- *Carcinoma invasivo versus in situ.*
- *Metástasis a distancia.*
- *Compromiso de linfonodos.* En ausencia de compromiso ganglionar, la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años se acerca al 70-80%. Para esto se realiza la técnica de estudio de Ganglio centinela (que es el primer ganglio que drena la neoplasia infiltrante y se evidencia en el acto operatorio de una mastectomía a través de la inyección de colorante por ejemplo, y se espera la visualización del primer ganglio comprometido por el color, ese se envía para estudio y de estar positivo, y según ciertas características del tamaño de la metástasis, se procede a vaciamiento del grupo axilar completo)

- *Tamaño del tumor.* Sobrevida mayor al 90% en tumores menores de 1 cm. Esto se exceptúa en tumores que sobreexpresan HER2, que pueden tener metástasis con tamaños más pequeños.
- *Compromiso local de piel, músculo*
- *Carcinoma inflamatorio.* Sobrevida a 3 años de 3-10%.
- *Invasión linfovascular.*
- *Subtipo molecular.* El subtipo molecular, determinado por la expresión de RE y HER2 y la proliferación, es un factor pronóstico importante.
 - *Grado histológico de Elston.*
- *Tasa de proliferación medido con Ki67.* Alta tasa de Ki67 se relaciona con una mejor respuesta a quimioterapia, pese al peor pronóstico que conllevan por su alta tasa de crecimiento.
- *Receptores de estrógenos y progesterona.* Mejor respuesta a tratamiento hormonal



- *HER2.* La sobreexpresión de HER2 se asocia a supervivencias más cortas, pero en caso de estar amplificado, puede usarse trastuzumab.

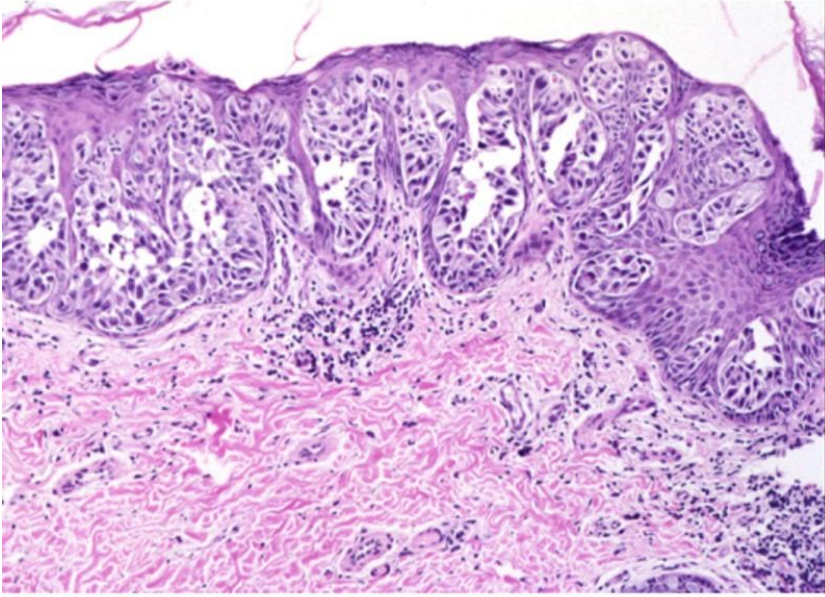


ENFERMEDAD DE PAGET DEL PEZÓN:

Se caracteriza por descamación del pezón.

Las células malignas infiltran la epidermis y se extienden desde el CDIS del sistema ductal a la piel del pezón por los senos galactóforos sin atravesar la membrana basal. Casi todas tienen cáncer invasor subyacente.





TUMORES DEL ESTROMA

A partir del estroma intralobulillar se originan los tumores bifásicos de la mama: Fibroadenoma y Tumor Phyllodes.

➤ Fibroadenoma

Es el tumor benigno más frecuente de la mama femenina, aparece en mujeres como masa palpable. Son tumores bien delimitados, blanquecinos nacarados, de borde nítido. En la histología son tumores bifásicos, en los cuales prolifera el componente glandular y el estromal, sin incremento del recuento mitótico en el estroma.



TUMOR PHYLLODES.

Tumor fibroepitelial menos frecuente que el fibroadenoma, se da en mujeres de mayor edad y se caracterizan clínicamente por ser un nódulo de crecimiento rápido. Su comportamiento biológico es variable, por lo cual se gradúan desde el benigno, pasando por el Borderline o de potencial maligno incierto hasta el maligno.

Se asocian a alteraciones cromosómicas clonales adquiridas.

El tamaño es variable, generalmente de gran tamaño, con hendiduras como hojas, que se describen como patrón foliáceo.

Se distinguen de los fibroadenomas por crecimiento más rápido, mayor celularidad estromal, mayor número de mitosis, mayor cantidad de estroma versus glándulas, bordes infiltrativos y pleomorfismo celular.

La mayoría son de bajo grado. Todos se caracterizan por recidivar.
Los tumores de alto grado, se asocian a metástasis hematógicas.

