

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

VII - APLICACION DEL ESTUDIO MORFO-RADIOLOGICO

AL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE MAMA.

VII

APLICACION DEL ESTUDIO MORFO-RADIOLOGICO AL DIAGNOSTICO DEL CANCER DE MAMA

No pretendemos ocuparnos de las posibilidades y del valor de la mamografía para el diagnóstico del cáncer de mama, que ha sido objeto, en los últimos años, de numerosísimas comunicaciones y publicaciones de las que sólo citamos como ejemplo: ARANDES y PRATS (5-17, 150), BERGER (23), DODD (44), DOWDY (47-49), EGAN (53-58), - FORMAN (143), FURNIVAL (70), GARRET (76), GERSON-COHEN (79-84), GILBERSTEIN (85), GROS (92-96), HUTCHINSON (110) LINDELL (134), MANNHERZ (134), ROSS (162), RUZICKA (164), STEVENS (176-177), STRAX (181), WOLFE (199).

Sin embargo, los datos obtenidos de la correlación morfo-radiológica que ha sido objeto de este trabajo, nos permite deducir una serie de datos aislados, que pueden ser útiles en el momento del diagnóstico.

a) Datos derivados de la correlación histo-radiológica del tumor propiamente dicho (signos clásicos).

En lo referente al contorno radiológico, puede haber formas bien limitadas que semejen tumores benignos. Por otra parte, no parece haberse demostrado clara-

mente la relación entre contorno y pronóstico que han buscado algunos autores, esto podría ser, según los datos que nosotros hemos obtenido, porque este contorno regular no es debido, en la mayoría de los casos a una auténtica encapsulación, sino que existe infiltración por fuera de este contorno.

El aumento de densidad puede ser, a veces, regular y en ocasiones, no es fácilmente diferenciable de la densidad del resto de la glándula, lo cual, según hemos encontrado en algunos casos, puede ser debido a que la neoplásia esté extendida a todo el resto glandular o a alteraciones fibrosas de la mama restante.

Las microcalcificaciones, importantísimas para el diagnóstico, tienen su origen en procesos ligados, directamente con la neoplásia, o indirectamente, a través de lesiones de fibrosis con obstrucción de los ductos. Pueden observarse en áreas sin lesiones epiteliales y en el estroma. Son muy frecuentes en el carcinoma in situ representando el dato de más valor para el diagnóstico radiológico de esta forma. (HUTTER - 111).

La densificación y engrosamiento de la piel, también pueden ser debidos a la respuesta conjuntiva sin

relación con la invasión directa o la linfagitis neoplásica.

Existen ganglios intramamarios que, aunque estén infartados, ofrecen imágenes radiológicas de benignidad.

La mamografía alcanza su máximo valor para el diagnóstico de las formas incipientes sin manifestaciones clínicas. Estas formas, a veces son muy difíciles de localizar quirúrgicamente, pues no ofrecen signos macroscópicos, ni se palpa tumoración alguna. Para poder llevar a cabo un estudio anatomopatológico de las áreas sospechosas, identificadas como tales por mamografía, (suelen ser áreas fibrosas o sobre todo con microcalcificaciones) puede emplearse un sistema semejante al que hemos descrito. GROS (95), se sirve de un localizador formado por unos hilos de plomo que pone en forma de cruz a la salida del colimador del tubo de rayos X, de manera que quedan marcados en la radiografía y los dibuja sobre la piel de la mama. No creemos que tenga excesiva utilidad este método entre otras cosas, por los cambios posturales que sufre la mama sobre la mesa de operaciones y con la enferma anestesiada, que la colocan en situación diferente a la de la proyección radiológica.

Otro sistema, es la inyección de una gota de contraste radiopaco con un colorante; se hace la radiografía observándose la relación con la gota de contraste y, quirúrgicamente, se encuentra con facilidad el colorante para identificar la zona. No lo consideramos un buen procedimiento pues todo tipo de inyección, al aumentar la presión intercelular puede, por lo menos teóricamente, facilitar la diseminación de un proceso neoplásico; Lo mismo ocurre con la colocación de agujas localizadoras. Por todas estas razones, creemos que es muy adecuado y ofrece más garantías, el sistema propuesto por EGAN (53) y empleado por GALLAGER (75), HUTTER (111), que nosotros también hemos utilizado. Consiste en, una vez estirpada el área de la mama donde se calcula estereográficamente asienta la lesión, hacer una radiografía de esta pieza para comprobar si contiene el signo radiológico que buscamos. Si está presente, se divide en pequeñas porciones, que una vez numeradas, vuelven a radiografiarse. (Fig. VII-1 - VII-4) Con este sistema, sencillo y útil, ya que si no aparece la lesión obliga a resecar más tejido hasta que pueda ser demostrada, se ayuda enormemente al anatomopatólogo para que, rápidamente, localice las zonas sospechosas.

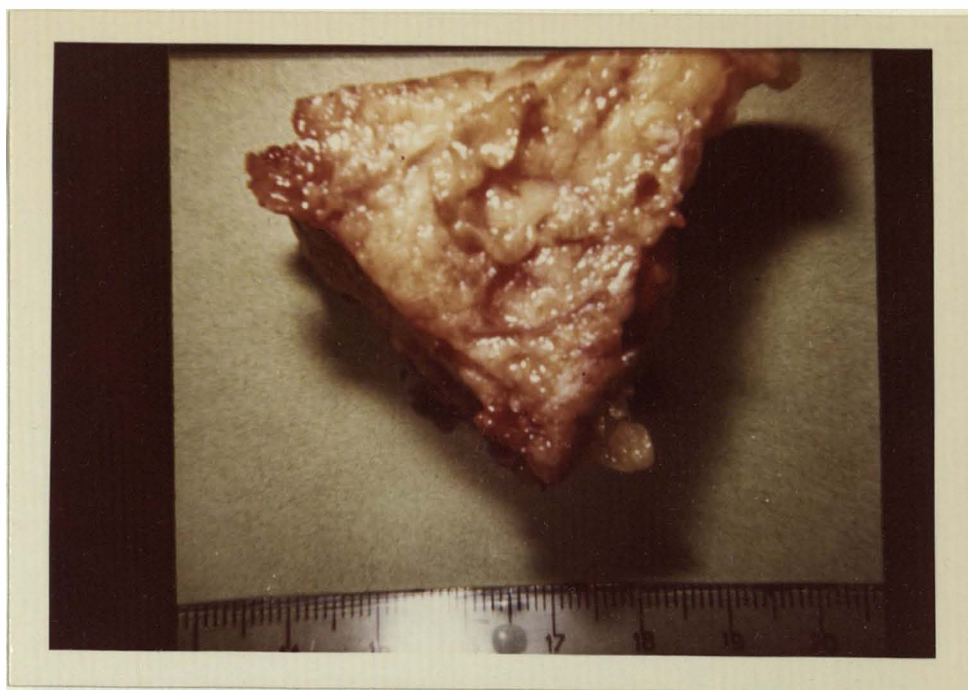


Fig. VII - I - Sector de la mama extirpado donde se sospecha está incluida la lesión, sospechosa radiológicamente.

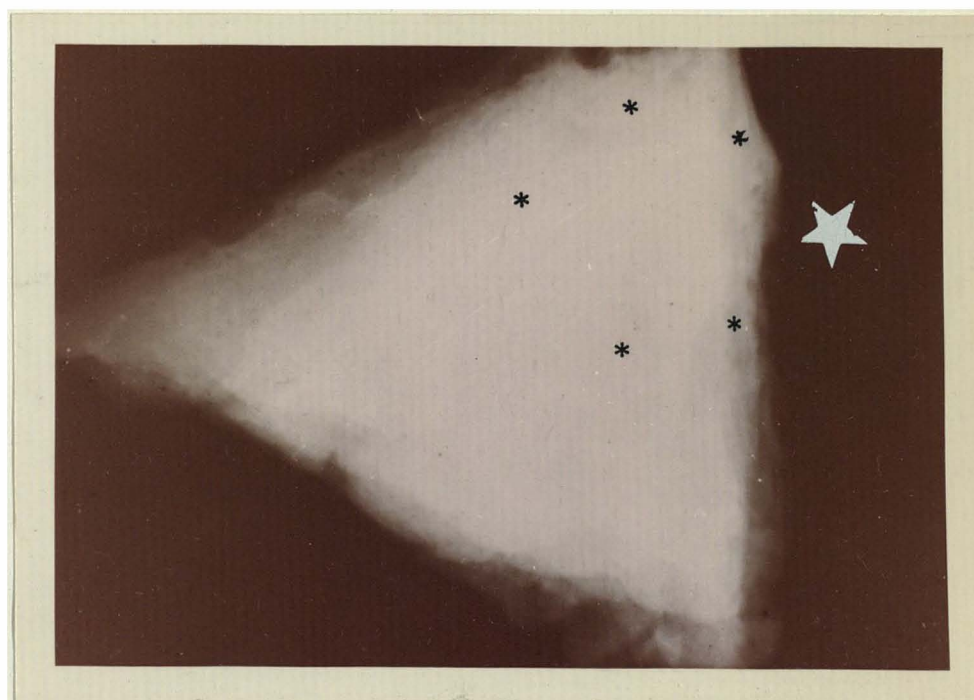


Fig. VII - 2 - La radiografía de la muestra tisular evidencia que contiene la lesión.

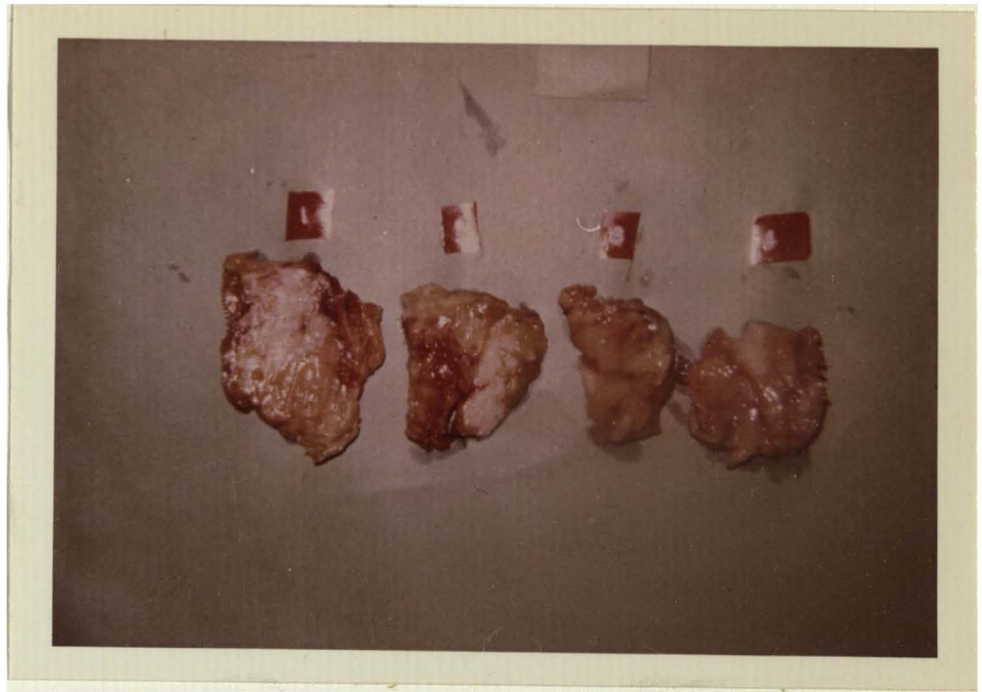


Fig. VII - 3 - Sección y numeración de la pieza.

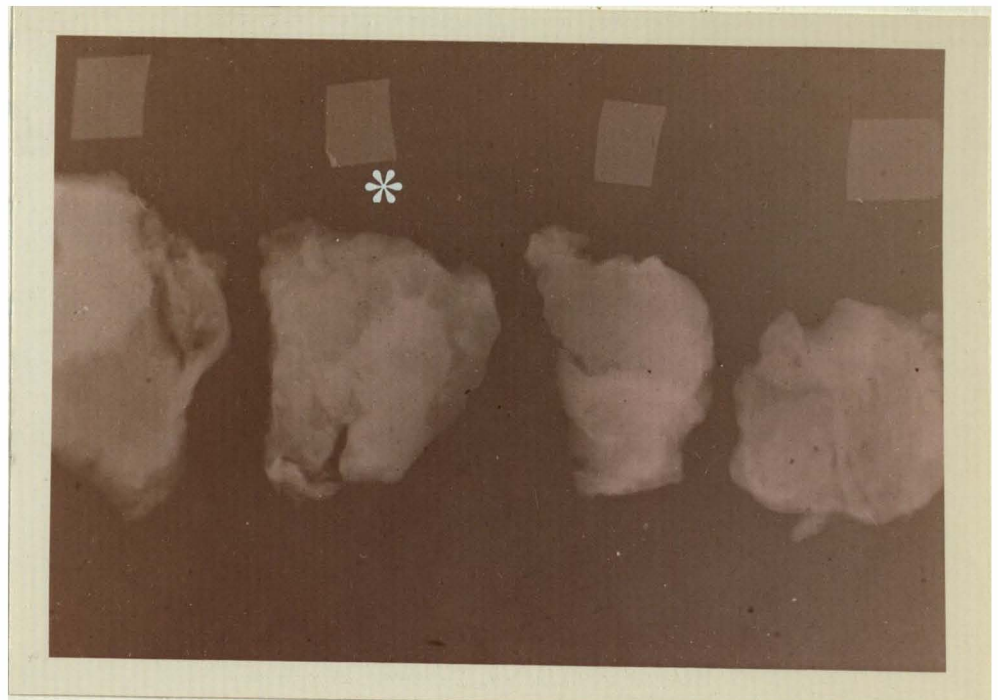


Fig. VII - 4 - Localización del corte por estudio radiológico.

Menos conocidos, pero de gran interés, son los signos y alteraciones que hemos descrito y estudiado como no relacionadas directamente con el tumor. De este estudio podemos deducir: la demostración de multifocalidad o de lesiones del tipo del carcinoma lobulillar in situ que presentan alto porcentaje de bilateralidad, obliga, basados en el concepto del terreno neoplásico, a explorar oportunamente la mama contralateral para descartar la bilateralidad, esta biópsia puede dirigirse a:

- zonas sospechosas vistas en la mamografía. Generalmente microcalcificaciones o densidades irregulares
- una zona simétrica a aquella en que existen lesiones en la otra mama: "imagen en espejo".
- una zona elegida al azar "random Biopsy" (URBAN - 185)
- áreas de distribución, estudiadas por LAMBIAD y SHELLEY (133), donde se tiene alta probabilidad de detectar la lesión, si es que existe.

Las alteraciones que hemos denominado paraneoplásicas, y especialmente las fibrosis, pueden dar imágenes radiológicas que hemos encontrado repetidamente, tanto es así, que se han descrito signos que permiten el diag-

nóstico sólo por la demostración de estas alteraciones. Tales son: el aumento de densidad en los conductos galactóforos, signo de WOLFE (200), la aparición de una zona de fibrosis en mamografías consecutivas, signo de MARTIN y GALLAGER (135), alteraciones en la piel, etc.

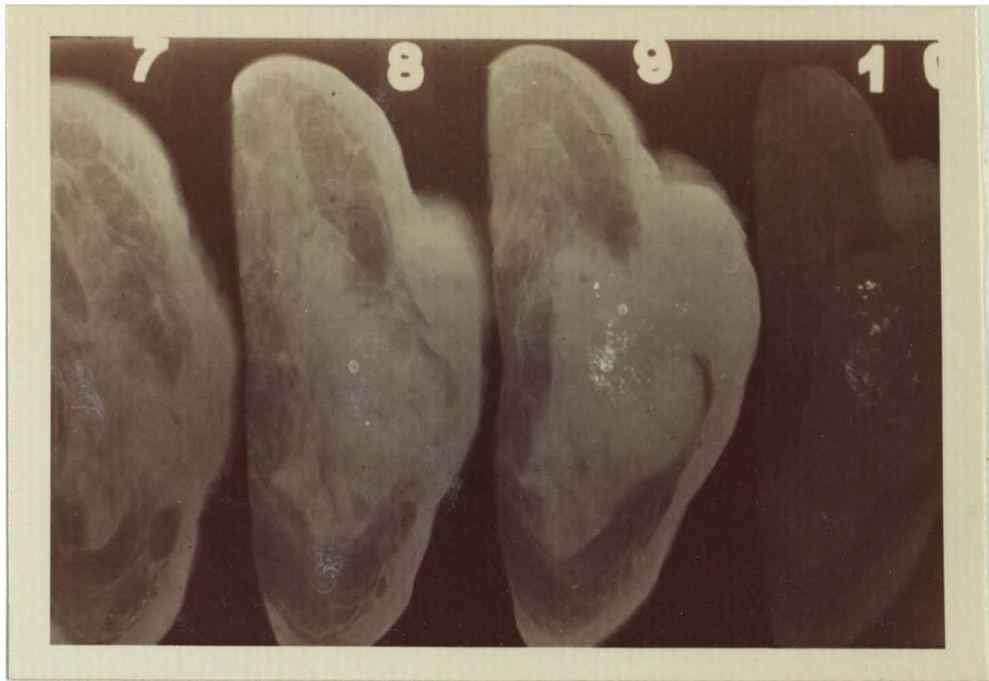
Desde el punto de vista histopatológico, también tiene gran interés, para el anatomatólogo, el conocimiento y demostración de estas alteraciones, tanto es así que los autores que se han ocupado del tema como JACKSON (115), dicen que cuando existe una hiperplasia del tejido conjuntivo subepitelial, es obligado mirar el resto de la mama, pues casi con toda seguridad se demostrarán lesiones carcinomatosas más o menos incipientes. En los casos de interpretación histológica difícil, como sucede en las formas incipientes y sobre todo en ciertos tipos de papilomas, para, este autor, es un signo importantísimo y decisivo. Si existe esta hiperplasia considera el proceso como probablemente maligno, si no existe, es una papilomatosis benigna. Ha tenido ocasión de demostrarlo en algún caso, en que revisada la enferma a causa de una mastectomía por neoplásia se vió que, en una primera operación, se había diagnosticado una papilomatosis benigna, cuyo único signo anatomopatológico era

esta hiperplasia de conectivo

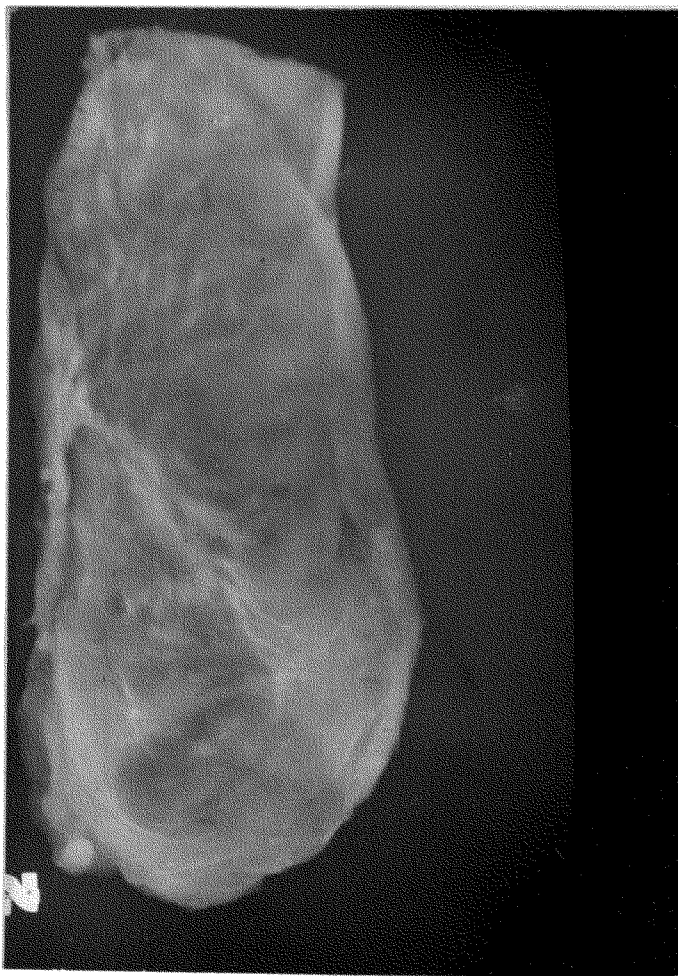
El estudio de determinaciones hemáticas en relación al diagnóstico del cáncer en fase precoz, es promotor pero de momento no alcanza difusión (GORDAN (89)), sin embargo, algunas de las alteraciones descritas (ROSA-TO (160)), como la hipercalcemia podrían tener papel importante en la génesis del signo radiológico principal: las microcalcificaciones.



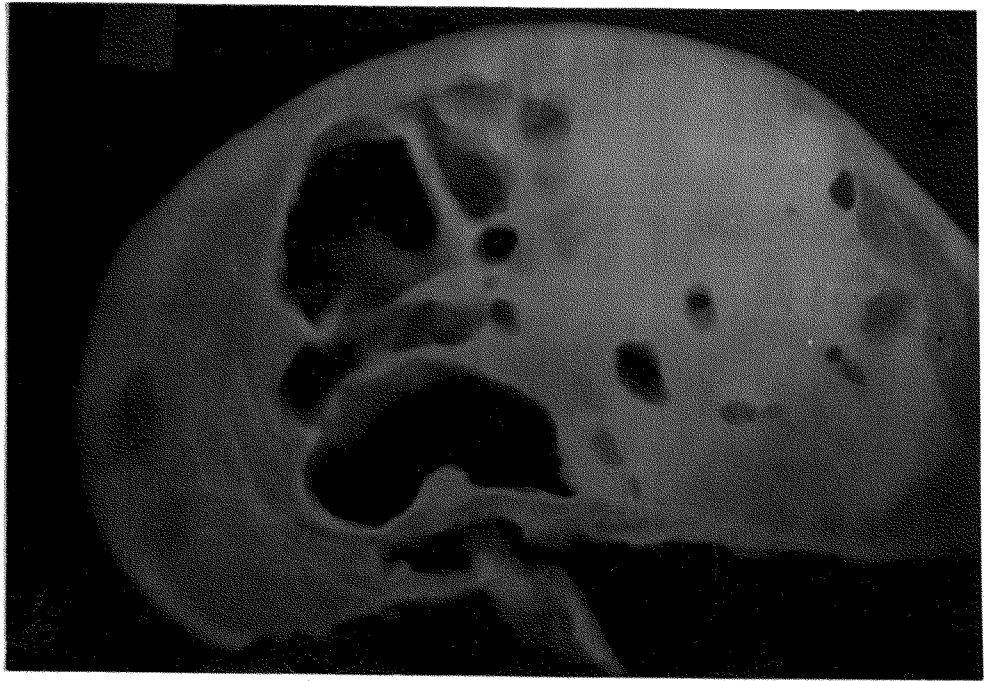
LAMINA IV .- Dos aspectos radiológicos de tumores con-
torneados.



LAMINA V .- Calcificaciones - Engrosamiento cutáneo - Exteriorización de la neoplasia.



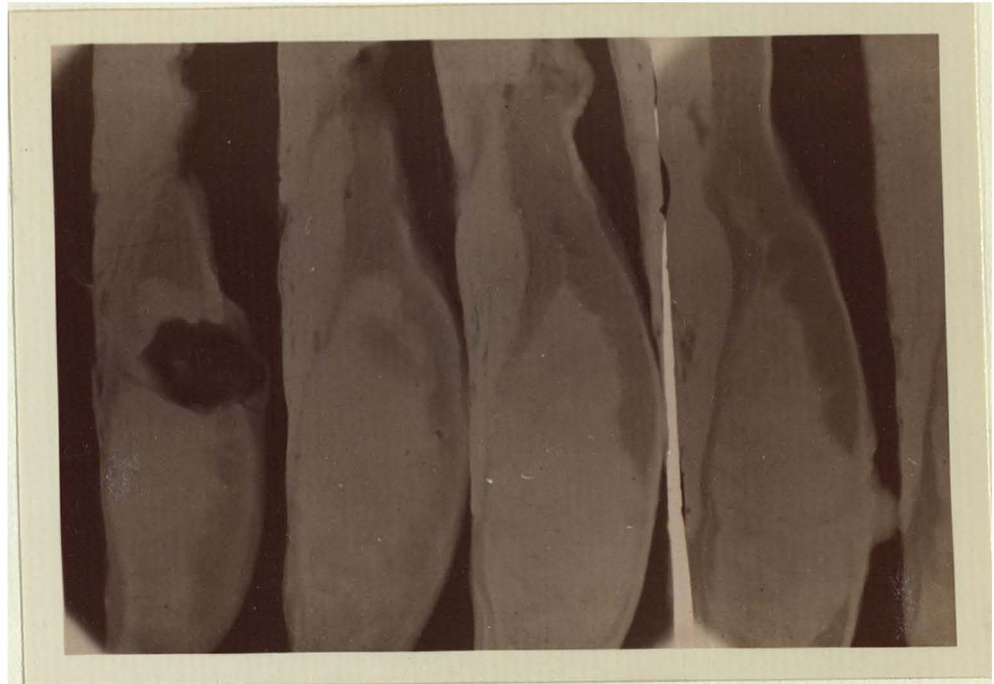
LAMINA VI .- Aspectos de diferentes signos cutáneos.



LAMINA VII .- Neoplasia con degeneración quística
Su aspecto radiológico.



LAMINA VIII .- Multifocalidad; aspecto glandular y preparación histológica.



LAMINA IX .- Demostración de la invasión del espacio retromamario.

VIII - APLICACION DEL ESTUDIO MORFO-RADIOLOGICO
AL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA.

VIII

APLICACION DEL ESTUDIO MORFO-RADIOLOGICO AL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA

Aceptando la teoría del terreno (WILLIS(198)) FLUNMANN (63)) para el cáncer de mama, y la acción demostrada de las hormonas, actuando de manera fisiológica sobre las proteínas nucleares y alterando estas proteínas, y por tanto la cinética celular, en la neoplásia a través de procesos bioquímicos precisos, aunque no del todo conocidos, hemos de conceptuar el cáncer de mama como una enfermedad generalizada a toda la glándula, y a veces a las dos, y tratarlo como tal.

Con el método de estudio empleado en esta tesis, sustentamos esta suposición teórica, sobre todo por la evidencia de la múltifocalidad, que se presenta en proporción elevada (40%), por la idea de que las otras alteraciones generalizadas, que denominamos paraneoplásicas, tienen también una etiología común.

Creemos que estos conceptos tienen un gran valor, sobre todo en el momento actual, en que con base en estudios, estadísticos sobre todo, el tratamiento quirúrgico clásico del cáncer de mama se está some-

tiendo a revisión. Nosotros, no pretendemos entrar en el problema de por qué se obtienen similares resultados con los procedimientos radicales y con los procedimientos conservadores GUERIN (97), sólo intentamos demostrar que admitiendo las ideas vigentes en el tratamiento del cáncer, sigue estando indicada la mastectomía.

Esta tendencia del tratamiento de que hablamos, puede venir sintetizada en el título del último Simposium Internacional organizado por el profesor Gros en Strasburgo en verano de 1972, al que pudimos asistir, y que se desarrolló bajo el lema de "tratamiento no mutilante del cáncer de mama". Ya anteriormente, en 1970, en la LVI reunión anual del Colegio Americano de Cirujanos, se puso la mastectomía radical a discusión, CRILE Jr. (35), de la Clínica Cleveland, protestó por el uso, que cree demasiado extendido, de la mastectomía radical y dijo que incluso el discutir su papel en el tratamiento del cáncer de mama era como "azotar a un caballo muerto", pues "hay una tendencia generalizada a utilizar procedimientos más sencillos". También se dijo en la misma reunión que, para la paciente, la lumpectomía tiene mayores ventajas por extirpar menos proporción de tejido. La lumpectomía consiste en la simple extirpación del

nódulo neoplásico o del nódulo con aproximadamente una tercera parte de la mama, escisión local, FORREST (68) o mastectomía sectorial. Si recordamos que la mastectomía radical propuesta por Hasted el 2 de noviembre de 1894, era aceptada como el método quirúrgico que mejor se adaptaba a las premisas fisiopatológicas del tratamiento del cáncer, veremos que este cambio de actitud quirúrgica representa una auténtica postura revolucionaria.

Nuestro estudio se ha centrado a la mama propiamente dicha, y no nos permite deducir datos sobre la importancia que puede tener la extensión de la operación a los músculos pectorales (si bien ha habido signos radiológicos de alteración del espacio retromamario en un 18'3% de las piezas; algunos correspondían a invasión tumoral y otros a una simple adherencia de las paredes de este espacio virtual) En cuanto a la extirpación quirúrgica de los territorios ganglionares, se tendría que estudiar más ampliamente el efecto de los ganglios linfáticos como elementos de defensa frente a la propagación de la neoplásia como ha propuesto CRILE (35).

Para asentar las indicaciones del tratamiento

quirúrgico denominado conservador, a nivel de la mama pro
piamente dicha, creemos que deben tenerse presentes, los
siguientes datos, obtenidos en nuestro estudio.

La multifocalidad, encontrada en un 40%, jun-
to a las teorías patogénicas admitidas, permite conside-
rar al cáncer de mama como enfermedad generalizada en la
mayoría de los casos. Según esto, será difícil encontrar
indicaciones para las resecciones parciales o extirpa-
ción total.

La propagación intramamaria del tumor, escapa,
muchas veces, a los límites que se pueden demostrar clí
nicamente, macroscópicamente en el momento de la opera-
ción, e incluso radiológicamente por la mamografía de la
enferma, por lo que será muy difícil delimitar el área a
extirpar.

Las alteraciones que hemos denominado paraneop
lásticas, son prácticamente constantes; (60%), alejadas
del foco principal y no se puede asegurar que no tengan
un valor como preneoplásticas.

Si se admite la teoría de los campos neoplási
cos, los mismos estímulos, que, en algunos puntos han lle-
gado a producir proliferación neoplástica, seguirán actuando

do sobre los campos potenciales con la posibilidad de la aparición de nuevas neoplásias con otros focos.

El diagnóstico de ciertas formas anatomo-patológicas en una mama, sobre todo carcinoma lobulillar, obliga no sólo a la vigilancia de la glándula adelfa sino, incluso, a la biópsia en la misma operación de áreas sospechosas si las hay, o de la zona de LAMBIRD y SHELLEY (133), por la gran frecuencia de bilateralidad en estas lesiones.

Sobre la base de estos hallazgos morfológicos y radiológicos, creemos es difícil encontrar casos en que esté indicada la extirpación local del proceso. Si a caso, y siempre que se cumplan las condiciones para este tipo de terapéutica: crecimiento lento, tumor muy localizado, enferma no joven, etc., habrá que completarla con una radioterapia total y masiva del resto de la glándula, lo que equivale, si se realiza bien, a una mactectomía, incluso, a veces, aparecen alteraciones con la radiación que representan más mutilación que la propia mastectomía. Igualmente, la obligación de vigilar estas mamas por la posibilidad de que se desarrollen nuevos focos neoplásicos, hace que, según palabras de los autores que tienen experiencia en este tratamiento conservador,

se produzcan con frecuencia situaciones psicológicas con flictivas en las pacientes que les hagan pedir una mastectomía diferida, para verse liberadas de la preocupación que re presenta la vigilancia de aquella mama, que muchas veces, tampoco es de aspecto y características normales, por las alteraciones secundarias a la radiación.

En resumen, si el cáncer de mama debe ser con siderado, la mayoría de las veces, como extendido o ex tensible a toda la glándula, y queremos aplicar a su tra tamiento las normas aceptadas actualmente en cirugía de las neoplásias, debemos admitir que la ú nica terapéuti- ca quirúrgica lógica será la mastectomía.

Admitimos, sin embargo, que en la evolución de la enfermedad deben existir otros factores, que de momento no son conocidos, que influirán sobre la apari- ción de m étastasis, responsables la mayoría de las veces de la muerte de estas enfermas.

.IX - APLICACION DEL ESTUDIO MORFO-RADIOLOGICO

AL PRONOSTICO DEL CANCER.

APLICACION DEL ESTUDIO MORFO-RADIOLOGICO AL PRONOSTICO
DEL CANCER DE MAMA

En el cáncer de mama, se han estudiado muy diversos factores que podrían tener relación con el pronóstico de la enfermedad. Así, en una reciente publicación, ALDERSON y COLLS (3) de la Unidad de Mama del Hospital Royal Marsden de Londres, estudian el valor pronóstico relativo de veintiun factores, y han descubierto que nueve entre ellos tienen un cierto valor pronóstico independiente. Principalmente se ha relacionado el pronóstico con determinaciones de tipo hormonal (BULBROOK y HAYWARD (28), STOLL (179,180), Mc.MAHAN (138) también genéticas, hereditarias etc.

Un factor pronóstico indiscutible y el que más valor tiene WHITE (198), está en relación con un hecho doble: la extensión loco-regional de la enfermedad (HANDLEY 102), lo que, clínicamente, se recoge por el sistema T. N.M., y la aplicación de un tratamiento adecuado para cada caso particular (CALABRESE - 30). WYNDER (201) Da menos valor, es la posibilidad de establecer el pronóstico mediante el estudio microscópico STERNBERG (175) estable

ciendo los denominados "grados histológicos de malignidad". Lo mismo ocurre con otras determinaciones como los corpúsculos nucleares y respuestas locales, que se quieren catalogar como defensivas, de histiocitosis, reacción del estroma, etc. a los que ya nos hemos referido.

Nuestro estudio ha sido puramente morfológico y no hemos relacionado los datos con el pronóstico, además, la serie lleva un tiempo corto; el máximo de seis años, desde el inicio de este trabajo. Sin embargo, podemos, por lo menos, especular teóricamente sobre lo que este estudio permite deducir respecto al pronóstico. Nos ocuparemos de dos aspectos: el valor que puede tener el estudio sistemático de las mamas operadas por un sistema como el que comentamos, y sobre todo, la importancia de alguna de las alteraciones que hemos agrupado como para-neoplásicas con vistas a un posible pronóstico.

Ya hemos visto cómo el método que comentamos, puede servir para orientar el diagnóstico y conseguir un mejor tratamiento; pero también queremos insistir ahora en un aspecto importante y es como método de estudio sistemático de la mama después de la intervención ya que nos permite en primer lugar determinar de una forma exacta si la extirpación quirúrgica ha cumplido las normas.

admitidas para el tratamiento quirúrgico. En efecto, la radiografía de la pieza entera permite observar muchos detalles, sobre todo en relación a la prolongación de la neoplásia y a su relación con el extremo de la escisión quirúrgica; Fig III-2) esto nos ha servido, en alguna ocasión, para ampliar la intervención que habíamos rerealizado siguiendo las indicaciones clásicas para el trazado de la incisión. Además, el estudio sistemático de la pieza nos podrá mostrar algunas características de contorno invasión vascular, crecimiento, válidas para el pronóstico, etc.

Sin embargo, creemos que el aspecto más interesante de la aplicación del estudio que hemos realizado al pronóstico, está en relación con las alteraciones que hemos descrito como paraneoplásicas. Entre estas alteraciones nos ocuparemos de la fibrosis conjuntiva y de las alteraciones, de carácter supuestamente reactivo, que también pueden estar presentes.

Como respuesta del estroma al cáncer vecino se han descrito reacciones locales finofocíticas alrededor del tumor y también la proliferación de otros tipos celulares: células plasmáticas, cebadas, etc.; estas

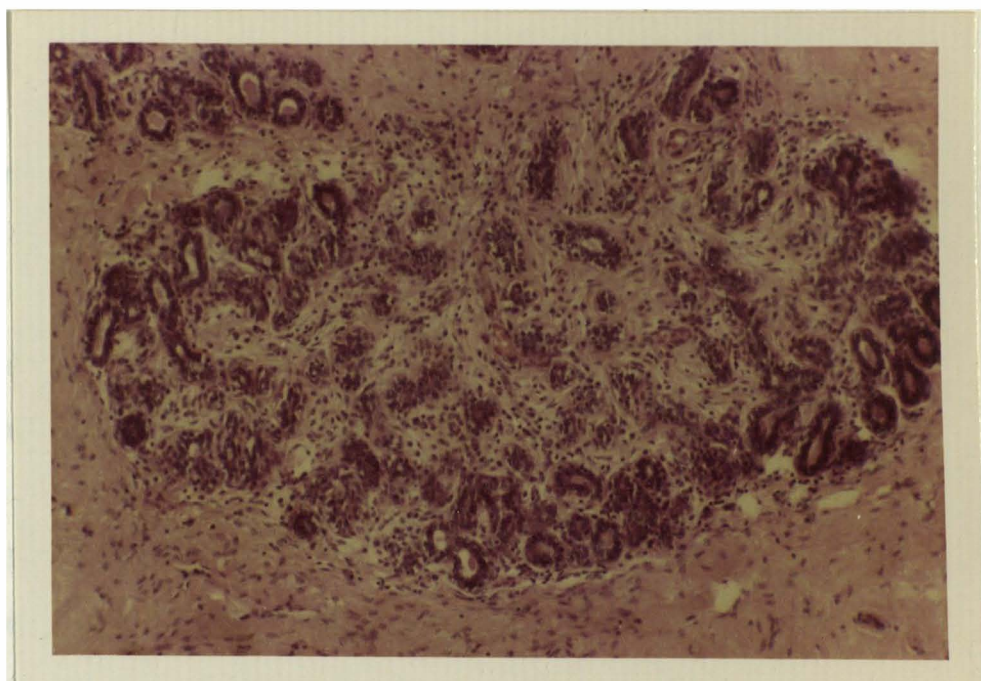


Fig. IX - 2 - Lobulillo normal con infiltración de células pequeñas. 32 x.

alteraciones en el seno del tejido conjuntivo, sobre todo en el laxo, las hemos encontrado con frecuencia como lesiones asociadas en mama neoplásicas pero también en mamas consideradas normales. (Fig.IX-2) Estas, y otras muestras de reacción tisular, como es la histiocitosis sinusal, se han querido catalogar como expresivas de un proceso de defensa del huésped frente al tumor y por lo tanto como un signo de buen pronóstico. En un estudio sobre la hipersensibilidad retardada en el cáncer de mama, WILLIAMS y ROBERTS (197), admiten que la proliferación de células plasmáticas en un tumor es rara y puede demostrar una reacción local del tipo antígeno-anticuerpo; sin embargo, no comprueban el mejor pronóstico de los casos con reacción linfocitaria y deducen que estos aumentos de células, no es una respuesta inmune local sino que podría ser una alteración inespecífica. Los datos obtenidos por nosotros, en que con cierta frecuencia se encuentran estas alteraciones como respuesta inespecífica, van a favor de esta idea.

Ya hemos visto como, desde las primeras observaciones de las fibrosis intraductales y aumentos de colágenas peroductales, se quiso relacionar este hallazgo con el pronóstico; en efecto, MUIR y COLS (141) con-

sideraron estas lesiones como el residuo después de la curación de un proceso neoplásico intragalactofórico. JACKSON, (115) no admitía esta hipótesis, pero estaba convencido de que se trataba de una reacción de la mama ante la neoplásia: Según esto, la aparición de estas alteraciones a distancia sería un signo de buen pronóstico, puesto que demostrarían que existe defensa. Teoría semejante sustentaba GALLAGER (75) pero no en el sentido de que fuera una reacción defensiva, sino una reacción de protesta ante una alteración, pero sin relación ninguna con la defensa. Nosotros creemos, si bien, como hemos dicho, no ha sido objeto de demostración, que estas alteraciones denominadas como paraneoplásicas no tienen nada que ver con el pronóstico. Para ello nos basamos en los siguientes datos de nuestras observaciones:

Se encuentra este tipo de alteración en muchas mamas cancerosas. (608)

Su intensidad no guarda relación con el grado de infiltración, dato que ya habían recogido otros autores, como JACKSON (115).

Según la hipótesis que hemos expuesto, estas alteraciones seguramente tienen una causa etiológica,

conocida o desconocida, pero que es la misma que origi
gina el cáncer; por esto no están en relación a una
defensa contra el cáncer; en todo caso con un posi-
ble desarrollo hacia el cáncer

Si admitimos este dato tendríamos que hablar,
de un peor pronóstico de los casos que lo presenten,
porque representa que toda la glándula está respon-
diendo a los estímulos que en ciertos focos se van a
convertir en neoplasia.

X - R E S U M E N

=====

RESUMEN

Basados en la aplicación al cáncer de mama de la teoría de los campos neoplásicos propuesta en otras áreas del organismo, y de los conocimientos recientes sobre la actuación de los agentes, especialmente esteroides hormonales, sobre las células mamarias provocando su diferenciación y crecimiento en condiciones fisiológicas y patológicas, se acepta que el cáncer de mama es una afección en la que participa toda la glándula.

Se describe el método del estudio radiológico de los cortes seriados, haciendo una referencia a la historia de la radiología aplicada al diagnóstico y a la investigación en patología mamaria. El sistema empleado, permite obtener una correlación fidedigna entre la clínica, la radiología y el aspecto macroscópico y microscópico de las diversas alteraciones que se pueden encontrar en la mama.

Para dar valor a estas alteraciones se aplica en primer lugar, el método morfo-radiológico a la mama normal, aceptando la limitación que representa el empleo de este sistema de estudio, eminentemente está-

tico, a la glándula mamaria que posee una gran dinámica en relación a múltiples estímulos endógenos y exógenos.

Sobre la base comparativa del conocimiento de la mama normal, se emprende el estudio radiológico de los diversos signos a que da lugar el tumor y su crecimiento y difusión local. Se busca y estudia su corresponcia histopatológica para demostrar el origen de las diversas imágenes. Analizando la frecuencia de su presentación se deduce el valor que tienen para el diagnóstico.

Más adelante se investigan por el mismo método, una serie de alteraciones no relacionadas directamente con el crecimiento y la difusión local del foco neoplásico a las que hasta el momento, no se ha concedido mucha importancia. Dentro de este concepto se incluyen la bilateralidad y multifocalidad, una serie de alteraciones en el estroma y la presentación de lesiones asociadas.

Las alteraciones en el estroma y los galactóforos, sobre todo en relación a una hiperplasia conjuntiva, son motivo de especial atención describiéndo-

se las imágenes radiológicas a que dan lugar, y su correspondencia histopatológica. Se emite una hipótesis patogénica sobre la base de una revisión de la literatura referente a la acción de las hormonas esteroides sobre los tejidos efectores de la glándula mamaria; Ello, permite catalogar a estas alteraciones como dependientes, y resultantes, de la acción de los mismos estímulos que, en otras áreas, originan los focos neoplásicos.

Los datos obtenidos en estos diversos aspectos, justifican aplicar el estudio morfo-radiológico al diagnóstico, al tratamiento y al pronóstico del cáncer de mama.

El estudio que hemos realizado, se basa en aplicación del método de trabajo que se describe a ciento cincuenta mamas amputadas procedentes de extirpación quirúrgica por neoplásia y de necropsia.

Para la obtención de los datos objeto de estadística, se han aprovechado 60 mamas neoplásicas, ello no presupone selección alguna, sino exclusión, para no enmascarar los resultados globales, de los casos, en que, por algún motivo, no pudo seguirse toda la metódica del estudio o cuando los datos proporcionados fueron dudosos.

XI - C O N C L U S I O N E S

=====

CONCLUSIONES

1º) A la luz de los conocimientos actuales, y aplicando a la mama las ideas del terreno neoplásico admitidas para otros sectores del organismo y las influencias sistémicas, sobre todo hormonales, en la diferenciación normal y en la transformación neoplásica de las células mamarias, creemos, que el cáncer de mama no puede ser considerado como un tumor aislado, sino como una enfermedad generalizada o generalizable a toda la mama.

2º) El método de estudio empleado, consistente en la exploración radiológica de cortes seriados de mama y la investigación de su correspondencia anatomopatológica, se ha mostrado eficaz para obtener una correlación clínica-macroscópica-radiológica e histopatológica de las lesiones mamarias debidas al tumor propiamente dicho, a su crecimiento y su difusión local, y de las alteraciones no relacionadas con él.

3º) Se considera la glándula mamaria como órgano sometido a una gran dinámica en relación a múl

tiples estímulos endógenos y exógenos.

4ª) El análisis de los resultados del estudio morfo-radiológico de las alteraciones relacionadas directamente con el tumor, y de las consideradas no dependientes de él, nos permite deducir aplicaciones al diagnóstico, pronóstico, y tratamiento del cáncer de mama.

5ª) Tras el estudio del contorno tumoral añadimos a los tres tipos clásicos descritos: regular, irregular y mixto, una cuarta variedad que hemos denominado como "neoplásia sin tumor", presente en un 3'5 % de nuestros casos, y que se traduce por no existir en los cortes una imagen catalogable como tumoral, sino que aparece como si todo el resto mamario estuviera transformado en neoplásia.

6ª) Según nuestros datos, los tumores con contorno regular, que han aparecido en el 8'5 %, no corresponden, a diferencia de lo admitido por otros autores, a tumores encapsulados. En efecto, el estudio de la correspondencia microscópica del borde de estos tumores, permite evidenciar una reacción del estroma,

a manera de cápsula, pero sin cumplir este cometido, pues se observan infiltraciones a todos los niveles, en el tejido vecino; se trataría de auténticas espículas o irregularidades microscópicas. De ello deducimos que el contorno tumoral no tiene valor pronóstico.

7a) Del estudio de las calcificaciones por nuestro método de trabajo podemos afirmar:

- a) Las microcalcificaciones, cuando presentan sus caracteres típicos, son de gran valor para el diagnóstico del cáncer mamario, ya que, por el estudio de la correlación histopatológica, se identifica su origen como relacionado con la neoplásia, de forma directa e indirecta, incluso en casos precoces
- b) Por su gran frecuencia, 60% de los casos, es uno de los signos de mayor utilidad para el diagnóstico, siendo en un 22% de casos, el único signo valorable que permite evidenciar focos neoplásicos a distancia. Creemos de interés resaltar que su aparición es más frecuente en la radiografía de los cortes seriados que en la mamografía, lo que evidencia, en muchas oca-

siones, defectos de técnica.

c) Las calcificaciones grandes que, normalmente se consideran como benignas, han sido encontradas únicamente en el 8% de los casos y en relación a depósitos intragalactofóricos y calcificaciones de vasos, conductos, tramos fibrosos, etc. Esto refuerza el poco valor que tienen para el diagnóstico de malignidad.

d) Las imágenes de densidad calcárea en depósitos de la pared vascular, sobre materiales extraños o por artefactos en la piel, deben ser tenidos en cuenta para el diagnóstico diferencial.

89) Entre las alteraciones cutáneas, tiene interés especial el aumento de grosor y densificación de la piel no relacionado con la invasión directa por la neoplásia o con alteraciones linfáticas. La densificación, en estos casos, se ha demostrado como debida a un aumento de colágena que consideramos como respuesta paraneoplásica y por esto tiene valor para el diagnóstico cuando no existe invasión. Tanto con invasión como sin ella, el aumento de grosor se evidencia en los cortes

con una frecuencia muchísimo más alta que en la exploración clínica e incluso que en la mamografía, pues el método empleado consigue un estudio de toda la superficie de la piel, separadamente, y no conjuntamente como en la mamografía clínica. Su demostración es un signo valorable para el diagnóstico.

9º) El aumento de la vascularización, como signo radiológico secundario en la mamografía, no se demuestra en los cortes seriados, pues en vivo es la imagen de venas dilatadas llenas de sangre que al vaciarse en la pieza pierden su densidad radiológica. Sin embargo, hemos encontrado calcificaciones vasculares que no parecen tener relación con la neoplásia, pero que deben ser tenidas en cuenta por la posibilidad de que induzcan a confusión.

10º) Los ganglios axilares también pueden demostrarse en los últimos cortes de cada pieza, si corresponde a una mastectomía radical. Se han evidenciado como más densos en el 38'4% de los casos, sin embargo, sus características radiológicas volumen, contorno, densidad, etc. no son definitivos para el diagnóstico de su posible metastización. Sólo es de valor absoluto la

presencia en su interior de microcalcificaciones, sin embargo todos los de gran volumen y densidad estaban metastizados. De ello deducimos que las imágenes que puede proporcionar la proyección axilar, que se aconseja practicar rutinariamente al efectuar una mamografía, serán de valor definitivo en pocos casos.

11º) Concedemos gran valor a aquellas alteraciones, no relacionadas con la neoplásia y no neoplásicas, que son demostrables en los galactóforos, en el resto del estroma y en la piel. Corresponden a hiperplasia, fundamentalmente en las fibras colágenas y elásticas, dan imágenes radiológicas útiles para el diagnóstico, como el engrosamiento y densificación de los galactóforos, aparición de áreas fibrosas en el estroma, aumento del cono galactofórico subareolar, aumento de grosor y densificación de la piel y también en este grupo se incluyen calcificaciones en el estroma no relacionadas con un origen epitelial. Creemos, por ello, que deben incorporarse estos signos, cuya frecuencia de presentación es alta, a la interpretación de las mamografías.

12º) La mamografía ha demostrado ser un sistema diagnóstico eficaz. Para ello se necesita:

- a) Poder evidenciar los signos radiológicos elementales. Un sistema como el descrito puede ser una "prueba" de gran valor, para conocer la fiabilidad de una determinada técnica.

- b) Interpretar correctamente los hallazgos radiológicos. Los aspectos que hemos estudiado deben ser buscados y valorados, junto a los más clásicos, para ayudar al diagnóstico correcto de una mamografía.

139) Aunque nuestra tesis no es básicamente anatomopatológica, pues el estudio microscópico ha servido únicamente para refrendar los hallazgos radiológicos, consideramos que estas lesiones, que, para simplificar hemos denominado paraneoplásicas, deben tenerse en cuenta en el estudio histopatológico de las biopsias mamarias, pues pueden representar auténticos signos indirectos de una neoplásia, a veces a distancia de la zona donde aparecen, e indicar la necesidad de explorar el resto de la mama.

140) No consideramos válidas las hipótesis patogénicas expuestas por los autores que se han ocupado

del estudio de alguna de las lesiones que denominamos paraneoplásicas. Tras una revisión de los conceptos recientes sobre la acción de las hormonas a nivel celular, produciendo alteraciones bioquímicas en las proteínas nucleares, y aceptando la teoría del terreno neoplásico en la mama, admitimos que en las células epiteliales y sobre todo en las del estroma, estas influencias, capaces de producir en otras áreas lesiones neoplásicas o preneoplásicas pueden ser las responsables de estas hiperplásias epiteliales y conjuntivas.

15º) En este estudio hemos encontrado con alta frecuencia lesiones asociadas, principalmente mastopatía fibroquística. Hay quistes visibles macroscópicamente en el 11'6% de los casos, a los que si añadimos el 28'3% de alteraciones de aspecto nodular, que corresponden, la mayoría de las veces, a quistes rellenos de líquido que les proporciona densidad, se eleva el porcentaje al 40%. Por el estudio de la correspondencia histopatológica, no encontramos en ningún caso relación directa entre la displasia quística y el carcinoma. Por esto, y coincidiendo con otros autores, consideramos a estos quistes como lesiones asociadas,

si bien no podemos descartar, por la etiopatogenia similar, el que se trate de lesiones concomitantes; rechazamos que sean lesiones dependientes

16a) Las conclusiones hasta aquí comentadas y especialmente el hecho de la alta frecuencia con que hemos podido demostrar la multifocalidad verdadera en el cáncer de mama (40%), nos llevan a aceptar esta enfermedad como generalizada a toda la glándula; esto es un dato de valor que nos sirve para analizar las indicaciones de los diversos tratamientos quirúrgicos propuestos. Deducimos que, si queremos cumplir con los requisitos de la cirugía oncológica que se aceptan hoy día, sigue estando indicada la mastectomía. Los denominados tratamientos quirúrgicos conservadores no tiene una base anatómica en que apoyarse, y, si bien pueden llevarse a cabo bajo indicaciones muy estrictas, se demuestra la necesidad de complementarlos con una radioterapia intensa en la glándula.

Si bien nuestro estudio no se ha dirigido a zonas alejadas de la difusión local de la neoplásia, el poder observar alteración en el espacio retromamario en un 8'5% de casos, y la incidencia de metástasis ganglio

nares en 38'4%, nos permite aportar, en el momento actual en que parece que se ataca duramente la mastectomía radical tipo Halsted, datos morforadiológicos en favor de que este tipo de mastectomía como tratamiento quirúrgico, se adapta a las ideas que tenemos de la enfermedad. Sin embargo, creemos que este criterio puede ser modificado por la demostración del papel de los ganglios linfáticos como defensa contra la neoplásia y por el estudio de factores, hasta ahora no conocidos, que indiscutiblemente intervienen en la generalización de la enfermedad, haciendo, en muchas ocasiones, igual la supervivencia obtenida por diversos métodos de tratamiento.

La bilateralidad de ciertas lesiones, como el carcinoma lobulillar, obliga, no sólo al control de la mama adelfa, sino incluso a intentar descubrir lesiones incipientes de la variedad "in situ" mediante el estudio, en el mismo momento operatorio, de zonas sospechosas o de más alta frecuencia.

172) Consideramos que un método similar al utilizado para este estudio tiene aplicación en la clínica en dos aspectos:

- a) El análisis de la pieza de mastectomía, obteniendo, por él, un informe completo que puede ser de gran ayuda, sobre todo, para demostrar si se han cumplido operatoriamente las condiciones de radicalidad, y para la obtención de datos sobre la anatomía patológica del tumor, su crecimiento e invasión locorregional, evidencia de signos que podrían ser considerados como de defensa, alteraciones a distancia, etc. que pueden tener utilidad para el pronóstico.
- b) Para confirmar el diagnóstico de lesiones precoces que no dan manifestación clínica, sino solamente una sospecha por la mamografía, es necesario emplear un sistema para localizar estas áreas sospechosas. Los métodos empleados por varios autores no los consideramos adecuados. La aplicación de un sistema similar al del objeto de este estudio, aplicado a la localización de la zona a biopsiar, creemos que es el más útil y eficaz para ayudar al anatomopatólogo en el diagnóstico de estas formas incipientes.

189) Como conclusión final, diremos que el cánccer de mama debe ser considerado como afección generalizada, por lo menos a toda la glándula, a través de la amplitud del área celular capaz de reaccionar a los estímulos a que está sometida, y, mientras no varíen las ideas básicas que en momento actual imperan sobre el tratamiento quirúrgico de la neoplásia, los datos morfológicos evidenciados deben tenerse presentes para decidir la terapéutica adecuada. Con un tratamiento correcto y el aporte de nuevos signos, válidos para el diagnóstico, debería conseguirse un mejor pronóstico para las enfermas. Si esto no se logra, creemos será demostración de que estamos empleando, en lo que podríamos denominar "diagnóstico de la etiología del cáncer", unos medios complementarios poco adecuados, o, que tal vez, estamos explotando en un sentido equivocado, engañados por el hecho de que la neoplásia, parangonando de nuevo la frase, que nos servía de introducción, nos está "mostrando solamente una visión de lo invisible".

XII - B I B L I O G R A F I A

=====

B I B L I O G R A F I A

=====

- 1 ADAMS, J.B. and WONG, M.: Paraendocrine Behavior of Human Breast Cancer. Estrogen Target Tissues and Neoplasia. The Univ. Chicago Press. Chicago, 125, 1972.
- 2 ANTHONY, B.W., and POLLACK, H.C.: Extraordinary calcification in the breast. Amer. J. Roentgen, 49:600; 1943.
- 3 ALDERSON, M.R., HAMLINI, STAUNION M.D.: The relative significonce of prognostic Factors in Breast Carcinoma Brit. J. Cancer. 25, 646, 1971.
- 4 ARANDES, R. : "Estudio sobre la localización y propagación del cáncer mamario. Le Mond. Med. 65, 979, 1962.
- 5 ARANDES, R. y PRATS, M.: Posibilidades diagnósticas de la mamografía An Med. (Cir) 54, 383, 1968.
- 6 ARANDES, R. PRATS, M. : A propósito de la mamografía. Medicamenta (Madr.) 26, 325, 1968.

- 7 ARANDES, R. y PRATS, M.: "Posibilidades diagnósticas de la mamografía".
Barc. Quirur. 12, 173, 1968
- 8 ARANDES, R. y PRATS, M.: El valor de los signos radiológicos en la mamografía.
Barcelona Quirur. 13, 317, 1969
- 9 ARANDES R. y PRATS M.: Sobre la Mamografía. Radiol.
69, 3, 1969.
- 10 ARANDES, R. y PRATS, M.: Mamografía. Med. Clin.
52, 404, 1969.
- 11 ARANDES R. y PRATS, M.: A propósito de la Mamographie Gynéc. Prat. 2, 115, 1970
- 12 ARANDES, R. y PRATS, M.: Nuevos aspectos de la mamografía. An Med. (Cir.) 57,
388, 1971.
- 13 ARANDES, R. y PRATS, M.: Nuevos aspectos de la mamografía. Barcelona Quirur. 15, 13
1971.
- 14 ARANDES, R. y PRATS, M.: "El valor de la mamografía a la luz de nuestra experiencia
Not. Médicas (Mad.) 1000, 10
1971.
- 15 ARANDES, R. y PRATS, M.: Calcificaciones tiroideas.
An. Med. (Cir.) 57, 676, 1971.
- 16 ARANDES, R. y PRATS, M.: Calcificaciones tiroideas.
Barcelona quirur. 15, 1971.

- 17 ARANDES R., PRATS M. y PALACIN A.: "Táctica, técnica y limitaciones de la biopsia peroperatoria en patología mamaria".
Barc. Quirur. 16,217,1972
- 18 BACLESSE F. et WILLEMIN A.: "Atlas de Mammographie"
Lib. Fac. des Sciences, Paris 1965.
- 19 BARALDI A. -
Roentgeno-neumo-mastia, Rev. med. del Rosario, 1536,1935
- 20 BARALDI A.: -
Roentgeno-neumo-mastia.Rev. de cir. de Buenos Aires.
14, 321, 1935.
- 21 BENZADON J. -
Contribución al Estudio de la Roentgen-neumo-mastia.
Semana med. 2,1085, 1935.
- 22 BERG J. W.: -
"Morphological Evidence for Immune Response To Breast cancer" - Cancer 28: 1943, 1971.
- 23 BERGER, S.M. y GERSHON-COHEN, J.: Mammography of breast Sarcoma. An. Jorn. of Roent. 87, 76, 1962.
- 24 BEUVING, L.J. and BERN, H.A.: Hormonal influence upon Normal, Preneoplastic, and Neoplastic Mammary Gland. Estrogen Target Tissues and

Neoplasia. The Univ. of.
Chicago Press. Chicago, 257,
1972.

- 25 BLACK, J.W., and YOUNG, B.: A radiological and pathological study of the incidence of calcification in diseases of the breast and neoplasms of other tissues. Brit. J. Radiol. 38: 596, 1965
- 26 BLOODGOOD, J.C.: - Border-line Breast tumors. American Journal of Cancer 16: 103; 1972.
- 27 BONSERT G. M.: - Etiología del cáncer de mama Brit. Journ. of Hop.Med 2, 15 1970.
- 28 BULBROOK, R.D. and HAYWARD, J.L.: Endocrine Studies in Patients with Early Breast Cancer. Current concepts in Breast Cancer. Willians & Wilkins Co. Baltimore, 115, 1967.
- 29 BUTTENBERG, D.: La mamografia, Bol. Rad.Gevaert. 1, 1965.
- 30 CALABRASE G.: - Rapporti fra terapia e risultati nella cura chirurgica del cancro della mammella Acta Chir. Italica 25, 83, 1969.

- 31 CAPDEVILA, J.: - "La Flebografia de la mamaria interna y la linfogammagrafia en los tumores de la mama".
Tesis Doctoral. Barcelona 1.968
- 32 CHEATLE, G.L., and CUTLER, M.: Tumours of the breast, their pathology, simptoms, diagnosis and treatment. London, England, E. Arnold & Co.,586;1931
- 33 CELMA HERNANDEZ, J.: Exploración radiológica de la mama, en: Cáncer de Máma. Liade, Madrid 1967.
- 34 GLAGETT, O.T., PLIMPTON, N.C. and ROOT, G.T.:
Lesions of the breast; the relationship. Surgery, 15: 413; 1944.
- 35 CRIL, J. Jr.: - Possible Role of Uninvolved Regional Nodel in Preventing Metastasis from Breast Cancer.
Cancer, 24, 1283, 1969.
- 36 CHOPRA H.C., ZELLJADT, I, WOODSIDE N., and WALLING M.J.
"Studies on Virus Particles Resembling Oncogenic RNA Viruses in Monkey Bresat Cancer.
Cancer 28: 1406; 1971.

- 37 CONWAY, J. H. : - Calcified breast tumors.
Amer. J. Surg. 31: 72; 1936
- 38 DAO, T.L. - Mammary Tumor, Induction by Hydrocarbons. Current Concepts in Breast Cancer. Williams & Wilkins Co. Baltimore. 274, 1967.
- 39 DAVIS, H.H., SIMONS, M., and DAVIS, J.B.: Cystic disease of the breast: relationship to carcinoma.
Cancer, 17: 957; 1964
- 40 DEVITT, J. E.: Fibrocystic Disease of the Breast is not premalignant.
Surg. 134, 1972.
- 41 DMOCHWOSKI, L. SEMAN, G., and GALLAGER, H.S: Viruses as possible etiologic factors in human breast cancer.
Cancer 24: 1241, 1969.
- 42 DMCHOWSFI L. - "Viruses and Breast. Introductory Remarks".
Cancer 28: 1404, 1971.
- 43 DOBRITSBERGER, W. : De isodensigrafie. Rontgenbulletin, 4, 12, 1962.
- 44 DODD, G.D.: Mammography and Thermography in the Diagnosis of Breast Cancer. Breasts Cancer Early and Late. Year Book Medical Publishers. Chicago, 77, 1970.

- DOMINGUEZ C.M.: Estudios radiológico de los descalcificadores Bol. Soc. Anatomia Pathológica. 175, 1930.
- 46 DOMINGUEZ C.M. y LUCAS A.: Investigación Radiográfica y Química sobre el Calcio precipitado en tumores del Aparato Genital Femenino. Bol. de la Soc. de Anatomía Patológica. 1, 217, 1930.
- 47 DOWDY A.H., LAGASSE L.D., ROACH, P. Wilson, D.: "Lay screeners in mammographic survey programs". Radiology 95: 619, 1970.
- 48 DOWDY A.H., LAGASSE L.D., SPERLING L., et. col.: "A combined screening program for the detection of carcinoma of the cervix and carcinoma of the breast". Surg. Gynec. Obstet. 131: 93, 1970
- 49 DOWDY A.H., BARKER W.F., LAGASSE L.D., et. al: "Mammography as a Screening Method for the examination of Large Populations". Cáncer 28: 1558, 1971.
- 50 EHRILICH D. E: Pendant Mastography. Radiology 36: 488, 1941.

- 51 EGAN R.L.: - "Contributions of Mammography in the Detection of Early Breast Cancer". *Cancer* 28: 1555, 1971.
- 52 EGAN R.L. and als.: Team approach to the study of the breast. *Cancer* 23: 847, 1.969.
- 53 EGAN R.L.: - Techologist guide to mamography- The- Williasms & Wilkins Compa- ny, Baltimore 1968.
- 54 EGAN, R.L.: Mammography: Report en 2.000 studies. *Surgery*, 53,3, 291, 1963.
- 55 EGAN, R.L.: Roles of Mammography in the Early Detection of Breasts Cancer. *Cancer*, 24: 1197, 1969.
- 56 EGAN, R.L.: Mammography. Ch. C. Tomas Pu- blisher. Springfield - 1964.
- 57 EGAN, R.L.:and WHITE, E.C.: "Mammography, an Adjunct to the Diagnosis of Diseases of the Breast". *Radiology* 34, 1963
- 58 EGAN, R.L.: Experience with mamography in tumor institute; evaluation of 1000 studies. *Radiology* 75, 1960.
- 59 EDYNAK E.M., LARDIS M.P., and VRANA M.: "Antigenic changes in Human Breast Neo- plasia". *Cancer* 28: 1457,1971.

- 60 FELLER, W.F and CHOPRA, H.C.: Studies of human milk in relation to the possible viral etiology of breast cancer. *Cáncer* 24: 1250, 1969.
- 61 FHER, A. M.: Mamografie y cáncer de mama. *Rev. Med. Suiza* 6: 155, 1969.
- 62 FITWILLIANS, D.C.L.: Lymphatic channels Leading from the breast. *Brit. J. Surg.* 12 : 650, 1924-5.
- 63 FLUHAMANN, C.F. : "Cuello uterino y sus enfermedades." Salvat Barcelona 1963.
- 64 FRANTZ, V.K., PICKEN, J.W., MELCHER, G.W., and AUCHINCLOSS, H., Jr. : Incidence of chronic cystic disease in so-called "normal breasts". *Cáncer* 4: 762; 1951.
- 65 FRASER, J. : A study of the nealignont breast by whole section and Key block section methods. *Surg. Gynec. and obst.* 45, 266, 1927.
- 66 FREY, W.W. and WARREN, S.L.: Steroscopic Roentgenography of Breasts An Aid in Establishing the Diagnosis of Mastitis and Carcionoma. *Ann Surg*, 95: 425, 1932.
- 67 FRIEDMAN, L.J. and SLATER, C.: Mammography Soft Tissue Technique. *Am J. Surg* 41: 310, 1938.

- 68 FORREST A.P.M. y KUNKLER P.B.: Cáncer de mama-tratamiento del caso precoz Brit. Journ. of Hop.Med. 2, 1970
- 69 FOOTE F. W. and STEWART. F.W: "Comparative studies of cancerous versus non-cancerous breasts. I. Basic morphologic characteristics".
- 70 FURNIVAL I.G., STEWART H.H., WEDDELL J.M. et col.: "Accuracy of Screening methods for the diagnosis of Breast Disease". Brit. Med. Journ 4:461, 1970
- 71 GALANTE M.: - "Minimal Breast Cancer: A Surgeons Dilemma. Cancer 28: 1516, 1971.
- 72 GALLAGER H.S. and MARTIN J.E.: The study of mammary carcinoma by Mammography Cancer 23: 4, 855, 1969.
- 73 GALLAGER, H.S, and MARTIN J.E. : Early Phases in the Development of Breast Cancer. Cáncer 24: 1170, 1969

- 74 GALLAGER, H.S. and MARTIN, J.E: The pathology of Early Breast Cancer. Brest Cancer Early and Late. Year Book Medical Publishers. Chicago, 37, 1970
- 75 GALLAGER, H.S. and MARTIN, J.E. The study of mammary carcinoma mammography and whole organ sectioning. Cancer 23, 855, 1969.
- 76 GARRET W.J. y COLS.: On the reduction on Cancer Mortality Graham Crawford's. Experiment 1949-1969. Med. Journ. of Australia 20: 1239 1970.
- 77 GERSON-COHEN, J. and COLCHER, J.E.: Evaluation of Roentgen Diagnosis of Early Carcinoma of Breast J. A. M. A., 108: 867-871, 1937.
- 78 GERSON-COHEN, J. and COLCHER, A.E.: Chest Cradle for Roentgen Examination of female Breast. Radiology, 28: 234, 1937.
- 79 GERSON-COHEN, J. and STRICLER, A.; Roentgenologic Examination of the normal Breast: its tatic Changes. Amer. Jour. Roentgenol. 40: 189, 1938.

- 80 GERSON-COHEN, J., HERMEL, M.B., and BERGER, S.M.:
"Detection of breast cancer by
periodic X-Ray examinations, a
five year survey.
J.A.M.A. 176: 100, 1961.
- 81 GERSON-COHEN, J.: Mammography, thermography and
xerography. A. Cancer Journal for
clinicians, 1967.
- 82 GERSON-COHEN, J. YIU, and BERGER, S.M.: The diagnostic
importance of calcareous patterns
in roentgenography of breast
cancer. Am. Journal. Roent.: 88
1117, 1962.
- 83 GERSON-COHEN, J. y cols.: Un suspected Breast cancers and
X-Ray microcalcifications.
- J. Radiol. Electrol. 48: 687,
1967.
- 84 GERSON-COHEN, J. HERMEL, M.B. and BRISNER, J.W.:
"Advances in mammographic tec-
hnique". - Amer. J. Roentgen
108: 424, 1970.
- 85 GILBERSTEIN, V. A. : Detection of breast Cancer in
Specialized Cancer Detection
Center. Cancer, 24, 1192, 1969.
- 86 GIL-VERNET, S.: Patología Urogenital Ed. M.
Servet. Barcelona, 1944

- 87 GOLDMAN, R.L. y FRIEDMAN, N.B.: Carcinoma of Breast Arising in Fibroadenomas, With Emphasis on Lobular Carcinoma. Clinicopathologica Study. Cancer, 23:540, 1969.
- 88 GOLDEMBERG, V.E., GOLDENBERG, N.S. and SOMMERS, S.C.: Comparative Ultrastructure of Atypical Ductal Hyperplasia, Intraductal. Carcinoma of the Breast. Cancer 24: 1152, 1969.
- 89 GORDAN, G.S. : Hormonal Effects of Nonendocrine Tumors with Special Reference to the Hypercalcemia of Breast Cancer. Current Concepts in Breast Cancer. Williams & Wilkins Co. Baltimore. 132, 1967.
- 90 GOYANES, J., GENTIL, D.F. and GUEDES, B. : Sobre la radiografía de la glándula mamaria y su valor diagnóstico. Arch. Esp. de oncol. nº 2: III, 1931.
- 91 GRANT, R.N. TABAH, E.T. and ADAIR, F.E.: The surgical significance of the subareolar lymph plexus in cancer of the breast. Surg. 33: 71, 1953.

- 92 GROS, CH. M. et SIGRIST, R.: Radiographie et Examen Clinique de la Mamelle. Journ. de Rad. et. Electrol..., 18: 611, 1934.
- 93 GROS, CH. M. et SIGRIST, R.: La Radiografie de la Glande Mammaire. Journal Belge de Radiologie, 35: 226, 1952.
- 94 GROS, CH.M. et SIGRIST, R. et VEILLON, A. : Le Radiodiagnostic du Sein. Gynec. et Obstet., 51: 228, 1952.
- 95 GROS, CH. M. : Les Maladies du sein. Ed. Masson, Paris 1963.
- 96 GROS, CH. M., et LE GAL, Y.: Confrontation anatomo-radio-
loique du sein normal. Ann. D'anat. path., 3: 107, 1958.
- 97 GUERIN, P. BRUNET, M. HARVEY, P. et col.: Resultats du traitement de 821 cancers du sein. Sein. Hop. Paris. 48, 1407, 1972.
- 98 HAAGENSEN, C.D. : College of Physicians and Surgeons of Columbia University, New York.
New York: Personal communication, March, 1962 and March 1963. Citado por Egan (56).

- 99 HAAGENSEN, C.D.: Lobular Carcinoma of the Breast.
Clim. Obstet. Gynec. 5: 1093,
1968.
- 100 HAAGENSEN, C.D.: Carcinoma of the Breast in
Its Earlier Stages. Breast Can-
cer Early and Late. Year Book
Medical Publishers. Chicago
405, 1970.
- 101 HAAGENSEN, C.D.: Diseases of the Breast W. B.
Saunders Co - Philadelphia 1971.
- 102 HANDLEY, R.S.: A Surgeons View of the Spread
of Brast Cancer.
Cancer, 24: 1231, 1969.
- 103 HICKEN, N. F. : Mammography: Roentgenographic
Diagnosis of Breast Tumors by
Means of Contrast Media. Surg.
Gynec. & Obst., 64: 593, 1937.
- 104 HICKEN, N. F, BEST, R.R., MOON, C.F. and HARRIS, T.T.:
Preoperative Visualization of
Breast Tumors. J.A.M.A. 108:
864, 1937.
- 105 HODGE, J., SURVER, J., and APONTE, G.G.: The relationship
of fibrocystic disease to car-
cinoma of the breast.
Arch. Surg. 79: 670; 1959.

- 106 HOEFKEN, W. y GAJEWSKI, H.: Vergleichende Rontgenuntersuchungen der weiblichen Brust mit weichstrahltechnik and isodenstechnik. Symposium Europeo de Radiología mamaria. Estrasburgo, Julio 1966. J. Radiol. Electrol., 48: 660. 1967
- 107 HUGGINS, C. : Methodology of selective induction of cancer adult rats. Prognostic factors in breast cancer. Ed. by A.P.M. Forrest and P.B. Kunfler. Livingstone Ltd.; 465, Londres 1968.
- 108 HUNT, H.B. and Hickes, N.F.: Evaluation of Various Diagnostic Procedures used in Study of Breast, with Particular reference to Roentgenographic Examination. Radiology, 33: 712, 1939.
- 109 HUMPHREY, L.J., and SWERLOW, M.: Relationship of benign breast disease to carcinoma of the breast. Surgery, 52: 841, 1962.

- 110 HUTCHISSON, G.B. y SHAPIRO: S`Lead Time gained by diog-
nostic for brast cancer.
J. Nat. Cancer Inst. 41, 665
1968.
- 111 HUTTER, R.V.P. y cols.: Pathogenic correlation with
mammographic findings in lobu-
lar carcinoma in situ;
Cancer 23: 826, 1969.
- 112 HUTTER, R.V.P. : The Pathologist's Role in Mi-
nimal Breast Cancer.
Cancer 28: 1527, 1971.
- 113 HUTTER, R.V.P. and KIM, D.V.: "Problem of Multiple Le-
sions of the Breast".
Cancer 28: 1591, 1971.
- 114 INGLEBY, H. : Normal and pathological proli-
feration of the breast with
special reference to cystic di-
sease, Arch. Path., 33, 573,
1942.
- 115 JACKSON, J.G., and ORR, J.W.: The ducts of carcinoma-
tous breast, with particular
reference to connective tissue
changes. Jour. of Path. and
Bact., 74: 265, 1957.

- 116 JENSEN, E.V., BLOCK, G.E., SMITH, S. KYSER K. and DE SOMBRE, E.R.: Estrogen Receptors and hormone Dependency. Estrogen Target Tissues and Neoplasia. The Univ. of Chicago Press. Chicago, 23, 1972.
- 117 KING, R.J.B.: An hypothesis on hormone dependence and independence of mammary tumours. Pronostic factors in breast cancer. Ed. by A.P.M, Forres and P.B. Kunkler. Livingstone ltd.; 354. Londres 1968.
- 118 KOEHL, R.H. SNYDER R.E, HUTTER R.V.P. and. FOOTE F.W. Jr.: The Incidence and significance of calcifications within Operative Breast Specimes. Am. Jour. of Clin. Payh. 53: 3, 1970.
- 119 KOREMAN, S. G. : Human breast cancer as a Steriod Hormone Target. Estrogen Target Tissues and Neoplasia. The Univ. of Chicago Press. Chicago, 59, 1972.
- 120 KUZMA, J. F. : Myoepithelial proliferations in the human breast Am. J. Path., 19: 473, 1943.

- 121 LANE, E.L. and PENDERGRAS, E.R. : Addition to technic
of simple Breast roentgenography
Radiology, 48: 266, 1947.
- 122 LANE, N. GOKSEL H., SALERNO R.A. y HAAGENSEN C. D.:
Clínico-pathologic analysis of
the surgical curability of
breast cancers.
Ann. Surg. 153: 483, 1961.
- 123 LEBORGNE, R. : Diagnosis of tumors breast by
simple roentgenography, Calci-
fications in Carcinoma. Am.
Journ.Roent.,65: 1, 1951.
- 124 LEBORGNE, R.: The breast in roentgen diagnosis:
impresora Uruguaya, S.A. Monte-
video. 1953.
- 125 LEDAUX-LEBARD, R. GARCIA-CALDERON, J. and ESPAILLAT,
G. A.: Radiographic Examination du
Sien. Paris Méd. 1: 92, Feb.
1935.
- 126 LEVITAN, L.H., WITTEN, D.M., and HARRISON, E.G.:
Calcification in breast disease
Mammographic-pathologic corre-
lation. Amer. J. Roentgen,
92:29;1964.
- 127 LEWISON E.F.: "Rhe Pill, Estrogens, and the
Breast. Clinical Aspects."
- Cancer 28: 1400; 1971

- 128 LIBBY, P.R. : Effect of Hormones on Histone acetylation. Estrogen Target Tissues and Neoplasia. The Univ. of Chicago Press. Chicago, 85, 1972.
- 129 LINDELL, M., and BEYLE, J., Jr.: An Improved method of diagnostic roentgenography of the breast, Am. J. Roentgenol. 86: 178, 1961.
- 130 LINZELL, J.L. : The silver staining of myoepithelial cells particularly in the mammary gland, and their relation to the ejection of milk. J. Anat. Lond., 86: 49, 1952.
- 131 LOCKWOOD, I.H. and STEWART, W.: Roentgen Study of Physiologic and Pathologic Changes in the Mammary Gland. J.A.M.A., 99: 1461, 1932.
- 132 LOCKWOOD, I.H. : Value of Breast Radiography. Radiology, 23: 202, 1934.
- 133 LAMBRID, P.A. and SHLLEY, W.M.: The Spatial Distribution of lobular in situ Mamary Carcinoma. J.A.M.A., 210, 689, 1969.

- 134 MANNHERZ, K.H. y METSCHL, K.L.: "La mamografía en la consulta oncológica".
M. Mad. Woch. 6: 395, 1963.
- 135 MARTIN, J. E. and GALLAGER, M. S.: Mammographic diagnosis of minimal breast cancer.
Cancer 28: 1519, 1971.
- 136 MASSOPUT, LEO C., and GARDNER, W.D.: The infrared phlebogram in diagnosis of breast complaints, an analysis of 1, 200 cases surg. Gynec. & Obst. 97; 619, 1953.
- 137 McDIVITT, R. W., STEWARD F. W. BERG, J. W.: Tumors of the breast. Arm. For. Inst. of pathology Maryland 1968.
- 138 McMAHAN, C.A.: Empirical Effects of Measurement Error on a Two-variable Linear Discriminant Function Based on Urinary Steroids. Current Concepts in Breast Cancer Willians & Wilkins. Co. Balmore, 151, 1967.
- 139 MEITES, J.: The relation of Estrogen and Prolactin to Mammary Tumorigenesis in the Rat. Estrogen Target Tissues and Neoplasia. The Univ. of Chicago Press. Chicago, 257, 1972.

- 140 MOORE, D.H., SARKAR, N.H., KRAMARSKY, B. et col. :
Some aspects of the Search for
a Human Mammary Tumor Virus.
- Cancer 28: 1415, 1971.
- 141 MUIR, R. and AITKENHEAD, A.C. : The healing of in-
traduct carcinoma of the mamma.
Brit. J. Surg. 38: 117, 1934.
- 142 MUIR, R.: Further Observations on Paget's
disease of nipple. Jour. of
Path. and Bact., 49: 299, 1939.
- 143 MYRON FORMAN : Roentgenography of the male
breast, A.M. Journ. Roent.,
88, 1126, 1962.
- 144 O'MALLEY, B.W. and MEANS, A.R. : Molecular Biology
of Estrogen Regulation of Tar-
get Tissue Growth and Differen-
tation. Estrogen Target Tissues
and Neoplasia. The Univ. Chica-
go, 3, 1972.
- 145 OSELLADORE, G. : La mastografia con mezzi di
contraste e la sua importanza
nella diagnosi della malattie
della mammella. Ann. di. Radiol.
11: 209, 1937.

- 146 OZZELLO, L. : The behavior of basement membranes in intraductal carcinoma of the breast.
Am. Jour. Path. 35:887, 1959.
- 147 OZZELLO, L. : The epithelial-stromal junction of normal and dyplastic mammary glands.
Cancer 25: 586; 1970.
- 148 OZZELLO, L. : Ultra structure of intraepithelial carcinomas of the breast.
Cancer, 28: 150, 1971.
- 149 PRATS ESTEVE, M. : Mesa redonda sobre tumores benignos de mama. Barc. Quirur. 12, 429, 1968.
- 150 PRATS, M. y LERMA, J.: "La mamografía en cirugía estética de la mama".
Barc. Quirur. 16, 272, 1972.
- 151 PICARD - citado por MOREAU, M.H.: La mamografía en la Argentina.
Rev. Argentina Radiol. 2: 190; 1967.
- 152 PIERCE, G. B.: BEALS, T.F. Sri. RAM, J. and MIDGHY, A. R. Jr.: Basement menbranes IV Epithelial origin and in mamologic cross reactions. Amer. S. Path. 45: 929, 1964.

- 153 PEARSON, O.H., LLERENA, O., SAMAN, N. and GONZALEZ, D.:
Serum growth hormone and insulin
levels in patients with breast
cancer. Prognostic factors in
breast cancer. Ed. by A.P.M.
Forrest P.B. Kunkler. Livingstone
Ltd.; 421; London , 1968.
- 154 PEARSON, O.H., MOLINA, A., BUTLER, T.P. LLERENA, L.
and NASR, H.: Estrogens and Prolactin in Mammary
Cancer. Estrogen Target Tissues
and Neoplasia. The Univ.
of Chicago Press. Chicago, 287,
1972.
- 155 QUALHEIM, R.F. and GALL, F. A. : Breast carcinoma with
multiple sites of origin.
Cancer 10: 460, 1957.
- 156 RAWLINSON, H.E. and G.B. PIERCE: Verible intraepithelial
iron in the mammary glands
of various species, *Scienza*,
117: 33, 1953.
- 157 RIES, E.: Diagnostic Lipoidal Injection
into Milk Ducts Followed by Abscess
Formation. *American J. Obstet. & Gynec.*, 20: 414, 1930
- 158 ROACH y Col. : Xeroradiography, *A.M. Journ. Roent.* 73, 5, 1955, *J.A.M.A.*,
157,9,1955.

- 159 ROBBINS, G.F. and BERG, J. W. : Bilateral primary breast cancers. Cancer 17: 1501, 1964.
- 160 ROSATO, F.E., SELTZER, M. MULLEN, J. and ROSATO, E:F: "Serun fucose in the diagnosis of Breast Cancer". Cancer 28: 1575, 1971.
- 161 ROSEH, I.W., NADEL, H.I.: Roentgenographic demonstration of calcification in carcinoma of the male breast. Radiology, 86: 38; 1966.
- 162 ROSS, W. L. : A look the past and into the future in the cancer of the breast. Cancer 23:4, 762, 1969.
- 163 ROUVIERE, H. : Anatomie des Lymphatiques de L'Homme Masson Paris 1932.
- 164 RUZICKA y Col.: Xeromammography and film mammography a comparative study, Radiology, 852: 260, 1965.
- 165 SALOMON: Beiträge zur Phatologie and Clinic der Mammacarcinome, Arch. Klin. Chir., 101, 1913.

- 166 SEABOLD, P.S.: Diagnosis of Breast Siseases by X-ray. Am. Surgery, 93: 443, 1931.
- 167 SEABOLD, P.S.: Procedure in Roentgen Study of the Breast. Am. Journ. Roentgen., 29: 850, 1933.
- 168 SEMB, C.: Pathologico-anatomical, and clinical, investigations of fibro-adenomatosis cystica mammae and its relation to other pathological conditions in the mamma, especially cancer. Acta, chir, Scandi 64, 1, 1928.
- 169 SERVELLE, M., BOURDIN, J.S., ZAFARI, I. et col. : Les lymphatiques du seis et des muscles pectoraux. Sem. Hop. Paris, 48: 121, 1972.
- 170 SCHLITTER, H.E. y BURGER, H.: Mamografía Método de exploración para la búsqueda de vestigios y diagnóstico precoz de un carcinoma mamario. Med. Klin. 68: 23, 1967.
- 171 SCHWARZ, S.R. and SOONEUNG, K.: " An improved method for the pteparation of whole organ mounts for light microscopy" Amer. J. Clin. Path. 51: 511, 1969.

- 172 S. SHAPIRO, P. STRAX and L. VENET: Periodic breast
Cancer Scceening in Reducing
Mortality from Breast Cancer.
J.A.M.A., 215: 1777, 1971.
- 173 SHEPARD, T.J. CRILE, G., Jr., and STRITTATTER, W.C.:
Roentgenographic evaluation of
calcifications seen in paraffin
block specimens. Radiology, 78:
967; 1962.
- 174 SPRATT, J.S., DONEGAN, W.L.: El Cancer de mama.
Ed. Científico-Médica, Barcelona
1.969.
- 175 STERNBERG, W. H. : Comments on the Pathology of
Mammary Carcinoma. Current Con-
cepts in Breast Cancer. Willians
& Wilkins Co. Baltimore, 19,
1967.
- 176 STEVENS, G.M, and WEIGEN, J.F. "Mammographic survey
for breast cancer detection-aetwo-
year study of 1,223 clinically
negative asymptomatic Women
over 40".
Cancer 19: 51, 1966.

- 177 STEVENS, G.M. and WEIGEN, J.F. : Survey Mammography
as a Case Finding Method for
Routine and Postmastectomized
Patients. A 5 Year Study.
Cancer, 24: 1201, 1969.
- 178 STEWART, H.J., WILLIAMS, W.J., APSIMON, H.T., GRAVELLE,
I.H. and FORREST, A.P.M.: Tumour contour.
Prognostic factors in breast
cancer. Ed. by A.P.M. Forrest
and P.B. Kunkler. Livingstone
Ltd.; 301. Londres 1968.
- 179 STOLL, B.A.: Hormonal Managment in Breast
Cancer. Pitman. Med. Pub. Co. d
Londres 1969.
- 180 STOLL, B.A.: Endocrine Therapy in Malignant
Disease. Saunders Co. Londres
1972.
- 181 STRAX, P. VENET, L., SHAPIROS. et col.: "Mammography
and clinical examination in
mass screening of the breast"
- Cancer 20: 2184, 1967.
- 182 TAYLOR, H.B.: "Oral Contraceptives and Pa-
thologia Changes in the Breast"
- Cancer 28: 1388; 1971.

- 183 TURKINGTON, R. W. : Hormonal regulation of Histone Phosphorylation. Estrogen Target Tissues and Neoplasia. The Univ. Chicago Press. Chicago, 69, 1972.
- 184 TURNER - WARWICK, R.T.: The Lymphatics of the breast Brit. J. Surg. 46: 574, 1959.
- 185 URBAN, J. A. : Bilateral Breast Cancer. Cancer, 24, 1310, 1969.
- 186 URBAN, J.A. : Bilateral Breast Cancer Breast Cancer Early and Late Year Boock Medical Publishers, Chicago 263; 1970.
- 187 VENDRELL, E: "Linfoegammagrafía de la mama". Tesis Doctoral, Barcelona 1969.
- 188 VENDRELL, E., SETOAIN, J., DOMENECH J. y PIULACHS, P.: "Estudio por gammagrafía con Av. 198 del drenaje linfático fisiológico de la mama". Cir. Esp. 25, 385, 1971.
- 189 VERONESI, U., and PIZZOCARO, G.: Breast cancer in women subsequent to cystic disease of the breast. Surg. Gynec. Obst., 126:529; 1968.

- 190 VOGEL, W. : Die roentgendarstellung der mammatumorem. Arch. Klin. Chir., 171, : 618, 1932.
- 191 WANG. C.C. and GRISCON, N.T.: Inflammatory carcinoma of the breast. Clin. Radiol., 15: 167, 1964.
- 192 WALLACE, T.: Radiographic identification of calcifications in breast specimens. Radiologic Technology, 40: 211; 1969.
- 193 WARREN, S.L. : Roentgenologic study of the breast, Am. Roent, and Ther., 24: 113, 1930.
- 194 WARREN, S.: The relation of "Chronic mastitis" to carcinoma of the breast. Surg. Gynec. & Obst. 71:257,1940
- 195 WATSON, T.A. : Incidence of multiple cancer. Cancer, 6: 365, 1953
- 196 WHITE, E.C.: Selection of treatment for Patients with Potentially Curable Cancer of the Breast. Breast Cancer Early and Late. Year Book Medical Publishers. Chicago, 155, 1970.

- 197 WILLIAMS, W.J., and ROBERTS, M.M. : Delayed Hyper-sensitivity in breast cancer. Prognostic factors in breast cancer. Livingstone Ltd.; 331 Londres 1968.
- 198 WILLIS, R.A.: The Spread of Tumors in the Human Body, J. and A Churchill, Londres 1934.
- 199 WOLFE, J.N. : Mammography as a screening examination in breast cancer. - Radiology 84: 703; 1965.
- 200 WOLFE, J.N. : Mammography: ducts as a sole indicator of breast carcinoma. Radiol. 89: 206, 1967.
- 201 WYNDER, E.L., BROSS, I.J. and HIRAYAMA, T. : A study of the epidemiology of cancer of the breast. Cancer, 13: 559-1960.
- 202 YEATES, J.M. : Bilateral carcinoma of the breast. Med. J. Australia, 2: 54, 1953.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

SECRETARIADO DE PUBLICACIONES,
INTERCAMBIO CIENTIFICO Y EXTENSION UNIVERSITARIA

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

RESUMEN DE LA TESIS PRESENTADA PARA ASPIRAR
AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

MIGUEL PRATS ESTEVE



BARCELONA, 1975

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
Tesis doctoral del Dr. D. MIGUEL PRATS ESTEVE

Tema:

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

TRIBUNAL DE TESIS

Presidente: Dr. D. VÍCTOR CONILL SERRA
Catedrático de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona

Vocales: Dr. D. PEDRO PIULACHS OLIVA
Catedrático de Patología y Clínica Quirúrgica II
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona

Dr. D. RAMON ARANDES ADAN
Catedrático de Patología y Clínica Quirúrgica I
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona

Dr. D. DOMINGO RUANO GIL
Catedrático de Anatomía descrip. y Técnica anat.
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona

Dr. D. JESUS GONZALEZ MERLO
Catedrático de Obstetricia y Ginecología
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona

Director: Dr. D. RAMON ARANDES ADAN
Catedrático de Patología y Clínica Quirúrgica I
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona

Realizada la presentación y lectura de la Tesis, en fecha 26 de febrero de 1973, obtuvo la calificación de SOBRESALIENTE «cum laude».

Barcelona, 13 de septiembre de 1974.

(Sello de Facultad)

El Decano,
JUAN OBIOLS VIE

INTRODUCCION

*«Lo que se nos muestra es una
visión de lo invisible.»*

(ANAXÁGORAS DE CLAZOMENES)

Escogimos para encabezar la presente tesis esta frase del famoso filósofo griego, maestro de Pericles y Eurípides y al parecer también de Sócrates, nacido en el año 500 A. de J., porque creemos que expresa nuestra situación mental ante el problema del cáncer, y especialmente después del estudio morfo-radiológico del cáncer de mama que hemos efectuado.

En efecto, nuestro trabajo se centra en una serie de aspectos morfológicos, que hemos podido ver y radiografiar, y que sólo podemos considerar como la forma de mostrarse el cáncer ante nuestros ojos por los procedimientos de investigación que poseemos, pero, desgraciadamente, aún debemos admitir que su causa sigue siendo, para nosotros, invisible.

Emprendido el estudio de este problema, nos hemos adentrado con entusiasmo en la investigación del cáncer de mama con los medios a nuestro alcance. Se nos han planteado cada vez más y más dudas y no hemos podido resolver los problemas teóricos que en muchas ocasiones se nos presentaban.

El primer objetivo de nuestro estudio fue la investigación de la correspondencia histopatológica de las imágenes radiológicas, para aplicarla a un mejor conocimiento de la mamografía, habiéndonos ocupado de las posibilidades y valor de este método exploratorio en varias publicaciones. La constatación frecuente de imágenes radiológicas con correspondencia histológica que no podía ser catalogada como neoplasia, nos condujo a una revisión amplia de los numerosos trabajos que sobre etiología y desarrollo del cáncer de mama han ido apareciendo, centrándose nuestra atención, especialmente en la acción de las hormonas. Compaginando ambas observaciones, efectuamos un análisis de estas alteraciones y de su posible patogenia, relacionándolo con otros trabajos aparecidos en la literatura mundial.

Los datos obtenidos del estudio minucioso de 150 piezas mamarias, nos ha permitido deducir aplicaciones del conocimiento de las alteraciones debidas al propio tumor y de las que no están en relación evidente con él, al diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama.

Las posibilidades de investigación en este campo son mucho más extensas; nos hemos limitado a unos informes puramente estáticos como son los que puede proporcionar la anatomía patológica y la radiología, reconociendo y analizando sus limitaciones ante un órgano tan dinámico como es la glándula mamaria.

HIPOTESIS DE TRABAJO

El cáncer de mama, en el momento actual, ofrece gran interés en múltiples campos de investigación; en primer lugar, por su gran frecuencia y alta mortalidad, pero además porque en él se han estudiado una serie de aspectos diversos: endocrinológicos, virales, genéticos, hereditarios, inmunológicos, etc., que hacen de él, según palabras de Ch. C. Gros, «la nodriza de todos los cánceres humanos», y «por ello debe ser considerado como preocupación primaria a escala mundial».

El estado actual de los conocimientos obliga a que, el cáncer en general y el de la mama en particular, no pueda ser considerado como una afección

circunscrita a un reducido número de células con un potencial de extensión local y general. El enfoque que hoy se acepta universalmente es el de una patología global, y tanto en el diagnóstico, como en el pronóstico, como en el tratamiento, debe pensarse no sólo en el tumor, sino en el terreno donde asienta.

Consideramos muy adecuada para definir esta situación la frase de Veronesi en su comunicación a la Reunión Internacional sobre el Cáncer de Mama (Strasburgo, 1972). «El tratamiento del cáncer no debe enfocarse como un enfrentamiento entre las posibilidades del tumor y las del médico, sino entre el tumor y el enfermo que lo padece.» Esta idea generalista de la participación de todo el organismo que padece una neoplasia y a la inversa de la influencia de todo el organismo sobre esta neoplasia, queremos llevarla al terreno local en la patología tumoral de la mama, planteando la cuestión de si el cáncer de mama es una lesión circunscrita, dentro de una glándula por lo demás normal, o si, por el contrario, la tumoración que diagnosticamos no es más que una expresión localizada de un padecimiento que se generaliza a todo el órgano. Es decir, si debemos hablar de cáncer en la mama o de mama cancerosa.

El plantear el problema en estos términos extremos no representa una arbitrariedad, sino que obedece a una serie de hechos demostrados entre los que destacamos los siguientes:

1.º El cáncer de mama, tanto clínicamente como experimentalmente e incluso a nivel bioquímico, ha demostrado ser hormonodependiente.

En el momento actual la hormonodependencia no puede explicarse de una manera estricta, y sería discutible cuáles son las hormonas con acción sobre la neoplasia, en qué momento y a través de qué mecanismos actúan, etc.; pero lo indiscutible es que, de existir una influencia por un mecanismo sistémico, éste debería de actuar sobre todas las células semejantes o, al menos, sobre las predisuestas, por mecanismos aún no conocidos, pero entre los que podrían jugar papel importante los genéticos, virales, inmunitarios, etc.

Con esta idea resulta difícil admitir que sólo un reducido número de células reúna estas condiciones entre una extensa población celular como es la representada por ambas glándulas mamarias, que por otra parte han sido sometidas a las mismas influencias generales, que se supone pueden ser predisponentes o desencadenantes.

2.º A medida que aumentan los conocimientos sobre la neoplasia de mama se describen, sobre todo en ciertas formas anatomopatológicas, lesiones multifocales, bilaterales con frecuencia, y recientemente alteraciones que aparecen en la glándula a distancia del foco primitivo del tumor, que no son neoplásicas, ni están directamente relacionadas con su invasión y su crecimiento.

Creemos que estas consideraciones anteriores pueden dar pie, al menos desde el punto de vista teórico, a considerar el cáncer de mama no como un proceso aislado dentro de la glándula con mayor o menor repercusión directa sobre ella, sino que por el mismo o semejante mecanismo que ha originado esta tumoración que denominamos «cáncer de mama» deben existir otros cambios producidos en las células sometidas al mismo influjo y con semejantes capacidades de respuesta.

Esto no significa más que la aplicación a la mama de las teorías del desarrollo del cáncer aplicado a otras partes del organismo. Así FLUHMANN, en el cuello uterino, admite que existe una primera fase (oculta) en que todas las células están expuestas al agente cancerígeno. En una segunda fase aparecerían los diversos «campos neoplásicos potenciales» cuando se manifiesta la evidencia histológica de displasia. La tercera fase es de carcinoma preinvasor o in situ, pudiéndose pasar a la cuarta fase de invasión preclínica y luego a la quinta de carcinoma invasor.

En la patogenia y desarrollo del cáncer de mama, varios autores admiten una patogenia semejante (BLOODGODO, CLAGETT, GALLAGER, HUTTER, INGLEBY, OZZELLO).

Con esta idea, y en relación a la cuestión que nos hemos planteado al principio, nos mostramos partidarios de una postura intermedia: existe el cáncer en la mama, pero deben existir en el resto de ella una serie de alteraciones relacionadas no directamente con la lesión, sino seguramente con sus mecanismos de producción.

Precisamente el estudio de estas alteraciones, aunque sigamos de momento sin conocer tampoco su génesis, puede ser útil para aplicarlo a los fundamentales problemas del cáncer de mama que son: el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento.

Diagnóstico

Extendiendo el estudio más allá de lo que representa el tumor y su infiltración, llegando a otras áreas de la glándula, donde, si hay signos demostrables por diversos métodos, podrían ser de orientación diagnóstica, sobre todo en los momentos iniciales del desarrollo de la enfermedad.

Pronóstico

La participación extensa de la mama en el proceso neoplásico, la falta de respuesta local y, sobre todo, la relación que pueden tener las alteraciones en el resto de la mama que contiene una neoplasia con la supuesta hormono-dependencia, pueden ser muy orientadores para establecer el pronóstico de la enfermedad en un caso dado.

Tratamiento

Tal vez en el momento actual, en que nuevas corrientes reclaman la aplicación de técnicas conservadoras para el tratamiento del cáncer de mama, la consideración del mismo, como afección en principio generalizada o con posible participación general de toda la glándula, debe hacer reconsiderar estas terapéuticas y, sobre todo, obliga al estudio de estas posibles alteraciones alejadas y no relacionadas con la neoplasia para decidir las indicaciones adecuadas para este tipo de tratamiento.

Por todo ello consideramos de gran interés el conocimiento de la existencia, o no, de estas alteraciones, que podrían ser denominadas como para-neoplásicas y su estudio en caso de ser demostradas.

Indiscutiblemente, esta investigación puede y debe emprenderse por diferentes caminos; nosotros hemos escogido el morfológico-radiológico. Con él podemos estudiar el tumor mamario en el sentido clásico, con la posibilidad de mejorar, especialmente, el conocimiento de sus aspectos radiológicos y sobre todo de signos que permiten un diagnóstico en fases cada vez más precoces, y además conjuntamente con él, su relación con los tejidos vecinos y las alteraciones que puedan aparecer a distancia en la mama donde asienta. Para conseguirlo hemos elegido el sistema de los cortes seriados que describiremos y que nos ha permitido obtener una correlación clínico-radiológico-histopatológica exacta de todas las alteraciones que pueden ser encontradas.

El camino que se ha seguido en la relación de este trabajo es el siguiente:

1.º Descripción del método que denominamos sistema de los cortes seriados.

2.º Estudio por el mismo de la morfo-radiología de la mama considerada normal.

3.º Análisis de las características radiológicas del tumor y su correlación con la histopatología, lo que permite analizar los diversos signos radiológicos en cuanto a su valor y significado.

4.º Estudio de las alteraciones que pueden aparecer a distancia del tumor primitivo y no dependen de él directamente; es decir, que no estén causados por su crecimiento o por invasión de tejidos vecinos, describiendo sus imágenes radiológicas, su correlación anatomopatológicas y aduciendo una serie de hipótesis para tratar de explicar la génesis de estas alteraciones que podemos denominar paraneoplásicas.

5.º En último lugar, de todos los datos obtenidos anteriormente, se pueden deducir aplicaciones útiles para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama.

MATERIAL Y METODO

A) *Método*

Se describe el método del estudio radiológico de los cortes seriados haciendo una referencia a la historia de la radiología aplicada al diagnóstico y a la investigación en patología mamaria. El sistema empleado permite obtener una correlación fidedigna entre la clínica, la radiología y el aspecto macroscópico y microscópico de las diversas alteraciones que se pueden encontrar en la mama.

Para dar valor a estas alteraciones se aplica, en primer lugar, el método morfo-radiológico a la mama normal, aceptando la limitación que representa el empleo de este sistema de estudio, eminentemente estático, a la glándula mamaria que posee una gran dinámica en relación a múltiples estímulos endógenos y exógenos.

Sobre la base comparativa del conocimiento de la mama normal, se emprende el estudio radiológico de los diversos signos a que da lugar el tumor y su crecimiento y difusión local. Se busca y estudia su correspondencia histopatológica para demostrar el origen de las diversas imágenes. Analizando la frecuencia de su presentación se deduce el valor que tienen para el diagnóstico.

Más adelante se investigan, por el mismo método, una serie de alteraciones no relacionadas directamente con el crecimiento y la difusión local del foco neoplásico a las que hasta el momento no se ha concedido mucha importancia. Dentro de este concepto se incluyen la bilateralidad y multifocalidad, una serie de alteraciones en el estroma y la presentación de lesiones asociadas.

Las alteraciones en el estroma y los galactóforos, sobre todo en relación a una hiperplasia conjuntiva, son motivo de especial atención describiéndose las imágenes radiológicas a que dan lugar su correspondencia histopatológica. Se emite una hipótesis patogénica sobre la base de una revisión de la literatura referente a la acción de las hormonas esteroides sobre los tejidos efectoros de la glándula mamaria. Ello permite catalogar a estas alteraciones como dependientes, y resultantes, de la acción de los mismos estímulos que, en otras áreas, originan los focos neoplásicos.

Los datos obtenidos en estos diversos aspectos justifican aplicar el estudio morfo-radiológico al diagnóstico, al tratamiento y al pronóstico del cáncer de mama.

B) *Material*

El estudio que hemos realizado se basa en aplicación del método de trabajo que se describe a ciento cincuenta mamas amputadas procedentes de extirpación quirúrgica por neoplasia y de necropsia.

Para la obtención de los datos objeto de estadística se han aprovechado 60 mamas neoplásicas; ello no presupone selección alguna, sino exclusión, para no enmascarar los resultados globales, de los casos en que, por algún motivo, no pudo seguirse toda la metódica del estudio o cuando los datos proporcionados fueron dudosos.

CONCLUSIONES

1.° A la luz de los conocimientos actuales y aplicando a la mama las ideas del terreno neoplásico admitidas para otros sectores del organismo y las influencias sistemáticas, sobre todo hormonales, en la diferenciación normal y en la transformación neoplásica de las células mamarias, creemos que el cáncer de mama no puede ser considerado como un tumor aislado, sino como una enfermedad generalizada o generalizable a toda la mama.

2.° El método de estudio empleado, consistente en la exploración radiológica de cortes seriados de mama y la investigación de su correspondencia anatomopatológica, se ha mostrado eficaz para obtener una correlación clínica-macroscópica-radiológica e histopatológica de las lesiones mamarias debidas al tumor propiamente dicho, a su crecimiento y su difusión local, y de las alteraciones no relacionadas con él.

3.° Se considera la glándula mamaria como órgano sometido a una gran dinámica en relación a múltiples estímulos endógenos y exógenos.

4.° El análisis de los resultados del estudio morfo-radiológico de las alteraciones relacionadas directamente con el tumor, y de las consideradas no dependientes de él, nos permite deducir aplicaciones al diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de mama.

5.° Tras el estudio del contorno tumoral añadimos a los tres tipos clásicos descritos: regular, irregular y mixto, una cuarta variedad que hemos denominado como «neoplasia in tumor», presente en un 3,5 % de nuestros casos, y que se traduce por no existir en los cortes una imagen catalogable como tumoral, sino que aparece como si todo el resto mamario estuviera transformado en neoplasia (Tabla I).

6.° Según nuestros datos, los tumores con contorno regular, que han aparecido en el 8,5 %, no corresponden, a diferencia de lo admitido por otros autores, a tumores encapsulados. En efecto, el estudio de la correspondencia microscópica del borde de estos tumores, permite evidenciar una reacción del estroma, a manera de cápsula, pero sin cumplir este cometido, pues se observan infiltraciones a todos los niveles, en el tejido vecino; se trataría de auténticas espículas o irregularidades microscópicas. De ello deducimos que el contorno tumoral no tiene valor pronóstico.

7.° Del estudio de las calcificaciones por nuestro método de trabajo podemos afirmar (Tabla II):

- a) Las microcalcificaciones, cuando presentan sus caracteres típicos, son de gran valor para el diagnóstico del cáncer mamario, ya que, por el estudio de la correlación histopatológica, se identifica su origen como relacionado con la neoplasia, de forma directa e indirecta, incluso en casos precoces.
- b) Por su gran frecuencia, 60 % de los casos, es uno de los signos de mayor utilidad para el diagnóstico, siendo en un 22 % de casos, el único signo valorable que permite evidenciar focos neoplásicos a distancia. Creemos de interés resaltar que su aparición es más frecuente en la radiografía de los cortes seriados que en la mamografía, lo que evidencia, en muchas ocasiones, defectos de técnica.
- c) Las calcificaciones grandes que, normalmente se consideran como benignas, han sido encontradas únicamente en el 8 % de los casos y en relación a depósitos intragalactofóricos y calcificaciones de vasos, conductos, tramos fibrosos, etc. Esto refuerza el poco valor que tienen para el diagnóstico de malignidad.
- d) Las imágenes de densidad calcárea en depósitos de la pared vascular, sobre materiales extraños o por artefactos en la piel, deben ser tenidos en cuenta para el diagnóstico diferencial.

8.° Entre las alteraciones cutáneas (Tabla III), tiene interés especial el aumento de grosor y densificación de la piel no relacionado con la invasión directa por la neoplasia o con alteraciones linfáticas. La densificación, en

estos casos, se ha demostrado como debida a un aumento de colágena que consideramos como respuesta paraneoplásica y por esto tiene valor para el diagnóstico cuando no existe invasión. Tanto con invasión como sin ella, el aumento de grosor se evidencia en los cortes con una frecuencia muchísimo más alta que en la exploración clínica e incluso que en la mamografía, pues el método empleado consigue un estudio de toda la superficie de la piel, separadamente, y no conjuntamente como en la mamografía clínica. Su demostración es un signo valorable para el diagnóstico.

9.º El aumento de la vascularización, como signo radiológico secundario en la mamografía, no se demuestra en los cortes seriados, pues en vivo es la imagen de venas dilatadas llenas de sangre, que al vaciarse en la pieza pierden su densidad radiológica. Sin embargo, hemos encontrado calcificaciones vasculares que no parecen tener relación con la neoplasia, pero que deben ser tenidas en cuenta por la posibilidad de que induzcan a confusión.

10. Los ganglios axilares también pueden demostrarse en los últimos cortes de cada pieza, si corresponde a una mastectomía radical. Se han evidenciado como más densos en el 38,4 % de los casos; sin embargo, sus características radiológicas volumen, contorno, densidad, etc., no son definitivas para el diagnóstico de su posible metastización. Sólo es de valor absoluto la presencia en su interior de microcalcificaciones; sin embargo, todos los de gran volumen y densidad estaban metastizados. De ello deducimos que las imágenes que puede proporcionar la proyección axiliar, que se aconseja practicar rutinariamente al efectuar una mamografía, serán de valor definitivo en pocos casos.

11. Concedemos gran valor a aquellas alteraciones, no relacionadas con la neoplasia y no neoplásicas, que son demostrables en los galactóforos, en el resto del estroma y en la piel. Corresponden a hiperplasia, fundamentalmente en las fibras colágenas y elásticas, dan imágenes radiológicas útiles para el diagnóstico, como el engrosamiento y densificación de los galactóforos, aparición de áreas fibrosas en el estroma, aumento del cono galactofórico subareolar, aumento de grosos y densificación de la piel, y también en este grupo se incluyen calcificaciones en el estroma no relacionadas con un origen epitelial. Creemos, por ello, que deben incorporarse estos signos, cuya frecuencia de presentación es alta, a la interpretación de las mamografías (Tabla VII).

12. La mamografía ha demostrado ser un sistema diagnóstico eficaz. Para ello se necesita:

- a) Poder evidenciar los signos radiológicos elementales. Un sistema como el descrito puede ser una «prueba» de gran valor, para conocer la fiabilidad de una determinada técnica.
- b) Interpretar correctamente los hallazgos radiológicos. Los aspectos que hemos estudiado deben ser buscados y valorados, junto a los más clásicos, para ayudar al diagnóstico correcto de una mamografía.

13. Aunque nuestra tesis no es básicamente anatomopatológica, pues el estudio microscópico ha servido únicamente para refrendar los hallazgos radiológicos, consideramos que estas lesiones que, para simplificar, hemos denominado paraneoplásicas, deben tenerse en cuenta en el estudio histopatológico de las biopsias mamarias, pues pueden representar auténticos signos indirectos de una neoplasia, a veces a distancia de la zona donde aparecen, e indicar la necesidad de explorar el resto de la mama.

14. No consideramos válidas las hipótesis patogénicas expuestas por los autores que se han ocupado del estudio de alguna de las lesiones que denominamos paraneoplásicas. Tras una revisión de los conceptos recientes sobre la acción de las hormonas a nivel celular, produciendo alteraciones bioquímicas en las proteínas nucleares, y aceptando la teoría del terreno neoplásico en la mama, admitimos que en las células epiteliales y sobre todo en las del estroma, estas influencias, capaces de producir en otras áreas lesiones neoplásicas o preneoplásicas pueden ser las responsables de estas hiperplasias epiteliales y conjuntivas.

15. En este estudio hemos encontrado con alta frecuencia lesiones asociadas, principalmente mastopatía fibroquística. Hay quistes visibles macroscópicamente en el 11,6 % de los casos, a los que si añadimos el 28,3 % de alteraciones de aspecto nodular, que corresponden, la mayoría de las veces, a quistes rellenos de líquido que les proporciona densidad, se eleva el porcentaje al 40 %. Por el estudio de la correspondencia histopatológica, no encontramos en ningún caso relación directa entre la displasia quística y el carcinoma. Por esto, y coincidiendo con otros autores, consideramos a estos quistes como lesiones asociadas, si bien no podemos descartar, por la etiopatogenia similar, el que se trate de lesiones concomitantes; rechazamos que sean lesiones dependientes.

16. Las conclusiones hasta aquí comentadas y especialmente el hecho de la alta frecuencia con que hemos podido demostrar la multifocalidad verdadera en el cáncer de mama (Tabla V) (40 %), nos llevan a aceptar esta enfermedad como generalizada a toda la glándula; esto es un dato de valor que nos sirve para analizar las indicaciones de los diversos tratamientos quirúrgicos propuestos. Deducimos que, si queremos cumplir con los requisitos de la cirugía oncológica que se aceptan hoy día, sigue estando indicada la mastectomía. Los denominados tratamientos quirúrgicos conservadores no tienen una base anatómica en que apoyarse y, si bien pueden llevarse a cabo bajo indicaciones muy estrictas, se demuestra la necesidad de complementarios con una radioterapia intensa en la glándula.

Si bien nuestro estudio no se ha dirigido a zonas alejadas de la difusión local de la neoplasia, el poder observar alteración en el espacio retromamario en un 8,5 % de casos, y la incidencia de metástasis ganglionares en 38,4 %, nos permite aportar, en el momento actual en que parece que se ataca duramente la mastectomía radical tipo Halsted, datos morforradiológicos en favor de que este tipo de mastectomía como tratamiento quirúrgico, se adapta a las ideas que tenemos de la enfermedad. Sin embargo, creemos que este criterio puede ser modificado por la demostración del papel de los ganglios linfáticos como defensa contra la neoplasia y por el estudio de factores hasta ahora no conocidos, que indiscutiblemente intervienen en la generalización de la enfermedad, haciendo, en muchas ocasiones, igual la supervivencia obtenida por diversos métodos de tratamiento.

La bilateralidad de ciertas lesiones, como el carcinoma lobulillar, obliga no sólo al control de la mama adelfa, sino incluso a intentar descubrir lesiones incipientes de la variedad «in situ» mediante el estudio, en el mismo momento operatorio, de zonas sospechosas o de más alta frecuencia.

17. Consideramos que un método similar al utilizado para este estudio tiene aplicación en la clínica en dos aspectos:

- a) El análisis de la pieza de mastectomía, obteniendo, por él, un informe completo que puede ser de gran ayuda, sobre todo, para demostrar si se han cumplido operatoriamente las condiciones de radicalidad, para la obtención de datos sobre la anatomía patológica del tumor, su crecimiento e invasión locorregional, evidencia de signos que podrían ser considerados como de defensa, alteraciones a distancia, etc., que pueden tener utilidad para el pronóstico.
- b) Para confirmar el diagnóstico de lesiones precoces que no dan manifestación clínica, sino solamente una sospecha por la mamografía, es necesario emplear un sistema para localizar estas áreas sospechosas. Los métodos empleados por varios autores no los consideramos adecuados. La aplicación de un sistema similar al del objeto de este estudio, aplicado a la localización de la zona a biopsiar, creemos que es el más útil y eficaz para ayudar al anatomopatólogo en el diagnóstico de estas formas incipientes.

18. Como conclusión final diremos que el cáncer de mama debe ser considerado como afección generalizada, por lo menos a toda la glándula, a través de la amplitud del área celular capaz de reaccionar a los estímulos a que está sometida y, mientras no varíen las ideas básicas que en el momento

actual imperan sobre el tratamiento quirúrgico de la neoplasia, los datos morfológicos evidenciados deben tenerse presentes para decidir la terapéutica adecuada. Con un tratamiento correcto y el aporte de nuevos signos, válidos para el diagnóstico, debería conseguirse un mejor pronóstico para las enfermas. Si esto no se logra, creemos será demostración de que estamos empleando, en lo que podríamos denominar «diagnóstico de la etiología del cáncer», unos medios complementarios poco adecuados o que, tal vez, estamos explorando en un sentido equivocado, engañados por el hecho de que la neoplasia, parangonando de nuevo la frase, que servía de introducción, nos está «mostrando solamente una visión de lo invisible».

N.º de cortes	— Total	1.018
	— Utilizados.	987

TABLA I

CONTORNO

<i>Regular</i>			8,5 %
<i>Irregular</i>	Espículas	8,2 %	
	Tentáculos	5 %	72,2 %
	Ambos	49 %	
<i>Mixto</i>			5 %
<i>Inexistente</i>			3,5 %

TABLA II

CALCIFICACIONES

<i>Benignas</i>			8 %
<i>Microcalcificaciones</i>	Dentro	28 %	
	Cerca.	10 %	60 %
	Lejos.	22 %	

TABLA III

SIGNOS CUTANEOS

<i>Piel</i>	Grosor +		58,4 %
	Grosor ++		15 %
	Invasión.		28,3 %
<i>Pezón</i>	Retracción		55 %
	Infiltración		38,3 %

TABLA IV

PARENQUIMA

<i>Uniforme</i>		13,3 %
<i>Fibroso</i>		55 %
<i>Nodular</i>		28,3 %
<i>Quístico</i>		11,5 %

TABLA V

CONTORNO GLANDULAR

<i>Anterior</i>	Bien definido	13,3 %
	Mal definido.	35 %
<i>Posterior</i>	Alterado.	18,3 %
	Mixto.	26,6 %

TABLA VI

<i>Multifocalidad.</i>	40 %
Microcalcificaciones aisladas	22 %
Aumento densidad irregular	13 %
Aumento densidad regular	5 %

TABLA VII

PARANEOPLASICAS

<i>Cono galactofórico</i>	vol. +	46,4 %
	vol. ++	20 %
<i>Densificación galactóforos</i>	38,3 %	
<i>Densificación piel.</i>	40,4 %	
<i>Densificación estroma</i>	17 %	

NOTA:

- La Bibliografía consta de 202 citas.
- El original contiene 63 fotografías, 58 microfotografías, 7 tablas y 4 cuadros estadísticos.