

11242  
32  
ES2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION CIENTIFICA

SUBDIRECCION DE INVESTIGACION

EVALUACION GAMAGRAFICA DEL CANCER DE  
MAMA AVANZADO EN EL HOSPITAL GENERAL DE  
MEXICO

**TESIS DE POSTGRADO**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LA ESPECIALIDAD DE RADIODIAGNOSTICO  
QUE PRESENTA:  
DR. JOSE FAUSTO CASTRO SANTOS



MEXICO, D. F.

1993

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## TABLA DE CONTENIDO

|                                    | Pag. |
|------------------------------------|------|
| I. INTRODUCCION                    |      |
| A) ANTECEDENTES .....              | 1    |
| B) SITUACION ACTUAL .....          | 12   |
| C) OBJETIVO .....                  | 13   |
| D) JUSTIFICACION .....             | 13   |
| II. MATERIAL Y METODOS .....       | 14   |
| III. RESULTADOS .....              | 15   |
| IV. DISCUSION .....                | 17   |
| V. CONCLUSION .....                | 19   |
| VI. ANEXOS, FIGURAS Y TABLAS ..... | 20   |
| VII. BIBLIOGRAFIA .....            | 21   |

## RESUMEN

En resumen nuestro estudio revela que la etapa clínica de cáncer de mama en nuestra población que acude al Hospital General están en la etapa clínica III, y que el gamagrama óseo es el estudio de elección para detectar metástasis óseas, así como, también en etapa clínica IV, los niveles de fosfatasa alcalina no fueron significativos para tomarlos como indicadores de extensión de la enfermedad, además que la valoración de los estudios gamagráficos deben ser realizados por médicos nucleares con experiencia.

## INTRODUCCION

## ANTECEDENTES

El cáncer mamario es uno de los tumores más frecuentes en la mujer (1); en nuestro medio ocupa el segundo lugar; su diagnóstico oportuno es un factor determinante para su tratamiento y pronóstico (2,3,4).

Desde el punto de vista clínico se ha clasificado en cuatro etapas con estadios intermedios entre cada una de ellas (Fig. 1 Tab.1) (5).

Existen varios criterios de tratamiento como la quimioterapia, radioterapia, cirugía o la combinación de varios de ellos (6,7,8,9,10,11).

En los últimos años se ha observado un aumento en la frecuencia de aparición de los tumores, particularmente del carcinoma mamario, mencionándose varios factores relacionados con el mismo (12,13,14,15,16,17,18).

Existen diversos métodos diagnósticos con los que se cuenta actualmente, además de los clínicos; reportándose entre otros la utilidad de los marcadores tumorales como el Ca 15-3 (3,19), el cual es específico para cáncer mamario, sin embargo, su determinación en nuestro Hospital no se realiza debido a su costo elevado. Tampoco se cuenta con otros métodos auxiliares de radioinmunoanálisis en el seguimiento de dicha patología.

Desde la década de los 60s se ha reportado la utilidad del rastreo óseo gammagráfico en la detección temprana de metástasis, ya que la demostración o ausencia de las mismas es un factor importante en la determinación del tipo de tratamiento a elegir, mejorándose con esto el pronóstico de la enfermedad (20,21,22).

La gammagrafía ósea es el estudio de elección en el cáncer mamario debido a su mayor sensibilidad, a la detección más temprana y oportuna de lesiones óseas, su bajo costo y a la baja dosis de exposición a la radiación comparada con otros métodos convencionales como la serie ósea metastásica (23,24,25,26).

Varios autores han reportado las ventajas de la gamagrafía ósea en el seguimiento del cáncer mamario, ya que las ventajas de la gamagrafía ósea en el seguimiento del cáncer mamario ya que las lesiones pueden detectarse 6 meses antes que los otros métodos (27,28,29).

## EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de mama es responsable de la muerte de más mujeres americanas que cualquier otra enfermedad maligna, cada año se diagnostican en Estados Unidos más de 100,000 casos, 1 de cada 14 mujeres americanas padecen Ca de mama (1).

Los principales factores de riesgo de Ca de mama incluyen: Antecedentes menstruales y reproductivos, familiares y enfermedades benignas de la mama.

Menstruales: La castración por cirugía o por radioterapia reduce el Ca de mama (30,36), las mujeres con menarquia temprana o menopausia tardía tienen un riesgo mayor.

Reproductivos: Las mujeres que tienen embarazos de término antes de los 18 años tienen un tercio de riesgo para el Ca de mama más, que las que los tienen antes de los 30 años, las mujeres que tienen un hijo después de los 30 años, el riesgo es ligeramente mayor a las nulíparas (37).

Familiar: Las mujeres que tienen familia de primer grado con cáncer de mama tienen un riesgo dos veces mayor que el de la población general, la enfermedad es bilateral y su comienzo es en la premenopausia (16).

Enfermedad benigna de la mama: La historia de mastopatía benigna, se asocia a un riesgo de Ca de mama aproximadamente cuatro veces mayor que el de las mujeres sin este antecedente, este riesgo aparece 30 años después del diagnóstico de la enfermedad benigna (17).

Causas externas: Las radiaciones ionizantes (100 rads y mayores) y estrogénos utilizados como paliativos de síntomas menopáusicos

(acumulación total de 1500 mg) es dos veces mayor el riesgo que en las mujeres que no fueron tratadas (18).

La enfermedad metastásica a distancia en 160 casos a órganos fue como sigue: hígado 58%, hueso 44%, ganglios 72%, pleura 37%, piel 34%, suprarrenales 31%, bazo 14%, peritoneo 12%, ovarios 9% (38).

#### MÉTODOS DE EXPLORACION PARA DETECTAR EL CA DE MAMA

**AUTOEXPLORACION:** En 966 casos diagnosticados de Ca de mama, más del 48% fueron pacientes que se habían realizado autoexploración, algunas veces al año y tenían ganglios negativos en el momento del diagnóstico. Un 38% rara vez se habían autoexplorado y el 33% nunca lo habían hecho. Solo 2.7% de quienes se habían autoexplorado tenían metástasis en el momento del diagnóstico y de las que nunca se habían autoexplorado 14.6% tenían mets a distancia en el diagnóstico (5).

**MASTOGRAFIA:** El colegio americano de la comisión de cirujanos para la sobrevida del Ca de mama, en un estudio de 12,315 pacientes mostró; mostró que, el 73% de los tumores malignos fueron detectados por las pacientes, 23% por los médicos y sólo el 4% por mastografía. La mayoría de los tumores detectados por mastografía fueron en mujeres de 50 a 64 años de edad, la mayoría de estos 63% fueron menores de 2 cm., el cual es dos veces la incidencia encontrada por los médicos. De estos tumores detectados por mastografía 73% fueron negativos para ganglios axilares, de los detectados por los médicos 63% fueron negativos para ganglios axilares y de los detectados por las pacientes 58% fueron negativos para ganglios axilares (2).

Más recientemente se estudiaron las localizaciones del cáncer de la mujer por mastografía en mujeres menores de 50 años de edad. Se estudiaron las mastografías de 86 mujeres, que se les detectó Ca de mama, 73% se encontraron en la periferia de la mama definida por una zona de 1 cm. de ancho, posterior a la grasa subcutánea y

anterior a la grasa retromamaria, este hallazgo es fácilmente valorado por la configuración de la mama, que tiene una forma hemisférica, más del 50% del tejido mamario descansa en esta zona además el contraste de la grasa adyacente hace mejor la valoración de esta zona para observar anormalidades. La interacción con los conductos terminales y su químico el cual es producido por la grasa es de mucho menor peso para ver la razón de los altos porcentajes de cáncer en esta zona (39).

**TERMOGRAFIA:** La termografía parece ser la respuesta a la función del tamaño del tumor y la naturaleza biológica, un 50% con Ca de mama fueron negativos a la termografía y tiene poco valor en las pacientes que se beneficiaran con el tratamiento quirúrgico en etapas tempranas y enfatiza que las biopsias no deben hacerse con solo un resultado positivo de la termografía, se revisaron 8,490 pacientes y solo un 28.6% fueron verdaderos positivos (34).

**ULTRASONIDO:** Sirve para diferenciar si una imagen es quística o sólida. la identificación de masas mamarias por encima de 1 cm. fue del 86%, mientras que menores de 1 cm., la certeza diagnóstica fue de un 55 al 60% (34).

**RESONANCIA MAGNETICA:** En la Reunión de la Sociedad Norteamericana de Radiología (RSNA) 1992 se mostraron posters en los cuales se enfatiza la utilidad de la misma para detección de Ca de mama y las complicaciones de los implantes mamarios, se remarca la necesidad de utilizar el medio de contrastarse dimeglumina de gadopentate que era mejor que una dosis de 0.16 mmol/kg para observar las masas de la mama. Las masas malignas refuerzan mejor después de un minuto de haber sido inyectado el medio de contraste (40).

**MEDICINA NUCLEAR:** La habilidad para detectar enfermedad ósea en estadio temprano, es ampliamente reconocido como un importante avance en el manejo de una variedad de enfermedades benignas y malignas. Los rastros óseos por radionúclidos son ahora firmemente establecidos como un procedimiento de investigación mayor.

INDICACIONES PARA EL RASTREO OSEO:

- 1.- Identificación del dolor óseo de origen desconocido.
- 2.- Búsqueda en pacientes con enfermedad maligna sospechosa.
- 3.- Estadío preoperatorio para el carcinoma de mama, bronquios y próstata, seguimiento después del tratamiento.
- 4.- Planeación de radioterapia.
- 5.- Selección de sitios para biopsia de hueso.
- 6.- Detección y seguimiento de enfermedad ósea primaria.
- 7.- Identificación temprana de metástasis pulmonares en tejidos blandos de un tumor primario de hueso.
- 8.- diagnóstico diferencial de fracturas por comprensión en la columna.
- 9.- Localización de enfermedad inflamatoria ósea, seguimiento después del tratamiento.
- 10.-Localización de sitios de enfermedad de Paget, seguimiento después del tratamiento.
- 11.-Detección de calificación de tejidos blandos. Falla renal, diálisis renal.
- 12.-Evaluación del trauma en el esqueleto, diagnóstico diferencial de fisuras, fracturas recientes y viejas.

EL RASTREO OSEO NORMAL: Después de la administración intravenosa de fosfatos con Tecnecio 99 marcado radiofarmacéuticamente, la mayoría del esqueleto habrá captado en los primeros 10 minutos después de la administración, la cantidad retenida en la sangre será alta y la señal ideal para obtener la imagen será entre una y 3 horas después de la administración intravenosa.

ENFERMEDAD OSEA MALIGNA: El rastreo óseo es más a menudo realizado para la detección de metástasis ósea y principalmente para tumores de la mama, bronquios y próstata, ambos con propósito de estadiaje y tratamiento sintomático.

CANCER DE MAMA: Es claro que la evaluación certera en la extensión del Ca de mama es esencial, los rastreos óseos y hepáticos, los estudios de función hepática y la medida de hidroxoprolina y/o marcadores tumorales, tienen un roll en la

detección de metástasis ocultas de la enfermedad. El rastreo óseo está disponible hoy como el indicador más sensible de distribución temprana a el esqueleto. Un rastreo preoperatorio es encontrado en la mayoría de los protocolos designados a evaluar a la paciente para investigar sospecha de malignidad de la mama. Un rastreo óseo preoperatorio positivo permitirá demostrar la distribución al esqueleto y abandonar la idea del cirujano de realizar mastectomía radical y solo realizar mastectomía simple. Es estadiaje con el rastreo óseo permitirá al oncólogo planear el tratamiento y establecer los criterios más objetivos contra el tiempo. Los rastreos óseos seriados, revelan los cambios de patrón de la distribución del tumor con la mejoría dramática y resolución de los depósitos secundarios, a veces sucede lo contrario, donde observamos la mayor distribución del tumor en el esqueleto y el pobre pronóstico (41).

La relación observada entre la localización de una sola metástasis ósea por gamagrama óseo desde el cráneo hasta la articulación lumbosacra y la otra localizada debajo de ésta, se observó la distribución a metástasis viscerales en esta última (27).

MARCADORES TUMORALES: Se ha estimado el valor del antígeno Ca 15-3 asociado a tumores en el diagnóstico de pacientes con Ca de mama. Este marcador fue medido preoperatoriamente en 1,342 pacientes este grupo incluía 509 pacientes con enfermedad maligna (134 con Ca de mama y 375 con otras enfermedades malignas que no involucraban mama y 833 pacientes con enfermedad benigna quirúrgica. Los resultados fueron comparados con estos obtenidos para el Antígeno Carcinoembrionario (ACE) en el diagnóstico de Ca de mama. Los niveles de Ca 15-3 estaban por encima de lo normal (25 U/ml) en 31% de las pacientes con Ca de mama, en 22% de los pacientes con otras enfermedades malignas y 9% de las pacientes con Ca de mama, (mayor de 3 ng/ml), había una buena correlación con los niveles de Ca 15-3 con el estadio del tumor para el Ca de mama. Ambos el Ca 15-3 y el ACE fueron determinados en 671 pacientes quienes han recibido cirugía curativa inicial del Ca. de mama y quienes llevaron un seguimiento en la consulta. Se encontró que el

Ca 15-3 fue más sensible que el ACE en la detección de recurrencias del Ca de mama (31):

#### MICROSCOPIO ELECTRONICO EN LA EVALUACION DE MATERIAL DE ASPIRACION OBTENIDO CON AGUJA FINA

La microscopía electrónica en la evaluación ultraestructural, también se aplica al material aspirado de las masas mamarias. Son útiles como fijadores como el Osmio y el glutaraldeído, así como el fijador de Trump en agar. Los autores prefieren este último porque permite la centrifugación de la muestra y la nueva suspensión en un "gránulo" (Pellet) de células en agar, el cual puede ser preparado para corte en la forma corrientemente usada en microscopía electrónica (42).

El material aspirado también puede analizarse por citometría de flujo, que permite el cálculo de la fracción de la fase S y el contenido de DNA de la célula. También es posible identificar el DNA de los tumores mamarios por medio de morfometría, este último tiene la ventaja de conservar el material celular para evaluación morfológica.

El equipo más nuevo para análisis citomorfológico, que está acompañado de una computadora, también cuantifica la actividad de receptores y el cálculo de la fracción de crecimiento con anticuerpo monoclonal KI 67 (4,19), cada una de estas técnicas puede prevenir el riesgo de recurrencia, después de mastectomía u otro tratamiento.

#### ESTADOS PREMALIGNOS Y MARCADORES DE PREDISPOSICION AL CANCER MAMARIO Y SU TRATAMIENTO

El tratamiento racional de una mastopatía que conlleva la posibilidad de un mayor riesgo de cáncer, comienza con la demostración de un mayor porcentaje de posibilidad de que surja la neoplasia mencionada en mujeres con el antecedente de lesiones específicas de los senos. Durante decenios se han utilizado términos amplios e imprecisos, algunas como "enfermedad fibroquística" y mastopatía benigna" que señalaban la presencia de enfermedad, pero no tenían una definición exacta. La única

predicción fiable en el caso de la enfermedad fibroquística es que las masas al final desaparecen después de la menopausia, (12), en empleo de términos amplios de referencia y comodidad, como enfermedad fibroquística y displasia mamaria pero se sugiere que habrá que sustituir cuando el término "cambio fibroquístico". La eliminación del término "enfermedades", también destierra la deducción que existe una relación con el cáncer. Los quistes no son elementos que predicen un mayor peligro de cáncer.

#### CARCINOMA CANICULAR IN SITU: CUADRO PATOLOGICO Y TRATAMIENTO

El carcinoma canalicular in situ (no invasor, no infiltrante o intracanalicular), ha adquirido importancia clínica desde que se contó con la mastografía de alta calidad como estudio sistemático (13,14,43,44). Desde el punto de vista histórico, los carcinomas canaliculares in situ representaban sólo del 3 al 5% de los casos nuevos detectados de carcinoma mamario, y la mayor parte de dichas lesiones tenían un cuadro inicial de grandes masas palpables, enfermedad de Paget o secreción del pezón, que por lo común refleja una distribución extensa de carcinoma intracanalicular in situ del seno, con focos del carcinoma invasor advertidos en la mastectomía en 15 a 20% de tales pacientes. El "peso" del tratamiento tradicional quirúrgico, la extensión común de la enfermedad y la posibilidad de invasión oculta garantizaban el tratamiento por mastectomía, antes de 1974, en el Hospital de San Francisco California todas las mujeres que llenaban estos requisitos eran sometidas a mastectomía total (45).

A partir de 1974, las técnicas mastográficas han permitido detectar lesiones que probablemente tengan extensión limitada y poca posibilidad de acompañarse de proliferación invasora.

La experiencia del autor, es que el tamaño o extensión promedio es de 6 cm. en comparación con 60 mm. en los casos detectados clínicamente. La frecuencia de invasión oculta en el seno, es decir el riesgo de enfermedad invasora en el seno residual no detectada por la biopsia, se acerca a cero en los focos pequeños detectados por mastografía en caso de carcinoma canalicular in situ, que terminan por ser extirpados mediante mastectomía (46).

### CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU

Es una lesión mamaria relativamente "nueva" pues se descubrió hace apenas 50 años, originalmente se pensaba que era una fase en la progresión hasta en cáncer lobulillar invasor, pero las pruebas actuales sugieren que constituye un marcador de mayor riesgo, es uno de los más potentes de peligro y los estudios sugieren que del 20 al 30% de las mujeres terminarían por presentar cáncer invasor de diversos tipos histológicos, con igual frecuencia en el seno del que se extrajo el fragmento de biopsia y en el contrario. Respecto al tratamiento hay dos conductas una, la de observación y otra la de tratamiento quirúrgico siendo esta última más aceptada en Estados Unidos.

### UTILIDAD DE LA MASTECTOMIA EN EL CANCER MAMARIO

MASTECTOMIA RADICAL APLICADA EXTENDIDA: Extraña la eliminación del seno, los músculos pectorales, el contenido axilar y los ganglios de la cadena mamaria interna del lado ipsilateral. En 1989, Hasted, con base a las observaciones de Handley, fue quien sugirió a su residente Harvey Cushing que había que eliminar en alguna mastectomía los ganglios de cadena mamaria interna (47).

LA MASTECTOMIA RADICAL MODIFICADA: La técnica fue descrita por Patey y Dyson (6) en 1948 y difundida más tarde por Richard Handley. La hiperacción comprende la extirpación del seno, la aponeurosis del pectoral mayor, el pectoral menor y ganglios axilares. Se conserva el músculo pectoral mayor. Otra modificación anunciada por Aunchicloss también conserva el músculo pectoral menor.

MASTECTOMIA PARCIAL: En 1985, en un consenso entre radioterapeutas y cirujanos se definieron las técnicas comprendidas bajo este rubro en la forma siguiente (7).

- 1.- Tiletomía.- Extirpación de todo el tumor visible sin control microscópico de los bordes quirúrgicos.
- 2.- Ablación limitada y Ablación amplia.- Extirpación del tumor con bordes microscópicamente sin neoplasia, y

- 3.- Cuadrantectomía.- Ablación en bloque de un cuadrante del seno, incluida la piel subyacente, y la aponeurosis subyacente del pectoral mayor.

#### SELECCION DEL TRATAMIENTO PARA EL CANCER MAMARIO EN ETAPA III

El cáncer mamario localmente avanzado incluye neoplasias grandes operables o aquellas que se consideran inoperables, pero sin metástasis a distancia.

Se advierte una variación enorme en la literatura respecto a la definición de este grupo de pacientes, por tal motivo se requiere una definición clara para comparar los resultados de diversos investigadores. En 1987 se publicó el sistema de clasificación actual de la unión internacional contra el cáncer (UCIC) difiere de la utilizada en 1983 solo en etapa IIa que en la actual clasificación se le quitó.

Las mujeres con grandes tumores y sin ataque patológico de los ganglios tienen una tasa de supervivencia quinquenal al 77 a 78%, en tanto que en aquellas con ganglios positivos es decir con ataque tumoral es de 48 a 58%.

TRATAMIENTO QUIRURGICO PRIMARIO: Haagensen y Stout fueron los encargados de identificar las características pronósticas insatisfactorias del cáncer del seno que lo volvían inoperable. Esto se conoce como las mujeres que "poseen" un tumor T4 están enfermas son tratadas con mastectomía radical.

Tenían tasa quinquenal de cura del 0% y una incidencia mayor de 50% de recidiva local. Haagensen también describió los aspectos nocivos del cáncer mamario que a su parecer no lo volvían inoperable y los calificó de signos graves.

#### SIGNOS GRAVES EN EL CANCER MAMARIO EN ETAPA III

- Ulceras de la piel
- Fijación de la lesión a la pared del tórax
- Ganglios axilares con más de 2.5 cms. de diámetro
- Edema de menos de un tercio de la piel del seno
- Ganglios axilares fijados

RADIOTERAPIA PRIMARIA: Fue precisamente la tasa insatisfactoria de supervivencia con la mastectomía radical que los cirujanos comenzaron a tratar con radioterapia primaria a las pacientes que tenían grandes tumores o formas inoperables de este mal.

Baclesse publicó los resultados quinquenales del tratamiento de 200 Kv de rayos X. La tasa quinquenal de supervivencia fue del 13.5% y el índice de supervivencia sin enfermedad benigna (que tuvieron solo dos de los signos de gravedad de Haagensen), fue del 13.5% y el índice de supervivencia del 41%. Muchos radioterapeutas señalan que una dosis mayor de radiación disminuye la tasa de recidiva en la enfermedad avanzada localmente. Cuando se aumenta la dosis de 400 a 700 rads no hay diferencia en el fracaso (8).

CIRUGIA Y RADIOTERAPIA: La radioterapia preoperatoria seguida de cirugía genera un índice de control local que van desde el 11 al 45%, y la aparición de metástasis ulteriores a distancia del 65 al 45% y la aparición seguida por radioterapia permite el control local en 70 a 86% de los tumores e índices de supervivencia quinquenal del 30 al 45% 9.

COMBINACIONES TERAPEUTICAS: El momento y orden opcionales de una combinación terapéutica ( es decir quimioterapia, cirugía y radioterapia) no se han precisado. Actualmente no hay un solo procedimiento que supere a los demás, sin embargo muchos estudios prospectivos y retrospectivos señalan que se necesitan mejores métodos más intensivos.

ESTUDIO SIN ASIGNACION ALEATORIA DE QUIMIOTERAPIA POR INDUCCION: La experiencia del Hospital Anderson en el caso de cáncer de mama en etapas IIA y IIIB, publicada en 1988 (excluyendo las pacientes con cáncer inflamatorio). Las pacientes fueron tratadas con (FAC) coadyuvante durante tres ciclos, seguidas por cirugía, radiación o ambas. Después se emprendió quimioterapia de sostén durante nueve meses a dos años.

En los primeros años del estudio se realizó inmunoterapia a base del Bacilo de Calmett Guerin (BCG), fueron 174 pacientes, 48 con etapa IIIA y 16 IIIB. Después de tres ciclos de quimioterapia en combinación con tratamiento local 96.5% de las pacientes no tuvieron enfermedad. La medida de supervivencia sin enfermedad en personas en etapa IIIB fue de 30 meses y supervivencia global de 48 meses, ninguna mujer en etapa IIIA presentó fracasó local mientras que el 21% de etapa IIIB presentó recidiva local. Por lo que se concluye que el tratamiento más indicado para la etapa IIIB y que también puede servir para IIIA es un método a base de quimioterapia primaria (10).

Antiestrógenos como tratamiento coadyuvante para el cáncer mamario. el antiestrógeno no esteroideo Tamoxifén (Novaldex) es el preparado endócrino más indicado contra el cáncer mamario. La vida media larga en el suero (7 días), la eficiencia y la ausencia de factores adversos hicieron que el Tamoxifén sea un fármaco idóneo para usarlo como coadyuvante (11).

#### SITUACION ACTUAL

El cáncer de mama ocupa el segundo lugar después del cáncer uterino (CA CU), en una población estudiada en mujeres mexicanas en la Unidad de Oncología del Hospital General de México S.S.A., los únicos factores de riesgo importantes encontrados fueron: el familiar y la obesidad a pesar de que la dieta era baja en proteínas animales (48).

El diagnóstico desgraciadamente se hace en fase avanzada en nuestro país, ya que el 70% de los cánceres de mama diagnosticados en la Unidad de Oncología, son en etapas clínicas III y IV (49).

El diagnóstico comprende el estudio clínico de la paciente, la mastografía, el ultrasonido y en las fases avanzadas, la utilización de la gamagrafía ósea y hepática, cuantificación de marcadores tumorales, como fosfatasa alcalina, Ca 15-3, antígeno carcinoembrionario (ACE) y Ca-125.

El tratamiento del cáncer de mama en forma global es quirúrgico en las fases tempranas de la enfermedad (etapas clínicas

I y II) que puede estar seguido de quimioterapia y radioterapia y en las fases avanzadas (III y IV), el tratamiento generalmente se inicia con quimioterapia, cirugía o radioterapia.

La sobrevida en términos generales van en forma global de un 80% para etapas tempranas y menos de un 30% en etapas avanzadas en más de 5 años.

#### OBJETIVO

- 1.- Evaluar el comportamiento del cáncer de mama mediante el control gamagráfico.
- 2.- Establecer una correlación entre el estadio clínico de la enfermedad y los hallazgos gamagráficos.

#### JUSTIFICACION

La gamagrafía ósea es un método sensible en la detección de lesiones óseas metastásicas, comparada con la serie ósea metastásica, su costo es menor, provee una menor dosis de exposición a la radiación y es fácil de realizarse, no produce efectos adversos y pueden detectarse alteraciones óseas seis meses antes que la radiografía convencional y la metodología puede ser repetitiva.

El beneficio que se obtendrá será el diagnóstico más temprano y el control de la paciente con dicha patología, ya que la presencia o ausencia de metástasis óseas determina el tipo de tratamiento a elegir con lo cual mejorará el pronóstico en la evolución de dicha enfermedad, se establecerán parámetros objetivos en la estadificación de gamagramas y la enfermedad.

## MATERIAL Y METODO

Se revisaron los expedientes de 299 pacientes del Departamento de Tumores Mamarios de la Unidad de Oncología del Hospital General de México, S.S., del período comprendido de Enero de 1986 a Diciembre de 1990. Los criterios de inclusión fueron pacientes con cáncer mamario en cualquier estadio o etapa clínica que contara con uno o más gamagramas óseos. Los criterios de exclusión: tumores mamarios benignos y pacientes con otro tipo de tumor.

Los estudios gamagráficos óseos se adquirieron en el Departamento de Medicina Nuclear con una gamacámara Toshiba Gamma Imager GMI-O4A-2 con 72 tubos fotomultiplicadores, utilizando colimador de baja energía para todos propósitos; el protocolo de adquisición de las imágenes fue mediante el rastreo gamagráfico de cuerpo completo a una velocidad de 15 cm/min. en proyecciones anterior y posterior o bien imágenes regionales acumulándose 600 k. cuentas por proyección en anterior y posterior. El fármaco utilizado fue HDP (Technescan Mallinckrodt) marcado con Tc 99 en dosis de 300-400 micro Ci/kg. de peso administrado por vía endovenosa 2-3 horas antes de la adquisición del estudio, ajustando el "fotopico" en 140 KeV con ventana de 20%. Las imágenes gamagráficas fueron analizadas por varios observadores del Departamento de Medicina Nuclear, catalogando los estudios como positivos o negativos para metástasis, de acuerdo a los siguientes parámetros: Positivo cuando existía concentración aumentada de los pirofosfatos en alguna estructura ósea diferente a sitios de articulación o lesiones benignas, Negativo cuando se encontraban concentraciones homogénea o heterogénea pero sin zonas de focalización anormal.

La clasificación tumoral se determinó de acuerdo a la información contenida en los expedientes clínicos, también se tomó en cuenta el tipo de tratamiento recibido durante el control.

Todos los pacientes estudiados correspondieron al sexo femenino con rango de edad de 21 a 90 años y promedio de 55.5 años. Así mismo todos estaban bajo control y seguimiento por el Departamento de Tumores Mamarios, cuyo rango fue desde un mes hasta 4 años.

A algunos pacientes también se les realizó determinaciones séricas de fosfatasa alcalina.

#### RESULTADOS

Se estudiaron 299 pacientes con carcinoma de mama en diferentes etapas, agrupándose por décadas, según la edad, correspondiendo a 14 pacientes dentro del rango de 21 a 31 años, 58 se encontraban de 31 a 40 años; 89 de 41 a 50 años; la década de 51 a 60 años lo constituyeron 69 pacientes de 61 a 70 años, 48; 21 y 2 pacientes correspondieron a la década de 71 a 80 años y de 81 a 90 respectivamente.

Como se puede observar, el mayor porcentaje de pacientes se encontraba en la quinta década de la vida (39%). Todos los pacientes estudiados correspondieron al sexo femenino.

Del total de 299 pacientes, 17 de ellos (5.6%) se encontraban en la etapa clínica I de la enfermedad; 76 (25%) pertenecía a la II, 164 (54%) a la etapa III, y 42 pacientes (14%) a la etapa clínica IV. La etapa clínica de la enfermedad en la cual se encontraba el grupo más numeroso de pacientes correspondió a la etapa clínica III (Fig. 2).

Con respecto al tipo de tratamiento que estaban recibiendo al momento del estudio se observó que con quimioterapia se encontraban 299 pacientes ; 156 con radioterapia, y 218 con cirugía (Fig. 3).

En relación a la presencia o ausencia de Actividad Tumoral, al momento de la exploración clínica, el 40% presentaban signos de actividad y el 60% no (Fig. 4 ) Todos los pacientes aceptados para el análisis contaba con uno o varios controles gamagráficos óseos.

De las 17 pacientes que se encontraban en la Etapa I de la enfermedad, 5 (30%) contaban con un solo rastreo óseo; 6 (35%) con 2 y 6 con 3 estudios .

Del total de pacientes (76) en Etapa Clínica II, 32 tenía un gamagrama, 18 dos 16 con tres controles y 10 con cuatro o más rastreos óseos.

El grupo más numeroso de pacientes lo constituyó el que se encontraba en la Etapa III (164 pacientes), 67 de los cuales

contaban con un control gamagráfico, 31,52 y 14 tenían 2,3 y 4 rastreos óseos gamagráficos, respectivamente.

Del grupo de pacientes en Etapa Clínica IV, el 59.5% contaba con un solo control gamagráfico, 5 pacientes (12%) con dos, 8 (19%) con cuatro o más gamagramas.

Como podemos observar el 43% de todos los pacientes, independientemente de la Etapa Clínica contaba con un control gamagráfico, seguido por el 27% con tres.

En algunos pacientes con rastreo gamagráfico positivo para lesión o lesiones óseas, se observó que en los controles posteriores había regresión de las lesiones.

Como se puede hacer notar, con cuatro pacientes con lesiones óseas metastásicas hubo regresión de las mismas en controles subsecuentes; en cambio, 42 gamagramas que inicialmente eran negativos, evolucionaron a la positividad. Sin cambio permanecieron 15 gamagramas, ya que siguieron positivos; en 93 pacientes, los controles gamagráficos fueron negativos siempre (Fig. 5).

Del total de pacientes que contaban con un solo control gamagráfico 107 eran negativos y 32 positivos.

El sitio de lesiones óseas más frecuentemente observadas correspondieron a las localizadas en el tórax y cuerpos vertebrales (Fig. 6).

#### NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA.

Del total de 299 pacientes estudiados, 257 contaban con determinaciones séricas de fosfatasa alcalina. El nivel más alto observado fue de 550 mU/ml., el cual correspondió a una paciente que se encontraba en la etapa IV de la enfermedad; los valores de referencia normales reportados fueron de 30-85 mU/ml. El grupo de pacientes en etapa clínica II tubo valores cuyo rango osciló de 50 a 265 mU/ml. mientras que el grupo correspondiente a la etapa III fue de 30 a 195 mU/ml.

Como se puede observar no existe relación directa entre los niveles de fosfatasa alcalina y la etapa clínica de la enfermedad.

## DISCUSION

Varios autores han reportado la utilidad de la gamagrafía ósea en el seguimiento del cáncer mamario (20,21,29). Se sabe que tiene mayor sensibilidad comparada con otros métodos diagnósticos.

El grupo más numeroso de pacientes estudiados se encontraba en la quinta década de la vida, acorde con lo reportado por otros autores (1,30). Con respecto a la etapa clínica de la enfermedad, se encontró que en contraposición con lo reportado por otros autores, principalmente de la literatura americana, nuestro grupo cursaba con etapa clínica III, lo cual está en relación con el hecho de que en nuestro medio la detección de la enfermedad se realiza en estadios avanzados debido a razones socioeconómicas, ya que el tipo de pacientes que acude a nuestro Servicio es de escasos recursos y nivel educativo bajos (8,10).

La combinación de dos o más tipos de tratamiento fue lo más comúnmente observado, ya que debido al estudio de la enfermedad; en nuestro medio es poco común la detección de la enfermedad en etapa temprana comparada con otros autores (31). En relación a otros métodos de seguimiento, el rastreo óseo es el de menor costo y mayor sensibilidad (32,33), lo cual está acorde con lo reportado por otros autores (34). Con respecto al tipo de lesiones más frecuentes observadas se encontró que la mayoría de las pacientes presentaban más de una lesión ósea (22) y la localización más común lo constituyó el esqueleto axial (23,24). (Fig. 12). En cambio en las lesiones únicas, la etiología benigna fue más frecuente, lo cual ha sido reportado por otros autores (25,26).

En nuestros resultados obtenidos también observamos regresión de las lesiones secundarias al tratamiento, como se ha reportado (28,34); sin embargo, el mayor porcentaje lo constituyó el grupo de pacientes que evolucionaron a la positividad de la gamagrafía para detección de lesiones óseas (17), lo cual apoya la hipótesis de que la gamagrafía es el método de seguimiento de elección en el cáncer

mamario, por su mayor sensibilidad, bajo costo, detección temprana de lesiones y su baja dosis de radiación.

Los niveles de fosfatasa alcalina no fueron significativos en el seguimiento de dicha patología y con respecto a la determinación de otros marcadores tumorales, estos no se realizan por su alto costo; aunque de haberse realizado se habría encontrado lo reportado por otros autores (19,31) en relación con los hallazgos gamagráficos.

Como nuestros resultados, otros autores (27) han reportado la gamagrafía ósea como el método de elección en el seguimiento de lesiones únicas para la elevación de su etiología metastásica (27).

En un gamagrama óseo normal, la captación del radiofármaco en el esqueleto es de distribución uniforme y homogénea, sin zonas de hipercaptación (Calientes) ni hipocaptantes (frías). como se muestra en la (Figura 7).

Para asegurar que una lesión o lesiones hipercaptantes son benignas como por ejemplo fracturas costales, tiene que haber el antecedente traumático y observar una o más lesiones en una sola trayectoria en donde se haya recibido el traumatismo, también la patología inflamatoria articular se observa como zonas de hipercaptación en las articulaciones (Fig. 8), fracturas costales izquierdas y patología articular en rodillas.

Cuando hay actividad tumoral local en etapas clínicas III y IV observamos aumento de tejidos blandos, e hipercaptación de la región anatómica afectada, como en este caso de la (Figura 9), con alteración en la mama izquierda, también muestra patología articular en rodillas y extravasación del radiofármaco en el brazo izquierdo, en el sitio de la administración.

**CONCLUSION**

La realización de los gamagramas óseos en pacientes con cáncer de mama es útil en las etapas clínicas III y IV, para valoración de la extensión de la enfermedad, como observamos hipercaptación del radiofármaco en varias regiones del esqueleto y de diferente tamaño y sin el antecedente traumático ni inflamatorio de articulaciones, es sugestivo de positividad de metástasis óseas.

En la (Figura 10) observamos hipercaptación del radiofármaco en cráneo, tórax, columna vertebral y esqueleto apendicular debidas a presencia de metástasis óseas secundarias a cáncer de mama de distribución diferente a patología inflamatoria benigna y traumática.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA I

## CARCINOMA MAMARIO U. I. C. C. \*

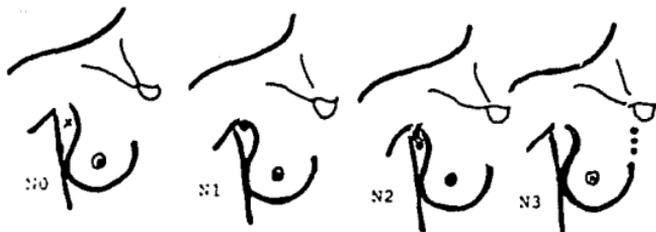
## AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS

| ESTADIO 0    | Tis         | NO          | MO |
|--------------|-------------|-------------|----|
| ESTADIO I    | T1          | NO          | MO |
| ESTADIO IIA  | T0          | N1          | MO |
|              | T1          | N1          | MO |
|              | T2          | NO          | MO |
| ESTADIO IIB  | T2          | N1          | MO |
|              | T3          | NO          | MO |
| ESTADIO IIIA | T0          | N2          | MO |
|              | T1          | N2          | MO |
|              | T2          | N2          | MO |
|              | T3          | N1,N2       | MO |
| ESTADIO IIIB | T4          | CUALQUIER N | MO |
|              | CUALQUIER T | N3          | MO |
| ESTADIO IV   | CUALQUIER T | CUALQUIER N | M1 |

\*Fuente: International Union Against cancer. From Beahrs, et al, Hermanek and Sobin and Spiessl et al. American Joint Committee on Cancer, ed. 3a. Philadelphia J.B. Lippincot 1988 P 145-148.

CLASIFICACION CLINICA DEL CARCINOMA MAMARIO U.I.C.C.

T: Tumor N:Nódulos M: Metástasis distantes



T0 Sin evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma In Situ

T1 Tumor de 2 cms.

- a) Tumor menor de 0.5 cm.
- b) Tumor de 0.5 a 1 cm.
- c) Tumor de 1 a 2 cms.

T2 Tumor de 2 a 5 cms.

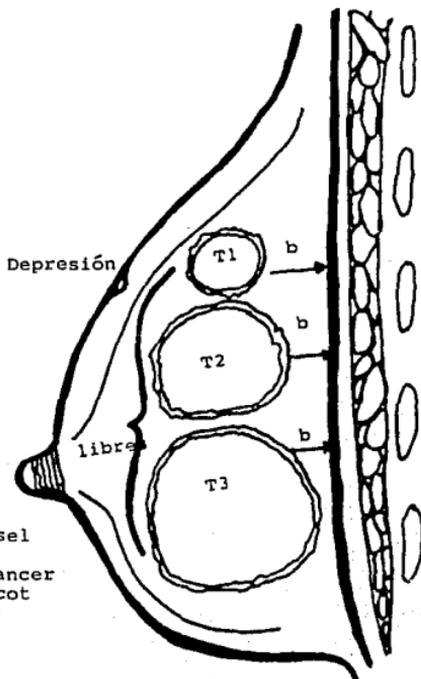
T3 Tumor mayor de 5 cms.

T4 Extensión a la pared torácica o a piel

- a) Extensión a pared torácica
- b) Extensión a piel
- c) Igual a + b
- d) Carcinoma inflamatorio

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia (incluye ganqlios supraclaviculares)



Fuente: From Beahrs et al, Hermanek and Sobin and Spissel et al. American Joint Comitte on Cancer ed. 3 Filadelfia J.B Lippicot 1988 p 145-148

Figura 1

## ETAPAS CLINICAS DEL CARCINOMA DE MAMA

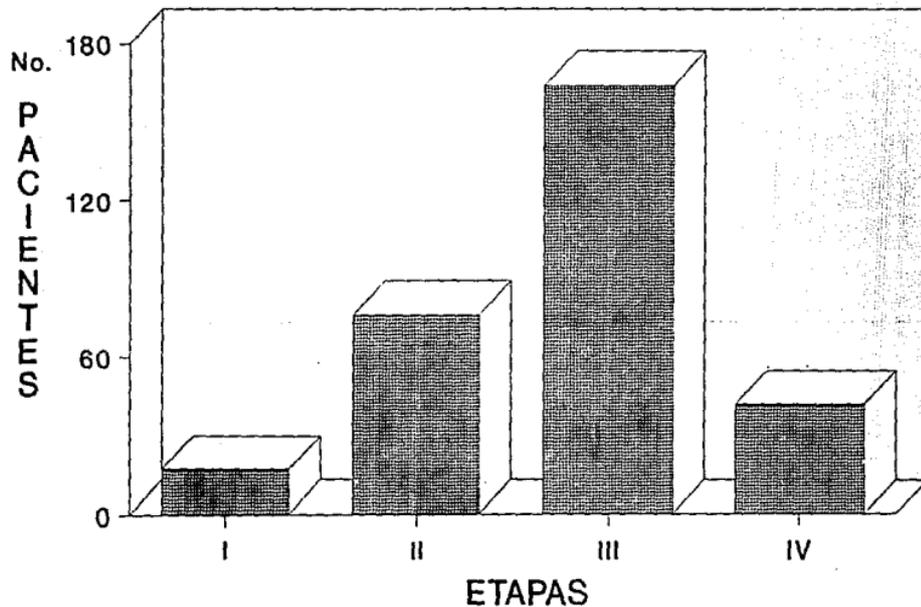


FIGURA 2.

## TIPOS DE TRATAMIENTO RECIBIDOS POR LAS PACIENTES CON CANCER DE MAMA

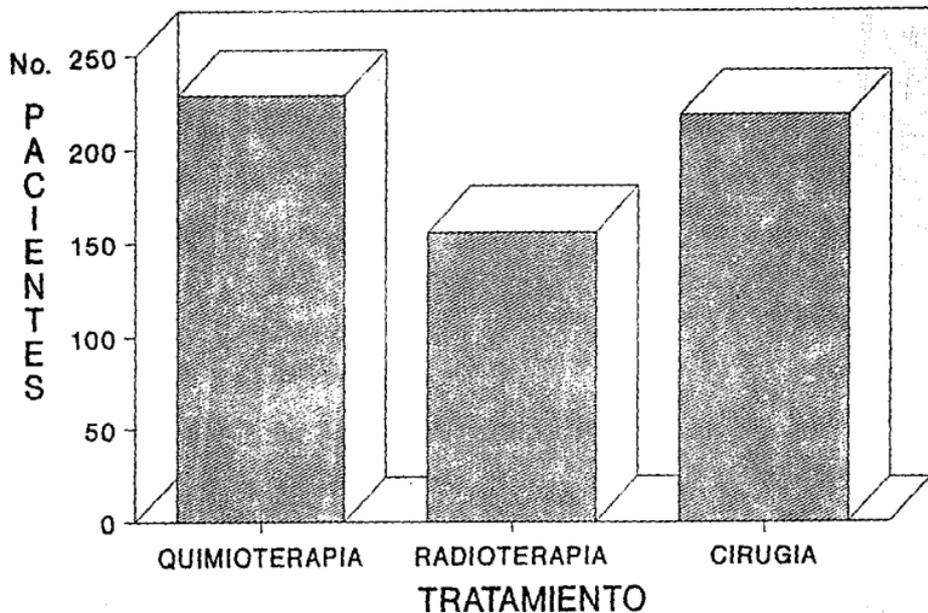
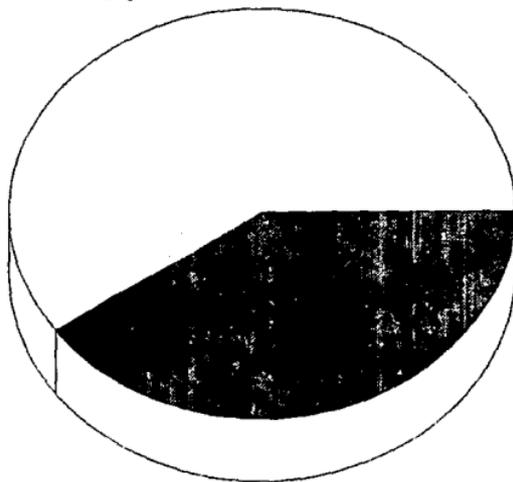


FIGURA 3.

# PACIENTES CON ACTIVIDAD TUMORAL CARCINOMA DE MAMA

AUSENTE  
60%



40%  
PRESENTE

FIGURA 4.

## SEGUIMIENTO GAMAGRAFICO EN METASTASIS CARCINOMA DE MAMA

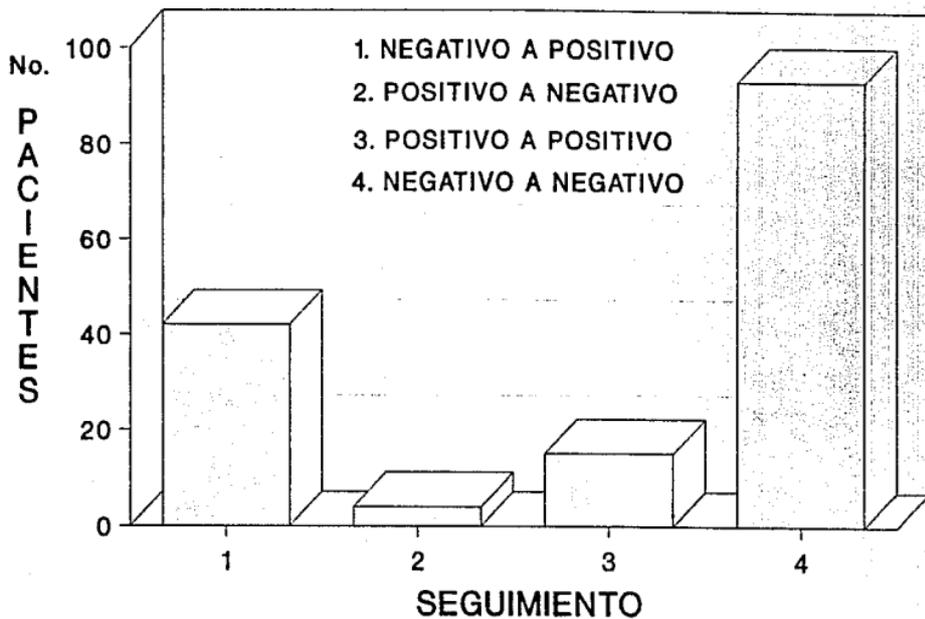


FIGURA 5.

# SITIOS DE METASTASIS POR GAMAGRAMA OSEO

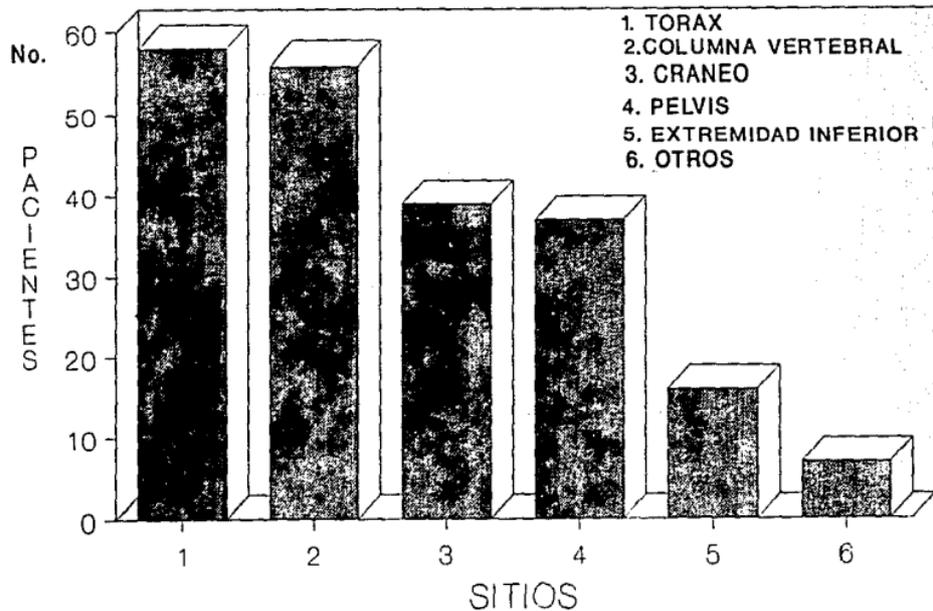


FIGURA 6.

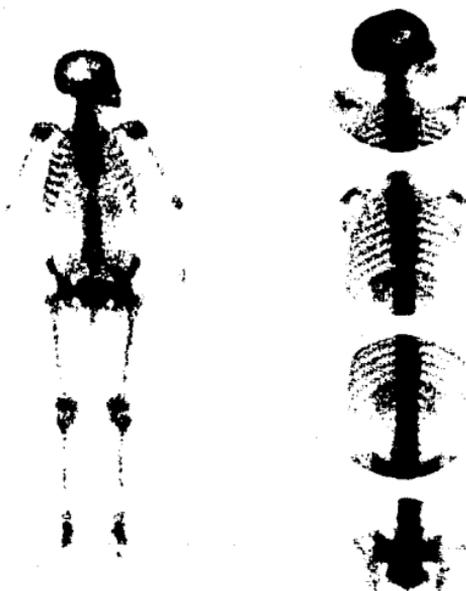


Figura 7

En un gamagrama óseo normal, la captación del radiofármaco en el esqueleto es de distribución uniforme y homogénea, sin zonas de hipercaptación (calientes) ni hipocaptantes (frías).



Figura 8

Para asegurar que una lesión o lesiones hipercaptantes son benignas como por ejemplo fracturas costales, tiene que haber el antecedente traumático y observar una o más lesiones en una sola trayectoria en donde se haya recibido el traumatismo, también la patología inflamatoria articular se observa como zonas de hipercaptación en las articulaciones.



Figura 9

Cuando hay actividad tumoral local en etapas clínicas III y IV, observamos aumento de tejidos blandos, e hipercaptación de la región anatómica afectada, como en este caso.

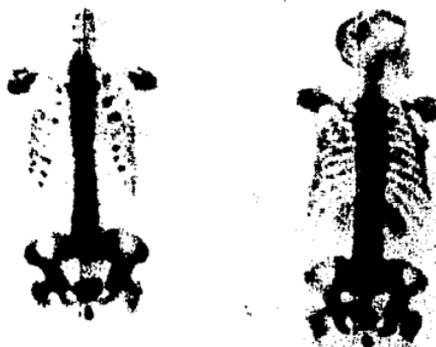


Figura 10

La realización de los gamagramas óseos en pacientes con cáncer de mama es útil en las etapas clínica III y IV, para la valoración de la extensión de la enfermedad. Cuando observamos hipercaptación del radiofármaco en varias regiones del esqueleto, y diferente tamaño y sin el antecedente traumático ni inflamatorio de articulaciones es sugestivo de positividad de metástasis óseas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kelsey J.L. A review of epidemiology of human breast Cancer  
Epidemiol Rev. 1:74-109, 1979.
2. Patronos de detección del Cáncer de mama en los Estados Unidos  
(USA) Neonato et al. Journal of Surgical Oncology, vol 21, 183-  
188 1982.
3. Safi F; Kohler I, Rolfinger E., et al. The valor of Tumor Marker  
Ca 15-3 in Diagnosting and Monitoring Breast Cancer. Cancer,  
vol. 68(3), pag. 574-582, Aug. 1, 1991.
4. Chorpín C. Adrac L. Habib MC et al Inmunodetection in fine  
needle aspirates and parametric (SAMBA) image cancer 63:863-72,  
1989.
5. Fidelman et al. Papel de la autoexploración de la mama y su  
relación con el estadio en el diagnóstico del cáncer de mama.  
Cáncer, Junio 1, 1981.
6. Patey DH Dyson WA the prognosis of carcinoma of the breast in  
relation of the type of mastectomy performed Port cáncer 2:7-13,  
1948.
7. Hernan R. Essestyn C. Crile et al. Results of consecutive  
operations for breast cancer Arch surg 120:756-751, 1985.
8. Bedwinek S. Rao UD Pérez et al Stage III and localized stage in  
breast cancer irradiation alone US irradiation plus surgery Int.  
J. Radiat oncol Biol. phys 8:31-36, 1982.
9. Sorace RA Lippman ME, locally advanced breast cancer. In Lippman  
ME Lichter A Danforth AN (eds) Diagnosis and management of  
breast cancer Philadelphia, WB Sanders pp 272-295, 1988.
10. Hortobagay, AN, Ames FC, Budzior Au et al Management of stage III  
Primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and  
radiation therapy cancer B2, 2507-2516, 1985.
11. Furr Bta, Torda VC, the Pharmacology and clinical uses of  
tamoxifen pharmacol the 35: 127-205, 1984.
12. Page DL, Dupont WD, Histopathologic risk factors for breast  
cancer in women with benign breast disease seminar oncol 4:213-  
217, 1988.
13. Lagios MD, Human Breast Precancer cirrant status cancer  
survival. 2:383-402, 1983.

14. Margolin FR, Lagios MD, Mamographic detection of early breast cancer ten years experiency in a community Hospital west J. med 144:46-48, 1986.
15. Frank E. Gump MD. Clínicas quirúrgicas de Norteamérica. Cancer mamario estratégico para el de 1990 Parte I, Edit. Interamericana pp 881-891, 1990.
16. Petraiks N.L.: Genetic Factor in the etiology of breast cancer. Cancer 39:2709-2715, 1977.
17. Manson RR, Yen S, Mac Macham B., et al. Chronic Mastitis and carcinoma of the breast. Lancet 2:224-226, 1976.
18. Ross RK, Pagamimi-Hill R, Gerkins VR, et al. A Case Control Study of menopausal estrogen therapy and breast cancer JAMA 243:1635-1639, 1980.
19. Bacus SS, Goldschmidt R, Chin D, et al Biological grading of breast cancer using antibodies to proliferating cells and markers An T Phathol 135:783-792, 1989.
20. Ahmed A, Glunee-Jones R; ELL PJ: Skeleta scintigraphy in carcinoma of the brest a ten year retrospective study of 389 patients: Nucl. Med. Commun 11(6):421-6, 1990.
21. Campostrini F, Di Marco a y Cols., The problem at false positives in bone scintigraphy in patients with breast neoplasia. A follow at 10 years. : Radiol. Med (torino) 79(5):539-43, 1990.
22. Jaconson AF, Cronin EB; Stomper PC, Kaplan WD: Bone scan with one or two new anormalities in cancer patients with not know metastasis: Frecuency and serial scintigraphy behavior of benign and malign lesions: Radiology, 175(1):229-32, 1990.
23. Shi OX: Bone imaging in the detection of skeletal metastasis: Chung Hua Chung Liu Tsa Ching 11(3) 196-98, 1989.
24. Chen YQ, : Clinical value of radionuclide whole body gone imaging in the diagnosis is of skeletal metastasis. Chung Hua Chung Liu Tsa Chin, 11(3):193-5, 1989.
25. Thompsen HS, Lund JO, Munck O, Andersen K. Experience with 7.604 bone, scintigraphy at time of operation for breast cancer 1077-1987. Dan Med Bull; 36(5):481-3, 1989.
26. Boxer DI, Tood CE, Coleman R, Fogelman I. Bone secondaries in breast cancer: The solitary metastasis: J. Nucl. Med, 30(8):1310-20 1989.
27. Yanahika K. et al: Breast Cancer with bone only metastasis. Cancer 68:634-637, 1991.

28. Kahat G, Achram M, Rizk G: The role of breast scintigraphy in detecting breast masses. *Br. Radiol*; 58(692):721-4, 1985.
29. Makaiova A, Kausits J, Hupka S, Michalikova B, Vivodova M, Bohunicky L: The status of nuclear medicine techniques in the diagnosis of bone metastasis cancer. *Czech Med*, 12(1):34-9, 1989.
30. Trichopoulos D, Mac Mahan B, Cole P. Menopause and Cancer Risk *J. Natl Cancer Inst.*, 41:315-329, 1968.
31. The value the tumor marker Ca 15-3 in diagnosing and Monitoring Breast Cancer. Foravik Safi et al. *Cancer* 68:574-582, 1991.
32. Parker D, Hart Gc: Improved sensitivity in bone scintigraphy using quantitative spinal profile analysis: *Nucl Med Commun*, 9(9):631-7, 1988.
33. Fritz P, Adolf J, Bubrick B, Georgia P, Zum Winkel K, Bone marrow scintigraphy using radiocolloids in bone metastasis, Sensitivity, Specificity, Reliability and indications.
34. Knop J, Stritzke P, Langerdorf G: New Criteria for scintigraphy follow-up of bone metastasis following radioteraphy. Results of Funtional Scintigraphy using 99 Tc-MDP. *Nuclear Medicin*, 24(5-6): 238-43, 1985.
35. TumeH SS, Beadle G, Kaplan WD: Clinical significance of solitary rib lesions in patients with lesions extraeskeletal malignancy: *J. Nucl. Med* 26(10) 1140-3, 1985.
36. Smith PG, Doll R.: Late effects of the irradiation in patients treated por metropathia hemorrhagica. *Br. J. Radiol* 49, 224-232, 1976.
37. Mac Mahan E. Cole PC, Lin TM, et al Age at first birth and breast cancer risk, *Bull. WHO* 43:209-221, 1970.
38. Warren S. Witman EM.: Studies on tumor metastasis, the distribution of the metastasis in cancer of the breast. *Surg, Gyn Obstet.* 57: 81, 1937.
39. Mammographically detected breast cancer: Location in women under 50 year Adam Stacey, Clear MS et al *Radiology* 1993, March Vol. 186 number 3 pp 677-680.
40. RSNA, 92 Meeting Notes. *Radiology* March Vol. 186 number 3 pp 932 MR imaging of the breast.
41. *Clinical Nuclear Medicine*, Mausey MN, WB Saunders company 1983 Carpenter bones and Joints pp 135-165.
42. Mac Kag B. Bruner J Nelson G. et al *Electron Microscopy in surgical pathology Lab. Med* 19:13-17, 1988.

43. Pat Chefsky AS, Schwartz SD, et al. Heterogenety of intraductal carcinoma of the breast cancer 63:731-741, 1989.
44. Silverstein MJ, Rosser RJ, Gerson ED, et al Axillary limphnode dissection for .
45. Intraductal breast carcinoma is indicated? cancer 59:1819-1824, 1987.
46. Aschikori R, Hodtusi Robbins GF. Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969) cancer 28:1182-1187, 1971.
47. Hasted WA, Clinical and histological study of certain adenocarcinoma of the breast and a brief consideration of the supraclavicular operation and of results of a operation for cancer of the breast from 1889-98, at the John Hopkins Hospital Ann Surg 2p 545-563, 1898.
48. Miranda H. Villalba R. y Cols. Factores pronósticos en 500 casos de cáncer de mama estudiados en la Unidad de Oncología. Revista de Oncología de la Sociedad Mexicana de Oncología. en prensa 1993.
49. Villalba R., Miranda H.: Factores de riesgo en 1128 mujeres mexicanas con cáncer de mama. Tesis para obtener el título de oncólogo. Hosp. Gral. de Méx. S.S.