

VII. MORFOPATOLOGIA GLANDEI MAMARE

INFLAMAȚIILE GLANDEI MAMARE

Inflamațiile glandei mamare (mastitele), pot fi acute sau cronice.

Mastita acută, de regulă de etiologie bacteriană, poate fi întâlnită la orice vârstă, dar de cele mai multe ori este în strânsă relație cauzală cu lactația. Este mai frecventă la primipare, în primele săptămâni după naștere (mastita de lactație), agentul etiologic incriminat fiind în majoritatea cazurilor stafilococul auriu sau streptococul piogen. Stagnarea laptelui predispune la infecție care se propagă dinspre mamelon (pe cale canaliculă), fiind favorizată de excoriații/fisuri/ulcerații/deformări congenitale ale mamelonului. *Macroscopic*, în glanda mamară apar zone tumefiate, indurate, congestionate și foarte dureroase, la compresie se poate exprima exsudat purulent prin mamelon. *Microscopic*, acinii glandulari și țesutul conjunctiv stromal sunt sediul unei inflamații sero-fibrinoase care evoluează spre constituirea de abcese, adeseori multiple, sau spre o inflamație supurativă difuză de tipul flegmonului. Abcesele se pot forma și în țesutul adipos perimamar (paramastite).

Mastita cronică (ectazia ductală sau mastita cronică cu plasmocite) se întâlnește mai frecvent în decada a 5-a și a 6-a de viață, de obicei la multipare, foarte probabil în legătură cu obstrucția ductelor mamare prin material de secreție condensat, deshidratat. *Macroscopic*, în glanda mamară se identifică zone slab conturate de indurație, la compresie se elimină, pe suprafața de secțiune, dopuri de material brânzos. *Microscopic*, ductele galactofore mari și mijlocii sunt dilatate, pline cu resturi necrotice granulare, eozinofile în care pot fi identificate macrofage încărcate cu lipide. Epiteliul ductal persistă doar pe alocuri, în cea mai mare parte fiind atrofiat sau necrozat și detașat. Periductal este prezent un infiltrat inflamator bogat, alcătuit din neutrofile, limfocite, histiocite, celule gigante multinucleate. În unele cazuri, infiltratul celular este predominant plasmocitar. Ocazional pot fi observate granuloame inflamatorii în jurul unor cristale de colesterol. Fibroza, uneori marcată, poate produce aspectul în „coajă de portocală” al pielii, similar celui din cancerul mamar. Interesul clinic al leziunii este legat de posibilitatea confuziei macroscopice și mamografice cu cancerul mamar.

MODIFICAREA/BOALA FIBRO-CHISTICĂ

Termenul de modificare/boală fibro-chistică a glandei mamare se referă la un ansamblu de aspecte morfologice care pot fi sistematizate în următoarele tipuri de leziuni:

- formarea de chisturi și fibroză (modificarea fibro-chistică simplă, neproliferativă);
- hiperplazia epitelială ductală și lobulară (modificarea fibro-chistică proliferativă);
- adenoza sclerozantă.

Dintre acestea, hiperplazia epitelială ductală, în forma sa atipică, crește riscul dezvoltării cancerului mamar. Modificarea fibro-chistică este mai frecventă între 20 și 40 de ani, incidența sa scăzând progresiv după menopauză. Tulburările hormonale, în esență excesul de estrogeni, par a fi implicate în producerea leziunilor.

Modificarea fibro-chistică simplă, neproliferativă are ca trăsături caracteristice sporirea stromei fibroase și dilatarea, în grade variate, a ductelor terminale, cu formare de chisturi de dimensiuni diferite. Este forma cea mai frecventă de modificare fibro-chistică, localizată unilateral, mai rar bilateral. *Macroscopic* se caracterizează prin prezența, în glanda mamară, a unui/unor noduli slab conturați, de consistență elastică, mobili față de țesuturile vecine și care pe secțiuni au aspectul unor zone fibroase albicioase, presărate cu numeroase chisturi de dimensiuni variate, pline cu lichid galben-verzui sau brun-roșiatic. *Microscopic*, epitelul care tapetează chisturile este cubic, cilindric sau aplatizat. Adesea sunt prezente și chisturi mărginite de celule mari, poligonale, cu citoplasmă eozinofilă granulară abundentă și nuclei mici, rotunzi, hiperchromi, amintind epitelul apocrin al glandelor sudoripare - așa-numita *metaplazie apocrină*. Aceste celule pot forma ocazional proiecții papilare endochistice.

Modificarea fibro-chistică proliferativă, însoțită întotdeauna de **hiperplazie epitelială**, este o variantă a modificării fibro-chistice în care se remarcă, *microscopic*, proliferarea epitelului care mărginește ductele terminale și acinii. Această proliferare poate deveni cu timpul exuberantă, formând uneori structuri papilare spre lumenul ductelor destinate. În unele cazuri, celulele epiteliale proliferate intraductal prezintă grade variate de atipie celulară și arhitecturală (hiperplazie atipică), crescând astfel riscul apariției unui cancer.

Adenoza sclerozantă este o altă variantă a modificării fibro-chistice, care se caracterizează histologic prin proliferarea ductelor mici/acinilor, însoțită de fibroză intralobulară. *Macroscopic*, ariile de adenoza sclerozantă pot fi mascate de prezența modificărilor chistice, dar de obicei au o consistență fermă. *Microscopic*, proliferarea ductelor terminale și a acinilor poate realiza zone cu aspect de glande mici, cuiburi și cordoane de celule incluse într-o stromă fibroasă. Aranjamentul lobular este păstrat. În *adenoza*, structurile glandulare, bine definite, și mărginite de două straturi de celule, sunt tasate reciproc și dispuse „spate în spate”. Stroma dezvoltată excesiv

distorsionează și comprimă glandele în *adenoză sclerozantă*. Diagnosticul diferențial cu carcinomul mamar poate fi uneori dificil.

TUMORILE GLANDEI MAMARE

TUMORILE BENIGNE

Fibroadenomul

Este cea mai frecventă tumoră benignă a glandei mamare, întâlnită cu precădere la femei tinere, între 20 și 40 de ani. Rezultă din proliferarea neoplazică concomitentă a structurilor glandulare și a țesutului fibros al glandei mamare.

Macroscopic, tumora se dezvoltă mai frecvent în cadranul supero-extern al glandei mamare, ca o formațiune nodulară bine circumscrisă, încapsulată, rotundă sau lobulată, fermă/elastică, mobilă față de planurile vecine, cu dimensiuni cuprinse, în general, între 2 și 4 cm, rareori putând atinge dimensiuni considerabile - fibroadenomul gigant (10 - 15 cm diametru). Pe suprafața de secțiune are culoare gri-albicioasă. Fibroadenoamele cresc mai rapid în timpul sarcinii și își încetează creșterea sau chiar regresează după menopauză. Deși sunt hormono-dependente, relația cauzală dintre hormoni și dezvoltarea acestor tumori nu este încă precizată.

Microscopic se descriu fibroadenoame *pericanaliculare* și *intracaniculare*. În primul caz, țesutul fibroconjunctiv se dispune în manșoane în jurul ductelor galactofore proliferate. În fibroadenomul intracanicular, proliferarea conjunctivă, mai marcată și inegală, împinge și deformează ducturile galactofore imprimându-le un aspect "în coarne de cerb". Ductele sunt tapetate de un strat epitelial dublu (ca în lobulii mamari normali) sau cu grade variate de hiperplazie.

Tumora phyllodes

Reprezintă o tumoră fibroepitelială cu origine în stroma intralobulară, care afectează cel mai frecvent femeile în decada a 5-a de viață. Numită și fibroadenom gigant, se prezintă de obicei ca o tumoră de dimensiuni mari (5–15 cm diametru), deși există și cazuri de tumori phyllodes mici. În funcție de celularitatea componentei stromale, activitatea mitotică și raportul cu țesuturile din jur, sunt descrise forme benigne, borderline și maligne.

Macroscopic, forma benignă este net circumscrisă, cu suprafața de secțiune gri-albicioasă, lucioasă, în timp ce forma malignă este slab circumscrisă, cu invazia țesuturilor din jur, focare de necroză și hemoragie.

Microscopic se remarcă aspectul mixt, stromal și epitelial al

proliferării. Tumora phyllodes benignă are limite bine definite și o stromă hipercelulară, alcătuită din fibroblaste și miofibroblaste fără atipii, iar componenta epitelială este reprezentată de structuri glandulare benigne. Forma borderline are margini infiltrative, celularitate moderată (intermediară între formele benigne și maligne) și mitoze ușor decelabile. În varianta malignă a tumorii (întâlnită în 10% din cazuri) se remarcă aspecte atipice la nivelul componentei stromale: celularitate bogată, diferențieri de tipul condro-, osteosarcomului etc și mitoze frecvente. Formele borderline prezintă tendință la recurență locală post-excizie chirurgicală, în timp ce formele maligne pot metastaza pe cale hematogenă.

Papilomul intraductal

Papilomul intraductal este o tumoră de regulă solitară, cu diametrul de câțiva mm, dezvoltată în ductele galactofore principale subareolare (papilom central/solitar), care determină adeseori scurgeri mamelonare seroase sau sero-sanguinolente. *Microscopic*, tumora este constituită din axe conjunctivo-vasculare tapetate de un strat dublu de celule epiteliale: celule cubice sau cilindrice spre lumen și celule mioepiteliale rotunjite spre stromă. Papilomul intraductal solitar are un risc mai redus de transformare malignă comparativ cu *papilomatoza intraductală* care se caracterizează prin prezența papiloamelor periferice multiple, dezvoltate din unitățile ductolobulare terminale (TDLU- Terminal Duct Lobular Unit) sau din ductele terminale.

TUMORILE MALIGNE

Cancerul mamar este cea mai frecventă tumoră malignă întâlnită la sexului feminin. Mortalitatea specifică are tendința de a crește, în ciuda progreselor remarcabile realizate în domeniul diagnosticului precoce și al terapiei adjuvante/neoadjuvante.

Studiile epidemiologice și clinice sugerează implicarea unor **factori multipli în creșterea riscului** de apariție a cancerului mamar:

- factorii genetici par să dețină un rol important, subliniat de frecvența semnificativ crescută a cancerului mamar printre rudele de gradul I și II ale pacientelor cu cancer mamar (mamă, soră, fiică); în 25% din cazurile de cancer mamar cu caracter familial au fost identificate mutații ale genelor BRCA1 și/sau BRCA2; femeile cu aceste mutații prezintă risc crescut de a dezvolta cancer mamar, care apare la vârste mai tinere și cancer ovarian;
- înaintarea în vârstă crește riscul de apariție a cancerului mamar; se estimează că una din 8 femei care trăiesc până la vârsta de 90 de ani

va dezvolta cancer mamar; cancerul mamar este rar înaintea vârstei de 25 de ani, iar vârsta medie de apariție este de 64 de ani;

- dezechilibrele hormonale, în esență excesul estrogenilor endogeni, ar putea explica riscul crescut pentru cancer mamar la femeile cu menarhă precoce, menopauză tardivă, la nulipare sau la cele la care prima sarcină a survenit la o vârstă mai înaintată; utilizarea estrogenilor exogeni post-menopauză, pentru prevenția osteoporozei, reprezintă un factor de risc pentru apariția cancerului mamar;
- factorii de mediu, în special cei alimentari (grăsimile, cafeina, consumul moderat de alcool) sunt responsabili de variația geografică a frecvenței cancerului mamar;
- obezitatea sporește riscul prin sinteza crescută de estrogeni în țesutul adipos;
- radiațiile: s-a remarcat frecvența mai crescută a cancerului mamar la femeile care au supraviețuit exploziilor atomice și la cele cu examinări radiologice repetate;
- modificarea fibro-chistică proliferativă cu hiperplazie epitelială atipică reprezintă un factor de risc pentru cancerul mamar.

Rezultatele cercetărilor actuale confirmă ideea, mai veche, conform căreia cancerul mamar reprezintă un grup heterogen de boli, cu prognostic și opțiuni terapeutice diferite. Acest aspect a fost confirmat de studiul expresiei genelor care a condus la conturarea unor subtipuri moleculare de cancer mamar care explică de ce paciente care au tumori cu același tip histologic, grad de diferențiere și stadiu, pot avea evoluție diferită.

Majoritatea cancerelor mamare umane se dezvoltă din TDLU în care structurile epiteliale sunt tapetate de două straturi de celule epiteliale: stratul intern (luminal) și stratul extern (bazal) al celulelor mioepiteliale. Conform clasificării OMS, cancerul mamar prezintă o varietate de tipuri histopatologice (mai mult de 20), unele dintre acestea cu trăsături clinice și prognostice particulare: ductal, lobular, tubular, cribriform etc.

Deși clasificarea moleculară a tumorilor mamare se bazează pe studiul profilului molecular al acestora, ea se poate realiza utilizând trei markeri uzuali: receptori de estrogen (ER), receptori de progesteron (PR), expresia proteinei HER-2/neu (HER2); unele clasificări mai recente utilizează și un al patrulea marker, markerul de proliferare Ki-67, astfel că se pot defini următoarele subtipuri moleculare majore de cancer mamar, cu implicații terapeutice majore:

- luminal tip A: ER+/PR+/HER2-/Ki-67<14% - 55% din cazuri
- luminal tip B: ER+/PR±/HER2±/Ki-67≥14% - 15%
- HER2: ER-/PR-/HER2+ - 15-20%
- triplu negativ: ER-/PR-/HER2 - 10%

Majoritatea tumorilor maligne ale glandei mamare sunt adenocarcinoame derivate din celulele TDLU. Ele se clasifică în:

- Carcinoame non-invazive (neinfiltrative, *in situ*):
 - Carcinomul intraductal
 - Carcinomul lobular *in situ*
- Carcinoame invazive (infiltrative):
 - Carcinomul invaziv NST (*of No Special Type*) /ductal invaziv
 - Carcinomul lobular invaziv
 - Carcinomul mucinos
 - Carcinomul tubular
 - Carcinomul apocrin
 - Carcinomul adenoid-chistic
 - Alte subtipuri.

Carcinoame neinvazive (neinfiltrative, *in situ*):

- a. **Carcinomul intraductal/ductal in situ (DCIS – *Ductal Carcinoma In Situ*)** se dezvoltă multicentric în ductele lobulare terminale care sunt progresiv destinse prin mase de celule tumorale. Câtă vreme proliferarea neoplazică se menține în lumenul ductelor respective, fără să invadeze și să depășească membrana bazală a acestora, vorbim de carcinom intraductal. Este încadrat în sistemul de stadializare pTNM ca Tis.

Tradițional, carcinomul intraductal a fost clasificat pe baza modificărilor arhitecturale, în următoarele subtipuri: solid, cribriform, papilar, micropapilar. Unii autori recunosc ca variantă arhitecturală și subtipul de DCIS „comedo” când este prezentă necroza centrală de tip „comedo”. În cadrul sistemului de gradare al OMS/WHO, se evaluează următorii parametri: atipia nucleară, prezența necrozei intraluminale, activitatea mitotică, aspectele arhitecturale. Pe baza acestor parametri, carcinomul intraductal poate avea trei grade de diferențiere: grad jos, intermediar și înalt de malignitate.

- *în subtipul comedo*, la comprimarea ariei tumorale din piesa de rezecție, din ductele dilatate se exprimă, pe suprafața de secțiune, dopuri de material necrotic și celule neoplazice, de o manieră asemănătoare dopurilor de sebum din comedoane; *microscopic*, ductele sunt pline cu celulele tumorale, arii de necroză de aspect granular, eozinofil; necroza se poate calcifica distrofic, ceea ce permite depistarea mamografică a leziunii;
- *în subtipul solid*, celulele tumorale proliferate formează mase solide în interiorul ductelor;
- *subtipul cribriform* este caracterizat printr-o proliferare de celule mici, uniforme, care delimitează lumene secundare rotunde;

- în *subtipul micropapilar*, celulele tumorale se dispun sub forma unor proeminențe epiteliale înspre lumen, fără axe fibro-vasculare;
- în *subtipul papilar*, proeminențele epiteliale endoluminale sunt mai înalte, cu axe fibro-vasculare.

În DCIS tratat exclusiv prin excizie chirurgicală se menține, în 30% din cazuri, riscul dezvoltării unui carcinom invaziv, în aceeași regiune a sânului respectiv, într-un interval de 15 - 20 de ani.

- b. **Carcinomul lobular in situ (Lobular Carcinoma in Situ – LCIS)** este o proliferare neoplazică non-invazivă care ia naștere din TDLU și este constituită din celule discoezive monotone care destind și umplu acinii/ductele. Unii autori utilizează denumirea mai cuprinzătoare de **neoplazie lobulară** care include atât leziunile de LCIS cât și pe cele de **hiperplazie lobulară atipică (Atypical Lobular Hyperplasia - ALH)**, discriminarea celor două bazându-se pe criterii imprecis definite. LCIS este diagnosticat când mai mult de jumătate din acinii unei TDLU sunt destinși de proliferarea tumorală, în timp ce ALH este diagnosticată când proliferarea tumorală interesează mai puțin de jumătate din lobul. *Microscopic*, celulele tumorale sunt discoezive, monomorfe, mici, cu nuclei rotunzi, discret pleomorfi. Există descrise 3 subtipuri de LCIS: clasic, pleomorf și florid. În ultima ediție a sistemului de stadializare TNM/AJCC (American Joint Committee on Cancer) LCIS carcinomul lobular in situ nu este încadrat ca Tis.

Carcinoame invazive (infiltrative):

Carcinomul invaziv NST reprezintă cea mai frecventă formă de cancer mamar invaziv.

Macroscopic, tumora se prezintă ca un nodul dur, de obicei cu diametrul de 2 - 5 cm, imprecis delimitat, cu contur neregulat, uneori aderent la tegument și/sau la țesuturile profunde. Pe suprafața de secțiune, țesutul tumoral apare indurat, gri-translucid, uneori presărat cu granulații gălbui-opace (ca miezul de pară coaptă). Marginile tumorii apar ancorate în țesutul din jur prin trabecule subțiri, radiare de țesut fibros. Retractiva treptată a acestor expansiuni fibroase duce la deformarea pielii (piele „în coajă de portocală”) și la retractiva mamelonului.

Microscopic, tumora este constituită din cuiburi și cordoane de celule epiteliale maligne incluse într-o stromă densă de țesut fibros care poate prezenta zone de hialinizare. Proliferarea fibroasă masivă din unele tumori imprimă o duritate particulară neoplasmului (carcinom schirogen sau schiros). Celulele tumorale prezintă atipie și activitate mitotică variabile. În tumorile bine diferențiate, celulele tumorale formează glande, în timp ce în cele mai puțin diferențiate ele se dispun mai ales în insule, cuiburi, trabecule.

Uneori este evidentă invazia spațiilor perineurale, a vaselor sanguine și limfatice. Tumorile sunt gradate, în funcție de formarea de glande, de atipia nucleară și de numărul mitozelor atipice, în tumori bine (G1), mediu/moderat (G2) și slab diferențiate (G3).

Boala Paget a mamelonului reprezintă, în majoritatea cazurilor, extinderea unui carcinom ductal, in situ sau invaziv, la epidermul mamelonar și al areolei mamare. Leziunea determină modificări eczematoforme ale mamelonului/areolei. *Microscopic* sunt decelate, în grosimea epidermului, celule mari, cu citoplasma clară și nucleu inegal, hiperchromi, situați central, uneori mulați pe membrana celulară (celule "în manta") - celule Paget. Prognosticul bolii Paget depinde de cel al cancerului ductal asociat.

Carcinomul lobular invaziv este, ca frecvență, a doua formă de cancer mamar invaziv. Poate exista ca formă unică sau asociat carcinomului ductal. Uneori tumora este bilaterală sau sunt prezente tumori multiple în același sân. Agresivitatea biologică a acestui tip de carcinom mamar este similară cu cea a carcinomului ductal invaziv. *Macroscopic* este o tumoră slab circumscrisă, cu contur neregulat sau îmbracă aspecte similare carcinomului ductal invaziv. *Microscopic* este constituit din celule maligne mici, destul de uniforme, dispuse mai ales "în șir indian" printre fibrele conjunctive stromale și mai puțin sub formă de cuiburi sau trabecule.

Carcinomul cu trăsături medulare este o tumoră rară (<1% din totalul carcinoamelor mamare), de obicei de dimensiuni mari (5-10 cm diametru), moale, bine circumscrisă, cenușiu-palidă pe suprafața de secțiune, adesea cu focare de necroză și hemoragie. *Microscopic*, tumora este constituită din plaje largi de celule epiteliale cu creștere sincițială, deosebit de pleomorfe, cu mitoze numeroase și o stromă conjunctivă foarte săracă, bogat infiltrată cu limfocite. În ciuda aspectului histologic care sugerează o agresivitate crescută, această formă de carcinom are un prognostic mult mai bun decât formele de carcinom invaziv descrise anterior. Sunt semnalate supraviețuiri de peste 10 ani în 70-90% din cazuri, chiar în prezența metastazelor în limfonodulii axilari. Aceste carcinoame fac parte din grupul tumorilor triplu-negative.

Carcinomul mucinos (coloid) se întâlnește de obicei la femei mai în vârstă și crește lent, ca o masă tumorală mare, moale, gri-palidă, gelatinoasă. Poate fi întâlnit în formă "pură" sau asociat cu alte tipuri de cancer mamar. În forma "pură" (componentă mucinoasă în proporție de cel puțin 90%) este alcătuit din grupuri mici de celule epiteliale care ocazional formează glande

și care plutesc în lacuri de mucină extracelulară. Această formă are un prognostic considerabil mai bun față de carcinomul invaziv ductal sau lobular. Carcinoamele mucinoase care asociază focare tumorale cu trăsături non-mucinoase sunt clasificate ca tumori mucinoase „mixte”.

Carcinomul tubular, recunoscut ca un carcinom bine diferențiat, este o un subtip rar de cancer mamar invaziv. Este alcătuit din structuri tubulare mici, cu aranjament dezordonat, infiltrativ, tapetate de un singur strat de celule tumorale (lipsește celulele mioepiteliale), cu atipie citologică minoră. Prognosticul carcinomului tubular neasociat cu alte tipuri de carcinom este excelent, obținându-se vindecarea pacientei prin excizia chirurgicală a tumorii.

Mastita carcinomatoasă sau carcinomul mamar inflamator este o formă foarte rară (1-6% din cancerele mamare) și agresivă de cancer mamar. Reprezintă o entitate clinico-patologică, nu un subtip histologic de tumoră și este diagnosticată exclusiv pe baza semnelor clinice: debut brusc, cu edem și eritem cutanat, piele cu aspect în “coajă de portocală”, în absența febrei. Modificările de tip inflamator sunt produse de blocajul limfatic și venos prin celulele canceroase care se înmulțesc în vase și diseminează rapid în glanda mamară realizând o infiltrare tumorală difuză. Astfel de carcinoame "inflamatorii" sau "acute" evoluează rapid și determină în scurt timp decesul pacientei.

Sarcoamele sânelui (fibrosarcoame, mixosarcoame, liposarcoame, leiomiosarcoame, angiosarcoame) și **limfoamele** sunt foarte rare.

Diseminarea cancerului mamar

Invazia directă intramamară, prin infiltrarea canalelor galactofore sau a țesutului interstițial și metastazarea pe cale limfatică și hematogenă sunt obișnuite în carcinoamele mamare.

Cancerul mamar invaziv metastazează în primul rând pe **cale limfatică**, în limfonodulii regionali: axilari, mamari interni și supraclaviculari. În aproximativ 30-40% din cazurile nou diagnosticate de cancer mamar au deja metastaze în limfonodulii regionali, în principal limfonodulii axilari. Interesarea limfonodulilor axilari se corelează cu mărimea tumorii primare. Afectarea limfonodulilor mamari interni și a celor supraclaviculari este neobișnuită în absența metastazelor axilare.

Metastazele la distanță se produc cel mai frecvent în plămâni, pleură, ficat, oase, suprarenale, piele și creier.

Evoluția clinică a cancerului mamar primar variază de la pacientă la pacientă. Unele paciente prezintă o supraviețuire fără boală îndelungată, în

timp ce la altele tumora evoluează rapid, cu recidive timpurii și/sau metastazare precoce și deces. Pentru o mai bună discriminare a cazurilor cu evoluție favorabilă față de cele cu evoluție rapidă și pentru stabilirea terapiei se utilizează factorii prognostici și predictivi.

Factorii prognostici sunt utilizați pentru a aprecia evoluția și supraviețuirea pacienților cu cancer mamar (indiferent de terapia efectuată), iar **factorii predictivi** oferă informații privind răspunsul la terapie. Un factor predictiv este util pentru o terapie ținută.

Caracterul invaziv sau non-invaziv, dimensiunea tumorii primare, metastazele limfonodulare și la distanță și invazia structurilor adiacente (tegument, mușchi scheletici) reprezintă **factori de prognostic** majori. Factorii de prognostic minori sunt reprezentați de subtipul histologic și gradul de diferențiere al tumorii. Cele mai utilizate sisteme de gradare histologică sunt sistemul Nottingham (modificarea Elston-Ellis a sistemului de gradare Scarf-Bloom-Richardson), bazat pe evaluarea formării de structuri glandulare (procentul de glande), a activității mitotice și a pleomorfismului nuclear.

Statusul ER și PR, expresia proteinei HER2 și rata de proliferare sunt cei mai importanți **factori predictivi** în cancerul glandei mamare. Prezența receptorilor hormonal (ER, PR) conferă un prognostic bun tumorilor mamare. Rata cea mai mare de răspuns la terapia hormonală se observă la pacientele cu tumori ale căror celule exprimă semnificativ ambele tipuri de receptori (ER și PR). Dacă sunt prezenți doar ER, rata de răspuns este mai mică (25-45%), iar dacă sunt absente ambele tipuri de receptori, rata de răspuns este foarte redusă (sub 10%).

Amplificarea proto-oncogenei/supraexpresia proteinei HER2 este prezentă în până la 15-20% din cazurile de cancer mamar invaziv. Proto-oncogenea HER2 este membră a familiei receptorilor factorului de creștere epidermal, fiind importantă în predicția răspunsului la Trastuzumab (Herceptin), reprezentând un exemplu de terapie eficientă îndreptată împotriva unei alterări moleculare specifice.