



Universidad Nacional
Autónoma de México

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN



26
24

CANCER DE MAMA

Revisión Hemerográfica

FALLA DE ORIGEN

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A
María Alejandra González Torres

Director de Tesis: DR. RICARDO VICTOR SANTIAGO DIAZ



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JAIME KEILLER TORRES
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
P R E S E N T E

AT'N: Ing. Rafael Rodríguez Ceballos
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la F.E.S. - C.

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS TITULADA:

Ciudad de México: Revisión Hemerográfica.

que presenta la pasante: María Alejandra González Torres.

con número de cuenta: 7109949-4 para obtener el TITULO de:
Química Farmacéutica Biológica.

Considerando que dicha tesis reúne los requisitos necesarios para ser discutida en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

A T E N T A M E N T E .

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx., a 26 de Agosto de 199 4

| | | |
|------------------|----------------------------------|--|
| PRESIDENTE | Dr. Ricardo Víctor Santiago Díaz | |
| VOCAL | Dr. Goldi Flores Rosales | |
| SECRETARIO | C.F.B. Ramón Condejas Ramírez | |
| PRIMER SUPLENTE | C.F.B. Francisco López Mejía | |
| SEGUNDO SUPLENTE | C.F.B. Martha P. Zúñiga Cruz | |

10EP/VAP/01

FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIAS

- Con todo respeto a mis padres: Jesús González Tovar y Remedios Torres Hernández por todo el amor que siempre me han dado.

- A la memoria de mi hermano José de Jesús con inmenso cariño a su adorable recuerdo.

- A mi hermano Eduardo con todo mi amor por todos sus consejos, su apoyo y la guía que siempre me ha dado.

- A mi hijo Jesús Alejandro porque ha sido un motivo muy importante en mi vida como estudiante, como profesionista y ahora como madre.

- A mi asesor de tesis el Dr. Ricardo Víctor Santiago Díaz y mis sinodales por su valiosa orientación.

- A mis maestros, mis amigos de la Universidad, mis amigos del IMSS del Hospital de Oncología CMN Siglo XXI y demás familiares que siempre me alentaron a continuar.

A todos les dejo mis más profunda gratitud.

Y todo lo que hagáis, hacedlo
de corazón, como para el Señor
y no para los hombres; sabiendo
que del Señor recibiréis la
recompensa de la herencia,
porque a Cristo el Señor servís.

COLOSENSES 3:23-24.

INDICE

| | PAG. |
|---------------------|------|
| I. INTRODUCCION | 1 |
| II. ETIOLOGIA | 4 |
| III. EPIDEMIOLOGIA | 17 |
| IV. PATOLOGIA | 27 |
| V. DIAGNOSTICO | 62 |
| VI. TRATAMIENTO | 77 |
| VII. HORMONOTERAPIA | 85 |
| VIII. DISCUSION | 102 |
| IX. CONCLUSIONES | 107 |
| X. BIBLIOGRAFIA | 110 |

RELACION DE CUADROS

| | PAG. |
|--|------|
| CUADRO I. FACTORES DE RIESGO DEL CARCINOMA MAMARIO. | 13 |
| CUADRO II. LATERALIDAD EN CANCER DE MAMA. | 14 |
| CUADRO III. LOCALIZACION DEL TUMOR EN CANCER MAMARIO- Y SU FRECUENCIA. | 15 |
| CUADRO IV. SOBREVIDA A 7 AÑOS. | 21 |
| CUADRO V. ESTATUS MENOPAUSICO | 22 |
| CUADRO VI. PORCENTAJE DE PROBABILIDAD DE SOBREVIDA- LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS. | 24 |
| CUADRO VII. SUBTIPOS HISTOLOGICOS. | 30 |
| CUADRO VIII. TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ENFERME- DAD METASTASICA. EXTENSION DE ENFERMEDAD | 81 |
| CUADRO IX. PORCENTAJE ESTIMADO DE REDUCCION EN MOR- TALIDAD A 5 AÑOS PARA TERAPIA ADYUVANTE | 83 |

RELACION DE FIGURAS

| | PAG. |
|---|------|
| FIGURA 1. ORGANIZACION DEL SISTEMA DUCTAL - LOBULILLAR | 28 |
| FIGURA 2. CARCINOMA INTRADUCTAL TIPO COMEDO | 33 |
| FIGURA 3. CELULAS CLARAS Y OSCURAS DEL - CARCINOMA INTRADUCTAL | 34 |
| FIGURA 4. CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU | 36 |
| FIGURA 5. CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU | 37 |
| FIGURA 6. CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE CON - FORMACIONES SOLIDAS Y GLANDULARES | 40 |
| FIGURA 7. CARCINOMA LOBULAR INFILTRANTE | 42 |
| FIGURA 8. CARCINOMA INFLAMATORIO | 44 |
| FIGURA 9. CARCINOMA MEDULAR | 46 |
| FIGURA 10. CARCINOMA TUBULAR BIEN DIFERENCIADO | 48 |
| FIGURA 11. CARCINOMA MUCINOSO DE LA MAMA | 50 |
| FIGURA 12. CARCINOMA PAPILAR | 52 |
| FIGURA 13. ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA | 54 |
| FIGURA 14. TUMOR BIFASICO DE LA MAMA | 56 |
| FIGURA 15. COMPLEJO ESTROGENO-RECEPTOR | 92 |

OBJETIVOS

- Presentar un panorama general sobre el cáncer de mama.
- Comprender los principales factores de riesgo de la -- enfermedad.
- Conocer los métodos de detección temprana.
- Conocer los principales aspectos patológicos en el -- cáncer de mama.
- Presentar los métodos de tratamiento empleados en el - cáncer de mama.

INTRODUCCION

Cáncer es una proliferación incontrolada de células en un órgano o tejido. Específicamente este trabajo se centra en cáncer de mama.

El cáncer de mama en los Estados Unidos de Norteamérica ocupa el primer lugar como causa de muerte en la mujer. En México ocupa el segundo lugar después del carcinoma cervicouterino (23;14).

En las Instituciones Oncológicas de concentración en México, las mujeres con cáncer mamario que se atienden en etapas tempranas del padecimiento siguen siendo aún una minoría, lo cual conlleva a un aumento en el costo económico y social al tratar enfermas en fases avanzadas de la enfermedad.

Aunque no se ha encontrado un modo de prevención del cáncer mamario, sí se ha identificado una serie de factores de riesgo que al reconocerse en una mujer hacen que ésta sea objeto de una vigilancia más estrecha por parte del médico, para que si llega a desarrollar un tumor mamario maligno, ésta pueda detectarse en la etapa más temprana posible. Esto último tiene como propósito ofrecer las mejores perspectivas de tratamiento y, por tanto, mejor pronóstico (197).

Asimismo, también es indispensable desarrollar programas de pesquisa de cáncer mamario que, aplicados a la población en general, logren disminuir las cifras de mortalidad por esta enfermedad mediante el diagnóstico correcto en etapas preclínicas (178).

Existen dos maneras de descubrir un cáncer mamario en etapa temprana: la aplicación de métodos de pesquisa a la población general femenina y la vigilancia periódica de los grupos de mujeres con factores de alto riesgo para desarrollar la enfermedad.

Para investigar las diferentes enfermedades mamarias es indispensable la elaboración de una historia clínica completa, realizar una exploración minuciosa y auxiliarse de los métodos paraclínicos indispensables para elaborar un diagnóstico presuncional.

El problema del cáncer es que es una enfermedad con un gran periodo de latencia, esto quiere decir que originándose en una célula y multiplicándose periódicamente, avanza en forma silenciosa durante varios años hasta que pueda ser diagnosticada clínicamente (131).

La capacidad de invasión de éstas células anormales dificulta los tratamientos, pues permite su alojamiento en otros tejidos, produciendo lo que se conoce como metástas-

sis (33,136).

Durante este trabajo se mostrarán los principales aspectos en Cáncer de Mama por considerarse un problema sanitario de gran importancia, en México y en el mundo occidental, con implicaciones económicas y sociales de considerable magnitud (48).

ETIOLOGIA

El cáncer de mama es una enfermedad que se clasifica desde hace muchos años, como enfermedad neoplásica y se hace la diferenciación entre sus formas benigna y maligna(22). El cáncer es un proceso a largo plazo y progresa a través de cuatro fases obligadas: Inducción, Localización in situ, Invasión y Diseminación.

1.- FASE DE INDUCCION.

Durante la fase de inducción, la cual puede durar hasta - 30 años, las células están expuestas a uno o más carcinógenos. Estos carcinógenos pueden ser químicos, físicos ó virales; otros factores pueden ser genéticos, hormonales- ó inmunológicos (112).

Las alteraciones histológicas comienzan con una severa - displasia y con el tiempo se transforman en un cáncer definitivo. Adicionalmente existen otros factores que pueden desempeñar un papel en determinar qué individuo va a desarrollar cáncer. Estos factores adicionales incluyen la susceptibilidad individual o tisular, la presencia de otros carcinógenos, el sitio en que el carcinógeno puede actuar, la duración de la exposición y obviamente, la --

naturaleza, cantidad y concentración del carcinógeno en cuestión (189).

2.- FASE IN SITU (ó INCIPIENTE).

Después de la inducción sigue la fase in situ. Esta fase representa el tiempo durante el cual la célula se transforma realmente en una célula cancerosa, pero que aún permanece localizada en el sitio original (sin revasar la membrana basal) y no invade otros tejidos del organismo (112).

3.- FASE DE INVASION.

La tercera fase es denominada la fase de invasión. Durante esta fase, las células malignas se multiplican e invaden los tejidos más profundos a través de la membrana basal, lo que determina el pasaje de estas células a la circulación sanguínea y linfática (112).

4.- FASE DE DISEMINACION.

La cuarta fase es la fase de diseminación. Durante esta

fase, que dura entre 1 y 5 años, el cáncer invasor se disemina hacia diferentes partes del cuerpo distantes del sitio de origen (190).

Es fundamental la detección temprana del cáncer, antes de la diseminación metastásica; es decir detectar el cáncer en la fase incipiente. La mayoría de los tumores malignos son detectados durante la fase de invasión.

Varios factores desempeñan un papel en determinar la capacidad del cáncer para invadir el tejido vecino. Estos factores incluyen el aumento de movilidad de las células, el incremento de la presión intratumoral como consecuencia de la multiplicación celular activa, la elaboración por el cáncer de sustancias líticas, disminución de la cohesión entre las células y eventual diseminación de las células tumorales hacia los nódulos linfáticos regionales. Sin embargo, cuando las metástasis son aún microscópicas (micrometástasis), la posibilidad de ser detectadas clínicamente es poco probable. Se ha estimado que aproximadamente la mitad de los pacientes que parecen estar clínicamente libres de metástasis, en realidad poseen micrometástasis distantes no identificadas en el momento del diagnóstico y tratamiento iniciales (112,32,182).

El cáncer de mama muestra múltiples factores de riesgo, es decir es multifactorial. Los factores externos pueden ser químicos, físicos o virales. Los factores internos pueden ser de tipo genético, hormonal ó inmunológico (205,208,166,151).

Desde hace años se han reconocido varios factores de riesgo relativo para el carcinoma mamario; la raza, la geografía y la clase social pueden interactuar afectando el riesgo personal para desarrollar esta patología (132,58,126,165,1).

En efecto se sabe que las mujeres blancas tienen una tasa mayor de cáncer mamario que las mujeres negras. Algunos autores han encontrado diferencias significativas en la tasa de estrógenos, que son más bajos en las mujeres negras. Otros autores han reportado diferencias en los tipos histológicos (128,97,60,204).

La edad es otro factor de riesgo involucrado en la génesis del cáncer de mama, siendo en México con una frecuencia mayor entre los 45 - 54 años de edad (155).

El sexo clásicamente se ha considerado un factor de riesgo. Thomas afirma que el carcinoma mamario en la mujer es 100 veces más frecuente que en el hombre (58,196,42).

La razón de esto permanece aún oscura, sin embargo, existe la hipótesis de que las hormonas sexuales femeninas -

tanto endógenas como exógenas juegan un papel importante en la etiología del cáncer de mama, y aunque éstas por sí mismas no serían capaces de provocarlo se ha sugerido que en células epiteliales indiferenciadas podrían resultar errores en la división celular probablemente derivados de un daño en la molécula del DNA causado por otros factores concomitantes (85).

Por otra parte, el incremento en las tasas de proliferación, atrofia o diferenciación de las células intermedias ocasiona un cambio mutagénico que culminará en un carcinoma (196,29).

Cuando el cáncer de mama se desarrolla en pacientes jóvenes su pronóstico es muy grave y frecuentemente se le asocia a factores genéticos por su tendencia familiar con que se presenta (9,133,180).

Lynch (29,9) de la Universidad de Creighton, Nebraska, es quien más ha estudiado este aspecto genético del cáncer. Este autor ha definido el cáncer de mama en: Cáncer de mama Esporádico, Familiar y Hereditario.

TIPOS DE CANCER DE MAMA.

1.- CANCER DE MAMA ESPORADICO.

Este define a una paciente con manifestaciones de cáncer de mama, pero en su historia familiar hay ausencia de esta patología por lo menos en dos generaciones anteriores.

2.- CANCER DE MAMA FAMILIAR.

Es cuando se presenta en dos o más parientes de primero o segundo grado con cáncer de mama sin tomar en consideración la edad de aparición, bilateralidad o cáncer asociado.

3.- CANCER DE MAMA HEREDITARIO.

Es aquel en el cual existe transmisión autosómica, como en el síndrome del cáncer de mama/ovario.

La nuliparidad es otro factor que se ha encontrado prácticamente en todos los estudios. Otros autores no han encontrado diferencias entre nulíparas y multiparas respecto al riesgo de cáncer de mama antes de los 60 años de edad (134,217).

El proceso por el cual la nuliparidad, el embarazo tardío y la baja paridad influyen en el riesgo relativo para el cáncer de mama no está claro, sin embargo, se sabe que -

la maduración temprana de la función ovárica está asociada con un incremento en la formación de lesiones con un alto potencial carcinogénico (110,121,140,111).

Mac Mahon y cols en 1982 encontraron que la lactancia es una variable independiente, pero que la edad del primer embarazo llevado a término juega un papel importante; ya que mujeres que habían tenido su primer embarazo a edad temprana presentan menor riesgo a desarrollar esta neoplasia que las mujeres que habían tenido su primer embarazo a edad tardía (110).

Se ha señalado a la menarca temprana y la menopausia tardía como factores predisponentes como consecuencia del mayor tiempo en que pueden estar actuando los estrógenos sobre los órganos blanco (mamas), y consecuentemente una predisposición mayor para desarrollar carcinoma mamario ulteriormente (110).

Se ha observado que las pacientes con menarca temprana tienen excreción mayor de estrógenos que la pacientes con menarca tardía esto juega un papel importante en la carcinogénesis de mama (2,99,95,100).

A menudo el cáncer se inicia cuando un agente carcinogénico daña al DNA de un gene de importancia crítica en una célula. La célula mutada se multiplica y sus descendien-

tes acaban formando un agregado de células tumorales. Este esquema general se ha planteado en la última década al identificarse algunos de los blancos genéticos de los -- carcinógenos: los oncogenes. El oncogén tras ser activado por una mutación desencadena una proliferación excesiva -- representando un paso decisivo en la aparición de una -- neoplasia (220).

Los oncogenes actúan desregulando el crecimiento celular. Proviene de genes "normales" denominados protooncogenes -- que actúan como reguladores centrales del crecimiento de -- las células normales. Ahora bien, para la génesis de un -- tumor se requiere al menos de la presencia de un oncogén, aunque se ha demostrado que para que una línea celular -- altere su crecimiento, requiere de la alteración de va -- rios de ellos. En la actualidad se han identificado un -- poco más de 20 protooncogenes (211).

En el carcinoma mamario por lo menos en 3 cromosomas se -- han encontrado alteraciones genéticas estadísticamente -- significativas como para predecir el riesgo de carcinoma -- mamario. Estos son los cromosomas 17,13 y 11. Ahora bien, aunque varios protooncogenes se han encontrado amplifica -- dos en una gran variedad de tumores, su papel en el desa -- rrollo de un tumor específico no está claro. Tres de es -- tos protooncogenes se han relacionado con el Factor de --

crecimiento o con un receptor de Factor de Crecimiento. Estos son el C-sis, el cual encoda la cadena B del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, C-fms que se ha relacionado con el factor receptor estimulante de las colonias de macrófagos y el c-erb-1, el cual codifica al factor de crecimiento epidermal (EGFR) (211).

En cuanto al uso de anticonceptivos orales, los numerosos estudios que existen no son concluyentes respecto a si existe un riesgo mayor para el carcinoma de mama (172).

La dieta rica en grasas juega un papel muy importante en la etiología del cáncer de mama (101,3,119,177,84,92,27).

El factor viral como causa de esta neoplasia ha sido motivo de numerosos estudios y especulaciones; entre los varios reportes al respecto se mencionan los de Moore (1971), Feller y Chopra (1971) quienes identificaron partículas virales en la leche humana con características semejantes a los virus aislados en cánceres mamarios en monos y ratones (66,153).

Se ha sugerido también una asociación entre el consumo de alcohol y el aumento de la incidencia del cáncer de mama (213) y varios factores como la metildopa, la fenotiacina la dextroanfetamina, algunos antidepresivos y algunos antihistaminicos, han sido implicados como posibles pro-

motores del cáncer (152).

Se ha planteado si la metilxantina que hay en el café, el té, y el cacao podrian ser carcinógenos ó bien promotores de la proliferación de la enfermedad fibroquística (152). Algunos investigadores han mencionado un aumento de riesgo de cáncer de mama en las mujeres expuestas a tintes -- del cabello (156).

CUADRO I. FACTORES DE RIESGO DEL CARCINOMA MAMARIO

| FACTOR | (%) |
|------------------------------------|------|
| Nuliparidad | 28.6 |
| Obesidad | 26.0 |
| Menopausia Tardia | 24.3 |
| Hormonas exógenas | 23.6 |
| Patología Mamaria Benigna | 17.0 |
| Baja Paridad | 14.3 |
| Hist.Familiar de Carcinoma Mamario | 8.3 |
| Menarca Temprana | 8.0 |
| Cirugia Mamaria Previa | 4.6 |
| Historia de Carcinoma Mamario | 3.6 |
| Irradiación Previa a la Mama | 0.6 |

Tomado del IMSS.

LOCALIZACION.

En el Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social al estudiar 300 pacientes con el diagnóstico de Carcinoma Mamario, se observó que el lado afectado más frecuentemente fué el izquierdo; sin embargo, esta aparente disparidad con el derecho se compensó con la presencia de carcinoma bilateral en 12% de las enfermas (Cuadro II).

CUADRO II. LATERALIDAD EN CANCER DE MAMA

| LOCALIZACION | NUMERO DE CASOS | % |
|--------------|-----------------|----|
| IZQUIERDO | 144 | 48 |
| DERECHO | 120 | 40 |
| BILATERAL | 36 | 12 |

Tomado del IMSS.

Los cuadrantes superoexterno, superointerno ocuparon el más alto porcentaje con 38.75 y 28.75% para cada uno, el tercer lugar lo ocupó el cuadrante inferoexterno con 15%. El cuadrante inferointerno y la localización central ocuparon 8.75% cada uno (Cuadro III).

**CUADRO III. LOCALIZACION DEL TUMOR EN CANCER MAMARIO
Y SU FRECUENCIA**

CSI 28.75%

CSE 38.75%

8.75%

CII 8.75%

CIE 15%

CSI - Cuadrante Superior Interno

CSE - Cuadrante Superior Externo

CII - Cuadrante Inferior Interno

CIE - Cuadrante Inferior Externo

Tomado del IMSS.

Las etapas I, II y III del carcinoma mamario se presentaron con mayor frecuencia ocupando 38.4% la etapa II y 37% la etapa III (102).

EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología es aquella disciplina de la medicina - encargada de investigar los factores relacionados con la - ocurrencia de cierta enfermedad en determinados grupos de - personas.

Comprende el estudio de las poblaciones, tanto de los enfermos como de los sanos y de sus interrelaciones en un - conjunto ambiental similar.

La epidemiología ha demostrado una enorme importancia en el conocimiento de los pacientes con cáncer. Al conocer la frecuencia de este padecimiento es posible crear políticas de salud para resolverlo: detección temprana, diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado, seguimiento de - los pacientes, etc.

En México desconocemos las cifras de incidencia, frecuencia y letalidad. Contamos únicamente con las cifras de - mortalidad y algunas estadísticas hospitalarias. Esto - - crea un panorama, pero de ninguna manera podemos considerarlos como un reflejo fiel de la realidad mexicana.

En la actualidad 1:20 mexicanos mueren por cáncer. En el caso de las mujeres el primer lugar de mortalidad por - cáncer lo ocupa el cáncer cervicouterino, seguido del - - cáncer de mama (179).

Se ha mencionado que cerca del 25% de la población femenina desarrollará una neoplasia maligna en el curso de su vida, y de éstos una cuarta parte serán cánceres mamarios (195,82).

El cáncer mamario se presenta excepcionalmente en los - - hombres, representa menos del 1% de las neoplasias malignas mamarias (96).

El cáncer de mama parece ser debido a toda una constelación de factores epidemiológicos más bien que a uno sólo (28,59); incluyendo:

I.- FACTORES CLINICOS.

- 1.- EDAD
- 2.- RAZA
- 3.- SEXO
- 4.- TAMAÑO TUMORAL
- 5.- SOBREVIDA
- 6.- ESTATUS MENOPAUSICO
- 7.- METASTASIS AXILARES
- 8.- ETAPA CLINICA

II.- FACTORES HISTOPATOLOGICOS.

- 1.- TIPO HISTOLOGICO
- 2.- VELOCIDAD DE CRECIMIENTO
- 3.- GRADO DE DIFERENCIACION
- 4.- NECROSIS TUMORAL

I. FACTORES CLINICOS.

1.- EDAD.

Taylor y Nathanson citados por Haagensen señalan 77% de metástasis axilares en mujeres de menos de 46 años y de 57% en pacientes de más de 60 años (86).

La tasa de recurrencia en mujeres de 40 años o menos es de 38% y de 5% en las pacientes de 61 años o más.

Sutherland señala que en general el cáncer mamario es mejor tolerado en mujeres ancianas que por las jóvenes (194).

Fisher y cols encontró que en las mujeres jóvenes existen factores tumorales desfavorables como son la atipia celular, número de mitosis, invasión linfática y grado de diferenciación mayores así como tasa de recurrencia eleva-

da, en comparación con las pacientes de menos de 40 años de edad (70).

2.- RAZA.

Wilson y cols. (215) en un estudio encontraron que un 40.7% de pacientes con cáncer de mama fueron negras mientras que el 52.5% fueron blancas.

En cuanto a nódulos axilares positivos fué de 40.1% para las negras y 35% para las blancas. La sobrevida a 5 años fué de 86.8% para las negras contra 10% para las blancas (215).

3.- SEXO.

La mayoría de los estudios sugieren que la sobrevida a 5 años en el varón es menor que en la mujer. Haagensen señala una sobrevida a 10 años de 55% para la etapa I y de 0% para las etapas III y IV (86).

4.- TAMAÑO TUMORAL.

Takuma Nemoto y cols (157) han encontrado metástasis axilares en 25% de los casos de pacientes con tumores menores a 1 cm y de 34% de los casos de pacientes con tumores de 1.5 a 2 cm.

5.- SOBREVIDA.

Carter y cols. (36) encontraron una sobrevivida a 7 años de las pacientes con tumores menores de 2 cm. La sobrevivida cuando los tumores miden de 2 a 4.9 cm ha sido reportada en 70% y cuando éstos se redujeron en sus dimensiones la sobrevivida fué mayor, por el contrario cuando el tamaño del tumor fué superior a los 5 cm la sobrevivida se redujo a 53% (Cuadro IV).

CUADRO IV. SOBREVIDA A 7 AÑOS

| SOBREVIDA | TAMAÑO DEL TUMOR | | | |
|-----------|------------------|---------|---------|-------|
| | -0.5 cm | 0.6-1.0 | 1.1-1.5 | 1.6-2 |
| AÑOS | % | % | % | % |
| 0 - 1 año | 100 | 100 | 100 | 99 |
| 2 años | 100 | 98 | 97 | 97 |
| 3 años | 98 | 98 | 97 | 93 |
| 4 años | 98 | 96 | 95 | 91 |
| 5 años | 96 | 94 | 90 | 90 |
| 6 años | 96 | 90 | 87 | 84 |
| 7 años | 94 | 88 | 85 | 84 |

Tomado del IMSS.

6.- ESTATUS MENOPAUSICO.

En el cuadro V se aprecia la relación entre recurrencia y estado menopáusico.

CUADRO V. ESTATUS MENOPAUSICO

| TIEMPO DE RECURRENCIA | EDAD AL DIAGNOSTICO | |
|--------------------------|---------------------|-------------------|
| | 45 AÑOS O MENOS | MAS DE 45 AÑOS |
| Menos de 1 año | 45 | 30 |
| 1 a 2 años | 24 | 21 |
| 3 a 10 años | 31 | 40 |
| más de 10 años | 0 | 9 |
| Sobrevida a 5 años | 48 | 37 |

Tomado del IMSS.

Para Patanaphan y cols. (161) la sobrevida a 5 años de las pacientes premenopáusicas fué de 48% y para las postmenopáusicas de 37%. Esto evidentemente está en contradicción con el concepto generalmente aceptado de que las pacientes postmenopáusicas tienen un mejor pronóstico, esto se explica en parte a que el propio autor señala que las pacientes se comportaron igual hasta antes de la primera recurrencia, pero después de ésta la desventaja fué mayor para las pacientes de mayor edad.

7.- METASTASIS AXILARES.

Fisher y cols (68,202) señalan claras diferencias en cuanto a la probabilidad de sobrevida a 5 años, la sobrevida libre de enfermedad y el número de ganglios axilares como puede apreciarse en el cuadro VI.

En donde se observa que a mayor número de ganglios afectados el porcentaje de probabilidad de sobrevida libre de enfermedad se reduce considerablemente.

CUADRO VI. PORCENTAJE DE PROBABILIDAD DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD A 5 AÑOS.

| NUMERO DE GANGLIOS | PROMEDIO | MENOS DE 49 AÑOS | MAS DE 5 AÑOS |
|--------------------|----------|------------------|---------------|
| 0 | 85.4% | 84.9% | 85.6% |
| 1 a 3 ganglios | 60.1% | 52.7% | 63.8% |
| 4 a 12 ganglios | 30.5% | 25.9% | 33.2% |
| 13 o más | 16.4% | 9.6% | 22.1% |

Tomado del IMSS.

8.- ETAPA CLINICA.

Los datos generales permiten aceptar un promedio de sobrevivida a 5 años para las pacientes con carcinoma mamario en Etapa I de 82.8%; en etapa II 65%; en la etapa III de 54% y en la IV de 14%.

El carcinoma in situ tiene una sobrevivida a 5 años de 97.5%, la enfermedad localizada de la mama de 90%, la enfermedad regional de 71.2% y la enfermedad distante de 22.9% o menos (90).

II.- FACTORES HISTOPATOLOGICOS.

1.- TIPO HISTOLOGICO.

Gallager (83) y Fisher (74) han demostrado que el tipo histológico es un factor determinante en la probabilidad de recurrencias y muerte por cáncer mamario. Han considerado como tipos favorables de carcinoma mamario: a los carcinomas mucinoso, tubular, medular, adenoideoquístico y secretor; y como tipos histológicos desfavorables: a los carcinomas ductal infiltrante, con metaplasia sarcomatosa, los abundantes en lípidos, el lobulillar y los mixtos.

2.- VELOCIDAD DE CRECIMIENTO.

Tubiana y Koscielny (200) señalan que en pacientes con tumores de rápido crecimiento existía mayor incidencia de pacientes con ganglios axilares positivos. En los mismos estudios encontraron relación directa entre la velocidad de crecimiento y aparición de la primera recurrencia después del tratamiento primario y una relación inversa en la tasa de supervivencia. Últimamente con la aparición de la Citometría de Flujo los resultados han podido ser corroborados (4).

3.- GRADO DE DIFERENCIACION.

La escala de Scarff-Bloom-Richardson son tres grados basados en la formación de túbulos, mitosis y pleomorfismo celular.

La sobrevida en relación a los tres grados está íntimamente relacionada, como lo han demostrado Scarff y - - para el grado histológico I de 88%, para el grado II 72% y para el grado III de 44%.

4.- NECROSIS TUMORAL.

La necrosis tumoral no es muy común en el carcinoma mamario, sin embargo las neoplasias de alto grado la muesttran.

PATOLOGIA

A. TIPOS HISTOLOGICOS.

El desarrollo del cáncer de mama es de naturaleza bifásica y progresa desde los estadios intraepiteliales hasta el carcinoma infiltrante, después de diversos periodos de latencia.

Las áreas de predilección para los cánceres en desarrollo son los conductos terminales extralobulillares e intralobulillares. Estas partes de los conductos son las que desarrollan la máxima actividad proliferativa y se pueden ver en la figura 1. (201,85).

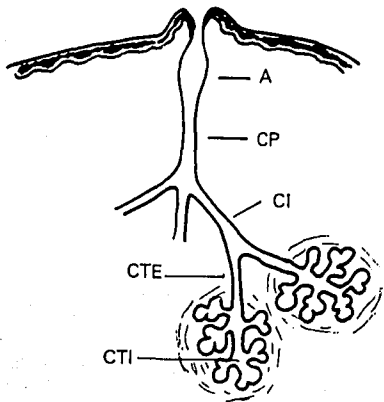


FIGURA 1. Organización del sistema ductal-lobulillar.

CP = Conducta Principal

A = Ampolla del Conducto Principal.

CI = Conducto Interlobulillar.

CTE = Conducto Terminal Extralobulillar.

CTI = Conducto Terminal Intralobulillar.

En la clasificación de la OMS, siempre destacan los dos -
parámetros clásicos en la clasificación de los tumores: -
la Histogénesis y la Conducta Biológica (16,45,141,159).
En cuanto a la Histogénesis los tumores malignos de la -
mama pueden ser epiteliales, mesenquimales y mixtos. Esto
es:

| | | | |
|--------------|------------------|-------------------|----------------|
| HISTOGENESIS | CARCINOMAS | --- EPITELIALES | --- LOBULILLAR |
| | | | --- DUCTAL |
| | SARCOMAS | --- MESENQUIMALES | --- LOBULILLAR |
| | | | --- DUCTAL |
| | TUMORES FILOIDES | -- MIXTOS | --- LOBULILLAR |
| | | | --- DUCTAL |

Los carcinomas mamarios en su misma línea de la Histogé--
nesis nos presentan a su vez otros dos territorios: el -
Lobulillar y el Ductal. En lo que respecta a la conducta-
biológica hay dos situaciones: las neoplasias No Invaso--
ras ó "in situ" y las Invasoras.

CONDUCTA BIOLÓGICA

NO INVASORAS (in situ).

INVASORAS

Los subtipos Histológicos y su frecuencia se muestran en el cuadro VII.

CUADRO VII. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS.

| TIPO HISTOLÓGICO | INCIDENCIA (%) |
|----------------------------|----------------|
| I.- NO INVASOR. | |
| 1.- Intraductal | 4 - 5 |
| 2.- Lobulillar in situ | menos de 1 |
| II.- INVASOR. | |
| 1.- Ductal Infiltrante | 70 - 80 |
| 2.- Lobular Infiltrante | 5 |
| 3.- Carcinoma Inflamatorio | 1 - 2 |
| 4.- Carcinoma Medular | 3 |
| 5.- Carcinoma Tubular | menos de 1 |
| 6.- Carcinoma Mucinoso | 2 |
| 7.- Carcinoma Papilar | menos de 1 |
| 8.- Enfermedad de Paget | menos de 1 |
| 9.- Tumores Bifásicos | menos de 1 |

La mayoría de los cánceres mamarios son carcinomas ductales infiltrantes que representan del 70-80% de todos los tipos.

I. NO INVASOR

1.- CARCINOMA INTRADUCTAL.

Los cánceres intraductales son cánceres de crecimiento in situ con diferenciaciones sólidas, papilares ó cribriformes. Si estos tumores están en proximidad con el pezón las células pueden penetrar en la epidermis del pezón, un síntoma de la enfermedad de Paget que, en la mayoría de los casos, es la manifestación epidérmica de un cáncer localizado más profundamente dentro del sistema ductal.

El cáncer intraductal aparece sobre todo como un cáncer sólido de crecimiento obstructivo, que presenta grados considerables de pleoformismo a la vez celular y nuclear. Es la porción central del tumor la que sufre una necrosis y más tarde una calcificación degenerativa.

Los precipitados de calcio que pueden alcanzar tamaños superiores a 1 mm. no solamente son un indicador mamográfico clave del proceso maligno, sino que, en el caso de comedocarcinoma, realzan el descubrimiento radiológico --

de los estadios preinvasores del cáncer y son de máxima importancia en el diagnóstico precoz.

El estudio ultramicroscópico del comedocarcinoma intraductal pone de manifiesto gran variedad de formas de células cancerosas. Se encuentran núcleos polimórficos y burdamente heterocromáticos, con grandes nucleolos y citoplasma rico en mitocondrias y complejo de Golgi.

Las características curiosas de los carcinomas intraductales incluyen las células oscuras y claras (que surgen de cantidades diferentes de orgánulos).

Representa sólo el 4-5% de todos los cánceres mamarios. Aunque se demuestre su naturaleza "in situ" pueden acompañarse de metástasis ganglionares y pueden transformarse en invasores (191,35,181,160). Figura 2 y 3.

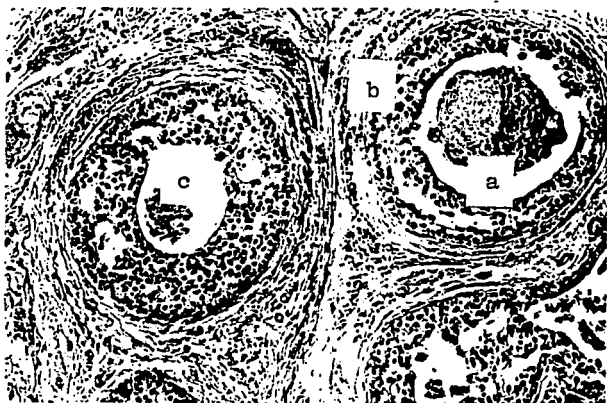


FIGURA 2. Carcinoma Intraductal tipo Comedo.
Con membrana basal intacta y necrosis central.

- a = Comedonecrosis
- b = Membrana Basal Intacta
- c = Necrosis Central

Tomado del IMSS.



FIGURA 3. Células claras y oscuras del carcinoma
Intraductal.

a = Célula Clara

b = Célula Oscura

Tomado del IMSS.

2.- CARCINOMA LOBULILLAR IN SITU.

Histológicamente, el carcinoma lobulillar in situ es una proliferación de células monomórficas dentro de los lobulillos y los conductos intralobulillares terminales, con distensión de los acinos.

Estas células son pequeñas, con contornos relativamente buenos. Los núcleos redondos contienen finos nucleolos. La incidencia de mitosis es baja. El patrón en hoja de trebol es típico de los conductos afectados.

Clinicamente, el carcinoma lobulillar in situ es una neoplasia asintomática, no palpable y frecuentemente multicéntrica, con una alta especificidad para las mujeres premenopáusicas. Casi siempre se detecta incidentalmente. El tiempo de latencia para la transformación en carcinoma invasor es bastante largo (212,8,81) Figura 4 y 5.

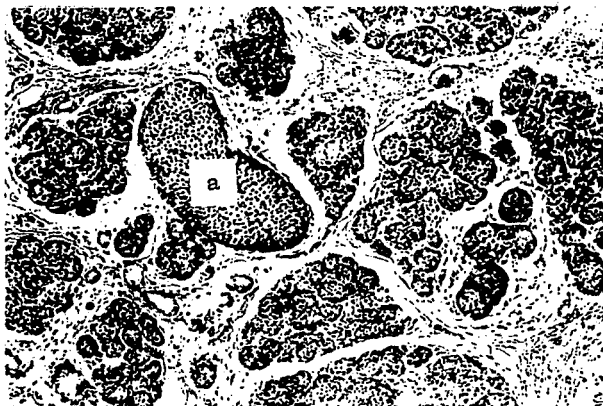


FIGURA 4. Carcinoma lobulillar in situ. Más del 50% de las células llenando y distorciónando el lobulillo.

a = Proliferación Celular que llena y distorcióna el lobulillo.

Tomado del IMSS.

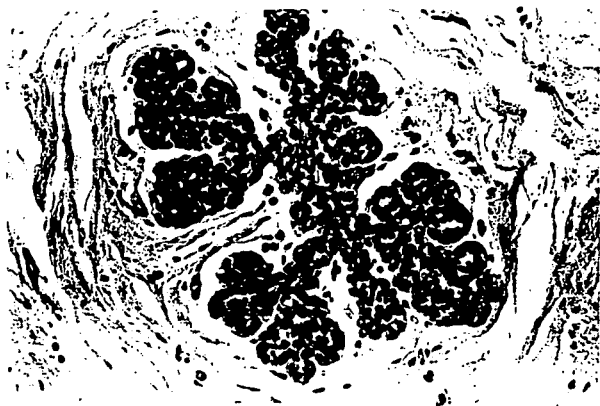


FIGURA 5. Carcinoma lobulillar in situ que se propaga al sistema ductal. Sección transversal del conducto en forma de "hoja de trebol".

II. CARCINOMAS INVASORES.

En cuanto a los carcinomas invasores francos tanto lobulillares como ductales sin patrón específico, ambos son de mal pronóstico.

Se sabe que los lobulillares tienen una frecuencia alta de bilateralidad y una alta positividad para receptores de estrógeno. La mayoría de los carcinomas ductales infiltrantes no muestran un patrón específico de crecimiento y precisamente por ser el grupo mayoritario son el punto de referencia para las otras variedades de carcinoma en cuanto a pronóstico, tratamiento, complicaciones, etc. Los carcinomas que sí muestran patrones específicos de crecimiento, generalmente poseen características que tienen que ver con su pronóstico (B1).

La apariencia macroscópica de los carcinomas ductales es muy semejante. La masa tumoral es de tamaño variable, con tendencia a ser esferoide, de bordes mal definidos y de consistencia más o menos dura según su contenido fibroso.

1.- CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE (ESCIRRO).

Histológicamente muestran un patrón de crecimiento sólido o glandular con diferentes grados de fibrosis. Es característico de los tumores ricos en parénquima su patrón de crecimiento multinodular relativamente bien delimitado, - mientras que los tumores más fibrosos (escirros), presentan patrones de crecimiento irregulares en forma de estrella, con finas prolongaciones de tejido conjuntivo (espiculas). El centro del tumor puede estar compuesto completamente de colágena esclerótica. Constituye aproximadamente del 70 al 80% de todos los cánceres de mama (123) - (Figura 6).

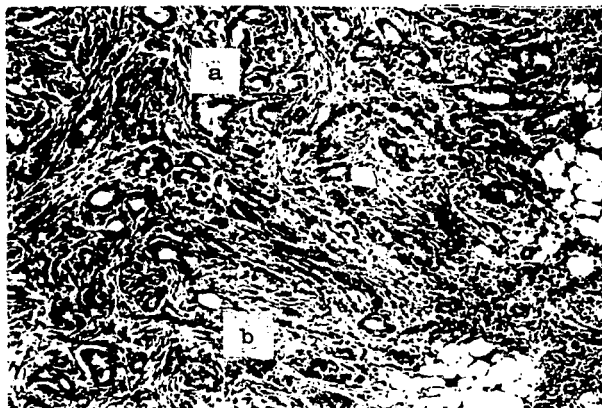


FIGURA 6. Carcinoma ductal infiltrante con formaciones sólidas y glandulares.

a = Conductos b = Desmoplasia (Ocasionada por la infiltración de la neoplasia).

Tomada del IMSS.

2.- CARCINOMA LOBULAR INFILTRANTE.

El carcinoma lobular infiltrante clásico es un tumor fibrosante de células pequeñas, que crece en cordones sólidos. Las células tumorales están en su mayoría dispuestas en cordones lineales (patrón en fila india) o rodeando concéntricamente los conductos pequeños (patrón en diana) (62) (Figura 7).

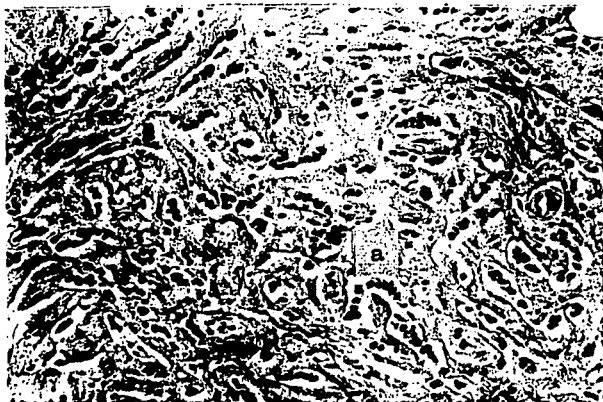


FIGURA 7. Carcinoma lobular infiltrante. Las células tumorales, relativamente pequeñas, están dispuestas en parte en un patrón en fila india - o dispersas en el estroma fibroso.

a = Infiltración de la neoplasia en filas indias.

3.- CARCINOMA INFLAMATORIO.

El carcinoma inflamatorio es un término clínico que se refiere a los síntomas acompañantes de enrojecimiento y calor característicos de este tipo de cánceres de mama.

Es la forma más letal de los cánceres de mama, relativamente raro, aproximadamente 1-2%. El tumor puede pasar desapercibido y apreciarse solamente los signos inflamatorios. La metástasis temprana a las zonas linfoportadoras y a distancia son la regla así como la permeación cutánea. Esta variedad es altamente indiferenciada, se presenta frecuentemente entre los 40 y 50 años de edad.

El carcinoma inflamatorio es una entidad clinicopatológica caracterizada por induración difusa de la piel del seno, aspecto erisipeloides, usualmente sin masa palpable subyacente. Desde el punto de vista histopatológico consiste en permeación de linfáticos de la piel de la mama por la neoplasia (la cual da lugar a la piel de naranja). Este carcinoma tiene muy mal pronóstico (138,198) y se puede ver en la figura 8.

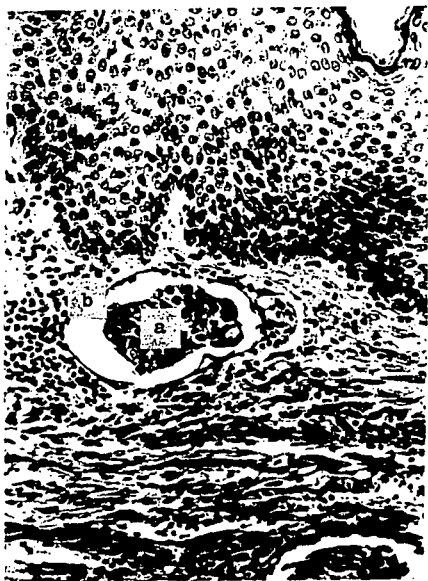


FIGURA 8. Carcinoma Inflamatorio.

a = Embolos tumorales en vasos linfáticos ectásicos de la dermis.

b = Permeación linfática.

4.- CARCINOMA MEDULAR.

En el carcinoma medular hay poco tejido fibroso y gran infiltración linfocitaria. Son tumores ricos en parénquima de consistencia medular y con poco estroma.

Microscópicamente, estos carcinomas aparecen como sincicios de células neoplásicas en más del 75% de la neoplasia. La periferia del tumor esta compuesta por infiltrados densos de células mononucleares (linfocitos y células plasmáticas). En los tumores mayores se observan a menudo necrosis y hemorragias.

Se presenta antes de los 50 años de edad. Puede alcanzar grandes volúmenes y frecuentemente da la impresión de estar encapsulado. Tiene bajo índice de metástasis y recidivas. Este tipo de carcinomas tiene buen pronóstico (77,171) Figura 9.

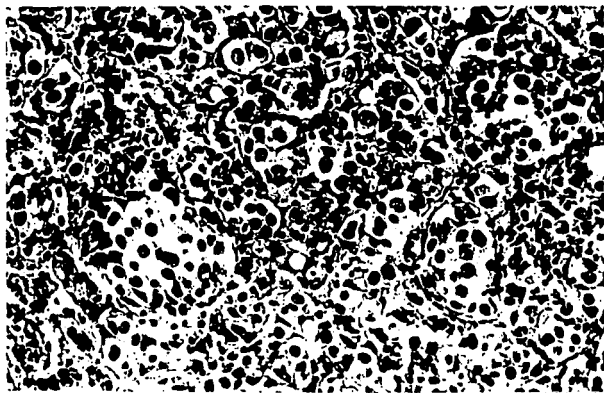


FIGURA 9. Carcinoma Medular. Gran pleomorfismo celular en un carcinoma medular con infiltración linfocítica.

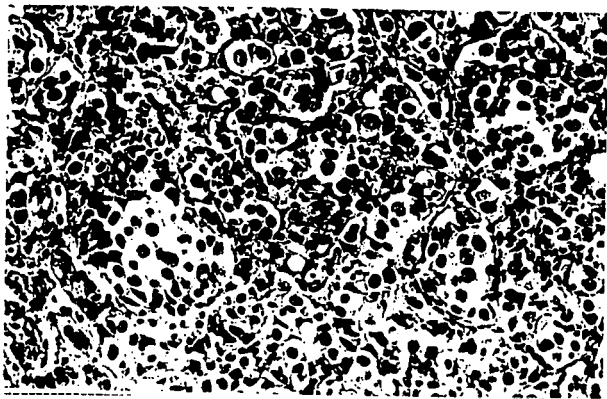


FIGURA 9. Carcinoma Medular. Gran pleomorfismo celular en un carcinoma medular con infiltración linfocítica.

S.- CARCINOMA TUBULAR.

El mejor diferenciado de todos los cánceres de mama es el carcinoma tubular. Los túbulos que se extienden irregularmente están encajados en un estroma fibroso formados por un epitelio de una sola capa. El citoplasma es eosinofílico y las mitosis son raras. El estroma es rico en material elastoide. El carcinoma tubular tiene un pronóstico favorable (34). Figura 10.

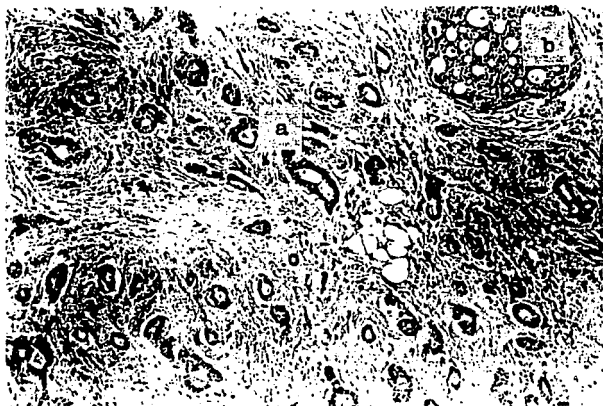


FIGURA 10. Carcinoma Tubular bien diferenciado.

a = Neoplasia Tubular

b = Componente Cribriforme Intraductal

Tomado del IMSS.

6.- CARCINOMA MUCINOSO.

Los carcinomas mucinosos (carcinomas coloides) son tumores de un alto grado de madurez. La secreción mucinosa formada por el tumor está compuesta de mucopolisacáridos neutros, y es retenida dentro de las estructuras glandulares. El citoplasma contiene las estructuras necesarias para la formación de mucina (un gran aparato de Golgi, y glucógeno). Crece lentamente, se observa comunmente en el centro de la mama y cuadrante superoexterno muy cerca de la piel.

El carcinoma mucinoso representa cerca del 2% de todas las variedades encontrándose en mujeres de más de 60 años de edad. Los carcinomas mucinosos son considerados como pronósticamente favorables (15) Figura 11.

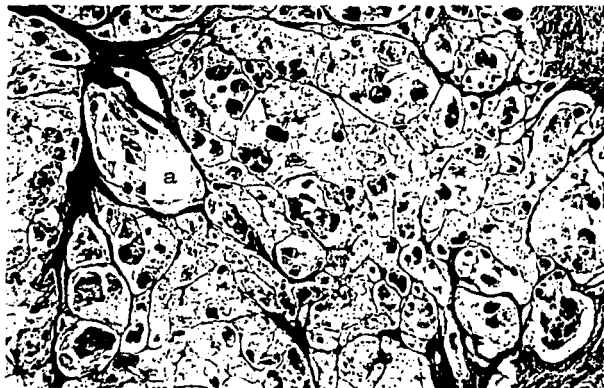


FIGURA 11. Carcinoma mucinoso de la mama.
a = Lagos de moco con células neoplásicas.

7.- CARCINOMA PAPILAR.

El tumor muestra una disposición multicéntrica con grado variable de anaplasia formando papilas que carecen de - - corion fibrovascular, dato importante para hacer el diagnóstico diferencial con el papiloma benigno intraductal.

El carcinoma papilar es una tumoración preferentemente - central con predominio entre los 40 y 60 años, adquiere - gran volumen y pocas veces da metástasis axilares.

Algunos autores lo consideran de buen pronóstico, pero - otros no (120) Figura 12.



FIGURA 12. Carcinoma Papilar

a = Formaciones papilares dentro de conductos dilatados.

Tomado del IMSS.

B.- ENFERMEDAD DE PAGET.

Algunos autores han establecido la hipótesis de que las células intradérmicas de Paget son células de origen metastásico. Se caracteriza por una lesión eczematoide del pezón asociada a carcinoma intraductal aunque no se encuentre masa palpable, la apariencia es de una dermatitis totalmente benigna, pruriginosa. El tipo de diseminación intraepidérmica, no tiene recuperación pronóstica. Esta depende del tipo de carcinoma que subyace y que puede ser intraductal ó un ductal infiltrante (174) Figura 13.

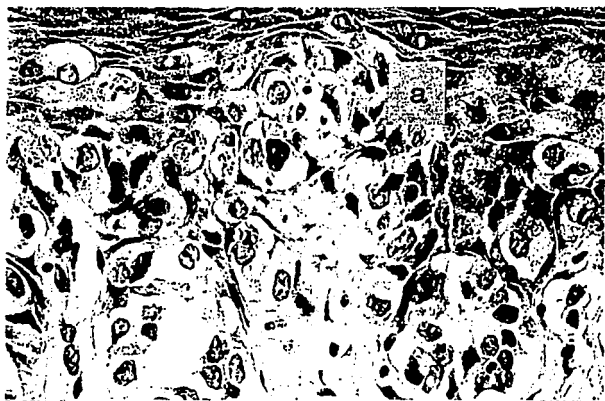


FIGURA 13. Enfermedad de Paget de la mama.

a = Disposición glandular de las células de -
Paget en las capas epidérmicas inferiores.

9.- TUMORES BIFASICOS DE LA MAMA.

Los tumores bifásicos de la mama son muy raros. El más frecuente es el llamado tumor Filoideas que habitualmente es benigno, tiene frecuencia en la raza negra; con presencia de lesión tumoral de evolución muy larga, promedio 7 años. Rara vez hay ulceración o invasión a la piel, son fácilmente palpables sus lobulaciones y las áreas quísticas. Sólo en las variedades malignas se acompaña de metástasis axilares (89,63,160) Figura 14.



FIGURA 14. Tumor Bifásico de la mama.

a = Conductos ramificados en forma de hoja.

B. ETAPIFICACION DEL CANCER DE MAMA.

El seguimiento de tumor primario/ nódulos linfáticos regionales/ metástasis a distancia definen a la clasificación TNM y agrupa por estadios a los carcinomas del seno. Dicha clasificación es la misma para el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer en los proyectos TNM. Este sistema de estadios se aplica a los carcinomas infiltrantes y a los carcinomas in situ. La confirmación histológica del diagnóstico es obligatoria y el tipo histológico del carcinoma debe ser recordado (87).

En 1944 Pierre Denoix del Instituto Gustav Roussy concibió la clasificación TNM, siendo adoptada en 1953 por la UICC (Union International Committee on Cancer).

Desde entonces la clasificación TNM se ha modificado varias veces (1969,1972,1974,1978,1982,1987).

PROPOSITO DE LA CLASIFICACION TNM.

El propósito de la clasificación es establecer categorías de pacientes dentro de grupos de estadios anatómicos similares en cuanto a la extensión del cáncer, por las siguientes razones:

- 1.- Para seleccionar tratamientos estándares apropiados.
- 2.- Para evaluar los resultados de nuevos tratamientos.
- 3.- Para adquirir datos de una forma ordenada para análisis estadístico y resultados finales.
- 4.- Para estimar el pronóstico.

REGLAS PARA LA CLASIFICACION.

A).- ESTADO CLINICO

La etapificación clínica incluye, examen físico, con cuidadosa inspección de la piel, glándula mamaria, nódulos linfáticos (axilares, supraclaviculares y cervicales) y examen patológico del seno para establecer el diagnóstico de carcinoma del seno. Los hallazgos operatorios son elementos para la etapificación clínica, incluyendo el tamaño del tumor primario, la invasión a la pared del pecho y la presencia o ausencia de metástasis regionales o a distancia.

B) ESTADIO PATOLOGICO.

El estadio patológico incluye todos los datos usados para el estadio clínico y quirúrgico y examen patológico del carcinoma primario.

CLASIFICACION TNM.

La medición clínica empleada para la clasificación del -

tumor primario (T) debe ser lo más acusiosa posible ya -- sea por exámen físico o por mastografía. Patológicamente el tamaño del tumor para la clasificación es una medición del componente invasor. Por ejemplo, si hay un gran componente in situ (4 cm) y un componente invasor pequeño (0.5 cm) el tumor debe clasificarse como T1a. El tamaño del tumor primario debe ser medido antes y después de remover el tejido para estudios especiales, como es la determinación de Receptores Hormonales.

Si existen múltiples carcinomas primarios, se debe usar el carcinoma primario más grande para clasificar el T; pero si un paciente tiene un tumor en cada mama, el tumor deberá ser etapificado en forma separada.

El carcinoma Inflamatorio se clasifica como T4d. En la Enfermedad de Paget del pezón sin una masa tumoral asociada (clínica) o carcinoma invasor (patológica) se clasifica como Tis; sin embargo, cuando se encuentre una masa tumoral, se clasifica de acuerdo al tamaño del tumor.

En resumen, los pacientes con tumores T1, T2, T3 pueden tener cambios en las características de la piel, incluyendo la depresión o retracción del pezón pero excluyendo el carcinoma inflamatorio puro, sin ser reclasificados.

DESCRIPCION DE LA CLASIFICACION.

DEFINICION DE TNM.

- TX Tumor primario que no puede ser medido
- T0 No existe evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ, carcinoma intraductal, lobular -
Enfermedad de Paget sin nódulo palpable en el pezón.
- T1 Tumor de 2 cms o menos en su diámetro mayor
- T1a Tumor de 0.5 cm o menos en su diámetro mayor
- T1b Tumor mayor de 0.5 cm pero no más de 1 cm en su diámetro mayor.
- T1c Tumor de más de 1 cm pero no más de 2 cm en su diámetro mayor
- T2 Tumor de más de 2 cm pero no superior a 5 cm en su diámetro mayor
- T3 Tumor de más de 5 cm en su diámetro mayor
- T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del pecho o la piel.
- T4a Extensión a la pared del pecho
- T4b Edema incluyendo piel naranja o ulceración de la piel del seno, o nódulos satélites en la piel del seno, homolaterales.
- T4c Ambos (T4a y T4b)
- T4d Carcinoma inflamatorio

- N Nódulos linfáticos regionales
- NX Nódulos linfáticos regionales que no pueden ser medidos
- NO No existen nódulos regionales metastásicos
- N1 Nódulo linfático homolateral metastásico móvil
- N2 Nódulo linfático axilar metastásico fijo a otros o a otras estructuras axilares.
- N3 Metástasis a los nódulos linfáticos de la mama interna
- M Metástasis distantes
- MX Presencia de metástasis que no pueden ser medidas
- MO No existen metástasis distantes
- M1 Metástasis distantes. Incluye metástasis a los nódulos linfáticos supraclaviculares.

DIAGNOSTICO.

El éxito en el tratamiento del cáncer mamario dependerá - en gran parte del diagnóstico temprano. Uno de los primeros síntomas en más del 80% de los casos se encuentra representado por la presencia de una tumoración mamaria la cual casi siempre es indolora a la exploración rutinaria de la glándula mamaria y las zonas linfoportadoras - - (197,11).

Es necesario difundir la necesidad de la autoexploración mamaria en todas las mujeres prácticamente desde que inician la menstruación (menarca); este procedimiento se - - practica mensualmente 8 días después de haber iniciado la menstruación. Este método actualmente se ha difundido en tal forma que casi el 90% de los casos son descubiertos - por la propia paciente (178).

Los principales puntos a considerar en este método se - - enumeran a continuación:

- 1.- Examinarse cuidadosamente frente a un espejo con los brazos relajados a lo largo del cuerpo, buscando principalmente cambios en la forma o tamaño, la presencia de - alguna retracción o depresión o abultamiento de la piel - mamaria o de los pezones.
- 2.- Las mismas observaciones se deberán valorar levantando

do lentamente los brazos sobre su cabeza.

3.- Acostada con una almohada debajo del hombro izquierdo colocando el dorso de la mano izquierda sobre la frente, explorar en círculos concéntricos hacia el pezón, la mama izquierda con la mano derecha, buscando cualquier induración o crecimiento no detectado en exploraciones anteriores.

4.- Repetir todo el procedimiento en la mama derecha.

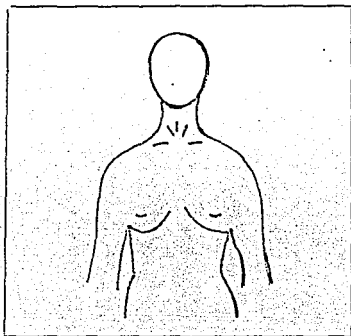
5.- Es recomendable que la exploración se realice cada mes con el objeto de que la mujer conozca las características de sus mamas; realizar el procedimiento siempre ocho o diez días después de la menstruación.

Si en alguna ocasión localiza una tumoración, crecimiento induración o cambios en la piel, deberá acudir al especialista.

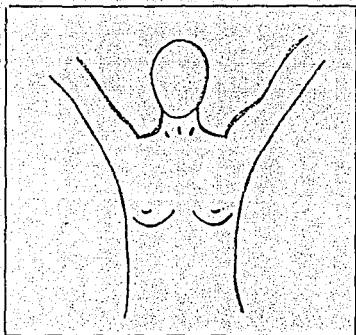
6.- La palpación se puede efectuar durante el baño, cuando las manos se deslizan más fácilmente sobre la piel mojada. Finalmente, presione suavemente cada pezón buscando la presencia de alguna secreción. FIGURA 15.

FIGURA 15. DETECCION POR AUTOPALPACION.

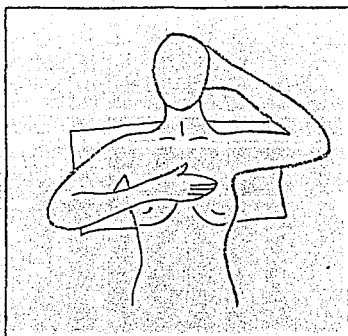
INSPECCION DE LAS MAMAS ANTE UN ESPEJO.



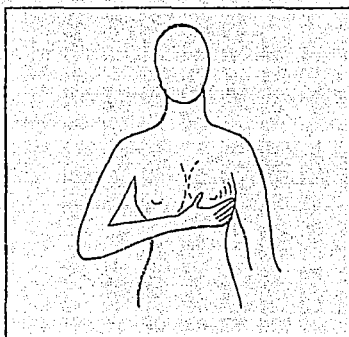
A. CON LOS BRAZOS COLGANDO



B. CON LOS BRAZOS LEVANTADOS.



C. PALPACION DEL CUADRANTE SUPERIOR INTERNO.



D. PALPACION DEL CUADRANTE INFERIOR EXTERNO.

Con el deseo de lograr identificar lesiones en forma temprana se han ideado varios métodos paraclínicos. De éstos, el que hasta ahora ha dado mejores resultados es la mastografía (7,18,124,216,56).

Con este procedimiento se ha logrado establecer el diagnóstico en lesiones que no es posible detectar a la palpación, menores de 0.5 cm. Se ha considerado una efectividad de algo más del 72% (80,142,214,125).

Aparte de la mastografía, se han ideado otros procedimientos radiológicos especializados para diferentes indicaciones. También se utiliza ampliamente la termografía, pero como el valor clínico de la termografía para el diagnóstico inicial es limitado, ésta no tiene ninguna importancia en la detección precóz del carcinoma de mama, debiendo éste método considerarse como una ayuda a la mastografía en casos especiales, pero ciertamente no como una alternativa de ella.

Finalmente es necesario mencionar que las alteraciones más frecuentes que orientan a sospechar una neoplasia mamaria son: dimensiones diferentes a los hallazgos clínicos, presencia de engrosamiento de la piel, presencia de calcificaciones múltiples, cambios de densidad importantes y presencia del tumor clínico (78,88,219).

A continuación se describen las diferentes etapas de

diagnóstico a las que las pacientes se someten en el Hospital "Luis Castelazo Ayala" del IMSS en el Servicio de Tumores Mamarios.

PRECONSULTA

A. Todos los pacientes deberán ser evaluados realizando:

- 1.- Revisión de la Nota de Envío
- 2.- Interrogatorio . . .
 - Factores de riesgo para Ca.
 - Antecedentes personales patológicos.
 - Antecedentes Ginecoobstétricos-Hormonales.
 - Padecimiento Actual
 - Tratamientos previos
- 3.- Exploración física
 - Glándulas mamarias
 - Axilas
 - Regiones Supraclaviculares

En casos de sospecha de malignidad o de haber sintomatología -
revisar:

 - Campos Pulmonares
 - Abdomen
 - Estructuras óseas.

B. Posterior a esta evaluación inicial se llegará a un diagnóstico, pudiendo entonces integrar al paciente a alguno de los siguientes grupos:

1.- Pacientes menores de 35 años de edad, con ausencia de patología maligna o patología benigna que NO amerita tratamiento quirúrgico o médico especializado y SIN FACTORES DE RIESGO.

PLAN:

Alta con nota de envío a su clínica, que deberá incluir los datos clínicos, diagnósticos y plan terapéutico. En todos los casos se indicará, autoexploración mamaria mensual (postmenstrual), medidas higiénico dietéticas en caso de requerirlas y medicación en los casos que ameriten.

2.- Paciente mayor de 35 años de edad sin patología maligna ó con patología benigna que NO amerita tratamiento quirúrgico o médico especializado y SIN factores de RIESGO.

PLAN:

Mastografía Bilateral

Cita en 2 a 4 semanas al mismo consultorio

Si la mastografía es negativa alta a su clínica con Nota Médica e indicaciones de autoexploración mensual. Medidas dietéticas y receta por medicamento en caso necesario.

Si es positiva pasa a programación.

3.- Paciente menor de 30 años de edad con patología benigna quirúrgica y candidata a cirugía ambulatoria.

PLAN:

Solicitar BH y pruebas de coagulación

Realización de cirugía el día indicado, posterior a la cual se le dará receta por medicamento e incapacidad si se requiere.

Se citará a la paciente a curaciones, para retiro de drenaje y de puntos.

Se citará a la paciente en 1 mes con indicación de recoger resultado de patología y alta si no hay factores de riesgo.

4.- Paciente de cualquier edad sin patología mamaria ó con patología benigna no quirúrgica, CON factores de riesgo (+), hereditario, nuliparidad ó paridad tardía.

PLAN:

Pasa a control. Cita anual.

Manejo de la patología benigna en cuestión

Mastografía basal (pacientes mayores de 30 años).

5.- Pacientes menores de 30 años con patología benigna quirúrgica, pero no realizable en cirugía ambulatoria (Tumores grandes, múltiples lesiones, etc).

6.- Pacientes mayores de 30 años con patología benigna quirúrgica.

Pacientes de cualquier edad con sospecha de patología maligna.

PLAN:

Solicitar mastografía y tele de torax

Solicitar estudios de laboratorio:

- a) Biometría hemática completa, b) Química sanguínea, c) EGO
- d) Pruebas de coagulación.

+ En casos de etapas III solicitar además: Pruebas de función hepática (DHL, TGO, TGP,GGTP, FA, Alb y Glob.) y serie Osea metastásica (Rx).

+ En casos de etapa IV: solicitar estudios para la evaluación específica del sitio de metástasis.

+ En caso de etapa III avanzados y etapa IV valorar internamiento del paciente para completar estudio y en caso iniciar manejo.

+ En casos operados fuera del servicio, solicitar laminillas de patología y enviar a revisión.

CONSULTORIO SUBSECUENTE

Todos los pacientes que llegan a este consultorio tienen expediente clínico ó en su defecto notas de evolución en hojas independientes que el mismo paciente trae consigo.

1.- Revisar notas previas para enterarse del padecimiento y evolución.

2.- Revisión clínica e interrogatorio dirigido sobre el estado actual y revisión de estudios de laboratorio.

En general se revisan en estos consultorios los siguientes tipos de pacientes:

1) Pacientes sin patología mamaria o patología mamaria benigna y que están en control por tener FACTORES DE RIESGO.

PLAN:

Cita anual con mastografía a mayores de 50 años de edad.

2) Pacientes tratadas por patología benigna quirúrgica y que acuden para evaluación de resultado posoperatorio y revisión de resultado histopatológico definitivo.

PLAN:

Si clínicamente no hay problema y el reporte es de benignidad, alta a su clínica con notas de envío, recomendando autoexploración mensual y medidas generales según el caso

si no hay factores primarios de riesgo.

En la eventualidad de que existiera reporte definitivo de malignidad pasar inmediatamente a PROGRAMACION para evaluación del caso.

3) Pacientes tratadas por patologia maligna y en control-
periódico.

PLAN:

El primer año de control - Cita cada 2 a 3 meses

- Mastografía cada 6 meses

Segundo año de control - Cita cada 3 a 4 meses

- Mastografía y tele de torax - -
anual (etapa I y II).

Tercer año de control - Cita cada 4 a 6 meses

- Estudios de Laboratorio

Cuarto y Quinto año - Cita cada 6 meses

- Estudios de Laboratorio

Posterior al Quinto año - Cita anual con estudios de La--
boratorio.

+ Pacientes que están en control por patologia benigna y
que no tengan factores de riesgo, deberán darse de alta -

previa evaluación de una mastografía reciente y darse una nota de envío para su clínica, con indicaciones de autoexploración, medidas dietéticas y en caso necesario medicación.

+ La detección de alguna anomalía clínica, de laboratorio o de Rayos X durante el seguimiento de un paciente con enfermedad maligna lo hace candidato a ser evaluado en programación.

+ Las pacientes con tumor filoides benigno, papilomatosis ó mastopatía fibroquística con atipias, seguirán en control periódico.

PROGRAMACION

Los pacientes que acuden a esta área deberán tener:

- 1.- Nota de evaluación de consulta externa y/o nota de envío del Servicio de Radioterapia o Quimioterapia.
- 2.- Expediente clínico con Historia Clínica.
- 3.- Estudios de Laboratorio y de Gabinete.

Para patología benigna y maligna etapas I y II: BH, QS, EGO, Pbas. de Coagulación, Tele de Torax y Mastografía.

Maligna etapa III: BH, QS, EGO, Pbas. de Coagulación, Tele de Torax, Mastografía y Pbas. Función Hepática.

Maligna etapa IV: Todo lo anterior más estudios específicos.

cos para el sitio de metástasis.

En programación se realizará una evaluación clínica de Laboratorio y Gabinete para llegar a un diagnóstico y decidir conducta terapéutica.

1.- La decisión se realizará en base a protocolos ya establecidos.

2.- Pacientes mayores de 60 años y pacientes con problemas médicos, requerirán valoración por Medicina Interna antes de programar para cirugía.

3.- Los casos ya operados que regresan a evaluación clínica y de resultado histopatológico deberán canalizarse a los servicios correspondientes mediante una hoja de envío (Radioterapia, Quimioterapia, Endócrino, etc). Esto en el caso de que requieran tratamiento adyuvante, complementario.

HOSPITALIZACION

Los pacientes internados en Hospitalización corresponden a alguno de los siguientes grupos:

1.- Pacientes Internados para Preparación Quirúrgica:

a) Se deberá verificar a su ingreso, que el expediente -

esté completo:

- Historia Clínica
- Nota de Programación con Plan Terapéutico
- Laboratorio y Rayos X
- Valoración por Anestesia
- Valoración por Medicina Interna.

b) Realizar nota de ingreso completo, con análisis de resultados de Laboratorio y Gabinete.

c) Realizar hoja de indicaciones, poniendo atención a lo sugerido por los Servicios de Anestesia y Medicina Interna, solicitar estudios de Laboratorio adicionales en caso necesario.

d) Solicitar la sangre para el transoperatorio, indicar fecha y hora de cirugía.

2.- Pacientes posoperados y que se reingresan para cuidados y manejo:

a) Realizar nota de reingreso post-cirugía, verificando la cirugía realizada, el estado general y locoregional de la paciente, verificando herida quirúrgica y drenajes.

b) Realizar nota de evolución diaria, comentando lo discutido en la visita médica matutina y haciendo los cambios en las indicaciones respectivas.

c) Realizar nota de confirmación de alta del paciente.

3.- Pacientes Internados para completar estudio, y decidir plan terapéutico:

a) Revisar tenga expediente y una historia clínica, en caso de carecer de ella realizarlas en piso.

b) Realizar nota de Ingreso y verificar estudios existentes, solicitar estudios requeridos y hacer las citas respectivas para la realización de estudios. Avisar en caso de solicitar valoración por los Servicios de Quimioterapia y Radioterapia.

4.- Pacientes que Ingresan por mal estado general, ó por complicaciones de la enfermedad ó del manejo:

a) Realizar revisión de expediente y verificar esté completo.

b) Realizar nota de Ingreso respectiva, soliciar estudios adicionales requeridos.

c) Realizar el manejo inicial requerido, ya sea médico (antibióticos), tratamiento de antiedema cerebral, manejo de Insuficiencia respiratoria, etc.

d) En su momento Nota de Pre-alta y envío en caso necesario.

TRATAMIENTO

En el manejo del carcinoma mamario, se utilizan racionalmente todos los métodos de tratamiento que a la fecha han mostrado alguna efectividad contra las neoplasias: cirugía, radiaciones ionizantes, hormonoterapia, quimioterapia e inmunoterapia (116,67,93,183,222).

TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO I Y II.

Las opciones terapéuticas para control local de la enfermedad en estadios I y II incluyen mastectomía radical, mastectomía radical modificada, mastectomía total o parcial, con radioterapia posoperatoria (206).

La mastectomía radical modificada ha sustituido ampliamente a la mastectomía radical como procedimiento estándar en el tratamiento de cáncer de mama (184,169,173,10)

La mastectomía radical modificada tiene la ventaja de mejorar la función del miembro superior y da mejores resultados cosméticos (12,143,203).

Los pacientes con estadio I pueden ser tratados con mastectomía total; siempre y cuando la recurrencia axilar única aparezca, se puede realizar la disección axilar (52).

Este avance no parece influir sobre la supervivencia o la

incidencia de metástasis distantes (57).

En pacientes con estadio II, la mastectomía total completada con radiación regional es tan eficaz como la mastectomía radical en los términos de período libre de enfermedad y sobrevida. La mastectomía parcial o segmentaria implica excisión del tumor primario sin sacrificar la mama.

En los pacientes con estadios I y II (4 cm ó menos), la mastectomía segmentaria seguida de radioterapia ha demostrado similares resultados de control local a la mastectomía radical (43,76,94,164,40).

En las pacientes con etapas I y II del Hospital "Luis - - Castelazo Ayala" del IMSS a quienes se les realizó mastectomía radical clásica o mastectomía radical modificada se indicó quimioterapia u hormonoterapia, la primera a base de FAC y la segunda con tamoxifén (72,137,24).

TRATAMIENTO DE CANCER INVASOR EN ESTADIO III.

El tratamiento en la etapa III en el hospital L.C.A. del IMSS básicamente consistió en :

- 1.- Diagnóstico clínico
- 2.- Diagnóstico Histopatológico
- 3.- Quimioterapia de inducción con Fac X 3 (5 fluoracilo,

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

doxorubicina, ciclofosfamida).

4.- Ciclo mamario completo de radioterapia.

5.- Quimioterapia de consolidación con 6 a 8 ciclos más de FAC.

6.- Hormonoterapia con tamoxifén 20 mg diarios por 2 años y en caso de escape a éste con MAP (Acetato de Medroxi-progesterona).

7.- Mastectomía de rescate en caso de persistencia tumoral o recidiva. Si el tumor había invadido la fascia o el músculo pectoral se efectuó mastectomía radical de tipo Halsted.

8.- En pacientes con carcinoma mamario en Etapa IIIB con tumores fungantes o ulcerados, se efectuó mastectomía de limpieza y se continuó la quimioterapia con fármacos de segunda línea (65,98,139,13).

TRATAMIENTO DE CANCER INVASOR EN ESTADIO IV.

En pacientes con etapa IV el tratamiento básicamente fue paliativo, sin embargo si existían posibilidades de citoreducción se efectuó mastectomía total con el fin de lograr una mejor calidad de vida en la paciente (37).

El tipo de tratamiento en esta etapa está cambiando con base a los nuevos conceptos de biología celular propuestos por Fisher y cols. quienes han demostrado que la ci-

torreducción predispone a que todas las células tumorales se sitúen en una misma fase con lo cual la quimioterapia tiene mayores posibilidades de actuar, además de que un porcentaje muy bajo de pacientes tendrán enfermedad residual al final de la quimioterapia o la radioterapia, permitiendo que un número mayor de pacientes conserven sus senos al no efectuarse mastectomía de rescate por tumor residual (72,137).

Aproximadamente el 40% de los pacientes con cáncer mamario desarrollan enfermedad metastásica y requieren terapia sistémica. Planear el tratamiento adecuado requiere reconsiderar un número de factores: sitio y extensión de la enfermedad, receptor hormonal, y si un paciente ha recibido quimioterapia adyuvante previamente (104,146).

El esquema de tratamiento para la enfermedad en estadio IV se muestra en el cuadro VIII.

CUADRO VIII

**TRATAMIENTO PARA LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD
METASTASICA. EXTENSION DE LA ENFERMEDAD**

| SITIO AISLADO | MÚLTIPLES SITIOS | |
|-------------------------|--------------------------|---------------|
| Resección-Irradiación | Estado de los Receptores | |
| | Positivo | Negativo |
| Quimioterapia Combinada | Terapia | Quimioterapia |
| | Endócrina | Combinada |

La hormonoterapia se trata con tamoxifén dependiendo del resultado de los receptores hormonales, pues si estos son positivos se indica Hormonoterapia y si son negativos se indica Quimioterapia.

Con la hormonoterapia se ha dado un nuevo avance en el tratamiento del carcinoma mamario pues si bien no se ha logrado una sobrevida mayor al lograr un índice de recurrencias locoregionales notoriamente menor, permite una calidad de vida mucho mejor que en épocas pasadas (175).

TERAPIA SISTEMICA ADYUVANTE PARA ETAPAS I - II.

La terapia sistémica adyuvante en pacientes con etapa I - II de la enfermedad ha demostrado una reducción del riesgo de recurrencias (79,41,158).

Después de la terapia local, la terapia adyuvante debe considerarse en los pacientes de alto riesgo (71).

En estadio I de la enfermedad, los factores asociados con alto riesgo de recurrencia incluyen la falta de receptores estrogénicos y progestacionales detectables, alto grado nuclear tumoral, invasión de vasos sanguíneos ó linfáticos por células tumorales en el parénquima mamario, ploidia de DNA y un alto porcentaje de células en fase S (185,150).

A los pacientes con alguno de estos factores de riesgo y estadio I de la enfermedad se les debe brindar la terapia adyuvante (117).

La ooforectomía también ha sido evaluada como una terapia adyuvante, presentando una supervivencia ventajosa (26, 44,51).

La quimioterapia combinada con CMF (ciclofosfamida, metotexate, 5 fluoracilo) y varias modificaciones de CMF y FAC han sido evaluadas y los resultados de los estudios muestran una reducción de la mortalidad muy significativa

(25,31).

En pacientes premenopáusicas, la inclusión de esta combinación muestra reducción de la mortalidad. Esta es independiente de la intensidad de la droga y la combinación empleada (64).

El cuadro IX muestra la reducción en la mortalidad a 5 años por las tres modalidades comunes en el tratamiento (30).

Parece que la doxorubicina aún teniendo limitaciones es mejor que otras combinaciones (50).

CUADRO IX

PORCENTAJE ESTIMADO DE REDUCCION EN LA MORTALIDAD A 5 AÑOS PARA LA TERAPIA ADYUVANTE

| EDAD (AÑOS) | TAMOXIFEN | C.M.F. | F.A.C. |
|-------------|-----------|--------|--------|
| Menor 50 | Ninguno | 34 | 55 |
| Mayor 50 | 18 | 17 | 37 |

C.M.F. = Ciclofosfamida metrotexate 5 fluoracilo.

F.A.C. = 5 Fluoracilo doxorubicina ciclofosfamida.

Los antiestrógenos han sido evaluados en varios ensayos clínicos. En las pacientes premenopáusicas el tamoxifén no ha probado una supervivencia, pero en pacientes postmenopáusicas, hay reducción en la mortalidad (69,154).

Ensayando la quimioterapia adyuvante temprana, el tratamiento prolongado 1 - 2 años muestra grandes beneficios, aunque otros estudios han establecido que después de 6 meses, el tratamiento continuo con el mismo agente no mejora la supervivencia libre de enfermedad (163).

La prolongación óptima de la terapia con tamoxifén permanece desconocida. La combinación hormonal y quimioterapia (usando tamoxifén) no muestra resultados superiores a otras modalidades individuales (114).

HORMONOTERAPIA

Desde el siglo pasado se observó que algunas pacientes con cánceres de mama tienen una evolución más satisfactoria mediante la ablación de los ovarios o por medio de manipulaciones endócrinas (124).

Actualmente se sabe que aproximadamente el 33% de las neoplasias mamarias malignas son sensibles, ya sea a la ooforectomía o a la administración exógena de estrógenos (20,149).

Así hace más de 200 años Percival Pott observó que el desarrollo del seno era influenciado por la remoción de los ovarios (218).

En 1889 Schinzinger, sugirió que el cáncer de mama respondía hormonalmente. En 1896 George Beatson's describió la remisión en dos mujeres a quienes efectuó ooforectomía bilateral de cáncer de mama probando, en esta forma, la dependencia hormonal de éstos. En 1959 Glascock y Heekstra demostraron con hexestrol, marcado con Tritio, la distribución selectiva en útero, vagina, glándula mamaria y glándula pituitaria de este estrógeno sintético. Un año después Jensen y Jacobson demostraron la alta especificidad radioactiva y la retención por los órganos blanco del estradiol 17 beta marcado con Tritio, en la

rata.

Anteriormente Thomas L. Dao y cols demostraron los beneficios de la adrenalectomía y Pearson los de la hipofisectomía en el tratamiento del carcinoma mamario (53, 162).

En 1969 Jensen y cols demostraron que componentes de receptores estrogénicos específicos en cáncer de mama, tenían un efecto predictivo en la respuesta de las pacientes a la terapia endócrina (209).

La naturaleza competitiva de estos derivados no esteroideos derivados de su actividad antiestrogénica fué dilucidada por Jensen que demostró junto con otros investigadores que el sitio de inhibición era a nivel de receptor estrogénico (129).

En siguiente gran avance en la terapia endócrina de los tumores mamarios fué el descubrimiento del tamoxifén, empleado inicialmente para la estimulación de la ovulación por Labhsetwar (122). Más tarde Jordan demostró una prolongada actividad antiestrogénica de éste fármaco en los ratones ovariectomizados. El mismo autor en 1976 demostró su efecto antitumor por su efecto en la captación de los estrógenos (107, 113, 108).

Recientemente (Agosto de 1991) Wakeling y cols publicaron

sus experiencias con el ICI 162 780 potente inhibidor específico de la acción estrogénica; ellos demostraron un excelente efecto inhibitorio tanto en células de modelos animales como en cáncer de mama (209).

A partir del año de 1971 se inician una serie de reportes por Jensen (1971), Wittliff (1974), Mc Guire (1975), que puntualizan que: La respuesta hormonal no es función del medio hormonal interno sino que está en relación con el grado de diferenciación del tumor y la presencia de receptores específicos hormonales en la célula neoplásica. Estos receptores hormonales se encuentran tanto en el tejido normal como en el neoplásico, siendo los responsables directos de llevar el estrógeno a la célula blanco, para producir cáncer mamario demostrándose la capacidad de la célula neoplásica de modificar su capacidad de reproducción en presencia o ausencia de los receptores mencionados (104,103,147).

Estos receptores se encuentran entre el 50 y el 80% de pacientes con cáncer de mama dependiendo entre otras cosas de la técnica con que se midan estos receptores, así como las cifras que sean consideradas como positivas, aparentemente se les considera como positivas cuando las cifras de receptor son de 10 femtomolas por mg/total de proteínas.

Los receptores hormonales son proteínas que contienen sitios estereoquímicos en donde se engarza una hormona circulante para formar un complejo proteína-hormona como requisito para manifestar su acción. Las proteínas receptoras se encuentran en diversas localizaciones celulares y son específicas para cada tipo de hormona. Existen tres localizaciones fundamentales de estas proteínas; unas se encuentran fijadas a la membrana plasmática, otras están en el citoplasma y son móviles y algunas están en el núcleo (21).

La acción de las diferentes hormonas no se manifiesta a menos que éstas se unan a su receptor específico. Las hormonas que penetran a la célula se unen a receptores móviles que se encuentran en el citoplasma y éstos migran al núcleo en donde se fijan a la cromatina y así modulan la expresividad de algunos genes. En esta forma se transcribe ácido ribonucleico mensajero el que induce la síntesis de determinadas proteínas en el citoplasma. Así es como el complejo receptor-hormona actúa directamente para activar algunos genes y manifestar su acción (21).

La presencia de receptores específicos en algunas células y no en otras es lo que condiciona su sensibilidad a determinadas hormonas. Por ello es que las hormonas actúan

sólo en algunos tejidos llamados "blancos" y no afectan a los que carecen de receptor. Este sistema permite además modular la acción hormonal de acuerdo a los requerimientos fisiológicos pues si la proteína receptora se sintetiza en mayor o menor cantidad, captará más o menos hormona circulante.

Los receptores estrogénicos (RE) son proteínas de bajo peso molecular que tienen gran afinidad por los estrógenos. Los complejos que forman con el esteroide se engarzan en el núcleo de la célula y desde ahí modulan la expresividad genética (221).

Cuando los RE no están unidos al estrógeno se localizan en el citoplasma, pero cuando se unen al estrógeno, el complejo receptor-estrógeno migra al núcleo y es ahí donde se encuentra en mayor cantidad (221,39).

Se sabe también que el receptor se libera del estrógeno y que puede pasar nuevamente del núcleo al citoplasma y desde ahí recombinarse nuevamente con el esteroide completando así su ciclo funcional. Por lo tanto la cantidad de RE que se encuentra en un momento dado en una célula o tejido es producto de dos factores fundamentales: uno es la cantidad de receptor libre que proviene de la síntesis de novo y el otro es el que sale del núcleo en el proceso de liberación del complejo receptor-estrógeno. El de

reutilización se inhibe por antiestrógenos, mientras que el de síntesis sólo se afecta por la ciclohexamida (17, 46,47).

Los RE se han localizado en diferentes tejidos, tales como la mama (21), útero (17,46,135), ovario (192), testículos (192), próstata (38), hipófisis (46,135), hipotálamo (46,135,192), núcleo amigdalino (192,193) y sustancia periacueductal (192,193).

También se encuentran en tejidos neoplásicos derivados de los tejidos blanco y rara vez en tejidos hormono insensibles. De éstos, los que se han estudiado más ampliamente y en donde la presencia de RE reviste una gran importancia para clasificarlas y para conocer su posible respuesta terapéutica, son los cánceres de mama, próstata y endometrio (209,39).

La proteína estrógeno-receptor del citosol se encuentra en las células blanco sólo en cantidades minúsculas. Se ha purificado por medio de cromatografía de afinidad, su peso molecular es de 200,000 aprox. El receptor purificado exhibe una afinidad muy elevada para los estrógenos a los cuales se une de modo no covalente.

Los estudios realizados en los laboratorios de Jensen y de J. Gorski han demostrado que la proteína estrógeno-re-

ceptor libre se encuentra normalmente en el citosol en una forma que sedimenta a 4S, y que cuando se aísla tiende a formar una molécula dímera. Al unirse al estrógeno, el receptor 4S experimenta el cambio a una forma que sedimenta a 5S. El complejo estrógeno-receptor 5S, se traslada al núcleo donde se liga a la cromatina. Fig.16

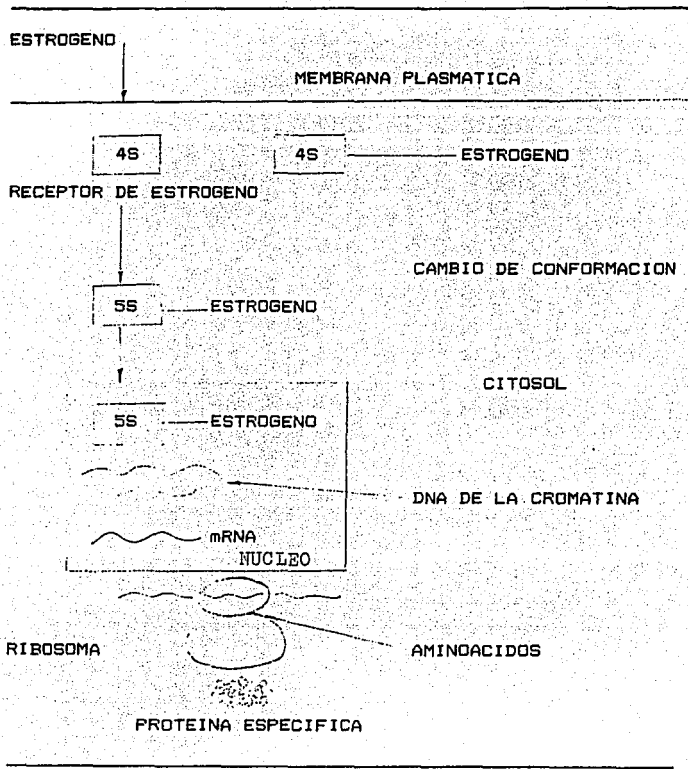


FIGURA 16. COMPLEJO RECEPTOR-ESTROGENO.

No se sabe cuál es el mecanismo exacto por el cual el complejo receptor-estrógeno ejerce su acción en el núcleo pero se infiere que al unirse con la cromatina se desinhibe un gene que transcribe su información en forma de RNAm. Es posible que se activen varios genes y que la síntesis sea de varias sustancias protéicas, unas estructurales y otras enzimáticas.

La presencia de RE (Receptor de Estrógeno) en los diversos órganos parece regular la acción estrogénica de acuerdo a las necesidades funcionales del organismo, siendo esto un fenómeno fisiológico normal (144).

Los niveles de RE fluctúan de acuerdo a los siguientes niveles hormonales durante el ciclo menstrual y se ha visto que el crecimiento del útero está en proporción directa con la cantidad de RE que existe en el citoplasma (17).

Los niveles de RE más altos se observan durante el ciclo menstrual en la fase estrogénica y los niveles más bajos se encuentran precisamente en la fase progestacional (115,130).

La fracción que se eleva es la fracción nuclear aunque la fracción citoplásmica permanece constante. Esto hace pensar que existe un aumento de síntesis de proteína recep-

tora en esta fase.

Conforme aumenta la concentración de los complejos receptor-estrógeno se produce un incremento de receptores de progesterona (RP). Se ha demostrado a su vez que la síntesis de los RP depende de la presencia de estrógenos y ésta sería otra de las acciones específicas de la hormona. Contrariamente, cuando aumentan los receptores de progesterona se observa disminución de los receptores de estrógenos, por eso se ha observado que en las mujeres que toman acetato de medroxiprogesterona, los niveles de RE disminuyen (115,130,170).

Quando los niveles de progesterona se encuentran altos en la segunda fase del ciclo menstrual se observa una disminución en la cantidad de RE, lo que impide que se expresen las funciones de los estrógenos circulantes, entre las que se encuentran, como se mencionó antes la producción de RP y de esta manera sucede que al final del ciclo también disminuye la síntesis de RP (130).

Se conocen varias técnicas de cuantificación y localización de RE. En general pueden dividirse en dos grandes grupos: las cuantitativas (de tipo bioquímico) y aquellas de tipo histoquímico (semicuantitativas).

La técnica cuantitativa se realiza haciendo homogenados -

de tejido neoplásico y separando la fracción sobrenadante en donde se mide la presencia de RE por diversos métodos. El más usado hasta la fecha es el método de adsorción que utiliza dextrán cubierto con carbón con lo que se pueden determinar concentraciones relativamente bajas de estas proteínas (148).

En general el estrógeno utilizado para llevar a cabo las determinaciones por cualquiera de los métodos señalados es un estrógeno natural, aunque puede utilizarse alguno sintético como el dietilestilbestrol marcado con un isótopo radiactivo; el más frecuentemente empleado es el hidrógeno en forma de Tritio (H^3).

Durante mucho tiempo se especuló acerca de la razón por la cual algunas de las neoplasias eran sensibles a la terapéutica endócrina y otras eran resistentes. Desde que se conoce que el efecto de los estrógenos se manifiesta solamente por la presencia de proteínas receptoras específicas con las cuales forman complejos, se dedujo que la presencia o ausencia de receptores de estrógenos en las neoplasias pudiera ser la causa de la diversa sensibilidad endócrina de alguna de ellas.

Estos hechos han encontrado apoyo en los numerosos estudios que demuestran que, existe un grupo de neoplasias mamarias, tanto benignas como malignas que tienen una

gran concentración de receptores de estrógenos, mientras que otras carecen de esas proteínas (6,124).

Con los conocimientos actuales se puede decir categóricamente que la determinación de receptores de esteroides en las neoplasias es de gran utilidad porque permite conocer su sensibilidad endócrina y probablemente su curso biológico. Por otra parte, se ha visto que las neoplasias están compuestas de una población celular heterogénea en cuanto a su contenido de receptores de estrógeno (127).

El descubrimiento de que todas las neoplasias representan una mezcla de células con o sin receptor de estrógenos, con o sin receptor de progesterona, permite aclarar todavía más la variación de respuesta endócrina que se encuentra en las neoplasias. Es de pensarse que la terapéutica hormonal afectaría exclusivamente a las células que contienen estos receptores, mientras que dejaría intactas a las células que no contienen a los receptores hormonales, de tal suerte que al cabo de cierto tiempo se destruirían las clonas de células con receptores hormonales pero persistirían las clonas que no tienen estos receptores y éstas serían las responsables del crecimiento ulterior o de metástasis que se presente en muchos de los casos (118).

Otro factor que puede tener influencia en la sensibilidad y en la respuesta de estas neoplasias a la terapéutica hormonal, es el sitio en donde se encuentre el receptor. Para que el estrógeno manifieste su acción necesita formar un complejo con el esteroide y su proteína el que a su vez debe transportarse al núcleo y desde ahí modular la acción genética del desoxirribonucleico. Aproximadamente de 33 a 42% de las neoplasias mamarias con receptores de estrógenos presentan su receptor en el núcleo y en el citoplasma. Sin embargo el 15% sólo tienen receptor citoplásmico y sólo el 5% presenta receptor en posición nuclear (124,210).

El ensayo de los receptores de estrógeno (RE) así como los de progesterona (RP) ha sido un procedimiento de rutina en la evaluación clínica del cáncer de mama (5,75). La presencia de RE es pronóstica y terapéutica, es cualitativa y cuantitativa. La presencia de RP en tejidos de cáncer humano se ha considerado como un reflejo de los mecanismos intactos de las células tumorales que son capaces de responder a los estrógenos y progesterona (91). En consecuencia en la actualidad la mayoría de los laboratorios han introducido el ensayo tanto para los RE como para los RP y se han reconocido como factores primarios en la manipulación endócrina de los tumores malignos.

La manipulación endócrina óptima se presenta cuando ambos receptores, de estrógeno y progesterona son positivos. - Alexieva-Figush y cols encontraron en 506 pacientes con - carcinoma primario de mama una correlación positiva entre los niveles altos de RE y Rp con la edad de las pacien- - tes.

También hay una relación estrecha entre los niveles altos de ambos receptores y la sobrevida. Otros factores pro- - nósticos identificados en este estudio independiente de - los anteriores fué la aparición de la primera recurrencia después del tratamiento primario y la sobrevida subse- - cuente. El tamaño del tumor, el número de ganglios posi- - tivos y sitio de recurrencia se relacionan directamente - con la presencia de ambos receptores (54).

De tal forma que estas pacientes responden 6 veces más a la terapia endócrina, la cual puede contribuir a prolon- - gar la vida y permitir un intervalo libre de enfermedad - mucho mayor en comparación con las pacientes con tumores - RE Negativos. En diferentes estudios se ha observado que pacientes con RE positivos y RP negativos tuvieron una - tasa de recurrencia mayor que cuando ambos receptores - - fueron positivos. En forma similar si las pacientes son - premenopáusicas pero con RE positivos y ganglios axilares

negativos tienen una tasa alta de recurrencias.

La presencia de RP con ganglios linfáticos axilares positivos es un factor pronóstico independiente muy importante para predecir intervalo libre de enfermedad y sobrevida.

En cuanto a qué receptor es más predictivo, los estudios están en contradicción, mientras algunos se lo atribuyen a los Receptores de Estrógenos otros se lo asignan a los Receptores de Progesterona (5).

Por su parte Gordon citado por Alexieva-Figush encontró - después de 7 años de observación de sus pacientes, que - los RE son menos importantes que los RP para recurrencia, pero más importantes para recidiva y sobrevida.

Finalmente algunos estudios demuestran que los RP son menos predictores de la efectividad de la terapia adyuvante con tamoxifén o quimioterapia que los RE (16B).

Tradicionalmente, la ooforectomía ha sido la terapia de - primera línea en pacientes premenopáusicas con enfermedad metastásica. Después de la cirugía deben considerarse varios tipos de tratamiento adyuvante. Los dos más comunes son el Tamoxifén y las drogas citotóxicas. Un estudio - mundial demuestra que tanto el tamoxifén como los fármacos citotóxicos producen un aumento moderado pero significativo en la sobrevida total y en la sobrevida libre -

de recurrencias, durante los primeros 5 años de seguimiento.

La terapia con Tamoxifén es usualmente de primera línea para las pacientes pre y post-menopáusicas; la duración media de la respuesta es de 8-12 meses (rango de 4-40 meses). La dosis anual es de 20 mgs/día (167,199,106,223). En pacientes con metástasis ósea la terapia endócrina causa incremento pasajero en el dolor óseo (223).

Cuzik ha observado en pacientes con seguimiento de 7 años que en el tratamiento hormonal con tamoxifén presentan niveles séricos menores de colesterol (especialmente colesterol de baja densidad) y aumento en los niveles de triglicéridos. El mismo autor menciona elevación de las hormonas tiroideas; los tiempos de coagulación fueron ligeramente cortos y los niveles de fibrinógeno y antitrombina III fueron reducidos. La mayoría de los efectos biológicos del tratamiento son reversibles al suprimir el tratamiento (49).

El tamoxifén es un inhibidor competitivo de la captación de los estrógenos por los receptores e inhibe la captación en los órganos blanco. El tamoxifén independientemente de su actividad antiestrogénica, en la actualidad se sabe que tiene acción sobre los factores de crecimiento

to que regulan el ciclo celular causando bloqueo del ciclo en la fase G1 (188,113).

El tamoxifén se distribuye ampliamente en todos los tejidos del ser humano tanto normales como malignos. Las concentraciones alcanzadas en los tejidos son 10 a 70 veces superiores a las séricas. Concentraciones elevadas se han encontrado en metástasis cerebral, en pulmón, hígado, páncreas, tumores pancreáticos, corazón, ovario, pared intestinal y sobre todo en la glándula mamaria. Los metabolitos más frecuentemente encontrados en esos tejidos son los compuestos desmetilados y los hidroxilados. La distribución de éste fármaco en la grasa es casi nula. También se distribuye poco en la cortical de los huesos y en la dermis.

Los efectos colaterales encontrados en numerosos estudios son principalmente: oligomenorrea, bochornos y ocasionalmente náuseas. Sin embargo, se ha demostrado la eficacia del tamoxifén en el control del intervalo libre de enfermedad y en la sobrevida tanto en pacientes premenopáusicas como en pacientes postmenopáusicas (109,186,187).

Finalmente no existe una conclusión del uso del tamoxifén en cáncer de mama con relación causal en el carcinoma de endometrio (55).

DISCUSION

En nuestro país el carcinoma mamario ocupa el segundo lugar después del carcinoma cervicouterino como causa de muerte en la mujer. Desde hace años se han reconocido factores de riesgo relativo para el carcinoma mamario: edad, raza, sexo, nuliparidad, embarazo tardío, menarca temprana, hormonas exógenas, historia familiar de carcinoma mamario y la dieta juegan un papel importante afectando el riesgo personal para desarrollar esta patología. El antecedente de cáncer mamario familiar aumenta hasta nueve veces el riesgo de cáncer de mama, haciéndose más notorio cuando dicha patología se presenta dos o más veces en dos o más generaciones, heredándose con un carácter autosómico.

La mujer tiene 100 veces más posibilidades de contraer el cáncer de mama que el hombre; pero cuando se presenta en el hombre lo hace a edad más avanzada que en la mujer, la conducta biológica y la evolución natural del cáncer de mama en el hombre es idéntica a la de la mujer. Asimismo esta enfermedad es poco probable que se presente antes de la pubertad, cuando los niveles de estrógenos son prácticamente basales. Después de la pubertad la incidencia del carcinoma aumenta rápidamente hasta la meno-

pausia, y mujeres que han sido expuestas aun periodo largo de estimulación estrogénica tienen un riesgo más elevado que la población en general, de ahí que mujeres con menarquia temprana (antes de los 12 años) y menopausia tardía tengan predisposición especial. Por otra parte, personas a quienes se les efectuó ooforectomía antes de los 37 años se ha demostrado que han sido protegidas contra el cáncer, no así las que tienen integridad anatómica de los ovarios. Otro factor de riesgo involucrado en la etiopatogenia del cáncer mamario es la paridad tardía (después de los 30 años)

La dieta alta en grasas juega un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama. Se están evaluando trabajos prospectivos respecto a la modificación de la dieta e incidencia de la enfermedad.

En cuanto a los tipos histológicos invasores favorables se han considerado a: los carcinomas mucinoso, tubular, medular, adenoquistico y secretor; mientras que los tipos histológicos desfavorables se pueden considerar a el carcinoma ductal infiltrante, el lobulillar infiltrante, los tipos inespecificos y los mixtos.

Toda mujer mayor de 15 años de edad debe ser enseñada a autoexplorarse la mama.

mastografía basal debe efectuarse entre las edades de 35 y 40 años cada 2 años y realizar una mastografía anual - posteriormente.

La mastectomía radical modificada ha sustituido ampliamente a la mastectomía radical ya que implica la extirpación de la mama, la piel suprayacente y los ganglios axilares - respetando el músculo pectoral mayor ofreciendo de este - modo mejores resultados cosméticos.

La mastectomía total completada con radiación regional es tan eficaz como la mastectomía radical modificada en los términos de periodo libre de enfermedad y sobrevida.

La hormonoterapia con tamoxifén debe utilizarse en todas las pacientes postmenopáusicas con Receptores Hormonales - positivos e incluso en las postmenopáusicas con Recepto-- res Negativos.

La quimioterapia está indicada en el paciente que ha agotado todas las opciones del paciente endocrinológico y - tiene tumor con receptor estrogénico negativo o aquellos - con enfermedad que pone en peligro la vida, independien-- temente del estado del receptor.

El cáncer de mama responde a un número de agentes anti- - neoplásicos; las drogas más activas incluyen: CMF (Fluo-- racilo Metrotexate Ciclofosfamida), FAC (Fluoracilo Doxo- rubicina Ciclofosfamida) y Combinaciones de Mitoxantrone-

(Fluoracilo Mitoxantrone Ciclofosfamida). La doxorubicina es probablemente el agente antineoplásico más activo. -

Las drogas que se están investigando incluyen Metotrexate y Vinblastinón citrovorum como factor de rescate.

En los pacientes con enfermedad metastásica, el papel de la quimioterapia a altas dosis con injertos autólogos de médula ósea y el factor estimulante de colonias de granulocitos (macrófagos) aún están siendo evaluados en su eficiencia. Los resultados preliminares de dichos estudios muestran un incremento importante en la respuesta completa en un 50-65%. -

Varios de estos estudios tienen un corto seguimiento, por lo que sus resultados aún no pueden ser evaluados.

Al determinar en la población mexicana los factores de riesgo relativo para cáncer mamario, es posible identificar a las pacientes oportunamente; permitiendo efectuar tratamientos curativos en etapas tempranas que redundarán en intervalos libres de enfermedad prolongados, mejor calidad de vida y sobrevida elevada. -

El cáncer de mama continuará siendo un gran problema de salud mientras exista falta de estrategias de prevención y utilización de programas de detección tempranas. Es por eso que se debe educar a las mujeres acerca de los -

factores de riesgo y la importancia de participar en --
prácticas de detección temprana.

CONCLUSIONES

El carcinoma mamario se presenta con mayor frecuencia en la sexta década de la vida.

Los factores de riesgo más importantes son: historia familiar de carcinoma mamario, nuliparidad, paridad tardía, baja paridad, cirugía mamaria previa y patología mamaria benigna.

Las pacientes son diagnosticadas más frecuentemente en etapas II y III, es decir cuando los tumores son relativamente voluminosos, de ahí que se debe dar una importancia especial a las campañas de detección para el diagnóstico temprano.

La mastografía debe emplearse a partir de los 35 años -- cada dos años y a partir de los 50 cada año, fundamentalmente en pacientes con factores de riesgo.

El carcinoma ductal infiltrante es el más frecuente (88%) La mastectomía radical modificada ha sustituido ampliamente a la mastectomía radical, aún cuando ésta sigue teniendo algunas indicaciones.

La alta tasa de recurrencias en etapas I y II puede abastirse dando quimioterapia adyuvante u hormonoterapia y radioterapia a pacientes con ganglios axilares positivos.

La sobrevida en pacientes con etapas I y II es alta - - (100%) a tres años. No sucede lo mismo con las etapas - III y IV en las cuales la sobrevida sigue siendo pobre. La quimioterapia con FAC es la de elección en pacientes - con riesgo elevado para recurrencias y la hormonoterapia - en pacientes con receptores hormonales positivos logra - una calidad de vida excelente al impedir las recurrencias locoregionales.

El tamoxifén estuvo relacionado con un significativo descenso en la tasa anual de recurrencias y mortalidad (25 y 17% respectivamente).

La presencia o ausencia de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP) es un parámetro orientador; ya que - los carcinomas positivos a RE y RP tienen un mejor pro- - nóstico y periodos libres de recurrencias más prolongados que aquellos que son negativos, siendo éste último resultado de la pérdida de la capacidad que las células tumorales poco diferenciadas tienen de seguir produciendo - - proteínas intramembranas. Los tumores positivos a receptores hormonales además responden a tratamiento hormonal supresor.

El método más popular para la determinación de RE es el - Carbón Dextrán en donde son reportados como positivos o - negativos de acuerdo a si rebasan o no un dintel crítico.

Recientemente se dispone de métodos que utilizan anticuerpos monoclonales que inclusive se pueden aplicar en tejidos fijados e incluidos en parafina con lo que pronto serán una rutina en manos del patólogo quirúrgico.

Mucho se ha logrado en establecer una serie de parámetros que permitan orientar al clínico y al paciente en cuanto a su pronóstico.

También es importante mencionar que queda mucho por hacer sobre todo para precisar quien de aquellos pacientes con tumores menores de 2 cm y con ganglios negativos, recibirán terapia adyuvante y quienes no. Los llamados Índices Pronósticos Multivalentes ofrecen ya resultados muy cercanos a deslindar los dos grupos y parece muy factible que con el arribo de nuevas técnicas, se logren índices lo suficientemente precisos como para ahorrarle los errores de la quimioterapia a pacientes que no lo ameritan.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aaltomaa, S. y Lipponen, P. 1992. Demographic Prognostic Factors in Breast Cancer. *Acta Oncol* 31(6):635-640.
- 2.- Adam, B.J. 1987. Molecular Endocrinology on Breast - Cancer. *Pathology* 19:213-215.
- 3.- Albanes, D. y Brown, C. 1990. Prospective Study of - - Relative Weight, height and Breast Cancer. *JAMA* 263:3140.
- 4.- Albano, W.A., Hanf, C.D. y Organ, G.D. 1979. Natural His- tory of Lymph Node Negative Breast Cancer. *Surgery* 86:574
- 5.- Alexieva-Figush, J., Van Putten, J.L. y Blanckstein, - A.M. 1988. The Prognostic Value and Relationship - - of Patients Characteristics, Estrogen and Progesterone Re- ceptors, and Site of Relapse in Primary Breast Cancer. *Cancer* 61:758-768.
- 6.- Allegra, J.C., Lippman, M.E., Green, L., Barlock, A., Si- mon, R., Thompson, E.B., Huff, K. y Griffin, W. 1979. - Estrogen Receptor Values in Patients with Bening Breast - Disease. *Cancer* 44:228.
- 7.- American College of Radiology Guidelines for Mammo- - graphy. 1982. *ACR BULL* 38:6.
- 8.- Andersen, J.A. 1977. Lobular Carcinoma in Situ of the Breast. An Approach to Rational Treatment. *Cancer* 39:2597-2602.

- 9.- Anderson, D.E. 1974. Genetic Study of Breast Cancer.- Identification of a High Risk Group. Cancer 35:1090.
- 10.- Antonello, M. y Polico, R. 1992. Results of Conservative Treatment of Stage I-II Carcinoma of the Breast. Radiol Med 84(4):440-443.
- 11.- Ariel, M. y Clary, B.J. 1978. Breast Cancer. Diagnosis and Treatment. Mc. Graw Hill. New York 1a Ed. 3-20.
- 12.- Ashikari, E.R. 1984. Mastectomia Radical Modificada.- Surg. Clin North Amer 64:1115-1123.
- 13.- Auclerc, G. y Borel, C. 1992. Primary Chemotherapy in the Treatment of Breast Cancer. Ann Chir Esthet 37(6):663
- 14.- Avances en el Registro de los Tumores Malignos más Frecuentes. 1986. Subdirección General Médica IMSS. Coordinación de Oncología 1a Edición México, D.F.
- 15.- Azzopardi, J.G. 1979. Problems in Breast Pathology W. B. Saunders Ltd. Philadelphia.
- 16.- Azzopardi, J.G. 1979. Volume II in the Series Myor - Problems in Pathology Bennington J.L. Editor W.B. Saunders Co. Ltd.
- 17.- Bandendistel, L.J., Ruh, M.F., Nadel, E.M. y Ruh T.S. - 1978. Cytoplasmic Oestrogen Receptor Replenishment: Oestrogens Versus Anti-Oestrogens. Acta Endocrinol 89:599.
- 18.- Bailar, I.C. 1976. III Mammography: A Contrary View -

Ann Intern Med. 84:77.

19.- Bauer, W.T., O'Connell, D. y Eggleston, C. 1983. -
Prognostic Factors in Patient with Stage I, Estrogen Re-
ceptor Negative Carcinoma of the Breast Cancer 52:1423 --
1431.

20.- Barnes, D.M., Ribeiro, G.G. y Skinner, L.G. 1977. Two Me-
thods for Measurement of Oestradiol-17 beta and Progester-
one Receptors in Human Breast Cancer and Correlation --
with Response to Treatment. Eur. J. Cancer 13(10):1133.

21.- Baxter, J.D. y Funder, J.W. 1979. Hormone Receptors. -
N. Engl J Med. 301:1149.

22.- Benitez, L. 1987. Rev Med Imss 25:457-467.

23.- Berg, C. 1986. Clinical Implications of Risk Factors-
for Breast Cancer 53:589-591.

24.- Bernstein, J.L. y Thompson, W.D. 1992. Risk Factors --
Predicting the Incidence of Second Primary Breast Cancer-
among Women Diagnosed with a First Primary Breast Cancer.
Am J. Epidemiol 136(8):925-936.

25.- Bonadonna, G., Rossi, A. y Tancini, G., 1984. Adjuvant-
Therapy of Cancer IV. In Jones SE, Salmon SE (eds) Orlando
F.L. Grune & Stratton:195-208.

26.- Bonadonna, G. y Valagusa, F. 1984. Recent Results Can-
cer Res. 96:34-35.

27.- Boyd, N.F. 1993. Nutrition and Breast Cancer. J Natl-

Cancer Inst 85(1):6-7.

28.- Brinton,L.A. 1990. Menopause and the Risk of Breast-Cancer. Ann Ny Acad Sci 592:357-362.

29.- Brinton,L.A. 1990. Relationship of Benign Breast Disease to Breast Cancer. Ann NY Acad Sci 586:266-271.

30.- Buzdar,A., Kau,S.W., Smith,W.L.y Hortobagyi,G.N.1989 Am J.Clin Oncol 12:123-128.

31.- Buzdar,A.; Smith,T.y Blumenschein, G. 1981. In-Salmon S.E., Jones S.E. (eds):Adjuvant Therapy of Cancer-III. New York: Grune & Stratton:419-434.

32.- Callahan, R. y Campbell,B. 1989. Mutations on Human-Breast Cancer: An Overview. J Natl Cancer Inst 81:1780 - 1786.

33.- Cancer Facts and Figures. 1990. American Cancer Society. Atlanta Georgia USA.

34.- Carstens, H.B.; Huvos,F.W., Foote,R.y Ashikari,R.-1972. Tubular Carcinoma of the Breast. A Clinicopathologic Study of 35 Cases. Am J Clin Pathol 58:231-238.

35.- Carter,D. y Smith, R.L. 1977. Carcinoma in Situ of--the Breast. Cancer 40:1189-1193.

36.- Carter,L.S., Allen,C.y Henson,E.D. 1989. Relation --of Tumor Size Lymph Node Estatus, and Survival in 24740 - Breast Cancer Cases. Cancer 63:181-187.

- 37.- Catimel, G. 1992. Comparison of Continuous and Discontinuous Chemotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of a Phase II Randomized Study. *Ann Oncol* 3 (Suppl 5):79.
- 38.- Chaisiri, N., Voltaire, Y., Evans, B. y Pierrepoint, C.G. 1978. Demonstration of a Cytoplasmic Receptor Protein for Oestrogen in the C nine Prostate Gland. *J Endocrinol* 78: 131.
- 39.- Charreau, E.H. y Baldi, A. 1977. Binding of Estradiol Receptor Complexes to Isolated Human Breast Chromatin. *Mol Cell Biochem* 16:79.
- 40.- Chenson, B.D. 1989. Clinical Trials in Advanced Breast Cancer. *Oncology* 3:113-123.
- 41.- Chenson, B.D. Clinical Trials with Adjuvant Therapy of Breast Cancer. *Oncology* 3:70-75.
- 42.- Chistine, P., Carter, L., Corle, K.D. y Micossi, S.M. 1988. A Prospective Study of the Development of Breast Cancer in 62662 Women with Benign Breast Disease. *Am J. Epidemiology* 128:467-477.
- 43.- Chu, A.M., Wood, W.C. y Doucette, J. A. 1980. *Cancer* 45-2730.
- 44.- Clark, G.M., Fressler, L.G. y Owen, M.A. 1989. *N Engl J. Med.* 320:627-633.
- 45.- Claus, E.B., Risch, N. y Thompson, W.D. 1993. - -

Relationship between Histopathology and Family History of Breast Cancer. *Cancer* 71(1):147-153.

46.- Ciclowski, J.A.y Muldoon, T.G. 1978. The Dynamics of - Intracellular Estrogen Receptor Regulation as Influenced by 17 beta Estradiol. *Biol. Reprod* 18:234.

47.- Ciclowski, J.A.y Muldoon, T.G. 1976. Dissimilar Effects of Antiestrogens upon Estrogen Receptors in Responsive - Tissue of Male and Female Rats. *Biology of Reprod* 15:381.

48.- Cooperman, M.A.y Hermann, R. 1984. Panorama General - del Cáncer Mamario. *Surg Clin North Amer* 64:1047-1056.

49.- Cozick, J., Allen, D.y Baum, M. 1992. Long Term Effects of Tamoxifen. *Biology Effects of Tamoxifen Working Party. Eur J. Cancer* 29(A):15-21.

50.- Cummings, F.J., Gray, R.y Davis, T.E. 1985. *Ann Intern Med* 103:324-329.

51.- Czub, M.y Markowska, J. 1993. Survival Complications - and Quality of Life in Patients with Breast Cancer After Ovariectomy and Hormonal Therapy. *Ginocol Pol* 64(3):149 - 153.

52.- Danicheli, R.y Terenziani, M. 1994. Local Recurrences - Following Mastectomy: Support for the Concept of Tumor - Dormancy. *J Natl Cancer Inst* 86(1):45-48.

53.- Dao, T.L.y Huggins, C. 1955. Bilateral Adrenalectomy-

in the Treatment of Cancer of the Breast. Arch Surg 71: 645-657.

54.- Davidson, N.E. 1992. Biology of Breast Cancer and its Clinical Implications. Curr Opin Oncol 4(6):1003-1009.

55.- Deprest, J., Neven, P. y Ide, P. 1992. An Unusual Type of Endometrial Cancer, Related to tamoxifen? Eur J. Obstet-Gynecol. Reprod Biol 46(2-3):147-150.

56.- Dodd, D.G. 1984. Mammography. State of the Art. - Cancer 53:652-657.

57.- Donegan, W.L. 1979. Cancer of the Breast. 2nd Ed. - Philadelphia: W. B. Saunders Co. 263.

58.- Dupont, W.D. y Page, D.L. 1989. Cancer Risk in Benign Breast Disease Reviews on Endocrine Related Cancer 32:5.

59.- Dupont, W.D. y Page, L.D. 1987. Breast Cancer Risk -- Associated with Proliferative Disease, Age at First Birth and a Family History of Breast Cancer. Am J. Epidemiol - 125:769-799.

60.- Elias, E.G. y Suter, C.M. 1994. Survival Differences - between Black and White with Breast Cancer. J Surg Oncol 55(1):37-41.

61.- Ellerhorst-Ryan, J.M. y Goldner, J. 1992. Breast Cancer Nurs Clin North Am 27(4):821-833.

62.- Eusebi, V.A., Pich, E., Macchiorlatti, G., Bussolati 1977. Morpho-functional Differentiation in Lobular Carci-

noma of the Breast. *Histopathology* 1:301-314.

63.- Ezzat, A. y Abdulkareem, A. 1992. Epidemiology of Cystosarcoma phyllodes. King Faisal Specialist Hospital and Research Center Experience. Eight Mediterranean Congress of Chemotherapy. May 24-29.

64.- Falkson, G. y Gelman, R. 1994. Reinduction with The Same Cytostatic Treatment in Patients with Metastatic Breast Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 12(1):45-49.

65.- Feldman, L.D., Hortobagay, G.N. y Buzdar, A.U. 1986. *Cancer Res* 46:2578-2581.

66.- Feller, W.F. y Chopra, C.M. 1971. Virus-like Particle in Human Milk. *Cancer* 28:1425.

67.- Fisher, B. 1977. Biological and Clinical Considerations Regarding the Use of Surgery and Chemotherapy in the Treatment of Primary Breast Cancer. *Cancer* 40:574-587

68.- Fisher, B., Bauer, M., y Wickerman, L. 1983. Relation of Number of Positive Axillary Nodes to the Prognosis of Patients with Primary Breast Cancer. *Cancer* 52:1551-1557.

69.- Fisher, B., Brown, A. y Wolmark, N. 1987. *Ann Intern Med* 106:649-654.

70.- Fisher, B., Montague, E. y Redmonds, C. 1977. -

Comparison of Radical Mastectomy with Alternative Treatments for Primary Breast Cancer. *Cancer* 39:2827-2839.

71.- Fisher, B., Redmond, C. y Fisher, E.R. 1980. Contribution of Recent NSABP Clinical Trials of Primary Breast Therapy to an Understanding of Tumor Biology. An Overview of Findings. *Cancer* 46:1009-1025.

72.- Fisher, B. y Wolmark, N. 1985. Limited Surgical Management for Breast Cancer: A Commentary on the NSABP Reports. *World J. Surg* 9:682-691.

73.- Fisher, E.R., Gregorio, M.R., y Fisher, B. 1975. The Pathology of Invasive Breast Cancer. A Syllabus Derived from Findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol B-04). *Cancer* 36:1-85.

74.- Fisher, E.R., Sass, R. y Fisher, B. 1984. Pathologic Findings from the National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancer (Protocol B-04). *Cancer* 53:712-723.

75.- Fisher, R. E. y Sass, R. 1984. Importancia del Estudio Histopatológico en las Consideraciones Biológicas, Diagnósticas, Pronósticas y Terapéuticas del Cáncer Mamario. *The Surgical Clinics North Amer* 64:1093-1114.

76.- Fletcher, G.M. 1972. Local Results of Irradiation in Primary Management of Localized Breast Cancer. *Cancer* 29:545.

77.- Flores, L., Arlen, A., Elguezabal, S. F. y Livingston

- B.S. Levowitz. 1974. Host Tumor Relationship in Medullary Carcinoma of the Breast. *Surg. Gynecol. Obstet* 139:683-688
- 78.- Frable, J.W. 1984. Needle Aspiration of The Breast - Cancer 53:671-676.
- 79.- Friedman, M.A. y Dorr, F.A. 1990. Opportunities in Clinical Trials Adyuvant Breast Cancer. *Cancer* 66:1412-1415.
- 80.- Friedrich, M.P. y Weskamp. 1979. A Comparasion of Direct Film Mammography with Screen Film Mammography. In: - Reduced Dose Mammography. Ed W. Logan E.P. Muntz, Mason, - New York.
- 81.- Frykberg, R.E., Santiago, F., Betsill, L.W. y O'Brien, H. P. 1987. Lobula R. Carcinoma in situ of the Breast. *Surg. Gynec* 164:685-299.
- 82.- Fuentes, A.L. y Fuentes, A.R. 1980. Distribución del Cáncer en América Latina. *Rev. Sa. Limit México* 16.
- 83.- Galleger, S.H. 1984. Pathologic Types of Breast Cancer: Their Prognoses. *Cancer* 53:629-632.
- 84.- Gorbach, S.L., Morrill, La Brode, A., Woods, M.N., - Dwyner, J.T., Selles, W.D., Henderson, M., Insull, W., Goldman S., Thompson, D., Clifford, C. y Sheppard L. 1990. Changes - in Food Patterns During a Low Fat Dietary Intervention in Women *J. Am. Diet Assoc* 90:802-809.
- 85.- Guinee, V.F., Disson, H. y Moller, T. 1993. The Progno-

sis of Breast Cancer in Males. A Report of 335 Cases. --
Cancer 71(1):154-161.

86.- Haagensen, C.D. 1986. Disease of the Breast. Phila- -
delphia W.B. Saunders Co.

87.- Faagensen, C.D. 1986. Disease of the Breast. 3a. Ed.-
W.B. Saunders Co. Ltd.

88.- Haagensen, C.D. 1987. Enfermedades de la Mama: Evolu-
ción Natural del Carcinoma de la Mama. 3a Ed. Editorial -
Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina. 672-674.

89.- Halverson, J.D., J.M. Hori-Robaina. 1974. Cystosarco-
ma phyllodes of the Breast. Am Surg 40:295-301.

90.- Hietanen, P., Mielttinen, M. y Makinen, J. 1986. Survi-
val After First Recurrence in Breast Cancer. Eur J Cancer
Clin Oncol 22(8):913-919.

91.- Helin, H.J. 1988. Immunocytochemical Detection of --
Estrogen and Progesterone Receptors in 124 Human Breast -
Cancer. Am J. Clin Pathol 89:137-142.

92.- Henderson, M.M., Kushi, L.H., Thompson, D.K., Gorbach
S.L., Clifford, C.K., Insull, W., Moskowitz, M., Thompson, R.
S. 1990. Feasibility for a Randomized Trial of a Low Fat-
Diet for the Prevention of Breast Cancer: Dietary Com- -
pliance in the Women's Health Trial Vanguard Study. Prev.
Med 19:115-133.

93.- Henson, D.E. 1990. Progress in Early Breast Cancer.-

Cancer 65:2155-2158.

94.- Hermann, E. R., Esselstyn, B.C., Cooperman, M. y Crile-
G. 1984. Mastectomia sin Radioterapia. Surg Clin North
Amer 64:1125-1135.

95.- Hiatt, R.A., Bawol, R. y Friedman, G.D. 1984. -
Exogenous Estrogen and Breast Cancer After Bilateral Oo-
phorectomy. Cancer 54:139-144.

96.- Holleb, A.I., Freeman, H.P. y Farrow, J.H. 1968. Cancer
of Male Breast. New York St. J. Med 1:544.

97.- Horne, P.L. y Thompson, D. 1988. Risk of Contralateral
Breast Cancer Association with Factor Related to Initial-
Breast Cancer. Am J. Epidemiol 128:209-213.

98.- Hortobagyi, G.N., Ames, F.C. y Buzdar, A.U. 1988. -
Cancer 62:2507-2516.

99.- Hoover, R., Gray, L.A. y Cole, P. 1976. Menopau --
sal Estrogens and Breast Cancer. N Eng J. Med 295:401-405

100.- Hulka, S.B. 1987. Replacement Estrogens and Risk of-
Gynecologic Cancers and Breast Cancer. Cancer 60:1960-1964

101.- Ingram, D., Nottage, E. y Sparrow L. 1989. --
Obesity and Breast Disease. The Role of the Female Sex --
Hormones. Cancer 64:1049-1053.

102.- IMSS Departamento de Tumores Mamarios. Hospital de
Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala". Junio 1990.

- 103.- Jensen, E.V. 1975. Estrogen Receptors in Hormone-Dependent Breast Cancer. *Cancer Res* 35:3362.
- 104.- Jensen, E.V., Block, G.E., Smith, S., Kyser, K.y De Sombre, E.R. 1971. Estrogen Receptors and Breast Cancer Response to Adrenalectomy. *Nat Cancer Inst Mon* 35:55.
- 105.- Jensen, E.V., De Sombre, E.R.y, Jongblut, P. W. 1967.- Endogenous Factors Influencing Host-Tumor Balance. In Wissler RW (Ed): University of Chicago Press 68.
- 106.- Jiang, S. 1992. Estrogen and Antiestrogen Regulation of Breast Cancer Cell Growth. *Diss Abstr Int (B)* 53(3):1197
- 107.- Jordan, V.C.y Dowse, L. J. 1976. Tamoxifen as an Antitumor Agent: Effect on Oestrogen Binding. *J. Endocrinology* 68:297-303.
- 108.- Jordan, V.C. 1975. Prolonged Antiestrogenic Activity of ICI 46,474 in the Ovariectomized Mause. *J Reprod Fert* 52:251-258.
- 109.- Jordan, V.C.y Wolf, D.M. 1992. Laboratory Model to Describe the Survival Advantage Observed by Patients Taking Adjuvant Tamoxifen Therapy. St Gallen, Switzerland February 26-29.
- 110.- Juale, C.y Heuch, I.A. 1987. Prospective Study of Reproductive Factors and Breast Cancer 1: Parity *Am J Epidemiol* 126:831-841.
- 111.- Kalache, A.y Mc Guire, A. 1993. Age at Last Full-

- term Pregnancy and Risk of Breast Cancer. *Lancet* **341**:33.
- 112.- Kaplan, L. y Pesce, A. 1991. *Quimica Clínica*. Ed Panamericana. 1047-1064.
- 113.- Karnik, P.S. y Kulkarni, S. 1994. Estrogen Receptor -- Mutation in Tamoxifen-resistant Breast Cancer. *Cancer Res* **54**(2):349-353.
- 114.- Kennedy, S.M., Merino, M.J., Swain, S.M. y Lippman, M.E. 1990. The Effects of Hormonal and Chemotherapy on Tumoral and Nonneoplastic Breast Tissue. *Hum Pathol* **21**:192-198.
- 115.- Kiehlhorn, J. y Hugher, A. 1977. Variations in Uterine-Cytosolic Oestrogen and progesterone Receptors Levels During the Rat Oestrus Cycle. *Acta Endocrinol* **86**:842.
- 116.- Kinne, W.D. 1984. Surgical Management of Clinically-Early Breast Cancer. *Cancer* **53**:685-690.
- 117.- Kiricuta, I.C. y Willner, J. 1994. The Prognostic Significance of the Supraclavicular Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **28** - (2):387-393.
- 118.- Knight, W.A., Livingston, R.B., Gregory, E.J. y McGuire, W. L. 1977. Estrogen Receptor as an Independent Prognostic Factor for Early Recurrence in Breast Cancer. *Cancer Res.* **37**:4669.
- 119.- Knekt, P., Albanes, D., Seppanen, R., Aromaa, A., Jarvi-

nen R., Hyvonen, L., Teppo, K. y Pukkala, E. 1990. Dietary-Fat and the Risk of Breast Cancer. *Am J Clin Nutr* 52:903-908.

120.- Kraus, F.T. y Neubecker R. D. 1962. The Differential Diagnosis of Papillary Tumors of the Breast. *Cancer* 15:444-455.

121.- Kvale, G. y Heuch, I.A. 1987. Prospective Study of Reproductive Factors and Breast Cancer. 11: Age at First and at Last Brith. *Am J Epidemiol* 126:842-850.

122.- Labhsetwar, A.P. 1970. Role of Estrogens in Oulation A Study Using the Estrogen Antagonist, ICI 46,474. *Endocrinology* 87:542-551.

123.- Lagios, M.D., Westdahl F.R. y Hargolin M.K. Rose - 1982. Duct Carcinoma in situ. Relationship of Extent of Non Invasive Disease to the Frequency of Occult Invasion Multicentricity, Lymph Node Metastases, and Short-term Treatment Failure. *Cancer* 50:1309-1314.

124.- Laing, L., Smith, M.G., C. Iman, K.C., Smith, D. y Leake R.E. 1977. Nuclear Destrogen Receptors and Treatment of Breast Cancer. *Lancet* 2:168.

125.- Lafontan, B. y Daures, J.P. 1994. Isolated Clustered Microcalcifications: Diagnostic Value of Mammography Series of 400 Cases with Surgical Verifications. *Radiology* 190 (2):479-483.

126.- La Vecchia, C. y Negri E. 1992, Education and Cancer Risk. *Cancer* 70(12):2935-2940.

127.- Lee, S.H. 1978. Cytochemical Study of Estrogen Receptor in Human Mammary Cancer. *Am J. Clin Pathol* 70:197.

128.- Leis, P.H. Epidemiology of Breast Cancer: Identification of High Risk Woman in: *Gallagher* 40:441.

129.- Lerner, J.L. y Coperland, M.E. 1990. Development of Antiestrogens and Their Use in Breast Cancer. *Cancer Research* 50:4177-4189.

130.- Levy, C., Robel, P., De Bruin, J., Verma, V., Descomps, B Bauline, E. y Eychenne B. 1980. Estradiol and Progesterone-Receptors in Human Endometrium: Normal and Abnormal Menstrual Cycles in Early Pregnancy. *Am J. Obstet. Gynecol* 136:646.

131.- Levens, D.L. 1990. Development and Cancer: Common Theme? (Editorial) *Lab. Invest* 429-431.

132.- Linch, T. E., Watson, P. y Linch, F.J. 1989. Epidemiology and Risk Factors *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 32:750-759.

133.- Linch, T.H., Albano, A.W. y Danes, S.A. 1984. Genetics Predisposition to Breast Cancer. *Cancer* 612-622.

134.- Linch, T.H. 1981. *Genetics and Breast Cancer*. New York: Van Nostrand Reinhold.

135.- Linkie, D.M. 1977. Estrogen Receptors in Different -
Tissues Similarities of Form-Dissimilarities of Transfor-
mation. *Endocrinol* 101:1862.

136.- Liotta, L.A. y Kohn, E. 1990. Cancer Invasion and -
Metastases (Clinical Conference). *JAMA* 263:1123-1126.

137.- Longo, D.L. y Hartmann, L.C. 1990. Biological Response
Modifiers in the Management of Patients with Breast Can-
cer. *Breast Cancer Res Treat* 16:67-89.

138.- Lucas, F.V. y Pérez-Meza, C. 1978. Inflammatory Carci-
noma of the Breast. *Cancer* 41:1595-1605.

139.- Lysik, R.M. 1993. Conservation Therapy for Invasible
Lobular Carcinoma of the Breast. *Cancer* 7(1):277.

140.- Mac Mahon, B. y Colo, P. 1970. The Ovarian Etiology
of Human Breast Cancer: A Summary of an International -
Study. *Bull. WHO* 42:185.

141.- Mascarel, I. y Trojani, M. 1993. Histological Examina-
tion of 2857 Biopsies. Analysis of Adequate Sampling. -
Pathol Annu 28(1):13.

142.- Martin, J.E. y Gallager, S.H. 1971. Mammography Diag-
nosis of Minimal Breast Cancer. *Cancer* 28:1517.

143.- Martin, K.J., Heerden, A.J., Taylor, F.W. y Gaffey, A.T.
1986. Is Modified Radical Mastectomy Really Equivalent to
Radical Mastectomia in Treatment of Carcinoma of the - -
Breast. *Cancer* 57:510-518.

144.- Mc. Guire, J.L. y Lisk, R.D. 1968. Estrogen Receptors in the Intact Rat. Proc Nat. Ac. Sci 61:497.

145.- Mc Guire, W.L., Clark, G.M. y Dressler, L.G., 1986. - NCI Monogr 1:19.

146.- Mc Guire, W.L., Horwitz, K.B. y Zava, D.T. 1978. - - Metabolism 27:487.

147.- Mc Guire, W.L., Horwitz, K.B., Pearson, O.H. y Segaloff A. 1977. Current Status of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. Cancer 39:2934.

148.- Mc Guire, W. 1975. Quantitation of Oestrogen Receptor in Mammary Carcinoma. Methods Enzimol 36:248-254.

149.- Mc Guire, W.L., Zava, D.T., Horwitz, K.B. y Chamnes G.- C. 1976. Steroid Receptors in Breast Tumors-Current Status.

150.- Meyer, J.S., Mc Divitt, R.W. y Stone. 1984. Breast - Cancer Res Treat. 4:79-88.

151.- Miller, W.R. 1993. Hormonal factors and Risk of - - Breast Cancer. Lancet 341(8836):25-26.

152.- Minton, J.P. 1980. Methylxantines and Breast Disease In: Proceedings of the Annual Meeting of the Society for the Study of Breast Diseases. Philadelphia Pa., April 18: 29.

153.- Moore, D.H. y Sarkar, N.H. 1971. Some Aspects of the-

- Research for a Human Mammary Tumor Virus. *Cancer* 28:1415.
- 154.- Mouridsen, H.T., Andersen, A.P. y Brincker, H. 1986. -
Ncl Monog 1:115-118.
- 155.- Mueller, C.B., Ames, F. y Anderson, G.D. 1984. Breast-
Cancer in 3558 women: Age as a Significant Determinant in
the Rate of Dying and Causes of Death. *Surgery* 83:123-132
- 156.- Nasca, P.C., Lawrence, P. y Greenwald, P. 1980. Re-
lationship of Hair Dye Use to Benign Breast Disease and -
Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 64:23.
- 157.- Nemoto, T., Vana, J., Bedwani, R. 1980. Management -
and Survival of Female Breast Cancer: Results of a Natio-
nal Survey by the American College of Surgeons. *Cancer* -
45:2917-2924.
- 158.- Noone, R.B. y Frazier, T.G. 1994. Recurrence of Breast
Carcinoma Following Immediate Reconstruction: A 13 year -
Review. *Plast Reconstr Surg* 93(1):96-106 Discussion 107-8
- 159.- Palli, D. y Bianchi, S. 1992. Histopathologic Classifi-
cation of Breast Cancer in Sweden and Italy: A Compara- -
tion between Two Pathologist. *Tumori* 78(4):247-249.
- 160.- Falshoft, T., Blichert-Toftm., Daehnfeldt, E. 1980.-
Estradiol Binding Protein in Cystosarcoma phyllodes of -
the Breast. *Eur. J Cancer* 16:591-593.
- 161.- Patanaphan, V., Salazar, M.O. y Foussin-Rosillo, H. 1984
Prognosticators in Recurrent Breast Cancer. *Cancer* 54: -

228-234.

162.- Pearson, O.H.y Ray B.S. 1959. Results of Treatment of Metastatic Mammary Carcinoma. *Cancer* 12:85-92.

163.- Perloff, M., Norton, L. y Korzum, E. 1986. Proceedings of American Society Clinical Oncology 5:70 (Abst -- 273).

164.- Peters, M.V. 1977. Wedge Resection with and without Radiation in Early Breast Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. phys* 2:1151.

165.- Pisani, P. 1992. Breast Cancer: Geographic Variations and Risk Factors. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol* 11(5-6) 313-316.

166.- Ponten, J. 1990. Natural History of Breast Cancer. *Act. Oncology* 29:329-335.

167.- Powless, T.J. 1992. Current Controversies in the Endocrine Therapy of Advanced Breast Cancer. *Oncology* 49 - Suppl 2:18-21.

168.- Prognostic Factors for Recurrence and Survival in Breast Cancer. 1988. San Antonio Texas 132-135.

169.- Rao, D.V., Bedwineck, J.y Pérez, C. 1982. *Cancer* 50:2037.

170.- Rall, H.J., Soto, G.y Janssens, K.Y. 1978. Effect of Medroxyprogesterone Acetate Contraception on Cytoplasm -

Estrogen Receptor Content of the Human Cervix Uteri. Int. -
J Fertil 23:51.

171.- Ridolfi, R.V., Rosen, P.P., Port, D., y Kinne, V. 1977. Me-
dullary Carcinoma of the Breast. A Clinocopathologic -
Study with 10 Years Follow-up. Cancer 40:1365-1385.

172.- Riego de Cáncer de los Anticonceptivos Orales. 1989
The Lancet (Ed. Esp) 14(5):325-326.

173.- Robinson, E. y Rennert, G. 1993. Survival of First and
Second Primary Breast Cancer. Cancer 71(1):172-176.

174.- Sagebiel, R.W. 1969. Ultrastructural Observation on
Epidermal Cell in Paget's disease of the Breast. Am J Pa-
thol 57:49-64.

175.- Samonis, G. 1992. Progress and Controversies in Hor-
mone Therapy of Breast Cancer. Eight Mediterranean Con- -
gress of Chemotherapy. May 24-29.

176.- Scarff, R. W. y Torloni, H. 1968. Histological Typing-
of Breast Tumors. Geneva WHO.

177.- Schatzkin, A., Clifford, C.K., Byar, D.P., Greenwald, P
Freedman, L.S. 1990. The Dietary Fat-Breast Cancer Hypothe-
sis: is it really alive? (Letter to the Editor) JAMA 263-238

178.- Schwartz, G., Fieg, S. y Patchefsky, S. 1988. Signifi -
cance and Staging of Nonpalpables Carcinomas of the - -
Breast. Surg Gynec Obstet. 166:6-10.

179.- Seidman, M. 1969. Cancer of the Breast, Statistical-

and Epidemiological Data. Am Cancer Soc.

180.- Shingleton, W.W. y Mc Carty, S.K. 1987. Breast Carcinoma: An Overview. Gynecol. Oncol. 26:271-283.

181.- Silverberg, S.G. y Chilate, A.R. 1973. Assessment of Significance of Proportions of Intraductal and Infiltrating Tumor Growth in Ductal Carcinoma of the Breast. Cancer 32:830-837.

182.- Simon, R. 1990. Commentary on the Use of Prognostic Factors in Clinical Trials. Oncology 4:122-126.

183.- Simon, R. 1989. Designs for Efficient Clinical Trials. Oncology 3:43-48.

184.- Smigel, K. 1990. Consensus on Treatment of Early Stage Breast Cancerless Surgery, More Research. J Nat Cancer Inst 82:1180-1181.

185.- Smigel, K. 1990. Experts Agree to Disagree on Adjuvant Therapy for Breast Cancer. J Nat Cancer Inst 82:840-841.

186.- Smigel, K. 1990. Prevention Trials with Tamoxifen Being Considered. J. Natl Cancer Inst 82:1737-1738.

187.- Smigel, K. 1990. Tamoxifen with or Without Chemotherapy? Natl Cancer Inst 82:1003-1004.

188.- Sneigel, K. 1990. Antiestrogens Proving Their Potential. J Natl Cancer Inst 82:87-88.

189.- Sobel, M.E. 1990. Introduction to Molecular Biology Approaches to the Study of Cancer. In: Cossman J. Ed Molecular Genetics in Cancer Diagnosis. New York:Elsevier 7-17.

190.- Steeg, P.S., Bevilacqua, G., Sobel, M.E. y Liotta, L. - 1990. Invasion and Metastasis In: Cossman J. Ed. Molecular Genetics in Cancer Diagnosis. New York El Servier 105-112

191.- Strah, K.M. 1992. The in situ Carcinomas of the - - Breast. J. Am Med Wom Assoc 47(5):165-168.

192.- Stumpf, W.E. 1971. Autoradiographic Techniques for - the Localization of Hormones and Drugs at the Cellular - and Subcellular Level. Acta Endocrinol. Suppl. 153:205.

193.- Stumpf, W.E. 1980. Estrogen-neurons and Systems in - the Periventricular Brain. Am J Anat 129:207.

194.- Sutherland, M.C. y Mather, J.F. 1986. Long Term Survival and Prognostic in Breast Cancer Patient with Localized Disease with and without Positive Lymph Nodes. Cancer 57:622-629.

195.- Swason, C.A., Brinton, L.A., Taylor, P.R., Lisitra, L. M., Ziegler, R.G. y Schairer, C. 1989. Body Size and Breast-Cancer Risk Among Women Participating in the Breast Cancer Detection Demonstration Project. Am J Epidemiol 130:- 1133-1141.

196.- Thomas, B.D. 1984. Do Hormones Cause Breast Cancer?

Cancer 53:593-604.

197.- Threatt, B. 1992. Early Detection of Breast Cancer. J Am Med Wom Assoc. 47(5):152-154.

198.- Torres, T.R., De la Huerta, S.R. y De la Garza, S.J. - 1979. Nuevo Enfoque Terapéutico en el Carcinoma Inflamatorio de la Mama. Ginec Obstet. México 45:11.

199.- Tripathy, D. y Henderson, I.C. 1992. Systemic Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Curr Opin Oncol 4(6):1041-1049

200.- Tubiana, M. y Kosciensky, S., 1988. Cell Kinetics, Growth Rate and the Natural History of Breast Cancer. The Heson-Memorial Lecture.

201.-Van Bogaert, I.J. 1979. The Proliferative Behavior of The Human Adult Mammary Epithelium. Acta Cytol 23:252-257

202.-Veronesi, U., Salvadori, B., y Luini, A. 1990. - - Conservative Treatment of Early Breast Cancer. Ann Surg.- 211:250-259.

203.- Veronesi, U., Zucali, R. Del Vecchio. 1985. Conservative Treatment of Breast Cancer with the Q.U.A.R.T. Technique. World J Surg 9:676-681.

204.- Vogel, V.G. 1992. Early Detection, Epidemiology and Prevention of Breast Cancer. Curr Opin Oncol 4(6):1017- 1026.

205.-Vorherr, H. y Messer, H.R. 1978. Breast Cancer: Poten-

tially Predisposing and Protecting Factors. Am J Obstet. Gynecol 130:335-355.

206.- Von Rueden, D.G. y Session, S.C. 1994. Alternative Therapy for Elderly Patients with Breast Cancer. Am Surg. 60(1):72-78.

207.- Waard, F. 1992. Preventive Intervention in Breast Cancer, but when? Eur J Cancer Prev 1(6):395-399.

208.- Waard, A. y Frichopoulos, D. 1988. Uiyin Concepts of the Aethiology of Breast Cancer. Int J Cancer 41:666-669.

209.- Wakeling, E.A., Aures, M., y Bowler, R.J. 1991. A Potent Specific Pure Antiestrogen with Clinical Potential - Cancer Research 51:3867-3873.

210.- Walker, R., Cove, D.H. y Howell, A. 1980. Histological Detection of Oestrogen Receptor in Human Breast Carcinomas. Lancet 1:171.

211.- Weinberg, A.R. 1989. Oncogenes, Antioncogenes, and the Molecular Bases of Multistep Carccinogenesis. Cancer Research 49:3713-3721.

212.- Wheeler, J.E. 1976. Enterline: Lobular Carcinoma of the Breast in situ and Infiltrating. In S.C. Sommers: Pathology Annual. Vol. II Appleton Century-Corp. - New York.

213.- Williams, D. 1976. Alcohol and Cancer of the Breast and Thyroid. Lancet 24:996.

- 214.- Wilhelm,C.M., Paredes,S.E., Pope,T. y Wanebo,J.H. 1986. The Cahanging Mammogram. A Primary Indication for - Needle Localization Biopsy. Arch Surg. 121:1311-1314.
- 215.-Wilson, R., Donegan, L.C.,y Mettlin,C.1982. National Sugery of Carcinoma of the Breast in the United-States by the American College of Surgeons. Surg Ginec-Obstet 159:- 309-318.
- 216.- Wilson,T.E.y Helvie,M.A. 1974. Breast Cancer in the Elderly Patient: Early Detection with Mammography. Radio-logy 190(1):203-207.
- 217.- Wittliff, L.J. 1984. Steroid-Hormone Receptors in - Breast Cancer. Cancer 53:630-643.
- 218.- Wittlik,L.J., Pasic, R.,y Bland, I.K. 1991. Steroid and Peptide Hormone Receptors Identified in Breast Tissue In the Breast by Bland. Saunders Co. Philadelphia USA - 900-936.
- 219.- Wolfe, N.J. 1976. Breast Patterns as an Index Risk for Developing Breast Cancer. Am J Roentgenol 126:1130- - 1139.
- 220.- Wong, S.R.,y Passaro,E. 1989. Growth Factors Onco-- nes and Autocrine Hypotesis. Surg Tynec and Obstet. 168:- 468-473.
- 221.- Yamanioto,K.R.,y Alberts, B.M. 1972.In vivo Conver

sion of Estradiol Receptor Proteins to Nuclear Form: Dependence on Hormone and DNA. Proc Nat Acad Sci 69:2105.

222.- Zanon,C.,y Chappino,I.1993 .Breast Carcinoma in the Elderly Patient:Wich Treatment? Sinerva Chir 48(17):915.