

L'EDAT DEL CÀNCER DE MAMA



Pseudònim: Anoiram



“A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar, pero el mar sería menos si le faltara esa gota”



PRÒLEG

Granollers, desembre de 2017

El paper dels docents és clau per estimular la curiositat per la ciència des de ben petits. A Catalunya cada vegada són més les entitats, escoles i investigadors que impulsen iniciatives adreçades al professorat i estudiants de primària i secundària. El foment de les vocacions científiques es pot comparar amb plantar una llavor per, en un futur, collir els fruits que han crescut a l'arbre. És una inversió a llarg termini i amb una clara i positiva repercussió en la societat. Tal com escriu l'investigador Roderic Guigó en un article del llibre *Ciència i Universitat a Catalunya: Projectió de futur* (Universitat de Barcelona, 2012), el desenvolupament científic és vital no només per la vessant econòmica, sinó perquè “aquelles societats en les quals la ciència té un paper més important, són també aquelles en què hom ha assolit un **grau més alt de benestar, cultura democràtica i desenvolupament social**”.

A la pregunta: com es poden afavorir les vocacions científiques? Hi ha diversos factors que influeixen en les possibilitats de desenvolupar la curiositat per la ciència des de ben petits: la visita a un museu, un llibre, familiars dins l'àmbit... Però com experiència personal he de dir que **les vocacions personals professionals són, en gran part, “un misteri”**. Personalment, vaig decidir dedicar la meva carrera professional a la lluita contra el càncer de ben petit i als 17 anys ja vaig començar a treballar com “tècnic de laboratori” durant les meves vacances d'estiu a l'Institut de Recerca del Càncer de Londres (anomenat “Chester Beatty” en aquells temps i ara I.C.R., encara molt actiu dins del Royal Marsden Hospital de la mateixa ciutat). Als 18 anys també compaginava un mes de treball a l'estiu a Londres amb un mes treballant a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (quan el Dr. Antoni Subias Fages era el seu director, 1975-77) cuidant l'estabulari i ajudant aleshores joves doctors com el Dr. Pau Viladiu i el Dr. Julià a fer recerca en un model de càncer de rata induït per mutàgens químics (com el DMBA) i estrògens. De manera que, quan la jove Mariona Colom em va venir a veure l'Hospital de Granollers (on treballava com oncòleg, i on vaig ser Cap de Servei d'Oncologia), **amb una inexplicable motivació personal per lluitar contra el càncer em vaig sentir totalment**



identificat amb ella i ràpidament li vaig presentar el Dr. Francesc Tresserra, Cap del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari Dexeus del Grup QuironSalud de Barcelona on jo també hi treballa.

La Mariona ha fet un excel·lent treball teòric (un repàs als conceptes, coneixements i tractaments del càncer) com pràctic, treballant al microscopi de l'Institut Dexeus i aprenent a reconèixer les principals característiques de les cèl·lules canceroses o millor dit de "les diferents malalties canceroses", ja que hem après que són moltes i a nivell molecular i genètic molt diferents entre elles.

La Mariona també ha après que en Ciència **és segurament més important fer bones i originals preguntes (hipòtesis) que aconseguir respostes**, ja que a vegades les respostes són només parcials o temporals fins que el coneixement ens fa canviar la resposta sense treure cap rellevància a la pregunta que la va motivar. La seva hipòtesi inicial era que els càncers de mama de les dones joves i de les grans són "iguals" i, en canvi, ha trobat (fent una bona revisió bibliogràfica i amb exemples concrets clínics i patològics) que sovint els càncers de dones joves (no sempre) són o semblen més agressius i de creixement més ràpid que el de les dones grans, i de fet en les imatges de mamografies també sovint manifesten un creixement relativament més ràpid.

5 CONSEJOS PARA FOMENTAR EL PENSAMIENTO CIENTÍFICO

Con algunas sencillas prácticas del día a día puedes ayudar a tu hijo a desarrollar su pensamiento científico, la lógica y la deducción. Pon en práctica los siguientes consejos para conseguirlo.



VENTAJAS DEL PENSAMIENTO CIENTÍFICO

- Mejora su capacidad de razonamiento y su habilidad para pasar de nociones básicas a complejas.
- Aprende a resolver problemas en situaciones reales.
- Practica la construcción de su propio aprendizaje.
- Ejercita su capacidad deductiva y aprende a crear estrategias y soluciones propias.
- Mejora su relación con el entorno físico y su percepción de los espacios, las formas, las partes y el todo...

- 1

ALIENTA SU CURIOSIDAD
Invítale a que investigue, a que haga pequeñas pruebas de acierto/error.
- 2

SI NO SURGE NATURALMENTE, HAZLE PREGUNTAS
Plantéale cuestiones sobre el mundo que le rodea.
- 3

DIRIGE SUTILMENTE SU APRENDIZAJE
Hazle las preguntas concretas o dale algunas pistas para que él mismo encuentre la solución.
- 4

DEJA QUE LO INTENTE
Déjale solucionar los problemas de manera autónoma, según su propio criterio.
- 5

UTILIZA EL JUEGO Y LA IMAGINACIÓN
Proponle retos o problemas cotidianos para que intente resolverlos.



www.aulaplaneta.com





En definitiva, enhorabona a la Mariona, i als docents del seu Institut, per fomentar un interès científic a una persona jove capaç i treballadora que, com explica força correctament aquesta diapositiva de www.aulaplaneta.com, no pot ser només de gran utilitat per la seva formació universitària i professional posterior sinó també pot ajudar molt a educar el pensament de forma crítica i a favor de la veritat de les coses.

Desitjo a la Mariona molts encerts i èxits acadèmics i professionals però sobretot a mantenir la seva vocació sempre, ja que si finalment es decideix per la carrera de Medicina i és capaç de treure notes prou bones per fer-la, només la seva vocació podrà alimentar el seu cor i ment davant de totes les dificultats i esforços que comporta un correcte i profitós desenvolupament d'aquesta antiga i fantàstica professió de metge.

Dr. Miguel Hernández Bronchud

*Membre Senior del Servei d'Oncologia de
l'Hospital de Granollers i de l'Institut Universitari
Dexeus del Grup QuironSalud de Barcelona.*



ÍNDEX

1. Introducció	pàg. 8
2. Resum	pàg. 10
3. Abstract	pàg. 10
4. El càncer	pàg. 11
4.1. Què és?	pàg. 11
4.2. Classificació	pàg. 14
5. Anatomia de la mama	pàg. 16
6. Càncer de mama	pàg. 18
6.1. Classificació	pàg. 20
6.1.1. Classificació histològica	pàg. 20
6.1.2. Grau del tumor	pàg. 20
6.1.3. Tipus moleculars	pàg. 21
6.1.4. Estadi del tumor	pàg. 21
6.1.4.1. Sistema TNM	pàg. 22
6.1.4.2. Altres mètodes d'estadificació	pàg. 24
6.2. Desenvolupament del càncer de mama	pàg. 26
6.3. Factors de risc	pàg. 27
6.4. Mètodes diagnòstics	pàg. 32
6.4.1. Anàlisi de sang	pàg. 32
6.4.2. Proves d'imatge	pàg. 33
6.4.3. Punció amb agulla fina (PAAF)	pàg. 36
6.4.4. Biòpsia	pàg. 37
6.4.5. Anàlisi de les mostres de la biòpsia	pàg. 38
6.4.6. Proves genètiques	pàg. 39
6.5. Tractament	pàg. 41
6.5.1. Tractaments locals	pàg. 41



6.5.1.1. Cirurgia	pàg. 41
6.5.1.2. Radioteràpia	pàg. 42
6.5.2. Tractaments sistèmics	pàg. 43
6.6. Gràfics i estadístiques	pàg. 44
7. Part pràctica: Laboratori	pàg. 49
7.1. Preparació de les mostres	pàg. 49
7.2. Observació de les mostres al microscopi	pàg. 54
7.3. Estudi intraoperatori	pàg. 58
8. Conclusions	pàg. 60
9. Annex	pàg. 61
A. Glosari	pàg. 61
B. Resum del llibre <i>Un día como hoy</i>	pàg. 62
C. Diagnòstic macroscòpic del càncer de mama	pàg. 64
D. Diagnòstic microscòpic del càncer de mama	pàg. 66
E. Programes i productes usats en el processador de teixits	pàg. 68
F. Productes utilitzats en la tinció hematoxilina eosina	pàg. 69
10. Visites realitzades	pàg. 70
11. Agraïments	pàg. 71
12. Bibliografia/Webgrafia	pàg. 72



1. INTRODUCCIÓ

Des del primer moment que vaig saber que havia de fer un treball de recerca, vaig tenir clar que el meu treball tractaria sobre algun tema científic, concretament, centrat en l'àmbit de la medicina, ja que des dels 10 anys que el meu somni és ser metgessa.

Gràcies a un contacte molt especial, el meu pare, vaig aconseguir una entrevista amb un doctor molt reconegut internacionalment, el Dr. Bronchud. Quan el meu pare em va explicar que aquest professional havia estudiat a Cambridge i a Oxford, se'm van il·luminar els ulls, *“no puc deixar escapar aquesta oportunitat tan gran de parlar amb un home tan reconegut en l'àmbit de la medicina”* em vaig dir. Així que vaig concertar una entrevista amb ell.

Després de ser benvinguda al seu despatx i d'unes quantes bromes per part seva, vaig veure que els doctors no són, ni de bon tros, persones series, almenys el Dr. Bronchud no ho és. Quan li vaig plantejar el meu primer tema sobre el treball de recerca es va quedar sorprès. Em va dir que el què li plantejava era de nivell de final de carrera i que, casualment, ell havia participat en un estudi molt relacionat amb aquella qüestió. Al veure el meu interès cap a la seva professió em va plantejar una nova hipòtesi, una hipòtesi en què estava treballant, i encara hi treballa: *copien les cèl·lules canceroses els sistemes genètics i epigenètics propis de la placenta per escapar-se del control immunològic?* Però, veient la gran dificultat i complexitat que tenia aquella recerca, vaig decidir reconduir el tema del meu treball a algun estudi més assequible.

Aquell mateix dia, el Dr. Bronchud va trucar a un company, i amic, seu davant meu amb la finalitat que pogués anar a fer qualsevol pràctica als laboratoris de l'Institut Universitari Dexeus, on treballen tots dos. Només començar a parlar per telèfon va dir: *“bona tarda Francesc, mira aquí davant meu tinc una mutació com nosaltres, una altra boja que vol fer la carrera de medicina”* i va riure. En un tres i no res ja estava en contacte amb dues persones molt importants en el món de l'oncologia, i qui m'ho hagués dit!



Després de la primera entrevista vaig marxar cap a casa més feliç que mai. Per fi podria començar a decantar la meua vida cap a la meua vocació, cap al meu somni, cap a la medicina. Des de llavors, el meu treball no ha fet més que créixer, a l'igual que la meua passió cap aquest àmbit.

A continuació, va haver-hi moltes reunions amb el meu tutor de l'institut, i amb els dos doctors en contacte. Paral·lelament, també va haver-hi molts canvis de tema del treball de recerca, exactament 7, però amb l'ajuda del Lluís Rodríguez (el meu tutor del treball de recerca) i els dos doctors vam acabar formulant la següent hipòtesi: **El càncer de mama en les dones joves i en les dones grans és igual.**

Així és, doncs, com va sorgir la hipòtesi i la meua decantació cap aquest treball, el qual us invito a llegir i a que el gaudiu tant com jo ho he fet elaborant-lo.

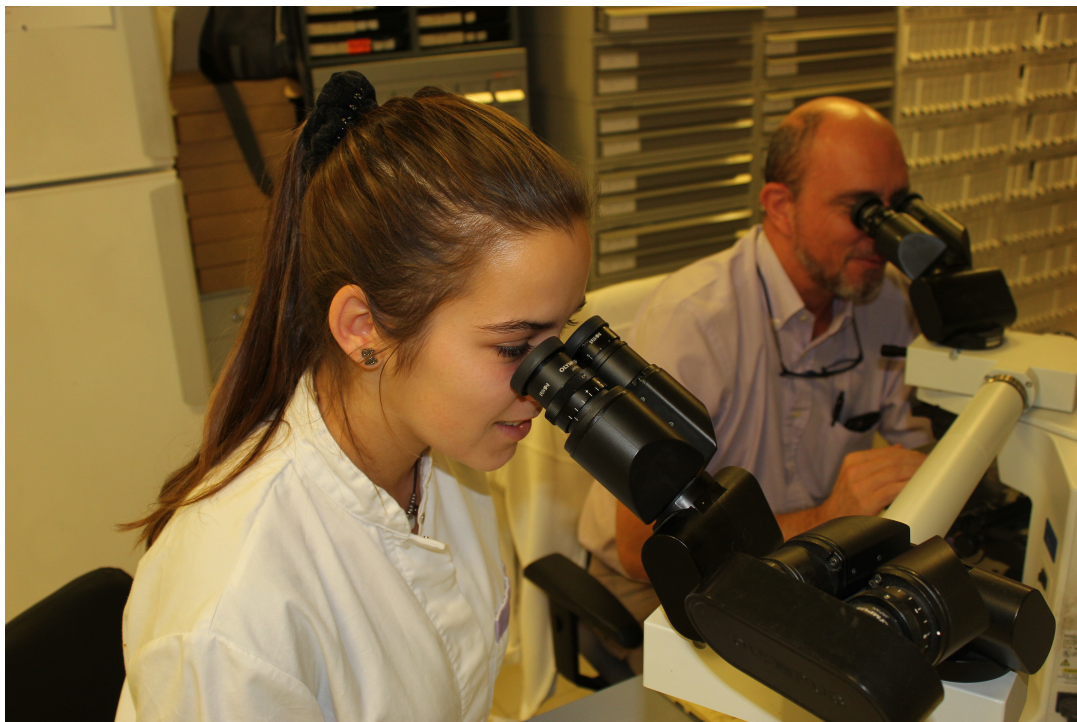


Figura 1: observació de les mostres al microscopi amb el Dr. Francesc Tresserra



2. RESUM

El càncer és una de les malalties més freqüents dels segles XX i XXI, i representa una de les principals causes de mort en l'actualitat.

El càncer de mama és un dels tumors més usuals en l'ésser humà i és el més comú en les dones, essent la principal causa de mort de càncer en el sexe femení. Tot i que la seva incidència va augmentant cada any, la mortalitat d'aquesta malaltia també disminueix. Això és degut al fet que cada cop aquests tumors es diagnostiquen en fases més inicials i a què hi ha tractaments més efectius.

L'objectiu del meu treball és, a partir de la recerca bibliogràfica i la recerca experimental, determinar si hi ha alguna diferència entre els càncers de mama en les dones joves i en les dones grans.

3. ABSTRACT

Cancer is one of the most frequent diseases of the 20th and 21st centuries, and it represents one of the main causes of death nowadays.

Breast cancer is the most frequent neoplasm in women and it is also one of the most common causes of death in females. Although there are more incidents every year, the mortality rate is decreasing. This is because breast cancer is being diagnosed in more initial stages and the treatments are more effective as well.

The objective of my research project is to determine if there are any differences between breast cancer in young women and in older women.



4. EL CÀNCER

4.1. QUÈ ÉS

L'ésser humà està format per sistemes i aparells, els sistemes estan formats per òrgans, els òrgans per teixits i els teixits per cèl·lules. Les cèl·lules doncs, són la unitat més bàsica de vida. Normalment aquestes creixen i es divideixen per formar noves cèl·lules que el cos necessita. Quan envelleixen i moren són reemplaçades per altres de noves. A vegades, però, aquest cicle pot ser alterat: hi ha un creixement descontrolat de cèl·lules i, a més, les més velles no moren; de manera que es forma una massa o teixit amb excés de cèl·lules innecessàries anomenat tumor.

Els tumors es poden classificar en benignes o malignes. Com bé diu el nom, els benignes són “bons” mentre que els malignes són “dolents”. Això ho sap tothom (o si més no, la gran majoria de la població), però exactament en què es diferencien?

Quan les cèl·lules no envaeixen altres parts del cos, generalment es poden extreure del cos i no solen tornar a aparèixer es tracta d'un tumor benigne. En canvi, quan les cèl·lules envaeixen altres teixits propers o s'expandeixen per altres parts del cos es tracta d'un tumor maligne, tècnicament conegut com a “neoplàsia maligna”, o *CÀNCER*.

El càncer és un tipus de malaltia on un grup de cèl·lules desenvolupen un creixement descontrolat, envaeixen i destrueixen altres teixits propers i, a vegades, fan metàstasi (s'estenen pel cos a través de la limfa o la sang).

Un de cada tres homes i una de cada quatre dones seran diagnosticats de càncer al llarg de la seva vida. Cada any la incidència del càncer augmenta a Espanya, però també s'ha de dir que disminueix la seva mortalitat. Aquesta disminució ha estat gràcies a l'oncologia, la branca de la medicina que s'ocupa de l'estudi, el diagnòstic, el tractament i la prevenció del càncer.



Figura 2: incidència del càncer per sexe

Els càncers poden afectar gent de totes les edats, fins i tot els fetus, però en la majoria de càncers, el risc augmenta respectivament amb l'edat. Aquesta malaltia també pot afectar a tots els animals.

Alguns càncers són provocats per anormalitats en el material genètic de les cèl·lules transformades. Aquestes anormalitats poden ser degudes als efectes carcinògens (alguns factors de risc com radiacions ionitzants i productes químics), com per exemple el fum del tabac, les radiacions, substàncies químiques... Altres anormalitats genètiques que promouen càncer es poden adquirir aleatòriament per culpa d'errors en la replicació de l'ADN¹, o poden ser heretats, i per tant estan presents a totes les cèl·lules des del nostre naixement. L'heretabilitat dels càncers sol estar afectada per interaccions complexes entre carcinògens i el genoma² de l'individu en qüestió.

Les anormalitats genètiques que es donen en el càncer afecten típicament dues classes generals de gens. Els oncogenes³ promotors del càncer solen estar activats en les cèl·lules canceroses, donant-les noves propietats com un creixement i una divisió hiperactius, una protecció contra la mort cel·lular programada, una pèrdua del respecte pels límits normals entre els teixits... Els gens supressors tumorals estan inactivats a les cèl·lules canceroses, provocant la pèrdua de funcions normals en aquestes cèl·lules, com ara una replicació d'ADN adequada, el control del cicle cel·lular, l'orientació i adhesió dins dels teixits, i la interacció amb les cèl·lules protectores del sistema immunitari.

El diagnòstic sol demanar una examinació histològica d'una mostra d'un teixit de biòpsia per part del patòleg, tot i que els primers indicis d'un tumor maligne



poden ser símptomes o anormalitats a les tècniques d'imatge (mamografia, per exemple).

La majoria de càncers es poden tractar, i alguns es poden curar segons el tipus, la ubicació i l'estadi, entre d'altres. Cada cas es tractarà de forma independent però, normalment, es combina la cirurgia, la quimioteràpia i la radioteràpia. A mesura que la recerca avança, els tractaments són més específics per a les diferents varietats de càncer.

El pronòstic dels pacients d'aquesta malaltia depèn principalment del tipus de càncer, l'estadi o l'avenç d'aquest. A més, la gradació histològica i la presència de marcadors moleculars específics també poden resultar útils per establir un pronòstic i determinar els tractaments individuals.



4.2. CLASSIFICACIÓ

Cada càncer és diferent, pot créixer i propagar-se ràpidament o desenvolupar-se més lentament. També responen a tractaments de manera diferent. Per exemple, alguns càncers es tracten millor amb cirurgia (quan són sòlids), d'altres responen millor als medicaments, també conegut com a quimioteràpia, tot i que la majoria dels casos el tractament és combinat.

Com bé he dit anteriorment, hi ha molts tipus de càncer, els més freqüents i els que han causat més morts durant el 2015, segons l'OMS, han estat:

- El càncer de pulmó, amb 1,69 milions de morts.
- El càncer hepàtic, amb 788 milers de morts.
- El càncer colorectal, amb 774 milers de morts.
- El càncer gàstric, amb 754 milers de morts.
- El càncer de mama, amb 571 milers de morts.

La classificació es pot basar en el lloc on s'origina el càncer. Però hi ha un altre criteri més científic i exacte. Aquest criteri es basa segons el tipus de cèl·lula que s'assembla al tumor i, per tant, el teixit que se suposa que ha originat el tumor. Alguns exemples de categories són:

Carcinoma: tumors malignes derivats de les cèl·lules epitelials (cèl·lules que recobreixen la superfície, cavitats i òrgans del cos). Aquest grup són els càncers més comuns. Exemple: càncer de mama quan forma glàndules, anomenat adenocarcinoma

Sarcoma: tumors malignes derivats del teixit connectiu (teixit més abundant del cos, format per cèl·lules poc especialitzades, estableixen contacte entre els diferents teixits que formen un òrgan o omplen els buits existents d'aquests). Exemple: càncer ossi.

Limfoma i leucèmia: tumors malignes derivats de cèl·lules hematopoètiques (que formen la sang). Exemple: càncer de sang o leucèmia.



Els tumors malignes s'anomenen usant els sufixos -carcinoma, -sarcoma o -blastoma i utilitzant el nom en llatí o grec de l'òrgan d'origen com a arrel. Per exemple, el càncer de fetge s'anomena *hepatocarcinoma*.

En canvi, els tumors benignes s'anomenen usant el sufix -oma i el nom de l'òrgan com a arrel: hepatoma (tumor benigne del fetge), fibroadenoma (tumor benigne de la mama)...

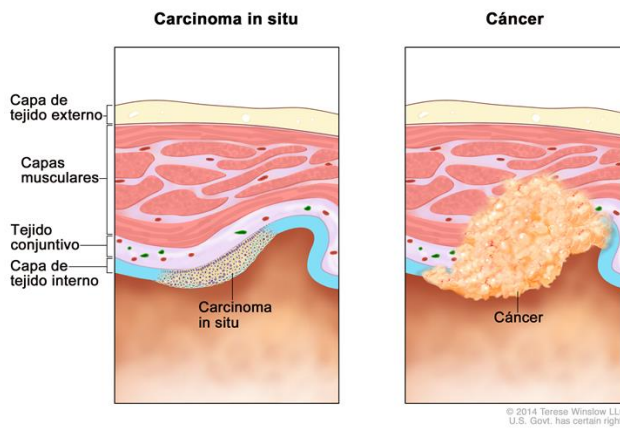


Figura 3: carcinoma



Figura 4: sarcoma

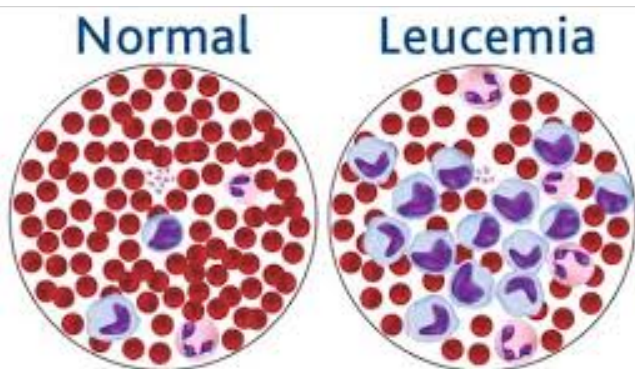


Figura 5: leucèmia



5. ANATOMIA DE LA MAMA

Primerament, per entendre i estudiar amb exactitud el càncer de mama, s'haurà d'estudiar el pit, la seva estructura... És a dir, la seva anatomia.

La mama està situada sobre els músculs que cobreixen les costelles. Està formada bàsicament per teixit adipós (de greix) el qual li dóna volum i consistència. La mama està composta per lòbuls que a la vegada contenen els lobelets, on hi ha les glàndules de secreció de la llet.

El pit conté al seu interior uns petits conductes, anomenats ductes, que connecten les glàndules, els lòbuls i el lobelets. Cada lòbul està format per minúscules estructures tubulars anomenades lobelets, que contenen les glàndules de secreció de la llet. Els ductes transporten la llet fins als mugrons, que es troben al centre de l'àreola (la zona més fosca de la pell que envolta els mugrons).

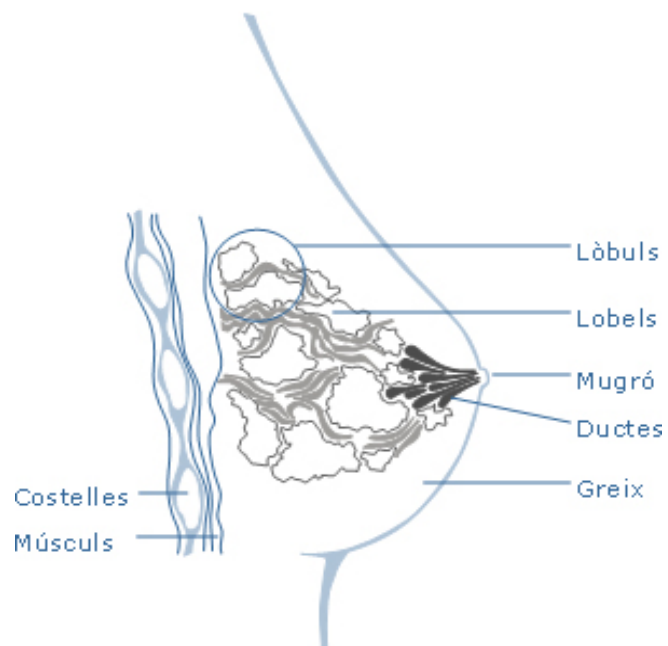


Figura 6 : anatomia de la mama (I)

Tota la mama està irrigada per vasos sanguinis i limfàtics. Els primers aporten l'oxigen i els nutrients a les cèl·lules (sang). Els segons, en canvi, formen part del sistema de defenses del cos i es connecten amb els ganglis (són unes estructures que actuen com a filtres, els quals recullen i destrueixen els bacteris i virus que li arriben a través de la limfa (líquid transparent que només conté glòbuls blancs i que és l'encarregat de defensar el cos contra els organismes patògens, entre altres funcions). Els vasos limfàtics conflueixen en petites formacions arrodonides (com pèsols) anomenades ganglis limfàtics. Els més propers al pit es troben a:



- l'aixella.
- l'artèria mamària interna que està a tots dos costats de l'estèrnum (situat a la part anterior del tòrax).
- la zona supraclavicular (com bé indica el nom, per sobre la clavícula, a la base del coll).

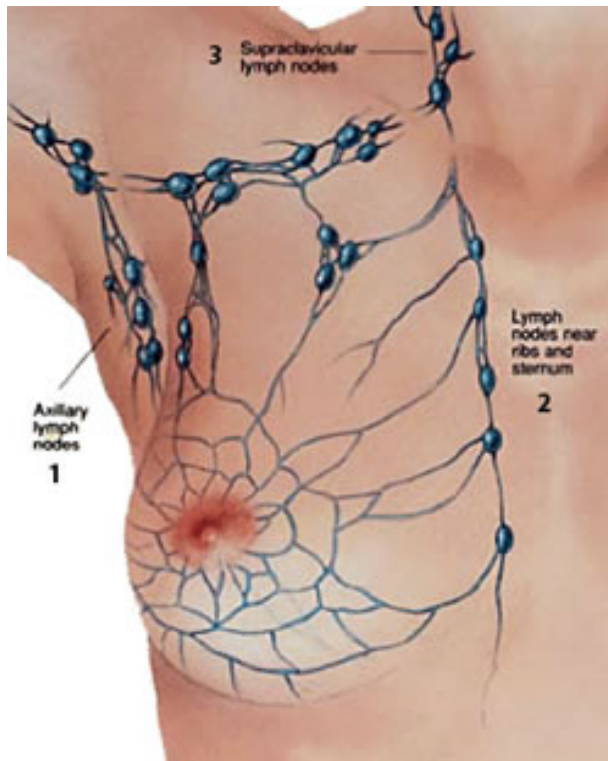


Figura 7: ganglis limfàtics de la mama

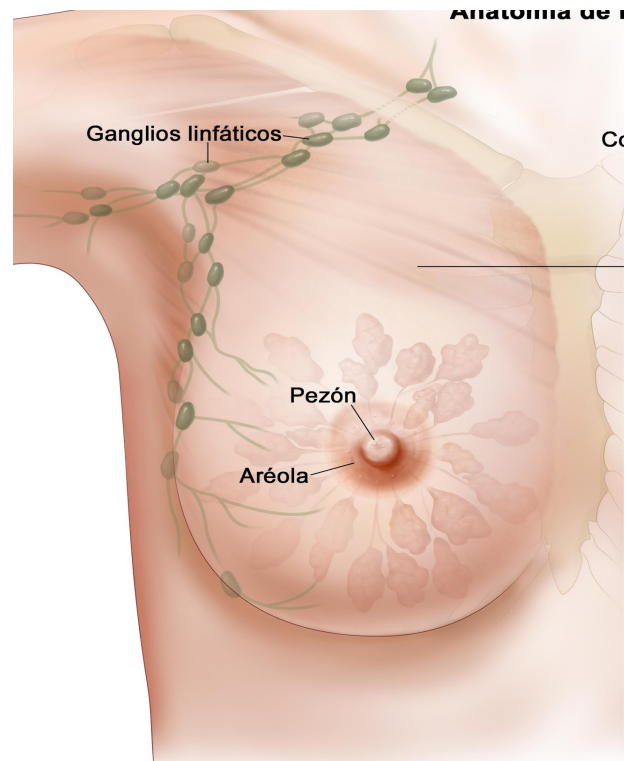


Figura 8: anatomia de la mama (II)

Vídeo amb una explicació general del càncer de mama:

<https://www.youtube.com/watch?v=aeT6qOyaHQU&feature=youtu.be>



6. EL CÀNCER DE MAMA

El càncer de mama és un tumor maligne que s'inicia a les cèl·lules del pit, sigui en els conductes o lobelets.

A escala mundial, aquest càncer és dels més freqüents, únicament superat pel càncer de pulmó (de tota la incidència del càncer en ambdós sexes, un 10,4% pertany al càncer de mama). També és la cinquena causa de mort més comuna per càncer.

A Espanya, el càncer de pit és el quart en incidència, situat darrere del colorectal, del de pròstata i del de pulmó. En dones, el de mama ocupa el primer lloc. (Figures 9 i 10).



Figura 9: Incidència estimada dels tumors més freqüents a Espanya a l'any 2015 (ambdós sexes). Estudi fet per la SEOM.



Figura 10: Incidència estimada dels tumors més freqüents a Espanya a l'any 2015 (dones). Estudi fet per la SEOM.



En el meu treball s'establirà una contínua comparació entre la dona jove i la dona gran, ja que és en el que es basa la meva hipòtesi. És difícil establir un límit clar d'edat per definir una "dona jove" i, en conseqüència, és difícil delimitar què és un càncer de mama en la dona jove. No obstant això, la majoria d'especialistes han fixat aquest límit entorn als 40 anys, per tant, jo també ho faré d'aquesta manera.

El càncer de mama en la dona jove és una situació poc freqüent que representa, aproximadament, el 5% de tots els càncers de pit en els països occidentals i fins al 12-13% en els països asiàtics.

S'han fet estudis on es demostra que les dones joves amb aquest càncer presenten més factors de risc, sobretot els relacionats amb els antecedents familiars, la menstruació primerenca, els parts i la major exposició hormonal en forma d'anticonceptius orals.

També s'ha demostrat que aquests tumors presenten un pitjor pronòstic que en edats més avançades amb una alta probabilitat de recurrència. Encara que es desconeix amb exactitud per què el càncer de mama presenta major probabilitat de reaparèixer quan afecta pacients joves, se sap que aquests casos són més agressius, incloent-hi un major grau histològic, una major invasió limfàtica, etcètera.

Aquest tipus de càncer presenta unes característiques pròpies pel que fa al diagnòstic, tractament i seguiment, on ho aniré comentant al llarg del treball.



Figura 11: pintura del càncer de mama, TEAR



6.1. CLASSIFICACIÓ

Els càncers de mama es poden classificar com a mínim en quatre grups diferents mitjançant diferents criteris i propòsits.

6.1.1. CLASSIFICACIÓ HISTOLÒGICA

La següent és una llista de classificacions histològiques del càncer de mama. El càncer ductal invasiu és el tipus histològic més freqüent de càncer de mama que es presenta. Abasta entre 70 i 80% de tots els casos.

- **Ductal** → originat als ductes.
- **Lobel·lar** → originat als lobelets.
- **Mugró** → originat al mugró i que s'anomena malaltia de Paget.

També trobem alguns subtipus de tumors que es presenten a la mama però que no es consideren càncers típics de pit. Aquests són el tumor fil·loide, angiosarcoma i limfoma primari.

6.1.2. GRAU DEL TUMOR

El grau histològic d'un tumor és determinat per un patòleg a través de l'observació al microscopi. Per poder classificar el grau del càncer tenim el sistema de gradació establert per Scarff-Bloom-Richardson; en el que s'ha de tenir en compte les tres variables següents:

- **La formació de túbuls:** té un valor 1 quan el tumor forma aquestes estructures en més d'un 75% de l'àrea, de 2 quan les fa en un 10-75% i de 3 quan és en menys del 10%.
- **La forma i la mida del nucli:** quan els nuclis de les cèl·lules són petits i de la mateixa forma té un valor 1, i quan són grans i de diferent forma té un valor 3.
- **El nombre de mitosis⁴:** se li dóna el valor d'1 quan és inferior a 10, de 2 quan hi ha entre 11 i 20 mitosis, i de 3 quan en són més de 21.

A l'acabar d'atorgar els valors, aquests se sumen. Si el resultat de la suma està entre 3 i 5, el grau histològic és de grau I (baix grau), si està entre 6 o 7 és de



grau II (grau mitjà) i, si es troba entre 8 o 9, serà de grau III (alt grau). Com més alt és el grau, pitjor serà el pronòstic.

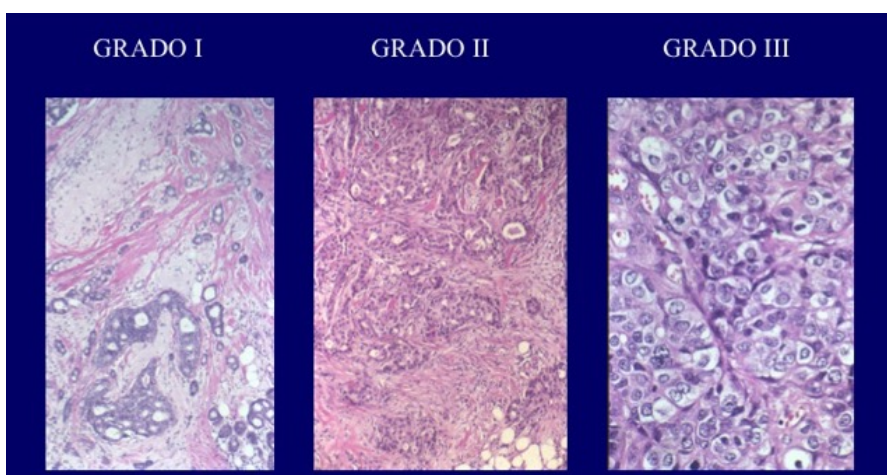


Figura 12: Graus d'un tumor segons el sistema de gradació de Scarff-Bloom-Richardson

6.1.3. ESTAT D'EXPRESSIONIÓ PROTEICA I GENÈTICA o TIPUS MOLECULARS

Els tumors malignes de mama es poden sotmetre a proves per a l'expressió, o efecte detectable, dels receptors d'estrogen (ER), receptors de progesterona (PR) i proteïnes HER2/neu. Aquestes proves se solen fer per immunohistoquímica i es presenten en un informe del patòleg. El perfil d'expressió del tumor ajuda a predir el seu pronòstic i ajuda a l'oncòleg a escollir el tractament més adequat. En la part pràctica veurem amb més detall aquestes proves per a l'expressió.

6.1.4. ESTADI DEL TUMOR

S'entén l'estadi com l'extensió del càncer, com de gran és el tumor i si s'ha estès. Una vegada es coneix l'estadi del càncer, ajudarà a entendre la gravetat d'aquest i la possibilitat de sobreviure i a aplicar el tractament adequat. La majoria dels sistemes d'estadificació inclouen informació sobre:

- La ubicació del tumor en el cos
- El tipus de cèl·lules que proliferen
- La mida del tumor
- Si el càncer s'ha estès als ganglis limfàtics propers



- Si el càncer s'ha estès a una part de cos diferent
- El grau del tumor
- La probabilitat que es tumor creixi i s'expandeixi

6.1.4.1. Sistema TNM

El sistema que més s'utilitza en els hospitals i centres mèdics és el mètode TNM (*T: tamaño del tumor, N: afectación de los ganglios linfáticos regionales, M: presencia de metástasis*). Aquest sistema d'estadificació l'ha establert l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) i l'OMS la qual proporciona una estratègia per agrupar les pacients segons el pronòstic.

Quan s'usa el sistema TNM, trobarem en el pronòstic uns números després de cada lletra, que donen més detalls sobre el càncer. Per exemple T1N0MX o T3N1M.

En el cas del càncer de mama és el següent:

- **Tumor primari (T)**
 - TX: no es pot determinar la mida del tumor.
 - T0: sense evidències de tumor primari.
 - Tis (CDIS): carcinoma ductal in situ.
 - Tis (CLIS): carcinoma lobular in situ.
 - Tis (Paget): malaltia de Paget del mugró sense carcinoma infiltrant associat i/o carcinoma in situ (ductal o lobular) en la mama.
 - T1: tumor de ≤ 20 mm de diàmetre màxim.
 - T1mi: tumor de ≤ 1 mm de diàmetre màxim (microinvasió).
 - T1a: tumor de > 1 mm però ≤ 5 mm de diàmetre major.
 - T1b: tumor de > 5 mm però ≤ 10 mm de diàmetre major.
 - T1c: tumor de > 10 mm però ≤ 20 mm de diàmetre major.
 - T2: tumor de > 20 mm però ≤ 50 mm de diàmetre major.
 - T3: tumor de > 50 mm de diàmetre màxim.



- T4: tumor de qualsevol mida amb extensió directa a la paret toràcica i/o pell (ulceració o nòduls cutanis). Nota: la invasió única de la dermis no qualifica al tumor de T4.
 - T4a: extensió a la paret toràcica (no es considera la adherència o la infiltració del múscle pectoral únicament).
 - T4b: ulceració i/o nòduls satèl·lits ipsilaterals i/o edema (inclosa la pell de taronja) de la pell sense influir-se en els criteris Ed del carcinoma inflamatori.
 - T4c: T4a i T4b.
 - T4d: carcinoma inflamatori (entitat clinicopatològica caracteritzada per un eritema difús i edema que afecta a un terç o més de la superfície cutània de la mama).
- **Ganglis limfàtics regionals (N)**
 - NX: No es pot mesurar el càncer en els ganglis limfàtics propers.
 - N0: absència de metàstasis en els ganglis limfàtics regionals.
 - N0(i-): absència de metàstasis en els ganglis limfàtics regionals i absència de cèl·lules tumorals aïllades amb IHQ negativa.
 - N0(i+): presència de cèl·lules malignes i ganglis limfàtics que no superen els 0,2 mm o menys de 200 cèl·lules (detectades amb HE o IHQ).
 - N0(mol-): absència de metàstasis en els ganglis limfàtics regionals i troballes moleculars negatives.
 - N0(mol+): troballes moleculars positives però sense detecció de la metàstasis mitjançant HE o IHQ.
 - N1: micrometàstasis o metàstasis de 1 a 3 ganglis limfàtics axil·lars i/o de la cadena mamària interna amb metàstasis detectades mitjançant la tècnica de gangli sentinella però no clínicament.
 - N1mi: micrometàstasis (major de 0,2 mm i/o més de 200 cèl·lules però ninguna superior a 2,0 mm).
 - N1a: metàstasis de 1 a 3 ganglis limfàtics axil·lars amb, com a mínim, un major a 2,00 mm.



- N1b: metàstasis en la cadena mamària interna amb micro o macrometàstasis detectada mitjançant la tècnica de gangli sentinella però no clínicament.
- N2: Metàstasis en ganglis limfàtics ipsilaterals de nivell I i II que estan clínicament fixats o esmaltats; o en ganglis limfàtics mamaris interns ipsilaterals en absència de metàstasis ganglionars limfàtiques axil·lars
 - N2a: metàstasis de 4 a 9 ganglis limfàtics axil·lars amb, com a mínim, un major de 2,0 mm.
 - N2b: Metàstasis només en els ganglis limfàtics mamaris interns ipsilaterals en absència de metàstasis ganglionars limfàtiques axil·lars
- N3: Metàstasis en ganglis limfàtics infraclavicular ipsilateral (nivell III axil·lar) amb o sense afectació ganglionar axil·lar de nivell I i II; o en ganglis limfàtics interns ipsilaterals amb metàstasis ganglionars axil·lars de nivell I i II; o metàstasis en ganglis i ganglis supraclaviculars ipsilaterals amb o sense implicació axòtica o interna del gangli limfàtic mamari
 - N3a: metàstasis en 10 o més ganglis limfàtics axil·lars amb, com a mínim, un major de 2,0 mm.
 - N3b: Metàstasis en ganglis i nòduls mamaris interns ipsilaterals i ganglis limfàtics axil·lars
 - N3c: Metàstasis en ganglis i ganglis supraclaviculars ipsilaterals
- **Metàstasis distant (M)**
 - MX: No es pot mesurar la metàstasis.
 - M0: El càncer no s'ha disseminat a altres parts del cos.
 - M1: El càncer s'ha disseminat a altres parts del cos.



6.1.4.2. Altres mètodes d'estadificació

Un altre mètode d'estadificació que es pot utilitzar per a tots els càncers, agrupa totes les classificacions del sistema TNM en cinc categories (stage) diferents:

ESTADIO	T	N	M
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T0, T1	N1mi	M0
Estadio IIA	T0, T1, T2	N0, N1	M0
Estadio IIB	T2, T3	N0, N1	M0
Estadio IIIA	T0, T1, T2, T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estadio IIIC	Any T	N3	M0
Estadio IV	Any T	Any N	M1

Stages of Breast Cancer

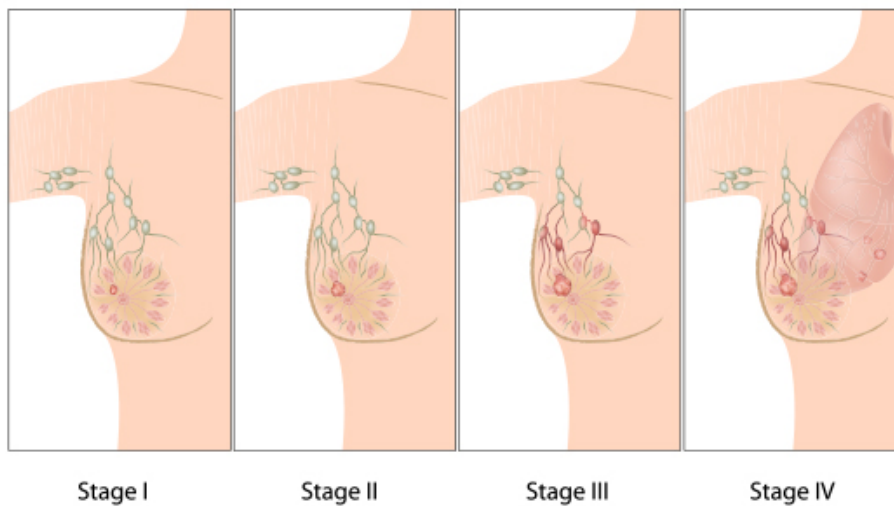


Figura 13: representació dels estadis diferents



6.2. DESENVOLUPAMENT DEL CÀNCER DE MAMA

Com bé he explicat anteriorment, el càncer de mama es pot originar a diversos llocs del pit: a les cèl·lules epitelials, als ductes o lobelets i altres teixits de la mama. Sabem, també, que el càncer és un creixement descontrolat de les cèl·lules del cos.

Podríem dir, doncs, que la primera etapa d'aquest és quan es comencen a multiplicar les cèl·lules en un punt del pit desmesuradament. Aquestes cèl·lules començaran a crear una estructura que aniria creixent, a poc a poc o exponencialment.

Darrerament, aquesta concentració de cèl·lules canceroses podrà quedar-se en el mateix lloc d'origen o bé expandir-se. Una vegada s'expandeix, parlem de metastasis, on aquest càncer pot arribar a òrgans, ganglis i/o teixits propers o llunyans a través dels vasos sanguinis o limfàtics. Una de les característiques dels tumors malignes és que poden créixer en teixits sans de qualsevol altra part del cos.



Figura 14: imatge d'un tall de fetge mostrant nòduls metastàtics



6.3. FACTORS DE RISC

Abans d'aprofundir en aquest punt aclariré el concepte *factor de risc*. Un factor de risc és qualsevol element que augmenta les possibilitats que una persona pugui desenvolupar càncer, no sempre de forma directa. A vegades es poden controlar aquests factors, com quan es tracta d'aspectes hereditaris.

Cada tumor té uns factors de risc coneguts i mitjanament determinats. Normalment depèn del càncer del qual s'està parlant. Per exemple, en el càncer de pulmó seria el tabaquisme, en el càncer de pell seria prendre el sol sense crema protectora, etc.

En el càncer de mama, en canvi, es desconeixen les causes exactes del desenvolupament. S'han identificat, però, una sèrie de factors que poden augmentar el risc de desenvolupar un càncer de pit al llarg de la vida. Els metges asseguren que tot i tenir un o diversos factors de risc no significa que es desenvoluparà càncer de mama. Només el 50% dels casos poden explicar-se per factors de risc coneguts (AECC).

Els següents factors, doncs, poden elevar el risc que una dona desenvolupi càncer de mama:

Edat → el risc augmenta gradualment a mesura que la dona envellaix. La freqüència és baixa abans dels 30 anys, incrementa lentament després dels 50 i als 80 s'estabilitza, amb 500 casos de cada 100.000 dones.

Antecedents personals → una dona que ha tingut càncer de mama anteriorment presenta més possibilitats de tornar-lo a desenvolupar a qualsevol dels dos pits.

Antecedents familiars → aquelles dones amb un parent de primer grau (mare, germana, filla...) que ha tingut càncer de mama o ovari presenta més risc de patir-lo, sobretot si va ser diagnosticat abans de la menopausa. Si es tracta d'un familiar més llunyà (cosina, tieta, àvia...) augmenta lleugerament el risc.



Ètnies i variacions internacionals → les dones d'ètnia blanca són més propenses a tenir càncer de mama que les d'ètnia negra (asiàtiques i africanes). Les taxes també indiquen que en els països desenvolupats és més fàcil d'adquirir que en els subdesenvolupats. En els anys 90 es va estudiar a una població asiàtica que s'havia traslladat a Califòrnia i es va observar que les dones asiàtiques de segona generació (nascudes als EEUU) tenien el mateix percentatge de risc que les nord-americanes respecte al càncer de mama.

Cicle menstrual → aquelles dones que tenen la primera menstruació de molt joves, abans dels 12 anys, tenen més risc (de 2 a 4 vegades major) de desenvolupar aquesta malaltia, si es compara amb aquelles que la van tenir més tard (després dels 14). Les dones amb una menopausa tardana, després dels 55 anys, tenen un major risc de desenvolupar càncer. I tenir un fill abans dels 25 anys disminueix lleugerament el risc. De totes maneres, aquests factors, tot i estar molt presents en estudis mèdics, tenen una incidència molt baixa sobre el risc de tenir càncer de mama.

Parts → durant el període posterior al part augmenta el risc, que a poc a poc disminueix i es converteix en un protector de la malaltia. Les dones que han estat embarassades, se'ls redueix un 25% el risc de patir càncer. La protecció augmenta amb el nombre d'embarassos. També, com més jove sigui en el primer part es disminueix un 30% el risc.

Lactància → hi ha estudis recents en països subdesenvolupats, on la duració de la lactància sol ser llarga, que han informat de protectors substancials, és a dir que en la llet s'hi troben una sèrie de substàncies que protegeixen del càncer de mama. Un estudi americà va examinar la relació que tenien la lactància i el càncer de mama en més de 4500 dones afectades i hi van trobar que les que havien alletat durant un període de 25 mesos tenien una protecció del 33% en comparació a les dones que no havien alletat. Aquest efecte de protecció sol ser més fort en les dones joves que en les grans.

Anticonceptius orals → les dones que els utilitzen augmenta el risc en un 25%. Aquest disminueix deu anys després de suprimir-se el seu ús. Les noies



joves són les que utilitzen més aquests anticonceptius però no per això tindran càncer. L'ús d'ells a una edat major augmenta el risc i el nombre de casos.

Pes i dieta → Estudis recents han demostrat que les dones postmenopàusiques amb obesitat o sobrepès tenen major risc de tenir càncer de mama. Aquestes dones també tenen un major risc que el càncer reaparegui després del tractament. Tenir una dieta rica en grasses saturades (d'origen animal) també pot augmentar el risc de tenir càncer de mama, sobretot en dones menopàusiques. Així i tot, tots els estudis que s'han fet sobre aquest tema no estan del tot conclusos.



Figura 15: factors protectors del càncer de mama, Múrcia Salut

Alcohol, tabac i cafeïna → molts estudis que s'han fet sobre aquest factor de risc demostren que consumir dues o més begudes alcohòliques al dia (s'inclou cervesa, vi, licor...) tenen un increment de risc de tenir càncer de mama d'1,5. Així també augmenta el risc que reaparegui el càncer després del tractament. En canvi, estudis que s'han fet sobre el tabac i la cafeïna sobre el càncer de mama, demostren que no tenen cap relació ni connexió.

Exercici → cada vegada hi ha més estudis on diuen que practicar exercici redueix el risc de càncer de mama tot i que, encara, no es pot quantificar les hores d'exercici que s'han de realitzar perquè aquesta reducció del risc sigui evident.

Hormones⁵ endògenes (estrògens i progesterona) → alguns estudis han examinat la relació entre les concentracions d'hormones i el risc de càncer de mama. Per les dones amb endarreriment de la menopausa o amb la



menstruació primerenca, aquests estudis han mostrat uns resultats positius amb les concentracions d'estradiol (estrogen predominant) i risc, ja que han estat més temps exposades a aquest estrogen. Les dones que tenen altes concentracions d'aquesta hormona, tenen un risc del doble en relació amb les que tenen baixes concentracions d'aquesta hormona.

Teràpia hormonal de reemplaçament → es tracta d'hormones exògenes. És una teràpia de reemplaçament hormonal per la menopausa (TRHPM) per a les dones que suporten pitjor els efectes secundaris de la menopausa (causats per la menor quantitat d'hormones). Aquesta teràpia també s'utilitza per evitar que l'estrogen ajudi a que el càncer de mama creixi, ja que dos de cada tres càncers de mama donen positiu als receptors d'hormones. Aquestes teràpies hormonals disminueixen els nivells d'estrogen o eviten que aquest actuï a les cèl·lules canceroses. La majoria d'estudis de l'efecte de la TRHPM es basen en les preparacions que solament estan constituïdes per estrògens, i el que aquests estudis daten és que el risc que tenen és menor al de les preparacions amb estrògens i progestàgens.

Altres hormones exògenes → dietilestilbestrol i drogues per a la fertilitat. Antigament l'ús del dietilestilbestrol (hormona) durant l'embaràs augmentava el 30% de risc de les dones tractades. Per tractar la infertilitat s'han d'aportar una sèrie d'hormones en forma de medicaments. Els seus estudis no detecten cap increment en el seu risc.

Radioactivitat → En poblacions que estan contínuament exposades a una radiació, la mama és considerada un dels teixits més sensibles als seus efectes. En relació amb les pacients exposades a una radioteràpia toràcica pel tractament del Linfoma de Hodgkin (radioteràpia), s'ha demostrat un augment de risc, especialment per aquelles que han estat tractades amb altes dosis de radiació abans dels 30 anys.

Estrògens ambientals → alguns productes químics produïts per l'home són, estructuralment, igual a la dels estrògens endògens i poden unir-se als receptors d'aquests estrògens. Els compostos més investigats són el diclorodifeniltricloroetà (DDT) i els seus metabòlics. Alguns estudis han



observat si hi ha algun tipus d'associació amb l'aparició del càncer i, fins ara, no s'ha demostrat cap tipus de relació.

Mutacions → existeixen cinc mutacions⁶ de les cèl·lules mares que ajuden a l'aparició del càncer de mama i que es poden transmetre de forma hereditària. Els gens als quals s'ha associat més risc són el BRCA1 i BRCA2. També tenim mutacions en els gens P53, que provoca l'aparició de la síndrome neoplàstica de Li-Fraumeni, l'aparició avançada del càncer de mama; PTEN, responsable de la malaltia de Cowden, on el càncer de mama és la característica principal; i en el gen ATM. En el cas que existeixi algunes d'aquestes mutacions, a més d'augmentar el risc de patir un càncer de mama, també augmenta el risc de patir altres càncers associats, com d'ovari, pàncrees, cervell, etc.

En resum, i en relació amb el que s'ha explicat a l'inici d'aquest punt, es pot comprovar que el càncer de mama té molts factors de risc que poden influenciar en la seva aparició però quasi ningun és determinant. És per això que aquest tipus de càncer es considera una malaltia multifactorial.



Figura 16: Factors de risc del càncer de mama, malaltia multifactorial



6.4. MÈTODES DIAGNÒSTICS

Tot i que hi ha molts mètodes d'estudi i d'autoexaminació de les mames per a prevenir el càncer, la majoria de les deteccions d'aquest càncer és gràcies a les revisions anuals obligatòries que es fan a partir dels 40 anys i no pas per la detecció d'un nòdul al pit de la pacient.



Figura 17: campanya *Know You Lemons* (Coneix les teves llimones) de World Wide Breast Cancer pel reconeixement del càncer de mama per part de les dones.

Els metges realitzen moltes proves per detectar o diagnosticar el càncer de mama. Aquestes proves també poden ser amb la finalitat d'estudiar el càncer de la pacient, si ha fet metàstasis o no, si s'han afectat els ganglis limfàtics de l'aixel·la... o per determinar quin tractament serà el millor per a cada cas.

Normalment, aquestes proves es duen a terme quan una dona o el seu metge descobreixen, mitjançant exàmens clínics o autoexàmens, una massa anormal mitjançant una mamografia de detecció, o un bony o un nòdul.

Trobem, llavors, diferents tipus de mètodes de diagnòstic, que cada un s'utilitzarà en un cas o situació diferent: anàlisis de sang, proves d'imatge, biòpsies, anàlisis de les mostres de la biòpsia i proves genòmiques.

6.4.1. ANÀLISIS DE SANG

Consisteix a extreure una mostra de sang i analitzar-la. En ella es poden determinar la presència d'unes proteïnes anomenades *Marcadors tumorals*. Aquestes proteïnes, per al càncer de mama, són l'antigen⁷ carcinoembrionari (CEA) i el CA 15-3. La presència d'un marcador tumoral amb nivells més alts o més baixos que el normal poden indicar un procés anormal en el cos, que pot ser degut al càncer o a una altra malaltia.



6.4.2. PROVES D'IMATGE

Les proves d'imatge són tècniques relativament senzilles, amb poques molèsties per a la pacient, que permet detectar la malaltia en fases inicials, per tant, millora el pronòstic d'aquesta. Dins les proves d'imatge trobem diverses tècniques per diagnosticar el càncer de mama, aquí les més importants i comunes:

Mamografia → la mamografia és l'exploració més eficaç i important per detectar els tumors malignes de mama. Consisteix en la realització d'una radiografia especial del pit amb un aparell de rajos X anomenat mamògraf. Emet una radiació molt baixa i detecta fonamentalment el càncer de mama en etapes molt inicials. És una prova senzilla i indolora, tot i que pot arribar a ser molesta, ja que s'ha de realitzar una pressió sobre la mama per aconseguir una millor imatge. En les mamografies es poden apreciar una sèrie de lesions (les taques blanques que es veuen a les mamografies) com poden ser les masses sòlides (tumors), els quists... Moltes vegades aquesta tècnica s'ha de complementar amb altres mètodes de diagnòstic, com per exemple l'ecografia. Això és molt comú en les dones joves perquè acostumen a tenir un teixit glandular dens a les mames i, amb la combinació d'aquestes dues tècniques s'assoleix una sensibilitat del 95% de la mama.



Figura 18: mamògraf

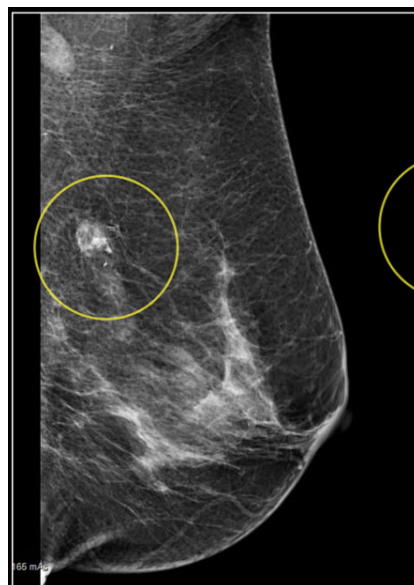


Figura 19: mamografia d'un càncer de mama



Ecografia → l'ecografia és el segon mètode més usat, després de la mamografia. Aquesta tècnica consisteix a emetre ones de so d'alta freqüència (ultrasons) que reboten en xocar contra l'estructura a la qual arriben (creant ecos) i, mitjançant un ordinador, formen una imatge que es visualitza a una pantalla. Permet distingir entre sòlids i líquids. És una prova senzilla, no és dolorosa i no produeix exposició a la radiació. Com s'ha dit abans, sol ser una prova complementaria a la mamografia, ja que permet diferenciar els nòduls amb líquid dins (quists) de les masses sòlides (que poden ser tumors malignes). És molt útil en el cas de mames denses. Si es detecta alguna lesió que podria ser maligna, s'ha de complementar el diagnòstic amb altres proves, com una citologia.



Figura 20: ecògraf

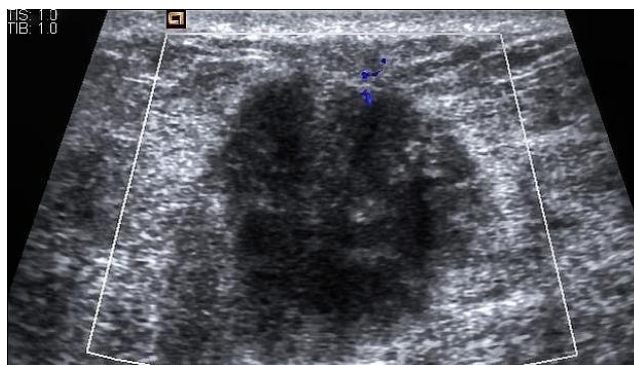


Figura 21: ecografia d'un càncer de mama

Ductografia o galactografia → és un examen de rajos X que usa la mamografia, un sistema de dosis baixa de rajos X per examinar les mames i un mitjà de contrast per obtenir imatges, anomenades galactogrames, de l'interior dels conductes làctics del pit (ductes). Serveix per detectar petites masses intraductals i s'utilitza quan la dona ha tingut una descarrega hemorràgica pel mugró.

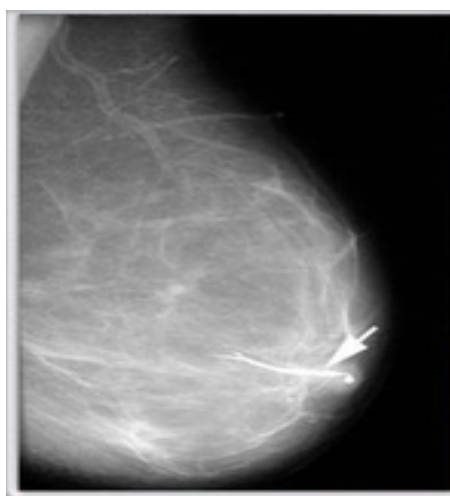


Figura 22: galactograma d'un càncer de mama



Ressonància magnètica (RNM) → és una tècnica d'imatge que utilitza camps magnètics i detecta el tipus de teixit en funció de la quantitat d'àtoms d'hidrogen-aigua que tenen a través de l'emissió d'ones de ràdio, per tant no produeix una exposició a la radiació. S'usen tints especials, mitjans de contrast, abans de la prova per ajudar a crear una imatge nítida del possible càncer. Aquests tints poden ser o bé ingerits en forma de pastilla o injectats directament a les venes. És la prova amb més capacitat per diferenciar les estructures del cos. A part d'utilitzar-se per detectar el càncer també s'usa per controlar l'altra mama o per estudiar com ha crescut la malaltia. Les pacients que són analitzades per aquest tipus de prova s'han d'estirar en una llitera que s'introdueix dins d'un gran tub de la màquina. L'únic inconvenient que té aquesta prova és que la màquina fa molt soroll i molt molest. Aquesta tècnica pot arribar a assolir una sensibilitat pròxima al 100% de les mames en les dones joves.



Figura 23: màquina que fa RM

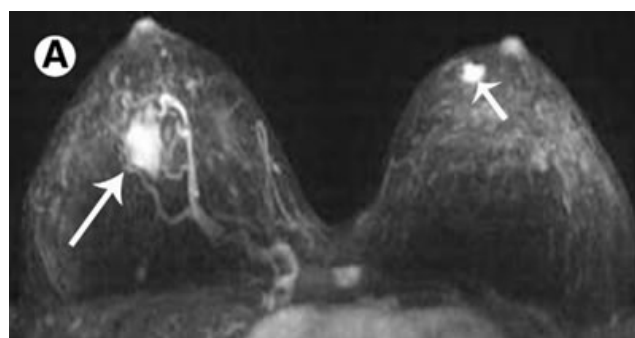


Figura 24: ressonància magnètica d'un càncer de mama

Tomografia axial computada (TAC) → és una prova diagnòstica que, a través de rajos X, permet obtenir imatges radiogràfiques de l'interior del cos en forma de talls transversals o, a vegades, en forma d'imatges en 3D. La màquina que s'encarrega de crear aquestes imatges s'anomena escàner o tomògraf i té forma de dònut, on la llitera es mou per dins del forat d'aquest. De vegades s'injecta a la vena o s'ingereix una substància anomenada contrast (sol ser un compost del iode), semblant a una tinció especial, per poder veure alguns detalls específics. Aquesta prova, en el càncer de mama, s'utilitza per diagnosticar els tumors i estudiar la seva possible expansió.



Gammagrafia òssia → és una altra prova d'imatge emprada per trobar determinades anomalies en els ossos, com per exemple si el càncer de mama s'ha disseminat en els ossos. Per a la seva realització és necessari fer una petita injecció intravenosa d'un radioisòtop (substància radioactiva) que s'acumularà als ossos. La radioactivitat gamma que emetran serà detectada per una càmera especial que reproduïx les imatges dels ossos on es poden veure les parts sanes i afectades.

Tomografia per emissió de positrons (PET) → és una de les tècniques més sofisticades de les que es disposen en l'actualitat. És un examen que consisteix a injectar a la vena una substància de glucosa en forma radioactiva perquè la màquina pugui captar imatges de com les cèl·lules utilitzen aquesta substància, perquè identifiqui l'activitat metabòlica de les cèl·lules. Les cèl·lules canceroses, doncs, s'identifiquen a les imatges com àrees d'alta activitat i permet localitzar possibles metàstasis. Aquesta prova serveix per complementar informació d'altres.

6.4.3. PUNCIÓ AMB AGULLA FINA (PAAF)

Consisteix en la introducció d'una agulla fina i buida a la mama fins al tumor. Aquesta agulla està connectada a una xeringa que aspira una petita quantitat de líquid (on conté cèl·lules tumorals) per tal d'analitzar-les. Després de la punció es prepararà la mostra per analitzar-la al microscopi. Tot i que aquesta prova ajuda a determinar l'existència d'un càncer, no pot determinar si aquest és invasiu per tant, es faran nous exàmens sempre que sigui necessari. Aquesta prova es duu a terme als ambulatoris i sense necessitat d'anestèsia.

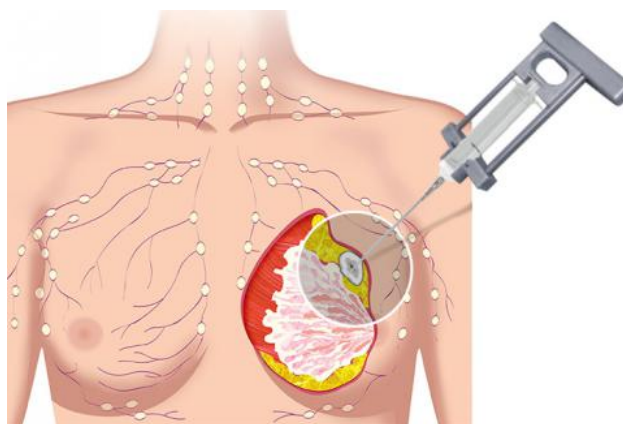


Figura 25: com es fa la PAAF



6.4.4. LA BIÒPSIA

És una prova que permet donar un diagnòstic definitiu. Consisteix a estripar una petita mostra de la zona sospitosa de la mama per a fer un examen al microscopi. Això permet conèixer el tipus de cèl·lules i les característiques del tumor amb exactitud. Aquestes dades són bàsiques per determinar el pronòstic i decidir el tractament més adequat per a cada cas. Existeixen diversos tipus de biòpsies que es classifiquen segons la tècnica o la mida de l'agulla utilitzada per extreure la mostra:

Biòpsia per punció amb agulla gruixuda (BAG) → és un examen molt similar a l'anterior. S'usa una agulla més gruixuda per extirpar una mostra cilíndrica i mil·limètrica de teixit i sempre amb anestèsia, ja que al ser més gran l'agulla fa més mal. Aquesta tècnica se sol realitzar amb l'ajuda de l'ecografia o mamografia per saber el punt exacte on s'ha d'introduir l'agulla.

Biòpsia quirúrgica → es tracta d'una cirurgia menor, es realitza una incisió a la mama. Els cirurgians localitzen el tumor mitjançant la palpació o amb l'ajuda de proves d'imatge i després l'extreuen. Hi ha dos tipus de biòpsia quirúrgica:

- Per incisió: en la qual només s'extreu una quantitat del teixit del nòdul, suficient per fer un diagnòstic.
- Per excisió: en què s'extreu el tumor sencer amb una mica de teixit normal de la mama, depenent de la raó de la biòpsia, de manera que tot el tumor queda extirpat.

Biòpsia del gangli sentinella → és un mètode per veure si els ganglis limfàtics propers al pit tenen càncer. Quasi sempre s'analitzen els de l'aixela perquè són els que resulten més afectats. Normalment, es realitza la biòpsia al gangli limfàtic i al tumor maligne de la mama alhora. En aquesta tècnica s'injecta un marcador radioactiu en la zona abans d'aplicar-li la cirurgia. A continuació, s'introdueix una substància, com un colorant blavós, que simula el recorregut que seguiria una cèl·lula tumoral que hauria fet metàstasis. El primer gangli afectat per càncer de la cadena de varis d'aquests és l'anomenat el gangli sentinella i, per tant, és el gangli amb la quantitat més gran de marcador



i la primera estació ganglionar a la qual arriben les cèl·lules tumorals en disseminar-se fora de la mama a través de la limfa. El cirurgià, doncs, extirpa tot els ganglis amb marcadors radioactius (el gangli sentinella inclòs, òbviament) i d'aquesta manera es permet conservar els ganglis limfàtics sans. Finalment s'analitzen les mostres a través del microscopi.

6.4.5. ANÀLISIS DE LES MOSTRES DE LA BIÒPSIA

Analitzar les mostres de les biòpsies al microscopi ajuda a determinar un millor tractament per a la pacient. Quan s'estudien aquests teixits podem trobar diverses informacions sobre el càncer:

Característiques del tumor → podem determinar la mida del tumor, el tipus cel·lular, si és infiltrant o no, el grau d'aquest i l'extensió als ganglis limfàtics. També s'estudia els marges del tumor i es mesura la mida.

Determinacions de receptors hormonals (ER i PR) → quan s'analitza el teixit es fa una prova per detectar si té receptors d'estrògens (ER) i de progesterona (PR) (hormones femenines). Les cèl·lules canceroses necessiten aquestes hormones per poder créixer, i això pot ajudar a determinar el pronòstic i el tractament, si les cèl·lules tenen probabilitat de respondre a la teràpia hormonal.

Determinació de l'expressió del gen HER2/neu → també s'analitza amb el teixit estret de la biòpsia. Aquest gen està situat el braç més llarg del cromosoma 17 i genera una proteïna específica que participa en la regulació del creixement de les cèl·lules. Un percentatge important, entre un 15% i un 20%, dels càncers de mama presenten positivitat per aquesta proteïna. La presència elevada d'aquesta indica un creixement més accelerat de les cèl·lules tumorals i més probabilitat que reaparegui el càncer després del tractament. Avui en dia, però, hi ha tractaments específics que tenen com a funció bloquejar l'acció d'aquest gen.



6.4.6. PROVES GENÈTIQUES

Moltes dones, particularment les joves, pateixen càncer de mama per culpa d'alteracions, mutacions, d'uns gens del seu ADN i aquests poden ser heretats de generació en generació. Per això es diu que si un familiar proper ha tingut càncer de mama, es té més possibilitats de patir-lo. La proporció de dones amb càncer de mama per mutacions varia en funció de l'ètnia i l'àrea geogràfica.

Perquè es pugui desenvolupar el càncer cal que la parella d'al·lels⁸ d'aquest gen s'hagin inactivat. Per tant, si la pacient té un dels dos al·lels sa, no s'ha de manifestar el tumor maligne.

Una primera mutació hereditària amb caràcter dominant es transmetria de progenitor a fills i una segona mutació afectaria les funcions regulades pels gens BRCA1 i BRCA2. La funció d'aquests gens consisteix a reparar l'ADN. És a dir, si l'ADN d'alguna pacient pateix alguna alteració, no podrà ser reparat perquè els mecanismes encarregats de fer-ho estan inactivats.

Different Locus, Different Allele, Same Phenotype

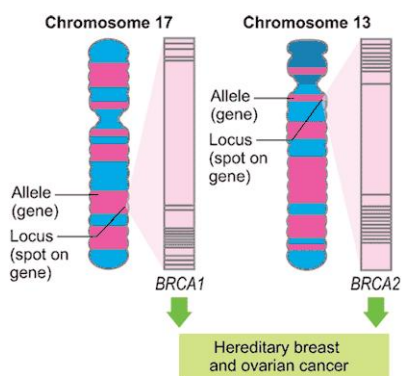


Figura 26: gens BRCA1 i BRCA2

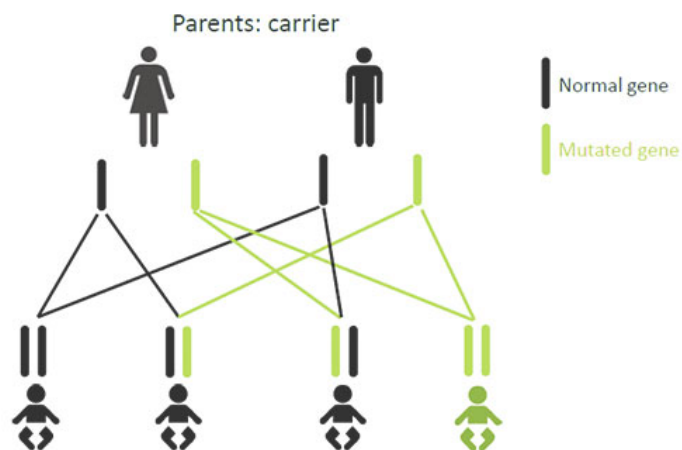


Figura 27: arbre genealògic d'un gen recessiu amb la seva expressió

Per la detecció d'aquestes mutacions es fan unes proves genètiques molt complexes on s'estudien les bases del nostre ADN.

Les proves genètiques següents es realitzen, generalment, en els teixits extrets durant la cirurgia i amb la finalitat de determinar el pronòstic:



Oncotype Dx → aquesta prova és d'origen nord-americà i estudia 16 gens relacionats amb el càncer i 5 de referència per estimar el risc de reaparició de càncer en els pròxims 10 anys. La seva implicació individual en el càncer està confirmada per treballs previs múltiples. Habitualment s'utilitza en pacients amb càncer de mama el qual no s'ha disseminat als ganglis limfàtics.

MammaPrint → aquesta prova, en canvi, és d'origen europeu i utilitza la informació de 70 gens. Aquesta prova classifica entre tumors de bon i mal pronòstic.

PAM50 (Prosigna) → aquesta prova utilitza informació de 50 gens per predir si el càncer es disseminarà (farà metàstasis) o no.

Aquestes proves genètiques estudien diversos gens i, després que es processa la informació en un programa genètic molt complex, et determina el pronòstic de la pacient, és a dir, si serà bo o dolent, si es disseminarà... El que s'ha de tenir molt clar és que aquestes proves no t'especifiquen res en concret dels gens estudiats.

Tenim, també, altres proves que s'estan investigant per convertir-se en eines addicionals per saber quin tractament emprar en un futur.



6.5. TRACTAMENT

Una vegada els metges ja tenen el diagnòstic correcte i segur, és hora de saber quin és el millor tractament per a cada cas. Hi ha diverses maneres de tractar el càncer de mama molt personalitzades. La seva aplicació dependrà del tipus de càncer i l'estadi del tumor, els marcadors genètics, l'edat de la pacient i dades personals, la presència de mutacions, etc.

Trobem una primera classificació dels tractaments on el criteri en què es basa és en quina etapa es troba el càncer i la seva evolució: tractaments locals i tractaments sistemàtics.

6.5.1. TRACTAMENTS LOCALS

Aquests tractaments tracten el tumor sense que hagi afectat la resta del cos. Alguns dels tipus de teràpia local més utilitzats són la cirurgia i la radioteràpia.

Aquests tractaments solen ser més útils pels càncers en etapes poc avançades tot i que també poden ser utilitzats en altres situacions.

6.5.1.1. Cirurgia

És el tractament més freqüent del càncer de mama. El tipus de cirurgia aplicada dependrà de la mida del tumor, la localització i l'extensió d'aquest, entre d'altres.

Existeixen dos tipus de cirurgies: la conservadora i la radical. La primera intenta conservar el màxim de teixit mamari possible i es complementa amb radioteràpia (amb l'objectiu de destruir les cèl·lules tumorals que puguin haver quedat a la mama) en canvi, la segona estripa tota la mama sencera, a vegades amb el mugró i /o els ganglis limfàtics inclosos.

Dins d'aquesta classificació de cirurgies trobem diverses opcions quirúrgiques les quals, com més petit sigui el tumor, més varietat de cirurgies es poden usar.

- **Tumorectomia** → cirurgia conservadora que consisteix a extirpar el tumor amb un petit marge de teixit mamari sa.



- **Segmentectomia o quadrantectomia** → cirurgia conservadora on s'extirpa un quart o un segment de la mama que comprèn el tumor.
- **Mastectomia** → consisteix en l'extirpació de tota la mama amb el mugró inclòs i, si cal, els ganglis limfàtics.
- **Mastectomia subcutània** → s'extirpa tota la mama però es conserva la pell i el mugró.
- **Biòpsia del gangli sentinella** → *vegeu l'explicació a l'apartat: 5.4.3. Biòpsia.* Si el gangli sentinella està afectat, s'haurà d'extirpar conjuntament amb tots els que ho estan però, si els ganglis no estan contaminats pel tumor, es podrà evitar la limfadenectomia.
- **Limfadenectomia axil·lar** → cirurgia radical que consisteix en l'extirpació dels ganglis limfàtics de l'aixel·la. La quantitat de ganglis que s'extreuen variarà (entre 10-40), com més ganglis afectats pel tumor, més se n'extirparan.

6.5.1.2. Radioteràpia

És un tractament que utilitza rajos d'alta energia per eliminar les cèl·lules canceroses. Aquest tractament és el més habitual després de la intervenció quirúrgica en el càncer de mama, l'objectiu del qual és destruir les possibles restes de les cèl·lules tumorals. També, però, es pot utilitzar abans de la cirurgia per reduir la mida dels tumors o per tractar els que estan ubicats en un lloc difícil.

Hi ha dos tipus principals de radioteràpia que es poden utilitzar per al càncer de mama:

- **Radioteràpia externa** → la radiació prové d'una màquina externa al cos anomenada accelerador lineal. Aquesta màquina emet la radiació sobre el lloc on es vol aplicar el tractament. Les pacients se sotmeten a aquest tractament cinc dies a la setmana durant un temps determinat. El moment de l'aplicació és molt curt, de pocs minuts de durada.
- **Radioteràpia interna (branquiteràpia)** → consisteix en la implantació de tubs de plàstic molt estrets i l'aplicació, a través dels tubs, d'una substància radioactiva directament o prop d'on s'ha extirpat el tumor.



6.5.2. TRACTAMENTS SISTÈMICS

Quan el càncer ja s'ha disseminat per la resta del cos s'usen els tractaments sistèmics, els quals es poden administrar per via oral o directament en el flux sanguini. Aquests tractaments, a més, poden atrapar les cèl·lules canceroses a qualsevol part del cos. El més conegut i més utilitzat és la quimioteràpia.

Quimioteràpia:

És una de les modalitats terapèutiques més utilitzada en el tractament del càncer. Aquest tractament consisteix en l'ús de medicaments específics que tenen com a objectiu destruir les cèl·lules que componen el tumor amb la finalitat de reduir-lo o fer-lo desaparèixer totalment. Els medicaments usats s'anomenen medicaments antineoplàstics o quimioteràpics i es distribueixen per tot el cos a través de la sang. L'inconvenient principal que té la quimioteràpia és que els medicaments actuen tant en les cèl·lules malignes com en les sanes, fet que poden aparèixer una sèrie d'efectes secundaris (com nàusees i vòmits, diarrees, estrenyiment, alteracions en la percepció del sabor dels aliments o en la mucosa bucal, pèrdua del cabell...).

La quimioteràpia es pot administrar en diverses modalitats:

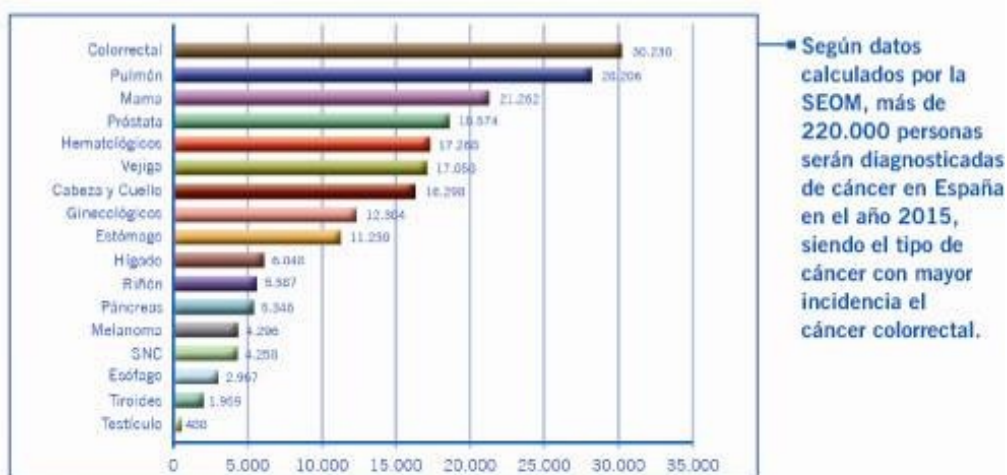
- **Quimioteràpia adjuvant o complementària** → s'administra després de l'extirpació quirúrgica del tumor i/o els ganglis per evitar recaigudes i disseminació.
- **Quimioteràpia neoadjuvant o primària** → s'administra com a primer tractament per tal de reduir la mida del tumor i evitar que faci metàstasi.
- **Quimioteràpia pal·lativa** → s'aplica en els casos on la malaltia s'ha escampat i es fa amb la finalitat de prolongar la supervivència i tractar els símptomes.



6.6. GRÀFICS I ESTADÍSTIQUES

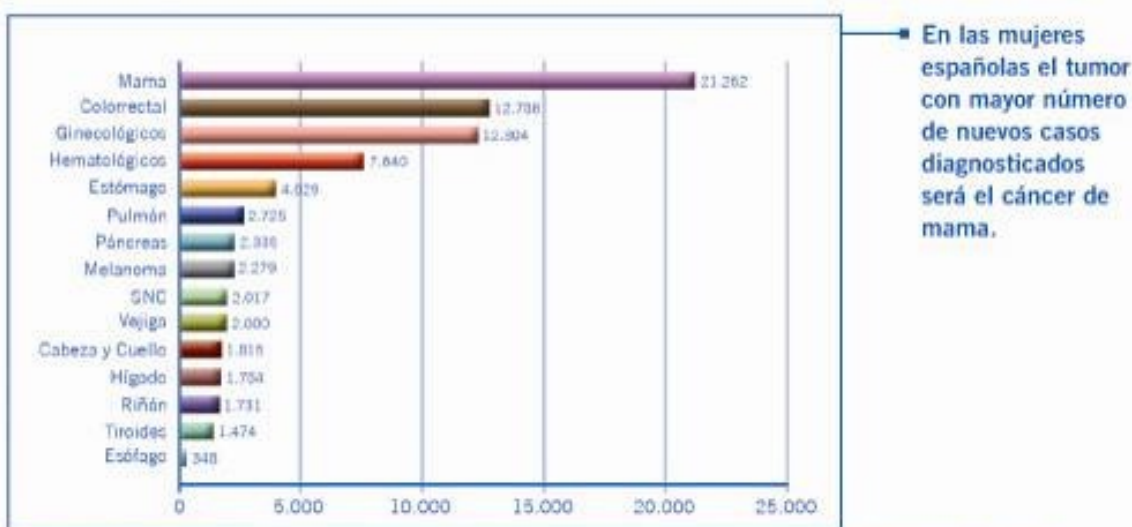
En aquest apartat es mostraran diverses estadístiques sobre el càncer i el càncer de mama per saber realment a què s'enfronten les dones que pateixen aquesta malaltia.

A Espanya, el càncer de mama és el tercer en incidència darrera del colorectal i del de pulmó. En dones és el primer en freqüència (Figs. 28, 29).



Fuente: GLOBOCAN 2002. <http://www.dcc-spc.fr>. Datos extrapolados para la población estimada para 2015 en España por el INE.

Figura 28: Incidència del càncer a Espanya segons el tipus de tumor estimada per al 2015. El de mama ocupa el tercer lloc.



Fuente: GLOBOCAN 2002. <http://www.dcc-spc.fr>. Datos extrapolados para la población estimada para 2015 en España por el INE.

Figura 29: Incidència del càncer a Espanya en dones estimada per al 2015. El de mama ocupa el primer lloc.



La causa de mortalitat més freqüent a Espanya són les malalties cardiovasculars seguides dels tumors malignes (Fig. 30). Entre ells, a la dona, el de mama és el que més morts produeix anualment. No obstant això, l'evolució de la mortalitat per tumors malignes en les dones presenta una clara disminució des del 1999 fins al 2007 i la supervivència global de dones amb càncer ha passat del 56,4% el 1990-1994 fins al 59% el 2000-20 02 (Figs. 31, 32).

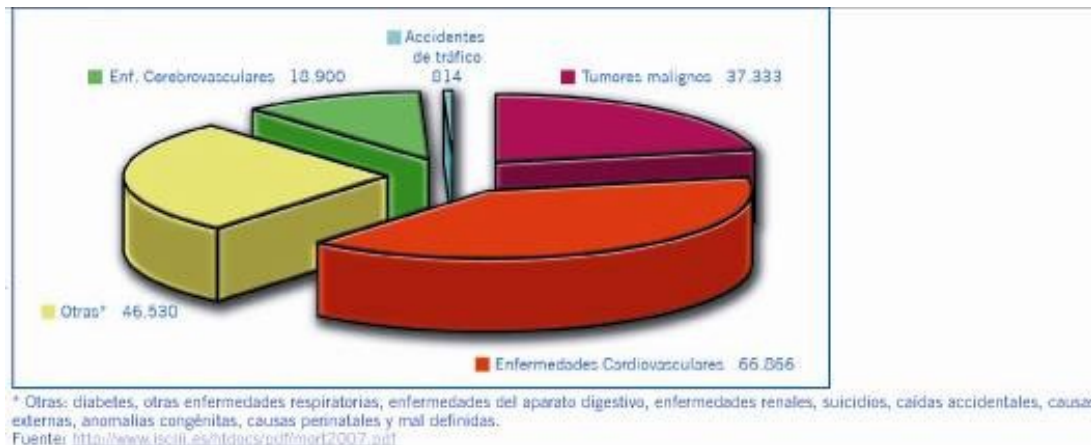


Figura 30: Principals causes de mort en dones

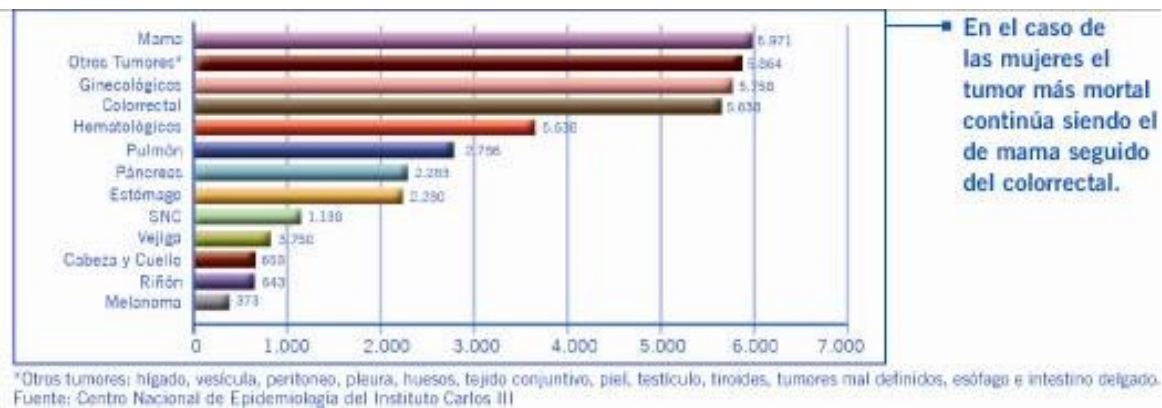


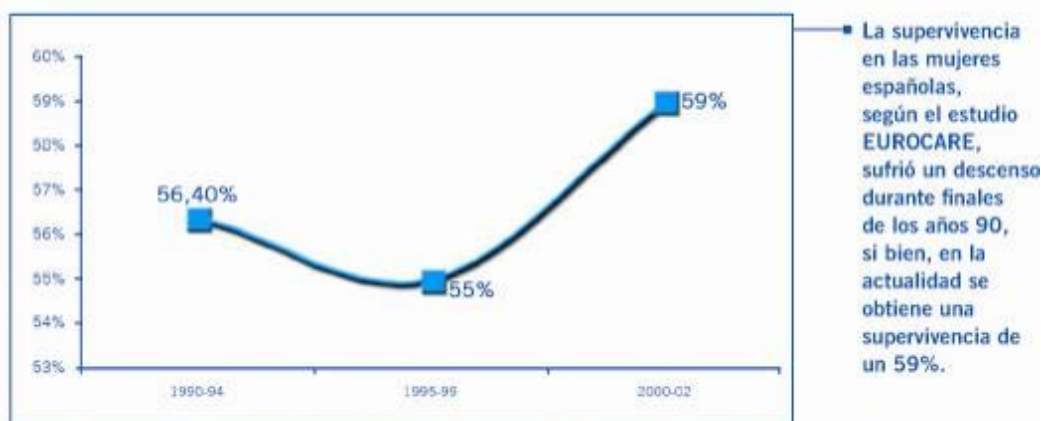
Figura 31: Mortalitat segons el tipus de tumor.



Fuente: <http://193.145.50.130/marina.php>

Figura 32: Evolució de la mortalitat de tumors malignes.

La supervivència global en dones amb càncer de mama ha passat des del 76.2% en el 1990-1994 fins al 82.8% en el 2000-2002 (Figs. 33, 34).



Fuente: Estudio Eurocare 4 (The Lancet Oncology 2007 vol. 8 No 9:773-783 y The Lancet Oncol 2007 vol.8 No 9: 784-796).

Figura 33: Evolució de la supervivència global del càncer a Espanya en dones.



Fuente: Estudio Eurocare 4 (The Lancet Oncology 2007 vol. 8 No 9:773-783 y The Lancet Oncol 2007 vol.8 No 9: 784-796).

Figura 34: Evolució de la supervivència a Espanya de pacients amb càncer de mama.



La mortalitat no solament varia segons l'any, sinó també segons la regió o província que es consideri (Figs. 35, 36, 37, 38)

MAPAS DE MORTALIDAD PROVINCIAL

[\[Crear un nuevo mapa\]](#)

CÁNCER DE MAMA
AÑO 1980 - SEXO FEMENINO
TASA AJUSTADA A LA POBLACIÓN EUROPEA/100,000

4.66 - 11.78 11.8 - 14.55 14.9 - 15.94 15.99 - 19.49 19.5 - 22.35 22.7 - 23.74 24.27 - 28.2



Figura 35: Mortalitat per províncies en el 1980

MAPAS DE MORTALIDAD PROVINCIAL

[\[Crear un nuevo mapa\]](#)

CÁNCER DE MAMA
AÑO 1990 - SEXO FEMENINO
TASA AJUSTADA A LA POBLACIÓN EUROPEA/100,000

10.03 - 13.77 16.68 - 19.32 19.74 - 21.95 22 - 24.68 24.74 - 28.09 28.23 - 32.24 33.24 - 36.68



Figura 36: Mortalitat per províncies en el 1990

MAPAS DE MORTALIDAD PROVINCIAL

[\[Crear un nuevo mapa\]](#)

CÁNCER DE MAMA
AÑO 2000 - SEXO FEMENINO
TASA AJUSTADA A LA POBLACIÓN EUROPEA/100,000

10.74 - 12.07 12.94 - 15.86 15.91 - 17.69 17.95 - 21.11 21.22 - 23.62 24.03 - 25.28 25.31 - 29.52



Figura 37: Mortalitat per províncies al 2000

MAPAS DE MORTALIDAD PROVINCIAL

[\[Crear un nuevo mapa\]](#)

CÁNCER DE MAMA
AÑO 2008 - SEXO FEMENINO
TASA AJUSTADA A LA POBLACIÓN EUROPEA/100,000

11.47 - 13.54 14.17 - 15.12 15.54 - 17.34 17.37 - 19.2 19.23 - 21.57 21.64 - 21.91 22.44 - 27.53

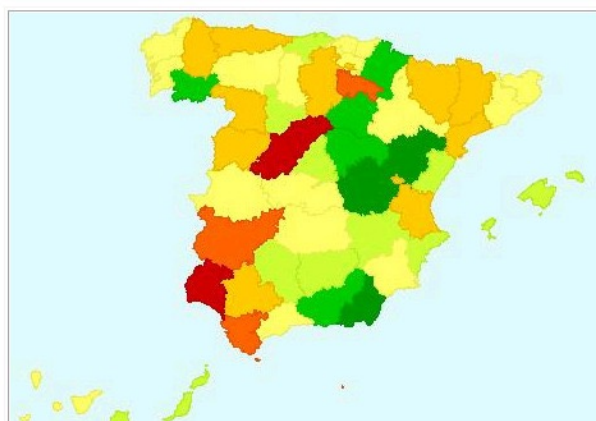


Figura 38: Mortalitat per províncies al 2008.



En aquests gràfics, doncs, podem apreciar l'evolució del càncer de mama al llarg dels anys. Gràcies als avenços i a la tecnologia, la mortalitat del càncer ha disminuït, tant en els càncers malignes en general com en el càncer de mama. Tot i així, com que ha augmentat l'esperança de vida, en conseqüència, també ha augmentat la incidència del càncer en persones grans, en aquest cas, en les dones grans amb càncer de mama.



7. PART PRÀCTICA: LABORATORI

Per tal de verificar o contradir la hipòtesi plantejada en el meu treball vaig tenir la gran oportunitat de poder dur a terme les pràctiques en l'Hospital Universitari Dexeus. Allà vaig poder preparar mostres de càncer de mama abans de visualitzar-les al microscopi per poder-les estudiar.

7.1. PREPARACIÓ DE LES MOSTRES

Consisteix bàsicament en l'estudi de les biòpsies, en l'anàlisi de les porcions de teixit tumoral que s'extirpen. Poden ser trossos petits per començar a estudiar la lesió o bé trossos grans que inclouen tot el tumor i s'extreu quirúrgicament per curar-lo.

El tumor es fixa, es talla, es tenyeix i s'estudia al microscopi. En tot aquest procés es poden establir tota una sèrie de característiques del tumor que seran molt importants a l'hora de tractar-lo i de dir quin pronòstic tindrà. Aquestes variables són:

- **Mida del tumor:** mesurat amb regla, es mesura l'alçada d'aquest, l'amplada i la profunditat. Els tumors més grans tenen pitjor pronòstic que els petits.
- **Tipus histològic:** aquesta variable es comprova al microscopi observant la disposició de les cèl·lules, les seves característiques i els mètodes de tinció.
- **Grau histològic:** també s'observa al microscopi i es classifica segons les característiques arquitecturals, nuclears i el nombre de mitosis que té el tumor.
- **Afectació dels ganglis limfàtics:** es pot observar macroscòpicament, pots comprovar-ho amb el tacte on els ganglis infectats són més durs que els que no ho estan.
- **Marges de resecció:** si el tumor no s'ha extirpat del tot, hi ha risc que torni a aparèixer i per tant, s'ha de fer una extirpació més ampla.



Però abans de tot això, perquè el patòleg sigui capaç d'orientar la mama de manera correcta i per si s'ha de comunicar amb el cirurgià sobre augmentar el marge (per exemple), la mostra té dos cordills lligats, un de curt i un de llarg. El llarg ens indica la part superior de la mama i el curt, la part externa.



Figura 39: tall d'una mostra amb els fils orientadors

Després de la intervenció quirúrgica, la mostra arriba al laboratori de patologia on se n'extreu una petita mostra de la part que haurà de ser diagnosticada. A continuació s'incorpora en un bloc de plàstic. En cada un s'hi escriu una sèrie de números en concret per tal de mantenir protegides les dades del pacient i tenir-lo identificat.



Figura 40: mostra en un bloc de plàstic



Figura 41: tallant mostres de càncer de mama



Figura 42: gangli metastàtic



La mostra, ja en el bloc, es guarda submergida en formol a 10% i, més tard, quan ja es tenen diverses mostres en el formol s'introdueixen en una màquina, anomenada processador de teixits, en la qual es processarà el teixit. Aquesta màquina extreu tota l'aigua de la mostra i els espais que queden buits els reomple amb parafina líquida que, en solidificar-se, donarà duresa i consistència a la mostra per conservar-la i poder-la tallar molt fina. Aquest procés és lent, d'unes dotze hores, així que es fa durant la nit.



Figura 43: processador de teixits

Una vegada passades les dotze hores, es confeccionen els blocs de parafina per endurir del

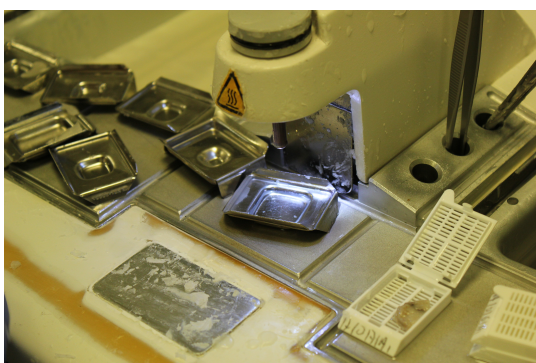


Figura 44: elaboració del bloc de parafina (I)

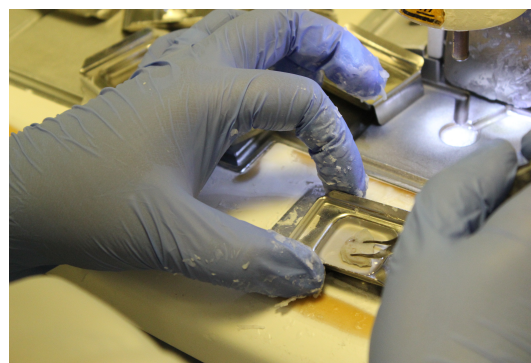


Figura 45: elaboració del bloc de parafina (II)

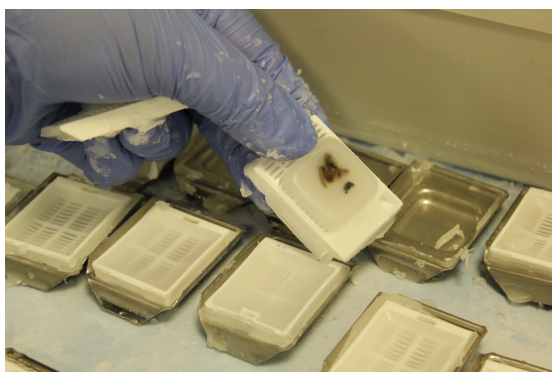


Figura 46: elaboració del bloc de parafina (III)



Figura 47: elaboració del bloc de parafina (IV)

tot el teixit i facilitar el tall.



Cada bloc de parafina, amb la mostra inclosa, es col·locarà al micròtom (màquina que talla la mostra). Primerament es faran diversos talls d'aquesta per aconseguir rebaixar el volum de parafina del principi i tenir la mostra completa (la que es vegi més clara i que contingui la part sospitosa) en un sol tall. El tall resultant serà de 7 micres de fi, per permetre una bona visualització d'aquesta amb el microscopi.



Figura 48: tall de la mostra

Un cop fets els talls es disposen en un gran bol amb una mescla d'aigua i gelatina (Panreac, gelatina 80-100 Blooms). Això permet que augmenti la tensió superficial de l'aigua i permet que els talls surin i es puguin enganxar als portaobjectes, vidre transparent on es col·loquen les mostres per ser observades al microscopi.

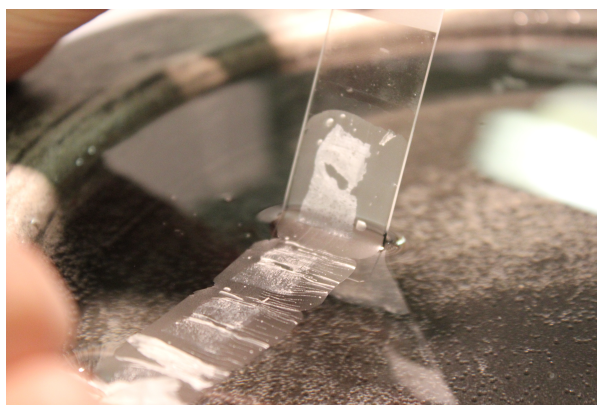


Figura 49: mostra en el portaobjectes

Un cop incorporats els talls en els portaobjectes, s'han de tenyir amb diferents colorants. La màquina encarregada de fer aquesta etapa és la tenyidora automàtica la qual tenyeix amb diferents colorants cadascuna de les parts de les cèl·lules seguint la tècnica d'hematoxilina-eosina (annex). Tot el procés dura aproximadament una hora.



Figura 50: tenyidora automàtica

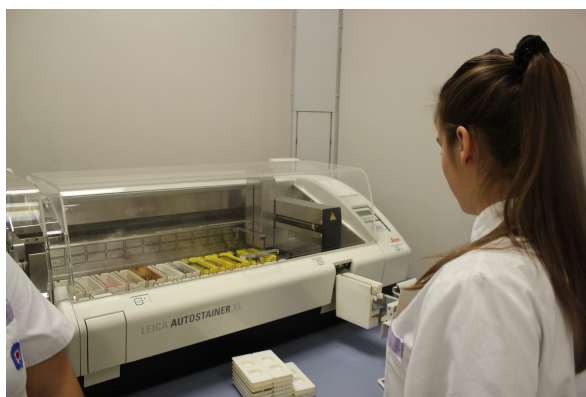


Figura 51: introducció de les mostres a la tenyidora automàtica



En lloc d'hematoxilina-eosina les mostres també es poden tenyir amb tècniques especials com les d'immunohistoquímica. Aquestes utilitzen anticossos per manifestar estructures cel·lulars, antigens o proteïnes molt concretes. Aquest procés es fa amb una màquina de tinció d'immunohistoquímica automàtica formada per dues parts:

- **L'ordinador:** on s'escull amb un programa el cas que es vol estudiar
- **Les safates:** on es posen les mostres per tenyir. Consta de tres safates on, a cada una d'elles, es poden posar deu mostres. Cada mostra es pot tenyir amb una tècnica diferent per determinar estructures diferents.

Els anticossos s'extreuen d'animals de laboratori en els que s'ha injectat la malaltia que es vol estudiar i el seu sistema immunològic ha reaccionat en contra. Hi ha anticossos fabricats per detectar cèl·lules malignes i característiques cel·lulars com són l'expressió de receptors hormonals, gens anòmals, etc.



Figura 52: màquina per la tinció immunohistoquímica

Un cop tenyida la mostra es deshidrata submergint-la en alcohol cada cop més pur, per poder-la conservar molt de temps i es munten amb una mena de goma d'enganxar anomenada DPX posant-li un cobreobjectes a sobre perquè quedi protegida. Aquesta acció ja la fa la mateixa màquina de tinció.

Un cop finalitzat tot aquest procés, el patòleg les observa amb el microscopi on podrà diagnosticar la malaltia i el tipus. En el cas del càncer de mama dirà de quin càncer es tracta.

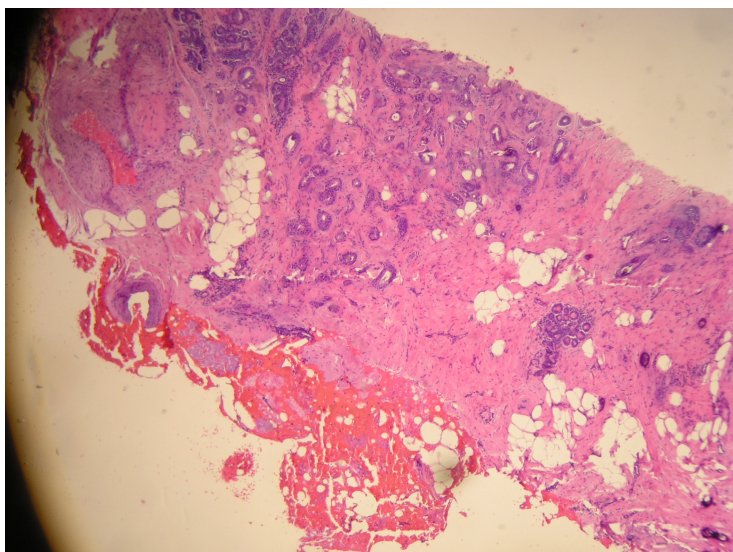


7.2. OBSERVACIÓ DE LES MOSTRES AL MICROSCOPI

Aquest procés consisteix a observar les mostres preparades anteriorment al microscopi. De cada pacient es faran diverses mostres, cadascuna d'elles servirà per estudiar un factor determinat del càncer.

En el meu cas, vaig poder observar dos tipus de càncers de mama, un d'una dona de 28 anys i l'altre d'una de 87. Per a cada càncer vaig estudiar quatre característiques diferents que estan relacionades amb quatre estudis immunohistoquímics: receptors hormonals (estrògens i progesterona), HER-2/neu i l'anticòs Ki67.

Abans, però, d'aprofundir en les diverses proves d'immunohistoquímica veurem una visió general dels càncers en qüestió i hi destacarem algunes característiques importants.



En aquesta imatge podem veure que es tracta d'un carcinoma tubular, ja que forma rodones (que equivalen als ductes). També podem apreciar que, només al voltant dels ductes hi ha cèl·lules canceroses (amb un color lilós).

Figura 53: mostra de càncer de mama d'una dona gran

En canvi, en aquest altre cas, veiem que les cèl·lules no segueixen una estructura determinada, símptoma de mal pronòstic. A més, només observant es pot apreciar la gran agressivitat d'aquest càncer, ja que les cèl·lules canceroses estan per tot el teixit.

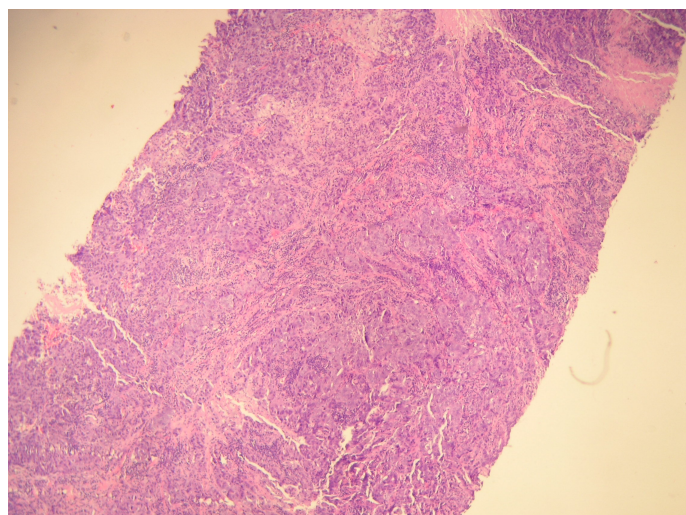


Figura 54: mostra de càncer de mama d'una dona jove



Receptors d'hormones:

És considerat el mètode d'elecció amb millor pronòstic. Poden ser per determinar la presència de receptors d'estrògens o de progesterona i es posen de manifest perquè mostren una tinció de color marró en el nucli.

Els tumors amb una elevada expressió d'aquests receptors d'hormones són els que tenen millor pronòstic, ja que només caldrà no subvencionar les cèl·lules amb aquestes hormones.

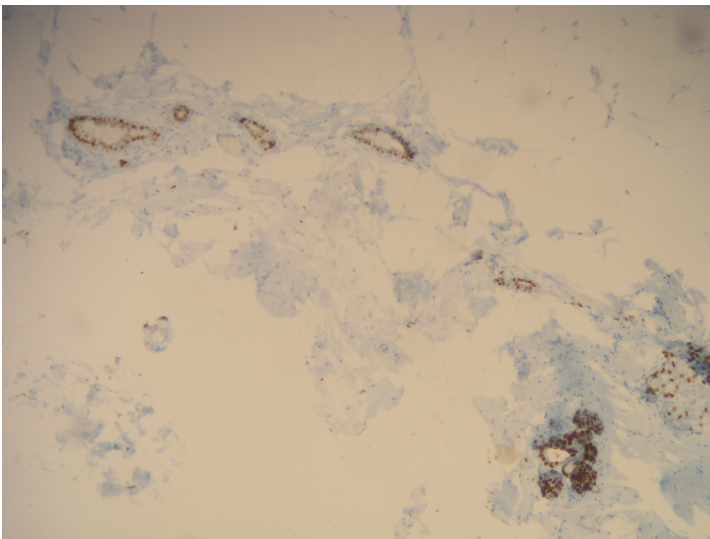


Figura 55: Receptors d'estrògen positiu en la dona gran

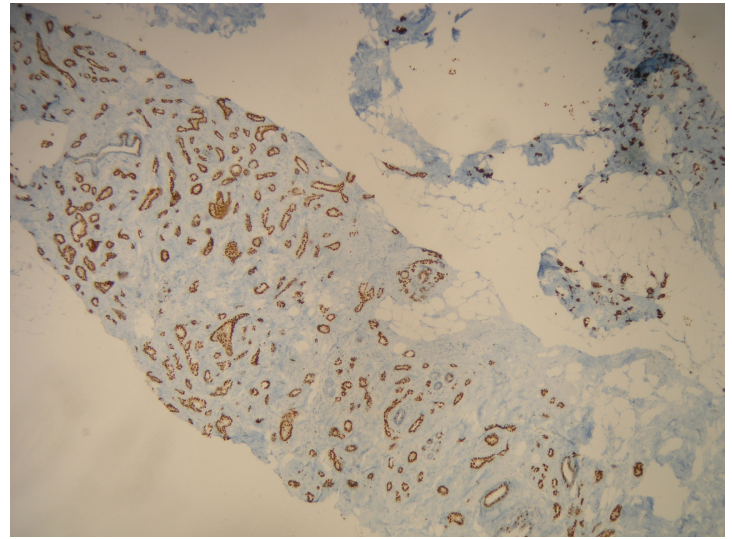


Figura 56: Receptors de progesterona positiu en la dona gran

A partir d'aquestes imatges podem veure com, el càncer de mama de la dona gran necessita els estrògens i la progesterona per desenvolupar-se (prova positiva). Per tant, amb el simple fet de "no alimentar" el càncer amb aquestes hormones, les cèl·lules canceroses moriran. Ens trobem, doncs, davant d'un càncer amb molt bon pronòstic.

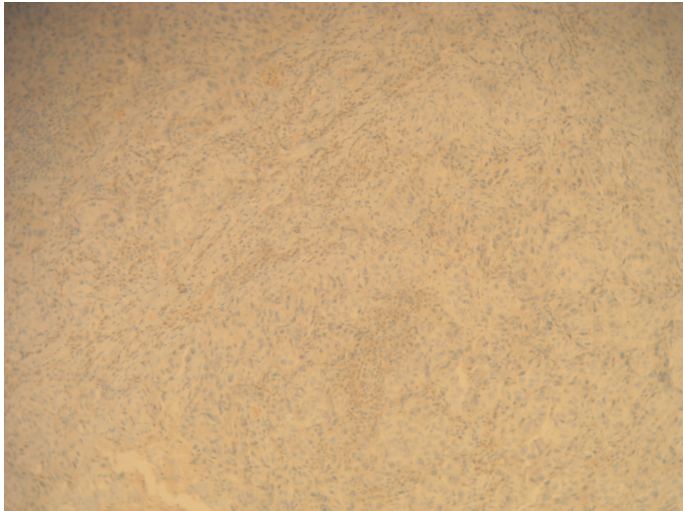


Figura 57: Receptors d'estrogen negatiu en la dona jove

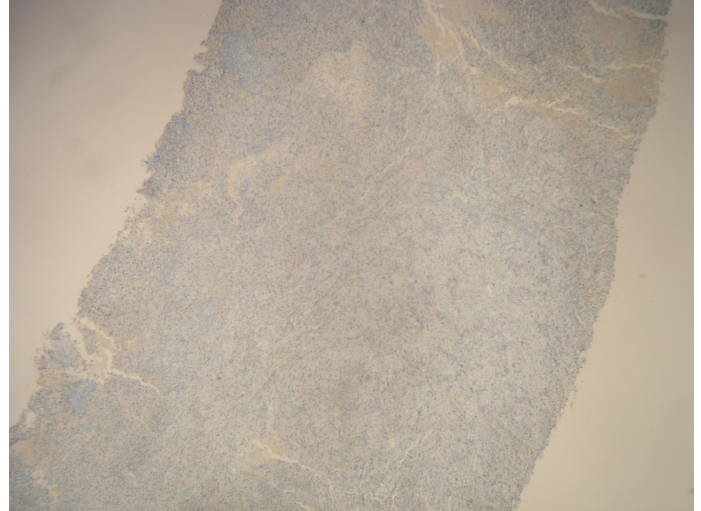


Figura 58: Receptors de progesterona negatiu en la dona jove

En canvi, en les mostres de la dona jove podríem dir que la quantitat de cèl·lules amb receptors d'estrògens i progesterona és negligible (prova negativa). Per tant, ens trobem davant d'un cas amb un mal pronòstic.

HER-2/neu (Human Epidermal Receptor Protein-2):

El cas de sobreexposició de la proteïna HER-2 en la membrana de les cèl·lules tumorals és un dels factors de la proliferació excessiva i descontrolada de les cèl·lules tumorals.

La presència d'aquesta proteïna indica pitjor pronòstic però millor resposta al tractament específic amb un quimioteràpic determinat.

El resultat de la determinació de l'expressió del gen HER-2/neu és la tinció de color marró en la membrana de la cèl·lula. En la mostra de la dona jove podem veure que aquesta expressió és negativa, ja que el color marró no s'aprecia gaire.

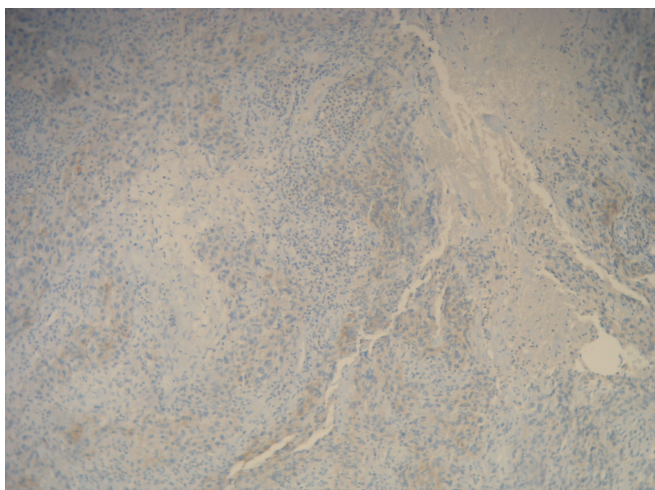


Figura 59: absència d'expressió del gen HER-2 en la dona jove



Anticòs K-67:

El Ki-67 és una proteïna nuclear que es detecta en cèl·lules tumorals en fase de síntesi d'ADN (fase S de la mitosi). Encara no s'ha establert cap tipus de valor que diferenciï els tumors amb baixa o alta activitat de proliferació. En general es considera factor de mal pronòstic quan hi ha en 20% o més de cèl·lules tumorals positives.

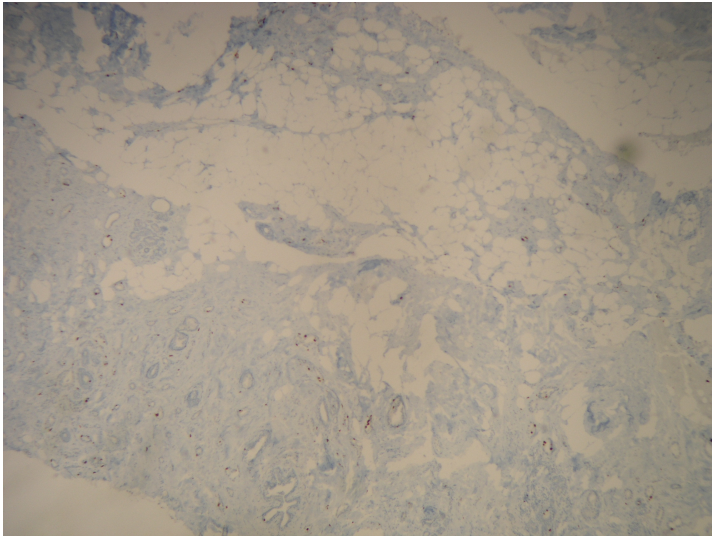


Figura 60: expressió nuclear baixa de Ki-67 en la dona gran

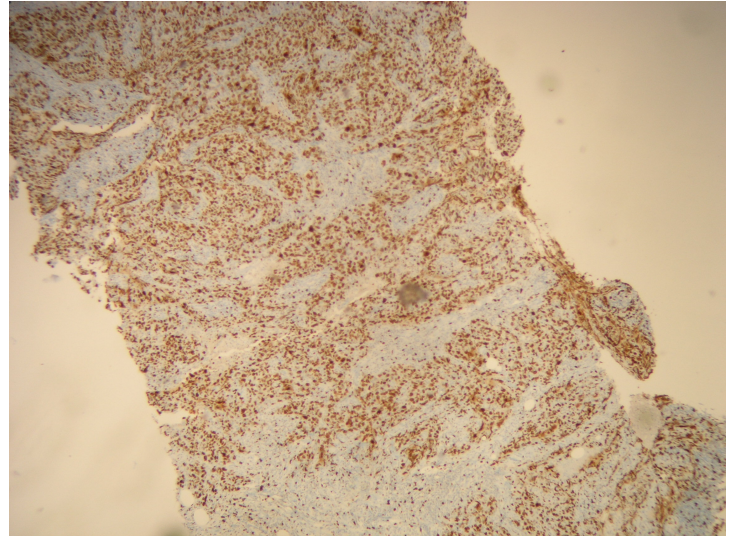


Figura 61: expressió nuclear alta de Ki-67 en la dona jove

En aquest apartat poder tornar a observar l'agressivitat i la rapidesa amb què s'estén el càncer de mama en la dona jove, ja que la gran majoria de les cèl·lules s'estan reproduint constantment.



7.3. ESTUDI INTRAOPERATORI

Aquest procés es duu a terme quan, al laboratori, es rep una mostra directament des de quiròfan. Aquesta situació és sinònima de rapidesa, ja que el cirurgià està esperant uns resultats mentre la pacient està a quiròfan.

En l'estudi intraoperatori els passos a seguir són semblants als d'una preparació d'una mostra però amb matisos, amb la finalitat d'aconseguir més velocitat.

Primerament, el laboratori rep la mostra per un "mini ascensor" que està directament connectat amb el quiròfan. En aquest procediment, en canvi d'extreure l'aigua de la mostra i omplir els buits que ha deixat aquesta amb parafina, s'aprofita l'aigua del mateix teixit per congelar-la i endurir-lo.



Figura 62: mostra amb un gel especial per aconseguir una congelació més ràpida

A continuació, amb la mostra ja congelada, es talla. Aquest procés de congelació i de tallar la mostra es duu a terme dins d'una màquina que està a temperatures molt baixes, per guanyar temps i rapidesa.

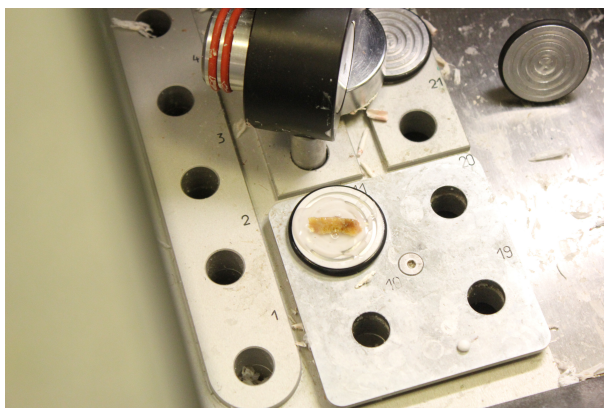


Figura 63: congelació de la mostra

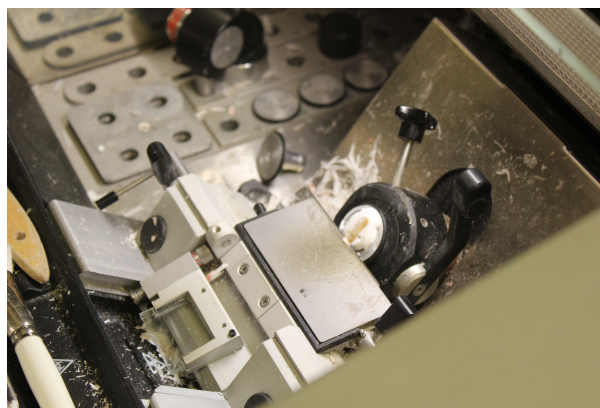


Figura 64: tall de la mostra



Figura 65: màquina on es duu el procés intraoperatori (-33° C) (I)



Figura 66: tinció manual del procés intraoperatori

Seguidament, una vegada fet el tall, es col·loca a un portaobjectes i es fa la tinció. Aquest cop, però, la tinció es farà manualment, ja que la màquina encarregada de fer-ho, va molt més lenta (1h). En aquest procés se submergirà la mostra a diversos colorants, els mateixos de la tenyidora automàtica de l'apartat anterior, tenyint les diverses parts de la cèl·lula.

Una vegada acabada la tinció, se li col·loca el cobreobjectes al portaobjectes i es prepara per a ser observat al microscopi.

Aquest mètode permet un diagnòstic ràpid, de menys qualitat i amb forces limitacions. Només permet saber si el tumor de la pacient té un bon o mal pronòstic, la mida del tumor...



Figura 67: màquina on es duu el procés intraoperatori (-33° C) (II)



Figura 68: col·locació del cobreobjectes al portaobjectes



8. CONCLUSIONS

Per elaborar les conclusions del meu treball he optat per recórrer al mètode inductiu, és a dir, a partir de dos casos particulars he obtingut unes conclusions generals les quals he analitzat.

Observant les diverses mostres de les dues pacients he arribat a la conclusió que la meua hipòtesi no es verifica, per tant, **el càncer de mama en les dones joves i en les dones gran no és igual** i és més, són bastant diferents entre ells. Com hem vist a les imatges, el càncer de pit en les dones joves és molt més agressiu que en les dones grans i el seu creixement és molt més ràpid i descontrolat.

Aquests resultats però, ja han estat esmentats a la recerca teòrica del meu treball, per tant, tot i que el mètode inductiu no és la manera més adequada per extreure una conclusió fiable, puc verificar-la amb la part teòrica de la meua recerca.

Pel que fa a la part pràctica, penso que podria haver estat més significativa si hagués observat i analitzat diverses mostres de càncer de mama de pacients diferents.

Els resultats obtinguts m'han sorprès bastant perquè no pensava que un sol tipus de càncer podia tenir un comportament diferent depenent exclusivament de l'edat del pacient en qüestió.

Aquest treball m'ha donat l'oportunitat d'endinsar-me en un tema tan interessant i tan present a les nostres vides com és el càncer de mama i sensibilitzar-me amb tot el que el seu diagnòstic comporta. M'ha semblat un tema una mica complex d'entendre pel que fa a la teoria més densa, sobretot al principi del treball, però un cop entrada en matèria, ja ha estat més fluït.

Una vegada trobades les respostes de la meua hipòtesi, m'agradaria poder seguir investigant en aquesta branca, concretament el per què el càncer en les dones joves és més agressiu i, a vegades, es desenvolupa més ràpid.



9. ANNEX

A. GLOSARI

En aquest apartat trobareu les paraules marcades amb un número ^x al llarg del treball amb la seva definició.

- 1. Replicació de l'ADN:** mecanisme molecular per mitjà del qual l'ADN produeix una còpia de si mateix.
- 2. Genoma:** tot el material genètic contingut en els cromosomes d'un organisme en particular.
- 3. Oncogèn:** gen que, quan ha mutat o s'expressa en nivells alts, ajuda a convertir una cèl·lula normal en una de tumoral.
- 4. Mitosi:** fase del cicle cel·lular en què es produeix la divisió del nucli cel·lular de les cèl·lules eucariotes mitjançant el qual es reparteixen les dues còpies del material genètic en dues meitats iguals, per formar els nuclis de les cèl·lules filles després de la divisió cel·lular.
- 5. Hormona:** substància orgànica que regula i coordina l'activitat conjunta de les cèl·lules.
- 6. Mutació:** canvis permanents en l'ADN que poden ser causats per agents exògens o endògens, i a vegades es transmeten hereditàriament
- 7. Antigen:** molècula, normalment proteica, que pot induir a la formació d'anticossos.
- 8. Gens al·lels:** les diferents possibilitats que pot tenir un gen.



B. RESUM DEL LLIBRE UN DÍA COMO HOY

He tingut l'oportunitat de llegir un llibre en el qual, en forma de còmic, explica la situació de dos pacients de càncer de mama, la seva reacció i la del seu entorn. Es tracta de dues dones d'edat diferent i cadascuna amb un tipus de vida determinada. Cada pacient reacciona de manera diferent al moment d'acceptar la malaltia que està patint, en aquest cas el càncer de mama. Les seves reaccions depenen directament de la família, la feina, l'edat...

Per la persona malalta, és molt important rebre la major atenció possible per part de les persones més properes. Una operació com aquesta, pot afectar els ànims, i pot ser psicològicament molt dura si es troba sola en tot el procés de la recuperació.

Tot i així, en els nostres temps i en la nostra societat, el càncer de mama té un tractament efectiu, i hi ha moltes possibilitats de sobreviure-hi. Això fa que la gent tingui confiança i no es preocupi tant quan una persona propera se li diagnostica aquesta malaltia. Però per la pacient és tot el contrari, els canvis físics i tota la teràpia que experimenta li pot provocar una gran depressió psicològica. Per això és tan important l'ajuda i el suport de la família i els amics.

El càncer pot suposar molts canvis a la vida dels familiars i amics de les pacients.

Un dels dos casos del llibre tracta d'un tumor de mida petita de menys de 2 cm, per tant, té un pronòstic bo i, com diuen en el llibre, l'operació és més senzilla. També, s'esmenta que no ha metastatitzat. Tots els factors d'aquesta pacient són favorables, el que indiquen que el pronòstic és molt bo. Per altra banda, però, en aquesta pacient li falta el suport del seu marit, el qual no és conscient de la malaltia que té la seva dona.

La quimioteràpia que rep és la vermella (com el Bitter, diu el llibre), una de les més avançades. Els seus efectes secundaris són algunes cremades a la pell, vòmits, caiguda del cabell, etc.



En l'altre pacient li realitzen una biòpsia per diagnosticar el tumor. Es tracta d'un càncer ductal infiltrant en estadi 3, la qual cosa indica que s'ha de realitzar una mastectomia i unes sessions de quimioteràpia per evitar que el càncer s'hagi estès a altres òrgans o teixits. Posteriorment, unes sessions de radioteràpia per eliminar completament el tumor i una reconstrucció de la mama. En aquest cas la pacient compta, totalment, amb el suport del seu marit, el qual l'ajuda a seguir endavant.

Després d'haver realitzat el meu treball i tenir coneixement sobre aquest àmbit, penso que el llibre està molt ben explicat i explica el càncer de mama d'una manera molt fàcil i comprensible. Les reaccions dels personatges envers la malaltia estan molt ben reflectides i, en algunes ocasions, són divertides (utilitza molt la ironia).

Per acabar, m'agradaria recomanar aquest llibre a la gent que es trobi en la situació que algun familiar o amic proper tingui càncer de mama, ja que t'ajuda molt a comprendre la malaltia i com actuar cap a ella. També el recomanaria a tot el públic que tingui curiositat sobre el càncer de pit, ja que com he dit, és un llibre molt fàcil d'entendre i molt amè.





C. DIAGNÒSTIC MACROSCÒPIC DEL CÀNCER DE MAMA

TUMORECTOMIA / BIOPSIA

Lado: Localización:

Peso: g

Medidas: x x cm.

Piel: Ausente. / Presente, de x cm.

Marcaje: Sí (hilos, arpón, aguja) / No.

Tumor: Presente. / Ausente.

Medida: cm.

Distancia al margen más próximo: cm. Especificar margen:

Otras características:

Tejido mamario no tumoral: Mastopatía fibroquística. / Fibroadenomas. /

Quistes. / Sin alteraciones macroscópicas evidentes.

ESTUDIO PEROPERATORIO INFORMADO COMO:

Comprobación radiológica de las microcalcificaciones: No. / Sí (presentes / ausentes).

Identificación de las secciones:

AMPLIACIÓN

Peso: g

Medidas: x x cm.

Tumor: Ausente. / Presente.

Medida: cm.

Distancia al margen: cm.

Identificación de las secciones:

GANGLIO CENTINELA

Número: Tamaño: Metastásicos:

Identificación de las secciones:

LINFADENECTOMIA

Lado: Peso: g Medidas: x cm.

Número de ganglios aislados:

Número de ganglios macroscópicamente metastásicos:

Dimensiones del ganglio metastásico de mayor tamaño: cm.

Identificación de las secciones:

MASTECTOMIA Y LINFADENECTOMIA

Lado:

Peso: g Medidas: x x cm.

Piel: x cm. Alteraciones: No. / Edema. / Ulceración.

Herida quirúrgica: Abierta. / Suturada. Localización: Dimensiones: cm.



Pezón y areola: Sin alteraciones macroscópicas evidentes. / Umbilicación. / Erosiones.

Músculo: Ausente. / Presente.

Tumor: Presente. / Ausente.

Localización:

Medida: cm.

Distancia al margen más próximo: cm. Especificar margen:

Tumor residual: Ausente. / Presente.

Medida: cm.

Otros tumores:

Número:

Localización:

Tamaño:

Características:

Características del tejido mamario no tumoral: Mastopatía fibroquística. / Fibroadenomas. / Quistes. / Sin alteraciones macroscópicas evidentes.



D. DIAGNÒSTIC MICROSCÒPIC DEL CÀNCER DE MAMA

CARCINOMA DUCTAL IN SITU: Ausente.

- Presente y sin evidencia de componente intraductal extenso.
- Presente y con evidencia de componente intraductal extenso.
- Presente tras tratamiento neoadyuvante.
- Patrón arquitectural: Cribiforme. / Sólido. / Micropapilar. / Papilar. / Comedo. / Enfermedad de Paget (carcinoma intraductal afectando la piel del pezón). / Otros.
- Grado nuclear: Bajo grado (1 – 2) / Alto grado (3).
- Necrosis: Ausente. – Presente, focal (necrosis de células aisladas o pequeños focos). – Presente, central (necrosis expansiva, de tipo “comedo”).
- Pezón: No evaluado. – No afectado. – Afectación epidémica por carcinoma ductal in situ (Enfermedad de Paget del pezón).

CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU: Ausente. / Presente.

CARCINOMA INFILTRANTE:

- Tipo histológico: Carcinoma infiltrante de tipo no especial (Ductal , NOS)/ Carcinoma con microinvasión. / Carcinoma lobulillar infiltrante./ Carcinoma infiltrante con hallazgos lobulillares/ Carcinoma infiltrante con hallazgos ductales y lobulillares/ Carcinoma mucinoso infiltrante. / Carcinoma medular. / Carcinoma papilar infiltrante. / Carcinoma micropapilar infiltrante. / carcinoma tubular. / Carcinoma cribiforme infiltrante./ Ausencia de carcinoma infiltrante residual después de cirugía o tratamiento neoadyuvante.
- Grado histológico: Formación de túbulos: 1, 2, 3.
Pleomorfismo nuclear: 1, 2, 3.
Índice mitótico: 1 (0-8/10 CMA), 2 (9-17/10 CMA), 3 (mas de 18/10 CMA)
- Piel: No evaluada. / Sin evidencia de infiltración. / Carcinoma infiltrante invadiendo la dermis y/o epidermis sin ulceración. / Carcinoma infiltrante invadiendo la dermis y epidermis con ulceración. / Invasión angiolinfática dérmica. / Nódulo cutáneo satélite ipsilateral.
- Invasión vascular: Ausente / Linfáticos / Sanguíneos.
- Necrosis tumoral: Ausente / Presente (% del área).
- Músculo: No evaluado. / Sin evidencia de infiltración. / Invasión por carcinoma infiltrante.
- Márgenes: Libres. Distancia del carcinoma infiltrante al margen más próximo: cm. / Distancia del carcinoma intraductal al margen más próximo: cm. / Afectados por carcinoma infiltrante. / Afectados por carcinoma ductal in situ.
- Tamaño tumoral: cm. / nº focos de cm. / microinvasión ($\leq 0,1$ cm).



AMPLIACION:

Tumor: Ausente – Presente

Distancia del tumor al margen: cm.

OTRAS ALTERACIONES:

NÚMERO DE GÁNGLIOS LINFÁTICOS CENTINELAS EXAMINADOS:

(método de evaluación: cortes con hematoxilina eosina y con inmunohistoquímica para detección de citoqueratinas).

NÚMERO TOTAL DE GANGLIOS LINFÁTICOS EXAMINADOS (centinelas y no centinelas):

NÚMERO TOTAL DE GANGLIOS LINFÁTICOS CON METASTÁSIS:

NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS CON MACROMETASTÁSIS (>0,2 cm): . Dimensión del foco metastásico mayor: cm.

NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS CON MICROMETASTÁSIS (>0,2 mm hasta 0,2 cm y/o >200 células):

NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS CON CÉLULAS TUMORALES AISLADAS ($\leq 0,2$ mm e ≤ 200 células):

EXTENSION EXTRANODAL: Ausente. / Presente.

NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS CON CAMBIOS REGRESIVOS:

OTRAS ALTERACIONES:



E. PROGRAMES I PRODUCTES UTILITZATS EN EL PROCESSADOR DE TEIXITS

PROGRAMAS DEL PROCESADOR DE TEJIDOS

EQUIPO: Leica ASP300S

PASO	ESTACION	CONTENIDO	PROGRAMA 01 (Min)	PROGRAMA 02 (Min)
01	1	Formol 10%	10	0
02	2	Formol 10%	45	0
03	3	Agua	4	0
04	4	Agua	4	0
05	5	Agua	4	0
06	6	Ottix-Shaper	30	10
07	7	Ottix-Shaper	30	10
08	8	Ottix-Plus	120	30
09	9	Ottix-Plus	60	30
10	10	Ottix-Plus	120	30
11	PAR I	Parafina	60	15
12	PAR II	Parafina	60	15
13	PAR III	Parafina	60	30
TIEMPO			10:07 H.	2:50 H.



F. PRODUCTES UTILITZATS EN LA TINCIÓ HEMATOXILINA EOSINA

TINCIÓN HEMATOXILINA – EOSINA

EQUIPO: Leica Autostainer XL.

PROGRAMA: 1

PASO	ESTACIÓN	TIEMPO	EXACTO	REACTIVO
1	1	6 min.	NO	Xilol
2	2	3 min.	NO	Xilol
3	3	6 min.	NO	Citoscan
4	4	3 min.	NO	Citoscan + H ₂ O
5	WH1	2 min.	NO	H ₂ O
6	7	15 min.	SI	Hematoxilina
7	WH3	2 min.	NO	H ₂ O
8	8	2 seg.	SI	Alcohol Clohídrico
9	WH4	2 min.	NO	H ₂ O
10	9	30 seg.	SI	H ₂ O Amoniacal
11	WH5	2 min.	NO	H ₂ O
12	10	15 seg.	SI	Eosina
13	11	6 min.	NO	Citoscan
14	12	3 min.	NO	Citoscan
15	13	6 min.	NO	Xilol
16	14	3 min.	NO	Xilol
17	EXIT			Xilol



10. VISITES REALITZADES

16 de maig del 2017: Hospital de Granollers, a consultes externes, amb el Dr. Miguel Hernández Bronchud.

23 de maig del 2017: Hospital Universitari Dexeus, al laboratori d'Anatomia Patològica, amb el Dr. Francesc Tresserra.

11 d'octubre del 2017: Hospital Universitari Dexeus, al laboratori d'Anatomia Patològica, amb el Dr. Francesc Tresserra.

13 d'octubre del 2017: Hospital Universitari Dexeus, al laboratori d'Anatomia Patològica, amb el Dr. Francesc Tresserra.

30 de novembre de 2017: Hospital de Granollers, a consultes externes, amb el Dr. Miguel Hernández Bronchud.

5 de desembre de 2017: Hospital Universitari Dexeus, al laboratori d'Anatomia Patològica, amb el Dr. Francesc Tresserra.



11. AGRAÏMENTS

Aquest apartat està única i exclusivament dedicat a totes aquelles persones que han fet possible aquest treball.

En primer lloc, vull agrair a l'Hospital Universitari Dexeus del Grup QuironSalud de Barcelona per haver-me donat l'oportunitat de poder realitzar la part experimental del meu treball en les seves instal·lacions i proporcionar-me tot el material necessari.

Especialment m'agradaria donar les gràcies al Dr. Francesc Tresserra per haver fet possible la meva estada al laboratori de l'Hospital Dexeus, per haver estat un tutor extern a l'institut, per haver-me ajudat i haver estat a la meva disposició en tot moment i, sobretot, per haver-me fet gaudir del treball.

També m'agradaria donar les gràcies al Dr. Miguel Hernández Bronchud per haver-me presentat al Dr. Tresserra, per haver actuat com a expert en el tema i per haver fet el pròleg del treball.

Per altra banda, vull donar les gràcies al meu tutor de l'institut, Lluís Rodríguez, per haver-me guiat i donat la seva opinió en tot moment durant la realització del treball.

Per últim, voldria agrair a la meva família i amics per tot el suport que m'han donat durant aquest llarg procés.



12. BIBLIOGRAFIA/WEBGRAFIA

MASIÀ, Dr. Jaume. *Después del cáncer de mama*. Barcelona: Integral, 2009. ISBN 978-84-9867-538-2.

BAYO CALERO, Juan Lucas; GARCÍA MATA, Jesús; LLUCH HERNÁNDEZ, Anna; VALENTÍN MAGANTO, Vicente. *Cáncer de mama: cuestiones más frecuentes*. Madrid: Entheos, 2007. ISBN 84-690-3084-1.

Bouchardy C, Fioretta G, erkooijen HM, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer*. 2007; 96(11): 1743-6.

Martinez-Ramos D, Escrig J, Torrella A, et al. Risk of recurrence for non-metastatic breast cancer in women under 40 years. A population-registry cancer study in a European country. *Breast J*. 2012; 18(2): 118-23.

Martinez-Ramos D, Ribeiro González M, del al Gil JM, et al. Seguimiento del cáncer de mama en la mujer jovent. Revisión de la literatura y propuesta de un protocolo. *Rev Senol Patol Mamar* 2012; 25(2): 60-7.

An YY, Kim SH, Kang BJ. Characteristic features and usefulness of MRI in breast cancer in patients under 40 years old: correlations with conventional imaging and prognostic factors. *Breast Cancer*. 2012; 21(3): 302-15.

Ellsworth WA, Bass BL, Skoracki RJ, et al. Breast reconstruction in women under 30: a 10-year experience. *Breast J*. 2011; 17(1): 18-23.

Wang J, Chang KJ, Kuo WH, et al. Efficacy of mammographic evaluation of breast cancer in women less than 40 year of age: experience form a single Medical center in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2007; 106(9): 736-47.

Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, et al. Breast cancer in Young women: clinicopathological features and biological specificity. *Breast* 2003; 12(4): 247-50.

<https://ca.wikipedia.org/wiki/Càncer>

http://cancer.gencat.cat/ca/ciutadans/el_cancer/que_es_el_cancer

<https://www.cancer.org/es/cancer/aspectos-basicos-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer.html>



http://criscancer.org/es/sobre-el-cancer/informacion-sobre-el-cancer/info-general/?gclid=Cj0KEQjwnubLBRC_86PevrO12ooBEiQABKw02WocGfrrDPJai aWxINol5T1gx_V_I1VAGDpOIKYzmTAaAmap8P8HAQ

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

https://ca.wikipedia.org/wiki/C%C3%A0ncer_de_mama

<https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/CancerMama/Paginas/quees.aspx>

http://cancer.gencat.cat/ca/ciudadans/el_cancer/cancer_de_mama/

<http://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/introducci%C3%B3n>

<http://www.mdanderson.es/cancer/cancer-de-mama>

<http://www.seom.org>

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>

<https://ca.wikipedia.org/wiki/Metàstasi>

http://www.geicam.org/cancer-de-mama/tengo-cancer-de-mama/que-es-el-cancer-de-mama?gclid=Cj0KEQjw0ejNBRCY4bDb7unioqkBEiQAIQGEMylikbRAbHwGKEwWRLDNQkcSaLj_jS9i0hl502Z4mnEaAuHA8P8HAQ

<https://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=galactogram>

<http://www.webconsultas.com/pruebas-medicas/tomografia-axial-computarizada-tac-8015>

<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno.html>

<http://www.genagen.es/area-pacientes/informacion-genetica-y-enfermedades-hereditarias/analisis-genetico/>

<https://www.aecc.es/SobreElCancer/Tratamientos/Quimioterapia/Paginas/Efectossecundariosmasfrecuentes.aspx>

