

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

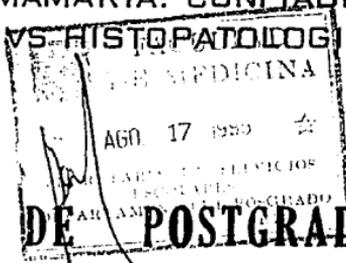
HOSPITAL DE LA MUJER,  
SECRETARIA DE SALUD

2EJ



5. PATOLOGIA MAMARIA. CONFIABILIDAD  
DEL ESTUDIO VS HISTOPATOLOGICO  
HOSPITAL DE LA MUJER  
SECRETARIA DE SALUD  
DEFATURA DE ENSEÑANZA

*[Handwritten signature]*



TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE  
GINECO - OBSTETRA  
P R E S E N T A

DR. VICTOR JOSE BECERRA DURANGO  
ASESOR DE TESIS: DRA. VILMA REYES VALLEJOS





## **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.

## **AGRADECIMIENTO**

**DRA. VILMA REYES VALLEJOS  
JEFE DEL DPTO. DE PATOLOGIA  
HOSPITAL DE LA MUJER S. S. A.**

## TABLA DE CONTENIDO

Pág

INTRODUCCION	3
JUSTIFICACION	
OBJETIVOS	
MARCO TEORICO	3
• ANATOMIA DE LA MAMA	3
• FRECUENCIA	5
• LOCALIZACION PRIMARIA DE CANCERES GINECOLOGICOS	7
• FACTORES PREDISPONENTES	9
• PREDISPOSICION GENETICA	9
• VIRUS	10
• RADIACION	10
• AGENTES QUIMICOS CARCIGENETICOS	11
• HORMONAS	11
• DIETAS	12
• FACTORES DE MAYOR RIESGO	12
• SEXO Y EDAD	13
• HISTORIA PERSONAL DE PATOLOGIA MAMARIA	13
• CANCER MAMARIO PREVIO	13
• ENFERMEDAD DE LA MAMA PRECANCEROSA	13
• ENFERMEDAD BENIGNA DE LA MAMA	13
• HISTORIA FAMILIAR DE CANCER MAMARIO	14
• HISTORIA EPRODUCTIVA	14
• MENARCA	14
• MENOPAUSIA	14
• PARIDAD	15
• EDAD DEL PRIMER EMBARAZO	15
• LACTANCIA	15
FACTORES DE RIESGO DE PADECER CANCER MAMARIO EN LA MUJER MEXICANA.	15
MUJERES CON ALTO RIESGO DE CANCER MAMARIO.	16
• CLASIFICACION HISTOLOGICA	17
• FIBROADENOMA MAMARIO	19
• PAPILA INTRADUCTAL	21
• ENFERMEDAD FIBROQUISTICA MAMARIA	23
• ADENOSIS TUMORAL	25
• TUMOR PHYILODES	25
• ECTASIA DUCTAL	26
• CARCINOMA CANALICULAR INFILTRANTE	27

• CARCINOMA MEDULAR CON INFILTRACION LINFOIDE	27
• CARCINOMA MUCINOSO	28
• CARCINOMA LOBULAR INVASOR	28
• CARCINOMA LOBULAR IN SITU	28
• CARCINOMA INTRADUCTAL	29
• ADENOCARCINOMA TUBULAR O BIEN DIFERENCIADO	29
• CARCINOMA PAPILAR	30
• ENFERMEDAD DE PAGET	30
• PRINCIPALES SITIOS DE METASTASIS DE CARCINOMA MAMARIO	34
• METASTASIS A DISTANCIA	34
• METASTASIS MAS FRECUENTES	35
MATERIAL Y METODOS	35
DISCUSION	46
RESULTADOS	47
CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFIA	50

## TABLA DE GRAFICOS

	Pág
DISTRIBUCION POR EDADES DE CANCER DE MAMA.	8
MARGEN DE NO CORRELACION.	8
ESTUDIOS DE ETO-ANATOMOPATOLOGICO REALIZADOS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DURANTE 5 AÑOS.	38
PATOLOGIA MAMARIA PORCENTAJE DE NO CORRELACION ENTRE ETO-HISTOPATOLOGICO.	39
PACIENTES ESTUDIADOS POR PATOLOGIA MAMARIA CON RELACION DE ETO-HISTOPATOLOGICO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DURANTE 5 AÑOS.	40
PACIENTES CON PATOLOGIA MAMARIA A QUIENES SE LES REALIZARON ETO-HISTOPATOLOGICO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DURANTE 5 AÑOS.	41
PATOLOGIA MAMARIA HOSPITAL DE LA MUJER.	42
PACIENTES CON PATOLOGIA MAMARIA QUE SE LE REALIZARON ETO-HISTOPATOLOGICO EN EL HOSPITAL DE LA MUJER.	43
GRUPO DE EDAD HOSPITAL DE LA MUJER.	44
PACIENTES CON PATOLOGIA MAMARIA EN EL HOSPITAL DE LA MUJER EN EL PERIODO 1988-1992.	45
MAMA AFECTADA POR PATOLOGIA MAMARIA DURANTE EL PERIODO 1988-1992.	45-1

## INTRODUCCION

El cancer de mama es la neoplasia más común en mujeres en los Estados Unidos Americanos y la segunda, después del cáncer de cérvix en México. Entre las enfermedades de la mama femenina las neoplasias benignas son las más frecuentes, pero la enfermedad maligna es probablemente, la causa más frecuente de muerte en las mujeres alrededor de los 40 a 55 años de edad (65), además, es la neoplasia que más se asocia con el embarazo, si tomamos en cuenta que en la actualidad una de cada 11 mujeres desarrollarán una neoplasia de mama y aproximadamente el 15 % de ellas estarán en la edad reproductiva y en el 20 % de estas mujeres, coincidirán con un embarazo (25).

Las estadísticas del cancer mamario no han cambiado mucho en los últimos 40 años, a pesar de mejores métodos diagnósticos y mejores opciones de manejo.

Desde principios de 1960, la autoexploración mamaria se ha difundido tanto, que se ha convertido en parte importante del control del cáncer mamario en etapa pre-clínica y la American Cancer Society, ha establecido y difundido las normas para su realización. Las mujeres están convencidas de que las mamas son parte importante de su sistema reproductor y acuden al ginecólogo en busca de diagnóstico, consejo y tratamiento. Reconociendo las necesidades del Gineco-Obstetra de adquirir conocimiento completo de la patología mamaria, la junta norteamericana de Obstetricia y Ginecología, indicó que el médico entrenado en esta especialidad, requiera de dicho conocimiento para su proceso de certificación. En mayo de 1986 se efectuó una reunión para desarrollar un curriculum básico. Se recomendó que el Gineco-Obstetra adquiriera un conocimiento fundamental en la embriología, anatomía y fisiología de la mama, y demuestre habilidad para realizar procedimientos diagnósticos, influencia hormonal, tomas de biopsias, etc. De aquí la importancia que para esta rama de la medicina es conocer un tratamiento quirúrgico específico y no tendrá que hacerlo, a menos que tenga el suficiente adiestramiento con cirugía para realizar tales operaciones en forma correcta, pero, si debemos tener la capacidad de hacer un estudio diagnóstico completo y bien hecho.

## JUSTIFICACION

La patología mamaria, siendo tan frecuente y teniendo el Hospital de la Mujer un servicio de oncología ginecológica, donde se atiende a la patología mamaria en forma protocolarizada, se justifica éste estudio por su valor estadístico y de hallazgos. El estudio transoperatorio histopatológico, ayuda al clínico como lo hacen los demás estudios diagnósticos, a lograr un diagnóstico certero, con lo que se consigue un tratamiento más efectivo, evitando actos mutilantes innecesarios; se puede además, con el estudio transoperatorio histopatológico, diferir el tratamiento en caso de duda, esperando que con el estudio histopatológico definitivo, podamos beneficiar a la paciente y dar mayor seguridad al médico tratante.

Es del conocimiento que la glándula mamaria ocupa el segundo lugar en frecuencia de patología oncológica femenina en la República Mexicana, después del CACU, y sus consecuencias tanto en morbilidad como mortalidad, siendo un problema de salud pública, con tendencia estadística ascendente anual.

Este estudio presenta muestra propia casuística sobre patología mamaria en el Hospital de la Mujer y, con la adhesión de otros estudios, pasados y futuros, obtener una revisión estadísticamente significativa.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Conocer la confiabilidad del estudio transoperatorio de la patología mamaria con respecto al estudio anatomopatológico final, realizados en el Hospital de la Mujer en el período comprendido de Enero de 1988 a Diciembre de 1992.

### OBJETIVOS PARTICULARES

- Conocer la frecuencia de la patología benigna y maligna mamaria.
- Edad promedio de presentación.
- Mama afectada y su porcentaje.
- Tipo de tumor más frecuentemente encontrado.

## MARCO TEORICO

### ANATOMIA DE LA MAMA.

Las mamas ó senos, que son en realidad glándulas sebáceas, están dentro de la aponeurosis superficial, en la cara anterior ó ventral del tórax. Se extienden en sentido vertical desde la segunda costilla hasta el sexto o séptimo cartilago intercostales y del borde externo del esternón hasta la línea media axilar. A menudo hay una prolongación del tejido glandular, que vá desde el cuadrante superoexterno hasta la axila, llamada "Cola de Spence", que pasa por un orificio en la aponeurosis axilar, el agujero de Langer. Durante la exploración física se necesita, a veces, diferenciar el agrandamiento de éste tejido accesorio, de un tumor de la axila (43).

Antes de la pubertad, la glándula está en su etapa infantil de desarrollo y al llegar a la fase señalada, los senos adquieren su forma cónica ó hemisférica característica.

Durante el embarazo y la lactancia, los senos aumentan de 2 a 3 veces de lo normal (43). El pezón y la areola, son las partes sobresalientes de la mama. En las mullparas, estas estructuras suelen estar en relación con la 4 costilla ó con el 4 espacio intercostal. El pezón, por lo regular, tiene forma cilíndrica ó cónica, es pigmentado y mide de 10 a 12 mm de altura. En su superficie, se observan, a veces, los orificios pequesísimos en que desembocan los conductos galactóforos. La areola es la zona circular hiperpigmentada que rodea al pezón, su diámetro varía de 15 a 60 mm, dentro de las areolas están las glándulas sebáceas, las glándulas de Montgomery, que facilitan la lubricación del pezón durante la lactancia. La mama en sí, comprende de 15 a 20 lóbulos piramidales, cada uno con un conducto excretor que desemboca en el pezón. Por detras de la areola los conductos aumentan de diámetro y forman el seno lactífero. El tejido glandular secretor que forman el parénquima, está rodeado

en su totalidad, por tejido conectivo graso lo que dá el contorno de la misma. Se une a la piel, por medio de los ligamentos suspensorios de Cooper, que en la cara profunda pasa a traves de las bolsas retromamarias para unirse a la aponeurosis muscular (59).

El riego sanguíneo es abundante y muy variable, a menudo asimétrico, teniendo dos orígenes principales: las ramas de la arteria mamaria interna y las ramas de la mamaria externa. Las arterias intercostales son mucho más variables. Las arterias llegan a la glándula, sea por la profundidad de está o desde los bordes superointerno ó superoexterno. Estos vasos son grandes, transcurren en dirección transversa cerca de la superficie y envían ramas anastomóticas al parénquima. Los vasos arteriales importantes, no aparecen en el borde inferior de la mama, por lo que es posible las incisiones con poco sangrado. Las venas, forman un plexo subareolar y se unen a ramas del parénquima para transcurrir por los bordes de la glándula. En terminos generales, las venas siguen el trayecto de las arterias y terminan hacia afuera, en la vena axilar, o hacia adentro, en la vena mamaria interna. (38)(60).

La mitad externa de la glándula, recibe inervación sensitiva de las ramas anteriores de las ramas cutáneas del 4 al 6 nervios intercostales; la mitad interna de los ramos mamarios internos. También reciben inervación de las ramas supraclaviculares y supraacromial del plexo cervical superficial, y por medio de ellas, el dolor puede irradiarse a un costado del tórax, dorso e incluso al cuello. Las ramas sensitivas del pezón, por las que cursa el reflejo de succión, provienen del cuarto nervio intercostal. Las fibras simpáticas llegan al músculo liso de areola y el pezón, las arterias y tejido glandular, al cursar en la adventicia de las arterias. Los cambios en tamaño y forma, como la erección del pezón y la congestión vascular generalizada de la glándula durante la fase de excitación, son mediadas por fibras del sistema autónomo, sin embargo, las secreciones son controladas por hormonas lácteas.

En cuanto a vasos linfáticos, en plano profundo a pezón y areola, existe un doble plexo linfático retroareolar. El plexo profundo recibe linfa del plexo superficial y los vasos del parénquima glandular. De dicho plexo salen dos troncos: superior e inferior, hacia afuera, para terminar en un grupo de ganglios situados en el borde profundo del pliegue axilar anterior; de ahí van a ganglios centrales a los apicales, los cuales a su vez se comunican con los cervicales profundos en la fosa supraclavicular. En promedio, 75 % del drenaje linfático se dirige a la axila y resto lo hace hacia adentro, para llegar a los conductos paraesternales y ganglios que están en el trayecto de los vasos mamarios internos.

El desarrollo embrionario inicia en la sexta semana intrauterina, con resurgimiento de un reborde ectodérmico, que es un engrosamiento de ésta capa (línea láctea) que va desde la ingle hasta la axila. Al 5 mes fetal, aparecen, en región subcutánea, los conductos, que se ramifican poco a poco. (43)(59)(5)(24).

#### FRECUENCIA.

Es difícil calcular la frecuencia de trastorno benignos de la mama. La subjetividad en la evaluación personal, como la vinculación en la denominación dada por el médico a la enfermedad mamaria, invalida cualquier cálculo clínico.

Para obtener cierto grado de reproductibilidad, la mayoría de los estudios dependen de los datos de mujeres en quienes se practicó biopsia por enfermedades benignas. Este enfoque, está sujeto también a prejuicios, porque no todas las mujeres con nódulos mamarios, será sometida a una biopsia y porque es influida también por el riesgo de enfermedad maligna. En un estudio de casos y controles de Cole en Boston, en 1968 a 1969, los índices de incidencia agrupados por edad para la enfermedad fibroquistica, diagnosticados histológicamente, era del 89.4 y 32.8 % por 100.000 mujeres año. Cole halló que la incidencia aumentaba en

mujeres de 45 años ó mas jóvenes y luego declinaba abruptamente. Sin embargo, los resultados de éste estudio son influidos por prejuicios inherentes al uso de las biopsias y posiblemente subestima la incidencia en mujeres jóvenes. Hislop y Elwood condujeron un estudio de 30 años en enfermeras de la Columbia Británica y Hallarón que alrededor de los 50 años, los riesgos acumulativos de trastornos benignos de la mama era del 17% para las sometidas a biopsia y del 30% para aquellas con enfermedad sintomática. En los estudios de biopsia, la incidencia de la enfermedad fibroquística se podía determinar con una exactitud levemente mayor. Davis resumió 8 estudios de biopsias realizadas antes de 1964 y halló pruebas de enfermedad quística en 58.5% de un total de 725 mujeres que no tenían síntomas de enfermedad mamaria. Kramer y Kohort estudiarón las mamas de mujeres mayores de 30 años y hallarón evidencia histológica de enfermedad fibroquística en el 67%. (50)(67)(24).

El cáncer de mama ocupa el segundo lugar de frecuencia de todos los tipos de cánceres en nuestro país. En EEUU las estadísticas son alarmantes; una de cada 11 mujeres desarrollará cáncer de mama en algún momento de su vida. Es decir, el 9% de la población general femenina. Cerca del 25% de la población femenina desarrollará una neoplasia maligna, una cuarta parte de éstos, serán cánceres mamarios. En cuanto a mortalidad, en EEUU ocupa el segundo lugar después de las cardiopatías como causa de muerte en la mujer, se dice que se producen alrededor de 30.000 muertes por año y que aproximadamente cada 15 minutos muere una mujer de cáncer de mama, mientras que en el mismo tiempo, se diagnostican 3 casos nuevos. En México, en el Instituto Nacional de Cancerología, en el año de 1989, se diagnosticarón 437 casos nuevos de cáncer mamario, ocupando el 2 lugar con el 15.98% de todos los cánceres, siendo el primero el cáncer de cervix con 602 casos que corresponden al 22.01% de todos los tipos de neoplasia diagnosticadas en dicha institución. (22)(21)(32).

En las siguientes gráficas se observa la incidencia de cáncer en el INC (Instituto Nacional de Cancerología) en 1989:

**LOCALIZACION PRIMARIA DE CANCERES GINECOLOGICOS**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA (1989)**

DIAGNOSTICO	M	F	TOTAL	%
* 1 Cervix	0	602	602	22.01
* 2 Mama	1	436	437	15.98
* 3 Ovario Trompa y Ligamento Ancho	0	76	76	2.78

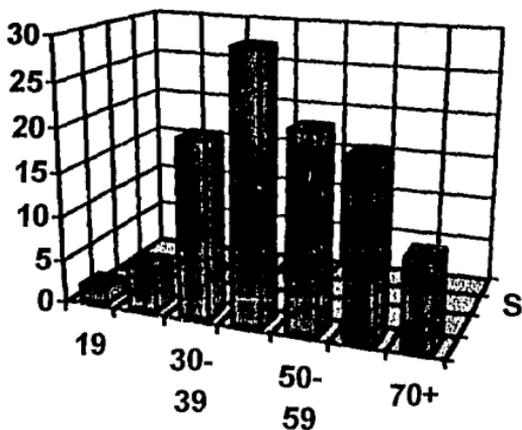
\* Se ha respetado el número que le corresponde en orden de frecuencia de aparición dentro de los tipos de diagnósticos. FUENTE: Archivo estadístico INC (1989).

**LOCALIZACION PRIMARIA DE CANCERES GINECOLOGICOS**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA (1989)**

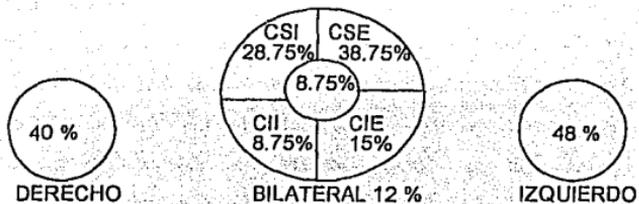
DIAGNOSTICO	M	F	TOTAL	%
* 1 Cervix	0	602	602	22.01
* 2 Mama	1	436	437	15.98
* 3 Ovario Trompa y Ligamento Ancho	0	76	76	2.78

\* Se ha respetado el número que le corresponde en orden de frecuencia de aparición dentro de los tipos de diagnósticos. FUENTE: Archivo estadístico INC (1989).

**DISTRIBUCION POR EDADES DE CANCER DE MAMA (INC 1989).**



**FUENTE ARCHIVO ESTADISTICO INC (1989).**



**FUENTE: HOSPITAL GINECO-OBSTETRICIA DR. LUIS CASTELAZO  
AYALA IMSS.**

## FACTORES PREDISPONENTES.

El desarrollo del cáncer de mama no es un suceso casual; las características personales y demográfica pueden tener más importancia que el riesgo medio. Esta información sirve para enfocar la atención en aquellos individuos de mayor riesgo y para mayor eficiencia de los métodos de detección. (32). Mas importante tiene el hecho de que el sexo y la edad se relacionan con la enfermedad. el 99% de los canceres de mama aparecen en la mujer (57)(63)(64). Es infrecuente por debajo de los 30 años (menos del 1.5% de los casos, pero, rápidamente sube de frecuencia después de los 35 años). Casi el 85% de las pacientes tienen 40 años de edad ó son mayores. Las mujeres occidentales tienen mayores probabilidades de desarrollar la enfermedad que las mujeres orientales; la mujer alemana tiene mayor riesgo que cualquier otra nación y el cáncer de mama es infrecuente en Japón. En los EEUU los judíos y la mujeres de un status socio-economico elevado, son notablemente susceptibles.(32)(38)(57)(64). Existen varios factores asociados al cáncer de mama :

### 1.- PREDISPOSICION GENETICA

Estudios en la población general y de la población propensa al cáncer, han sugerido que el cáncer puede tener un componente genético. En grandes poblaciones se ha visto que el cáncer de mama es relativamente común en algunas partes del mundo y muy raras en otras. Dentro de EEUU es más frecuente en la mujer blanca que en la negra u oriental; así mismo, es más frecuente familias donde los antecedentes de cáncer son positivos, principalmente en etapas premenopáusicas o cuando se presenta en forma bilateral. Recientemente se ha identificado a cierto grupo de familias en la cual la susceptibilidad al cáncer parece ser transmitido genéticamente, tanto por parte del padre como de la madre, el gen que confiere esta susceptibilidad no ha sido bien identificado, parece encontrarse en el código de una enzima que es la transaminasa glutamicapiruvato. Las mujeres con éste gen, tienen un riesgo

de 50% de padecer cáncer de mama a los 50 años y de un 87% a los 70 años; por el contrario, las mujeres sin éste gen, no tienen mayor riesgo que el de la población general.

(22)(38)(6)(22)(71)

## 2.- VIRUS.

Son conocidos como causa de cáncer en algunas especies de ratones y partículas similares han sido encontradas en la leche de mujeres con cáncer de mama. La partícula a la cual se hace referencias del tipo de beta con RNA, sin embargo, existen otros estudios donde éstas mismas partículas han sido encontradas en la leche de mujeres sin cáncer, por lo que los resultados no son concluyentes. (22).

## 3.- RADIACION.

Ya sea ionizante o de alta energía, es capaz de dañar cualquier tejido vivo; en la mujer postpuberal, la mama es un tejido muy sensible a la radiación. Mientras altas dosis de radiación matan a una célula, pequeñas dosis pueden producir diferentes tipos de lesiones que con el tiempo pueden transformarse en una célula cancerosa. El cáncer desarrollado posteriormente a radiaciones, es indistinguible de aquél ocasionado por otra causa. Existe otras poblaciones de mujeres que habiendo sido expuestas a radiaciones, presentarán una mayor frecuencia de cáncer mamario, como las mujeres japonesas expuestas a la radiación de la bomba atómica de Hiroshima y Nagasaki. El riesgo de desarrollar cáncer de mama secundario a radiación, es proporcional a la dosis recibida, pueden ser pequeñas dosis por tiempo prolongado o bien, una sola exposición con mayor dosis. (22)(38)(64)(71).

#### 4.- AGENTES QUÍMICOS CARCINOGENÉTICOS.

Los tumores pueden producirse experimentalmente en ratones, al administrar ciertos agentes químicos en el tejido mamario; sin embargo, no existe evidencia que éstos mismos agentes ejerzan un efecto carcinogénico similar en el tejido mamario humano. Existe un número de sustancias químicas que han sido implicadas en el desarrollo del cáncer, sin embargo, los resultados son contradictorios en la mayoría de los casos. Los antihipertensivos como la reserpina, se han asociado con mayor frecuencia al cáncer mamario, algunos apoyan esta teoría y otros opinan que no hay asociación alguna. Existen otros agentes como el diacepan, el uso de hormonas tiroideas por tiempo prolongado, tintes para el cabello, sin embargo, todo ello es muy discutido, por lo que actualmente desconocemos realmente el papel que juegan estos agentes químicos en la génesis del cáncer. (22)(21)(64).

#### 5.- HORMONAS.

Ha sido conocido por años que las hormonas producidas por las glándulas endócrinas, pueden influir en el crecimiento del cáncer de mama. Las hormonas de mayor importancia son las producidas por los ovarios: estrógenos y progesterona, así como las producidas por las glándulas adrenales, las cuales producen andrógenos y estrógenos en su conversión en tejidos periférico extra-adrenales (64). Las hormonas producen una respuesta compleja que altera el crecimiento celular, estimula la división celular y crean las condiciones que favorecen cambios anormales. Existen dos tipos de cáncer mamario hormono-dependiente: uno afecta a la mujer premenopáusica y que se relaciona con estrógenos producidos por los ovarios y el segundo, ocurre en las mujeres postmenopáusicas influenciados por la conversión de las hormonas adrenales a estrógenos en tejidos periféricos (22)(21)(32)(38)(64).

El dietil-etil-bestrol, en 1940 a 1950, 2 millones de mujeres embarazadas utilizaron este medicamento para evitar el aborto; en ellas hubo mayor incidencia de cáncer de mama, que aquellas que utilizaron placebo, también se observó que el cáncer se presentó en edades más tempranas. (69). Los anticonceptivos orales incrementan el riesgo de presentar cáncer de mama, principalmente en la mujer mayor de 45 años, en aquella con historia familiar de cáncer mamario; sin embargo, otros estudios, sugieren por el contrario, disminuyen el riesgo tanto para enfermedades benignas como malignas. (11)(20)(17)(48).

#### 6.- DIETA.

Descubrimientos tanto epidemiológicos, como experimentales, apoyan la dieta como posible factor involucrado en el desarrollo de cáncer mamario. Nuevamente se desconoce el mecanismo. (72). El metabolismo de los alimentos y de su contenido, afecta la producción hormonal, las cuales a su vez están reguladas por enzimas bajo control bioquímico. Debido a que la incidencia de cáncer es variable en diversos países, los epidemiólogos han investigado y encontrado que las áreas donde el cáncer es frecuente, las dietas son ricas en grasas (72). Otros estudios que se han reportado, indican que las dietas ricas de zinc y cobre, se han relacionado con mayor incidencia de cáncer de mama. Otro factor a considerar son las metilxantinas, su asociación mayor ha sido con la enfermedad fibroquística de la mama, sin embargo, también como factor carcinogénico. (64)(72)(66)(68)(10).

#### FACTORES DE MAYOR RIESGO

Además de los factores de riesgo ya mencionados, existen una serie de factores que están más directamente relacionados con la predisposición a dicha patología:

## **1.- SEXO Y EDAD**

Existe mayor frecuencia en la mujer que en el hombre en una proporción de 99% y 1% respectivamente. La presentación promedio en edad para cáncer de mama en la mujer, es arriba de los 45 años y se ha visto que el hombre se presenta, en general, 10 años mas tarde que en la mujer (57)(64)(71).

## **2.- HISTORIA PERSONAL DE PATOLOGIA MAMARIA.**

### **2.1 CANCER MAMARIO PREVIO.**

Una mujer que haya sido tratada de cáncer de seno, incrementa el riesgo de desarrollo nuevamente. La proporción es cinco veces mayor que una mujer de la población general que desarrolla por primera ocasión. El riesgo parece ser incrementado si el cáncer originalmente fue una mujer menor de 50 años no invasivo .

### **2.2 ENFERMEDAD DE LA MAMA PRECANCEROSA.**

Teniendo una enfermedad de la mama no invasiva, sea carcinoma lobular in situ o carcinoma ductal invasivo; el riesgo es mucho mayor si la madre ó la hermana tuvieron cáncer. El papiloma múltiple, aunque es raro, también se considera premaligno.

### **2.3. ENFERMEDAD BENIGNA DE LA MAMA.**

La mujer con una enfermedad benigna, de la mama, tiene entre 2.5 a 4 veces riesgo de desarrollar cáncer que la que no la tiene; y el riesgo es especialmente mayor (4 a 7 veces)

cuando la enfermedad quística se acompaña de un crecimiento celular acelerado (hiperplasia epitelial). (19)(33).

### 3.- HISTORIA FAMILIAR DE CANCER MAMARIO.

La mujer cuya madre o hermana hayan tenido cáncer, tiene 2 a 3 veces riesgo de presentarlo, el riesgo también se incrementa si el cáncer fue en etapa premenopáusica, en forma bilateral, la mujer tiene un 50% de posibilidades de desarrollar cáncer de mama; si el cáncer en la hermana fue en etapa postmenopáusica, y unilateral, el riesgo es solo del 7% (19).

### 4.-HISTORIA REPRODUCTIVA.

#### 4.1. MENARCA.

Entre más temprano haya sido, son mayores las posibilidades de desarrollar cáncer, la mujer que la presenta a los 14 años ó después, tiene 20% menos posibilidades de desarrollar cáncer, que aquella que la haya presentado antes de los 12 años.

#### 4.2. MENOPAUSIA.

Mientras ésta sea mas tardía, existe mayor riesgo. Una mujer que la presenta a los 55 años, tiene 2 veces más riesgo que aquella que la haya presentado a los 50 años. La menopausia temprana debido a ooforectomía antes de los 45 años, ofrece un efecto protector.

#### 4.3. PARIDAD.

La mujer con hijos, tiene menor riesgo que aquella que no los tuvo. Esto ha sido bien estudiado en las monjas.

#### 4.4. EDAD DEL PRIMER EMBARAZO.

La mujer que tiene su primer hijo antes de los 18 años, tiene una cuarta parte de riesgo que la que tuvo primer hijo cercano a los 30 años, teniendo un riesgo 2 veces mayor. Sin embargo, la protección asociada con la paridad desaparece para aquella mujer que tiene su primer hijo después de los 30 años, de tal forma que tiene mayor riesgo que cualquier mujer que no haya tenido hijos.

#### 4.5. LACTANCIA.

Se ha visto que no incrementa la frecuencia de cáncer de mama. (19)(22)(32)(64)

### FACTORES DE RIESGO DE PADECER CANCER MAMARIO EN LA MUJER MEXICANA.

Se ha escrito mucho en la literatura mundial acerca de los factores de riesgo de cáncer mamario, pero, no nos hemos preguntado si la mujer mexicana tiene los mismos factores de riesgo que el resto de las mujeres mundiales. Existe un estudio realizado en el Hospital de Gineco-Obstetricia Dr. Luis Castelazo Ayala del IMSS, donde se revisan 300 casos de mujeres con carcinoma mamario entre los años de 1989 a 1990.

Encontrando que el mismo riesgo reportado en la literatura mundial, presentan las mujeres Mexicanas. En su estudio, los resultados que obtuvieron fueron los presentados en la siguiente tabla:

FACTORES DE RIESGO	NUMERO	%
Nuliparidad	86	28.6
Obesidad	78	26.0
Menopausia Tardía	73	24.3
Hormonas Exógenas	71	23.6
Patología Mamaria Benigna	51	17.0
Baja Paridad	43	14.3
Cancer Mamario Familiar	25	8.3
Menarca Temprana	24	8.0
Cirugía Mamaria Previa	14	4.6
Irradiación Previa de la Mama	2	0.6

El lado que más encontraron afectado fue el izquierdo y en éste, el cuadrante superexterno el de predominio de afección.

#### MUJERES CON ALTO RIESGO DE CANCER MAMARIO

Wyder describió en 1969 a las pacientes con alto riesgo de padecer cáncer de mama a las siguientes:

- Edad superior a los 40 años.
- Caucásica.
- Habitante de una ciudad.
- Madre o hermana con cáncer de mama.

- Enfermedad previa benigna.
- Cáncer de mama previo en alguna de ellas.
- Cáncer de endometrio, de ovario o de colon.
- Irradiación excesiva de la mama
- Enfermedad de Cowden.
- Menarca precoz (menos de 12 años).
- Menopausia tardía (mas de 50 años).
- Nulípara.
- Primer embarazo a término después de los 30 años.

#### CLASIFICACION HISTOLOGICA

En 1978 se celebró una reunión de la OMS para examinar la clasificación de los tumores de la mama, quedando clasificados de la siguiente manera:

#### I. TUMORES EPITELIALES:

##### A.- BENIGNOS

- 1.- Papiloma intracanalicular
- 2.- Adenoma del pezón
- 3.- Adenoma :
  - a. Tubular
  - b. Lactante
- 4.- Otros

##### B.- MALIGNOS

- 1.- No invasores:
  - a. Carcinoma intracanalicular
  - b. Carcinoma lobular in situ

**2.- Invasores :**

- a. Carcinoma canalicular invasor
- b. Carcinoma canalicular con predominio del componente intracanalicular
- c. Carcinoma lobulillar invasor
- d. Carcinoma mucinoso.
- e. Carcinoma medular
- f. Carcinoma papilar.
- g. Carcinoma tubular.
- h. Carcinoma adenoide quístico
- i. Carcinoma secretor (juvenil).
- j. Carcinoma apócrino
- k. Carcinoma con metaplasia:
  - tipo escamoso
  - tipo fusocelular
  - tipo cartilaginoso y óseo
  - tipo mixto

**3.- Enfermedad de Paget del pezón.**

**II. TUMORES DE TEJIDO CONJUNTIVO Y EPITELIO.**

- A.- Fibroadenoma.
- B.- Cistosarcoma filodes
- C.- Carcinosarcoma

**III: TUMORES VARIOS**

- A.- Tumores de los tejidos blandos
- B.- Tumores de la piel
- C.- Tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides

#### IV. TUMORES NO CLASIFICADOS

#### V. DISPLASIA MAMARIA/ENFERMEDAD FIBROQUÍSTICA

#### VI. LESIONES PSEUDOTUMORALES

- A.- Ectasia canalicular
- B.- Pseudotumores inflamatorios
- C.- Hamartoma
- D.- Ginecomastia
- E.- Otros

La clasificación no puede ser rígida y debe reconocer el hecho ampliamente conocido que los carcinomas de la mama, a menudo, contienen, combinaciones de varios tipos histológicos; estas son algunas de las patologías más importantes:

#### FIBROADENOMA MAMARIO.

Constituye el grupo más grande de tumores mamarios sólidos benignos. Después de la enfermedad fibroquística y el cáncer, son las más frecuentes en mujeres menores de 25 años. (38). El fibroadenoma afecta del 20 al 25 % de las mujeres, es decir, su frecuencia es casi el de la mitad de la enfermedad fibroquística. Los casos más tempranos se ven 1 a 2 años antes de la pubertad y su frecuencia aumenta en la adolescencia y los primeros años del 2 decenio de la vida, con un máximo entre los 20 y 29 años (18).

Es un tumor firme, redondo u ovoide, de consistencia ahulada a la palpación, fácilmente en el tejido mamario, por lo general liso, pero, a veces lobulados y bien circunscrito. Generalmente no doloroso ni hipersensible, en la mayor parte de los casos se descubre en

forma accidental. Raras veces mayor de 5 cm de diámetro y por lo general único y unilateral; no obstante, se encuentran tumores múltiples de 10 a 20% de los casos. El tumor no se trasluce y tampoco se encuentra líquido en él mediante aspiración. El tumor puede ser separado del tejido periyacente. Al corte, su superficie, generalmente, es blancogrisáceo ó rosada, homogénea, a veces con quistes pequeños o hendiduras visibles.

La anomalía predominante en el fibroadenoma es la proliferación del estroma, ésto se observa mejor en el fibroadenoma intracanalicular, donde los cortes muestran al microscopio, discos pálidos, mixomatosos laxos de tejido conectivo, separados por espacios elongados a manera de grietas y revestidos de epitelio. El tipo pericanalicular se caracteriza por un estroma más denso, que típicamente forma bandas circulares alrededor de los lóbulos y conductos. La metaplasia apócrina se presenta con muy poca frecuencia (38), al igual que otros elementos de la enfermedad fibroquistica mamaria, como la adenosis y la proliferación epitelial intraductal; estos cambios pueden ocurrir en el fibroadenoma mismo o en otra parte de la mama.

Como en la enfermedad fibroquistica, se han señalado a los estrógenos en la etiología y también, la insuficiencia lútea. Parece que las concentraciones sanguíneas de la prolactina están dentro de los límites normales (31). Se ha demostrado que la utilización de anticonceptivos orales, protegen en relación a la aparición de fibroadenoma, en mayor grado que en contra de la enfermedad fibroquistica (14). El fibroadenoma juvenil, fetal o gigante, es una variante de ésta enfermedad o tumor, tiene crecimiento rápido en adolescentes, sobretodo en los 12 y 16 años de edad y pueden ser uni o bilaterales. Esta lesión mamaria puede alcanzar proporciones enormes, a veces hasta 10 y 19 cm, llegando a pesar tanto como 1 kg, es más frecuente en mujeres de raza negra. La diferencia del fibroadenoma juvenil, que es una variante poco frecuente en relación con la variedad gigante o fetal, es desde el punto de vista histológico, ya que éste tipo tiene más tejido glandular y un estroma más celular.

Complicaciones más frecuentes del fibroadenoma, son: hemorragia intratumoral; infarto; calcificación; en raras ocasiones puede ir a una degeneración mucóide, parcial o total. La transformación maligna de un fibroadenoma, es excepcional, alrededor del 0.1% (12) (34), y a los fines prácticos, puede ser descartada en el manejo de ésta lesión, sin embargo, se han registrado casos incuestionables en los cuales, parte del componente epitelial es maligno. La mayoría de ellos ha sido de la variedad lobular in situ (29). En otras, puede presentarse tumor phyllodes, pero es un tumor raro y por lo general benigno, a pesar de su nombre. En algunos de los casos, el tumor maligno puede estar completamente dentro de los límites del fibroadenoma y en otras, comprometer la mama vecina. Esto último, solamente puede representar la invasión del fibroadenoma por un cáncer originado en otra localización de la mama (51). Estudios epidemiológicos han demostrado que no hay mayor riesgo de cáncer en mujeres con fibroadenoma, a menos, que coexistan cambios proliferativos como los observados en la mastopatía fibroquística (28) (41). El diagnóstico diferencial, es con quistes mamarios, carcinoma papilar y medular. En cuanto al fibroadenoma gigante y juvenil, se debe de diferenciar de la hiperplasia y el tumor phyllodes. El tratamiento, es esencialmente quirúrgico; estas lesiones son por completo refractarias a la radioterapia y tampoco influye sobre ellas el tratamiento hormonal (61) (56) (24) (60).

## PAPILOMA INTRADUCTAL

En comparación con el fibroadenoma y el tumor phyllodes, que son tumores compuestos por dos tipos de elementos celulares, el papiloma intraductal está formado por un solo tipo celular, que proviene del revestimiento de un conducto terminal en la mama y se distribuye de manera papilar (38). Este tumor benigno, suele ser solitario y de crecimiento sumamente lento, que se manifiesta como secreción serosa o sanguinolenta del pezón, a causa de sus características friables (3); nace a un centímetro de la areola en más del 90% de los pacientes pero, puede extenderse hasta 4-5 cm del origen del conducto, en algunos casos. La

presencia del tumor, produce dilatación del conducto pero, debido a que los síntomas derivan de su friabilidad, es posible palparlo, sólo en 50% de los casos, por tal motivo, no es posible identificar tumor a la palpación, sin embargo, la palpación en ésta región produce secreción del pezón y el orificio a través del cual sale, indica el conducto afectado por el papiloma.

La edad promedio de presentación es a los 48 años. En términos relativos, el carcinoma mamario, es casi 10 veces más frecuente que el papiloma intraductal (38). Haagensen divide a éste tumor en dos tipos:

- I. Papilomas intracanaliculares solitarios, que suelen formarse en un solo conducto subareolar, y
- II. Papilomas múltiples, que se forman en grupos de conductos, por lo general en un sector periférico de la mama.

La abrumadora mayoría de los papilomas intracanaliculares, son del tipo solitario, mientras que los múltiples, son infrecuentes. Existe un tercer grupo de papiloma, los que están dentro del pezón mismo, que son los menos frecuentes de todos. El síntoma usual, es una secreción espontánea por el pezón, siendo el tipo solitario el responsable en más de las dos terceras partes de los casos, que se observa secreción por el pezón. Existen 4 tipos de secreción por el pezón en base a su aspecto, son: láctea; acuosa; serosa y sanguinolenta. La secreción láctea, fuera de la lactancia, suele deberse a una concentración elevada de prolactina circulante. El diagnóstico diferencial, incluye manipulación mamaria, hipotiroidismo, uso frecuente de fenotiacinas, metildopa o anticonceptivos orales y necrosis hipofisiaria. En pacientes con secreción unilateral serosa o sanguinolenta, 65% presentan un papiloma intraductal benigno. Casi 10% de las pacientes con secreción de éste tipo, tienen carcinoma.

pero, el porcentaje aumenta a 50% cuando la secreción tiene características acuosas, en lugar de serosas o sanguinolentas. La ocurrencia bilateral del papiloma intraductal solitario, es raro en una serie de 173 pacientes de Haagensen, sólo 7 adquirieron la lesión en ambas mamas. El tratamiento es quirúrgico, tratando de eliminar el conducto afectado con su parénquima y corroborando el diagnóstico con el estudio histopatológico (4) (46) (38) (50) (67) (70) (40) (58) (24) (60) (26).

### ENFERMEDAD FIBROQUÍSTICA MAMARIA.

La más común de las enfermedades benignas, varía mucho en frecuencia, sobretudo, en relación con la edad; la incidencia es de 10% en mujeres menores de 21 años (27); durante los años menstruales, es de algo menos de 25% y aumenta hasta 30 y 50 % en mujeres premenopáusicas a quienes se les hizo necropsia por motivos diferentes a enfermedad de la mama. Ha recibido diferentes nombres, como: displasia mamaria; enfermedad quística; mastopatía quística e hiperplasia quística. Según los cambios epiteliales, ductal y estromal, se clasifican en :

- I. Cambio quístico.
- II. Cambio hiperplásico epitelial ductal.
- III. Cambio fibrótico.

En ocasiones, la mama presenta multiplicación de los acinos de sus lóbulos que forman un cambio hiperplásico llamado adenosis. Para muchos patólogos, esta enfermedad es un complejo, cuyo rasgo predominante son unos quistes macroscópicos, acompañados de varias lesiones epiteliales microscópicas benignas subsidiarias: quistes en fondo de saco; microquistes; adenosis; epitelio apócrino; papilomatosis. Entre los factores etiológicos se pueden mencionar a la prolactina elevada en 30% de pacientes; ovulación irregular y deficiencia de la fase lútea; el hipertiroidismo; las metilxantinas conducen al desarrollo o

exacerbación de la enfermedad; se supone que la ingestión de sustancias como té, café, chocolate, ciertas bebidas de cola y otros tipos, inhiben la actividad de la fosfodiesterasa de monofosfato cíclico de adenosina y monofosfato cíclico de guanosina, quienes acumulan y estimulan el cambio fibroquístico (35) (62) (1) (2). Los síntomas principales son dolor e hipersensibilidad mamaria. Al valorar otras causas de dolor mamario, se debe tener en mente:

1. Neurálgia intercostal relacionada con tos, infecciones respiratorias, obesidad o alteraciones de la curvatura de la columna vertebral.
2. Distensión de los ligamentos de Cooper en mamas péndulas grandes.
3. Costocondritis.
4. Dolor en cicatrices mamarias.

El diagnóstico es clínico, por exploración, mastografía, estudio histopatológico, se utiliza mucho el estudio citológico por aspiración con aguja y teniendo en cuenta que:

1. Debe desaparecer el tumor por completo después de la aspiración.
2. El líquido del quiste no debe ser sanguinolento.
3. El tumor no debe reaparecer en el mismo sitio, después de la aspiración, ni de inmediato, ni en el mismo mes que sigue a ésta (45) (49) (30).

Los tipos de tratamientos se pueden clasificar en : esteroides diferentes a los sexuales; esteroides sexuales; inhibidores de esteroides sexuales; éstos están dirigidos a modificar la evolución de la enfermedad fibroquística y disminuir la nodularidad mamaria y pueden requerirse de 3 a 4 meses para ver pruebas de mejoría y alivio de los síntomas. Se deben disminuir las metilxantinas de la dieta; se han utilizado como coadyubantes en el tratamiento, las vitaminas E y A con buenos resultados. La cirugía sigue siendo un recurso importante, proporcionando información relevante que permite una valoración del riesgo de la paciente (55) (36) (52) (53) (9) (42) (23) (8) (47).

## ADENOSIS TUMORAL

Es indistinguible del carcinoma; es firme, mal delimitado, fijo en el área del tejido mamario circundante sin producir retracción, lo que lo diferencia del carcinoma; son pequeños, llegando a medir 2.5 cm en su diámetro mayor, se localizan en regiones centrales y laterales de la mama. Es una enfermedad de premenopáusica, pudiéndose presentar en pacientes de 20 años en las jóvenes, a pacientes de 67 años, como las más viejas. Parece que remite después de la menopausia; el tratamiento es quirúrgico y solo requiere excisión local con seguimiento posterior (38) (5) (26).

## TUMOR PHYLLODES

En raras ocasiones los fibroadenomas pueden crecer hasta adquirir un tamaño muy grande, alcanzando diámetros de 10 a 15 cm, dando lugar a los fibroadenomas gigantes; el tumor phyllodes puede ser benigno o maligno; distorsionando la mama, produciendo protuberancia bajo la superficie cutánea e incluso, provocan necrosis por presión de la piel que los cubre. En estas lesiones ulceradas, la cápsula del tumor puede romperse y el crecimiento se hace excrecente. Histológicamente, estas lesiones tienden a mostrar un estroma mixoide más celular que el habitual de los fibroadenomas. La transformación maligna va indefectiblemente acompañada de un rápido aumento del tamaño, en general con infiltración de la mama adyacente por el estroma maligno; en un 15% de los casos, dan metástasis. Se pueden clasificar histopatológicamente en:

### 1. BENIGNO:

- a. 0 a 4 figuras mitóticas por 10 campos.
- b. Pleomorfismo/atipia leve (+).
- c. Celularidad baja.

d. Márgenes tumorales: encapsulado/circunscrito.

## 2. BORDENLINE

a. 5 a 9 figuras mitóticas por 10 campos.

b. Pleomorfismo/atíпия moderada (2+).

c. Celularidad moderada

d. Márgenes tumorales: circunscrito o infiltrativo (predominantemente circunscrito).

## 3. MALIGNO:

a. 10 o más figuras mitóticas por 10 campos.

b. Pleomorfismo/atíпия severa (3+).

c. Celularidad alta.

d. Márgenes tumorales: predominantemente infiltrativo.

En cuanto al tratamiento, el consenso general, sea benigno o maligno, es con mastectomía simple o radical. Hay quienes considerarán que ésto es un ataque agresivo innecesario.

Inicialmente debe realizarse una biopsia excisional y hacer de forma inmediata cortes congelados para establecer el diagnóstico y su respectivo tratamiento correcto, como sería escisión con márgenes sanos amplios para evitar recidivas, que tienden a ser frecuentes (44) (16) (7) (15).

## ECTASIA DUCTAL

Se manifiesta generalmente por una secreción por el pezón; ésta suele ser multicolor y pegajosa y de múltiples conductos. A menudo, la paciente experimenta un prurito urente o un dolor sordo del pezón y de la areola y existen tumefacciones tubulares simuosas palpables

debajo de aquellas. La patogénesis no se establece aún. La evidencia de que se dispone, sugiere, que el hecho primario es una inflamación periductal y que la ectasia ductal es el resultado final de éste trastorno. El tratamiento consiste en la escisión local del área de tejido mamario inflamado (38) (56) (24) (26).

#### CARCINOMA CANALICULAR INFILTRANTE.

Es el más común de todos los carcinomas mamarios, representando aproximadamente el 75% de todos los tipos invasores (22)(38). Incluye tumores en los cuales no se reconoce una composición histológica o un tipo específico, los que son llamados "sin especificar".

Macroscópicamente, consisten en masa mal delimitado, de bordes radiados, con una dureza que depende del contenido de tejido fibroso, al corte, la superficie está retraída, es gris amarillante, con estrías que corren en forma radial hacia la superficie, así como puntilleo amarillo. El tamaño varía, desde nodulos no palpables detectados solo por técnicas radiográficas y la inspección microscópica cuidadosa, hasta tumores muy grandes, que infiltran la piel, la glándula mamaria completa y el músculo pectoral. En raros casos, se reconoce más de una masa dominante. Estos carcinomas representan lo que Gallager y Martín ha denominado cáncer mamario mínimo. En los márgenes del tumor puede haber un tipo de crecimiento expansivo, bien circunscrito o un borde infiltrante dentado (21)(38)(37).

#### CARCINOMA MEDULAR CON INFILTRACION LINFOIDE

Tiende a aparecer en los jóvenes y comprende entre el 5,7% de todos los carcinomas mamarios. Es esférico o lobulado, superficie blanda, carnosa, saliente en vez de retraída. El borde es bien delimitado y de tipo expansivo, puede aparecer encapsulado; el tejido es generalmente homogéno y gris claro, a veces con focos opacos; amarillo o rojo obscuro

debido a necrosis o hemorragia. Puede ser descubierto cuando aún es pequeño. Los tumores de hasta 3 cm, tienden a tener un pronóstico muy favorable (21)(38).

### CARCINOMA MUCINOSO

Su frecuencia es el 3%, también es llamado gelatinoso o mucoso. Este tipo de carcinoma se presenta generalmente en mujeres de edad avanzada, es de crecimiento lento y de larga duración. Puede ser de cualquier tamaño, bien delimitado, con sensación de crepitación; al corte, la superficie es saliente, blanda. Microscópicamente se caracteriza por nódulos y bandas de células tumorales epiteliales que flotan en una matriz mucinosa constituida por mucopolisacáridos sulfatados, ácidos muy similares a la mucina epitelial. Raramente dá metástasis si son pequeños; si sobrepasan los 4 cm, las metástasis pueden encontrarse y ésto, ensombrece el pronóstico o estar asociado a cáncer ductal (22)(71).

### CARCINOMA LOBULAR INVASOR

Representa el 6% de todos los cánceres invasores, carece de características clínicas macroscópicas que lo distinguan del carcinoma ductal invasor. Microscópicamente, consta de células infiltrantes, pequeñas, distribuidas aisladamente o en grupos en forma de tiro al blanco, sus núcleos son uniformes y las mitosis son frecuentes, su estroma es abundante. El pronóstico es similar al del carcinoma ductal de tipo inespecífico (22)(21)(38).

### CARCINOMA LOBULAR IN SITU

Puede ser diagnosticado sólo microscópicamente, ya que carece de expresión clínica y de alguna apariencia macroscópica característica. La mayoría de las veces es un hallazgo microscópico incidental, realizándose la biopsia de la mama por signos y síntomas de otras

condiciones benignas o malignas. La mamografía puede demostrar calcificaciones lineales o puntiformes, muchas de las cuales están localizadas en los lóbulos normales vecinos, la incidencia ha sido estimada entre 2.8 a 6%, tomando en cuenta todos los carcinomas invasores. Ocurre predominantemente en mujeres jóvenes premenopáusicas; el tumor comúnmente es multicéntrico y tiende a ser bilateral, ya sea sincrónico o metacrónicamente (13)(19)(22)(39).

### CARCINOMA INTRADUCTAL

Crece dentro de los ductos, sin invasión al estroma. Representa aproximadamente el 3% de todos los cánceres mamarios y tiende a ser multifocal. La variación en el aspecto macroscópico depende del grado de necrosis en el tumor dentro del conducto y del espesor de la pared ductal. Microscópicamente, los conductos están tapizados o rellenos de células en diversas disposiciones: sólida, papilar o cribiforme; teniendo un grado variable de anaplasia y necrosis. La calcificación es frecuente y las imágenes mamográficas que muestran microcalcificaciones diseminadas o difusas, sugieren fuertemente el diagnóstico.

### ADENOCARCINOMA TUBULAR O BIEN DIFERENCIADO

Es poco común, también conocido como carcinoma ordenado; su frecuencia es del 2% de todos los carcinomas. La apariencia macroscópica no es distintiva y sobre ésta base sola, no puede ser distinguido del carcinoma ductal infiltrante proteiforme e inespecífico. Es de consistencia dura, superficie de corte retraído y bordes generalmente infiltrantes. Microscópicamente, se ven glándulas infiltrantes o estructuras tubulares, distribuidas irregularmente en un estroma desmoplásico, sin membrana basal y con proyecciones de las células que tapiza el borde luminal. Tiende a asociarse con otros tipos de carcinoma.

## CARCINOMA PAPILAR

Es raro, representa el 1% de todos los carcinomas mamarios o menos. Muchos de los tumores clasificados como cistoadenocarcinomas, pertenecen probablemente a esta categoría. Los tumores son bien circunscritos y, las dimensiones varían, pero, pueden exceder de los 10 cm. Cuando son sólidos, son multilobulados y están compuestos por tejido friable, blando, granular, con focos de necrosis y hemorragia. Cuando son quísticos, pueden ser uni o multilocular y la cavidad del quiste contiene características del tejido necrótico líquido hemorrágico. La lesión intraquística puede ser uni o multifocal y está adherida a la pared del quiste por una amplia base (38)(64)(71).

Entre los carcinomas raros, podemos mencionar:

1. Carcinoma metaplásico
2. Carcinoma epidermoide fusocelular o sarcomatoso
3. Carcinoma sudoríparo
4. Carcinoma adenoquístico.
5. Carcinoma inflamatorio de la mama.

## ENFERMEDAD DE PAGET.

Se manifiesta clínicamente como una lesión eczematosa del pezón y se asocia con carcinoma en el tejido mamario subyacente. Su frecuencia, según Haagensen es del 2% de todos los carcinomas mamarios. James Paget en 1874 fue el primero en observar que la erosión del pezón se asociaba con carcinoma de la mama, de ahí su nombre.

Ciertos tipos histológicos de carcinoma se asocian con mejor pronóstico que otros y su identificación por el patólogo es importante. Los tumores con una histología favorable, son

reconocidos sobre la base de su característica macroscópica y microscópicas. De ahí que se haya clasificado a los carcinomas de la mama en 4 categorías :

#### TIPO I NO INVASOR.

Carcinoma intraductal (con o sin enfermedad de Paget).

Carcinoma lobular in situ.

#### TIPO II INVASOR BIEN CIRCUNSCRITO.

Carcinoma mucinoso puro.

Carcinoma bien diferenciado (tubular).

Carcinoma papilar invasor.

Carcinoma adenoquistico.

#### TIPO III INVASOR MODERADAMENTE METASTIZANTE.

Carcinoma ductal invasor, sin otra especificación.

Carcinoma intraductal con invasión.

Carcinoma lobular invasor.

Carcinoma epidermoide.

#### TIPO IV CARCINOMAS INVASORES INDIFERENCIADOS.

Carcinomas que invaden los vasos sanguíneos, independientemente del tipo.

(33)(38)(71).

#### CLASIFICACION CLINICA DE LOS TUMORES DE LA MAMA

La clasificación TNM toma en cuenta la mayoría de las características clínicas del carcinoma mamario y es sin duda el sistema mejor elaborado hasta la fecha.

**TIS:** Carcinoma pre-invasor, el llamado "carcinoma in situ", comedocarcinoma, carcinoma intracanalicular no infiltrante o enfermedad de Paget del Pezón sin tumor demostrable. La enfermedad de Paget, asociada a un tumor demostrable, se clasificará según el tamaño del tumor.

**T0:** Ausencia de tumor palpable en la mama.

**T1:** Tumor de 2 cm o menos en su máxima dimensión.

**T1a:** sin adherencias a la aponeurosis del pectoral y/o al músculo.

**T1b:** con adherencia a la aponeurosis del pectoral y/o al músculo.

**T2:** Tumor de más de 2 cm, pero menos de 5 cm en su máxima dimensión.

**T2a:** Sin adherencia a la aponeurosis del pectoral y/o músculo.

**T2b:** Con adherencia a la aponeurosis del pectoral y/o músculo.

**T3:** Tumor de más de 5 cm de diámetro en su máxima dimensión.

**T3a:** Sin adherencia a la aponeurosis del pectoral y/o músculo.

**T3b:** Con adherencia a la aponeurosis del pectoral y/o músculo.

**T4:** Tumor de cualquier tamaño con propagación directa a la piel o a la pared torácica.

**NOTA:** La pared torácica comprende las costillas, los músculos intercostales, el músculo serrato anterior, pero, no el músculo pectoral.

**T4a:** Con adherencia a la pared torácica

**T4b:** Con edema, infiltración o ulceración de la piel (incluyendo la piel)

naranja) o nódulos satélites de la piel localizados en la misma mama.

T4c: Cuando se presentan dos o más de estas características.

N0: Ganglios axilares homolaterales no palpables.

N1: Ganglios axilares homolaterales desplazables.

N1a: Clínicamente negativos.

N1b: Clínicamente positivos.

N2: Ganglios axilares homolaterales adheridos unos a otros o a las estructuras vecinas.

N3: Ganglios supraclaviculares homolaterales o bien, edema del brazo.

M0: Sin evidencia de metástasis a distancia.

M1: Con metástasis a distancia, incluyendo la afectación cutánea por fuera del área de la mama.(22)(33)(38)(54).

#### ESTADIOS CLINICOS DEL CANCER DE MAMA

ESTADIO I:	T1, T1a, N0, N1a	
	T1b, N0-N1a	M0
ESTADIO II:	T0, N1b,	
	T1a, b N1b	
	T2a, b N1b	M0

ESTADIO III:	TO-T2b N2	
	T3a, b N0-N2	
	T4	M0
ESTADIO IV:	T4, cualquier N, cualquier M	
	Cualquier T, N3, cualquier M	
	Cualquier T, cualquier N, M1	

### PRINCIPALES SITIOS DE METASTASIS DE CARCINOMA MAMARIO

En algun punto de su evolución, a menudo da metástasis por los troncos linfáticos que parten de la mama hacia los ganglios linfáticos regionales. La extensión del compromiso linfoganglionar, es el factor mas importante que determina la elección del tratamiento y tambien del pronostico. Los primeros en afectarse son los axilares. Los émbolos de celulas carcinomatosas suelen llegar al grupo central de ganglios linfáticos del filtro axilar, en primer termino, una vez que llegan a este sitio, se afectan los situados a lo largo de la vena axilar adyacente. A medida que la enfermedad se propaga en dirección por éstos ganglios, llega finalmente al vértice de la axila, cuyos ganglios se les denomina subclaviculares. De éste pasan a los supraclaviculares, posteriormente a los ganglios mamarios internos, luego a los externos y finalmente a los interpectoriales y de ahí se pueden ir émbolos a los ganglios linfáticos mediastinales, peritoneales, retroperitoneales e inguinales.

### METASTASIS A DISTANCIA

Cuando el carcinoma mamario llega al gran terminal linfático central, a cada lado de la base del cuello, los émbolos carcinomatosos pasan directamente al tronco venoso braquicefálico izquierdo y derecho y continúan el viaje por el corazón derecho a los pulmones. Los émbolos desprendidos de un carcinoma que se ha introducido en las venas de la mama, son

arrastrados por el torrente venoso hacia las venas mamarias internas o las axilares y ambos grupos de venas, conducen a los troncos venosos braquicefálicos, vena cava superior y pulmones. Las metástasis a distancia más común es a los pulmones, ocupan el 65% de ellas. De ahí se pueden diseminar a casi todos los sitios del cuerpo (19)(22)(33)(38).

### METASTASIS MAS FRECUENTES

ORGANO	PORCENTAJE
PULMONES	65 %
HIGADO	56 %
SUPRARRENALES	41 %
PANCREAS	23 %
ENCEFALO	16 %
DIAFRAGMA	14 %
OVARIOS	11 %
HUESOS	7 %

TOMADO DE: (38).

### MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo lineal; se revisaron el archivo clínico y de patología del Hospital de la Mujer, en el lapso comprendido de enero de 1988 a diciembre de 1992, se determino el número de estudios transoperatorios histopatológicos realizados en dicho periodo y su respectivo resultado final, en el estudio anatomopatológico, para posteriormente, en el expediente clínico, recolectar las variables de los objetivos particulares.

Se excluyeron de éste estudio todos los casos en que el estudio transoperatorio o el estudio anatomopatológico no aparecerían o estaban incompletos o incluso, donde el expediente se reportaba depurado o desaparecido.

Se utilizaron medidas de tendencia central (porcentaje). La presentación fue mediante cuadros estadísticos y gráficas.

## MARGEN DE NO CORRELACION



■ 387 CASOS CORRELACIONADOS  
■ 3 CASOS NO CORRELACIONADOS

ESTUDIOS DE ETO-ANATOMOPATOLOGICO RALIZADOS EN EL  
HOSPITAL DE LA MUJER DURANTE CINCO AÑOS (1988-1992).

TUMOR	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
FIBROADENOMA	265	71.00
MASTOPATIA FIBROQUISTICA	38	10.27
CARCINOMA	22	5.94
LIPOMA	9	2.43
MASITIS	8	2.16
ECTASIA	8	2.16
PHYLLODES	7	1.89
PAPILOMATOSIS	5	1.35
QUISTE	2	0.54
GALACTOCELE	1	0.27
ADENOMA	1	0.27
NO CORRELACIONADOS	3	0.81
TOTAL	370	100.00

PATOLOGIA MAMARIA PORCENTAJE  
DE NO CORRELACION ENTRE  
ETO - HISTOPATOLOGICO

■ 367 CASOS CORRELACIONADOS  
■ 3 CASOS DE NO CORRELACION



**PACIENTES ESTUDIADOS POR PATOLOGIA MAMARIA CON  
RELACION DE ETO - HISTOPATOLOGICO EN EL HOSPITAL DE LA  
MUJER DURANTE 5 AÑOS (1988-1992)**

<b>AÑO</b>	<b>Nº DE CASOS</b>	<b>PORCENTAJE</b>
1988	75	20.27
1989	71	19.18
1990	77	20.81
1991	84	22.70
1992	63	17.02
<b>TOTAL</b>	<b>370</b>	<b>100.00</b>

**Fuente :** Archivo de patologia hospital de la mujer México D.F

PACIENTES CON PATOLOGIA MAMARIA A QUIENES SE LES  
REALIZARON ETO - HISTOPATOLOGICO EN EL HOSPITAL DE LA  
MUJER DURANTE 5 AÑOS (1988-1992)

TUMOR	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
BENIGNOS	348	94
MALIGNOS	22	6
TOTAL	370	100

PACIENTES CON PATOLOGIA MAMARIA A QUIENES SE LES  
REALIZARON ETO - HISTOPATOLOGICO EN EL HOSPITAL DE LA  
MUJER DURANTE 5 AÑOS (1988-1992)

TUMOR	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
BENIGNOS	348	94
MALIGNOS	22	6
TOTAL	370	100

PATOLOGIA MAMARIA  
HOSPITAL DE LA MUJER  
1988 - 1992

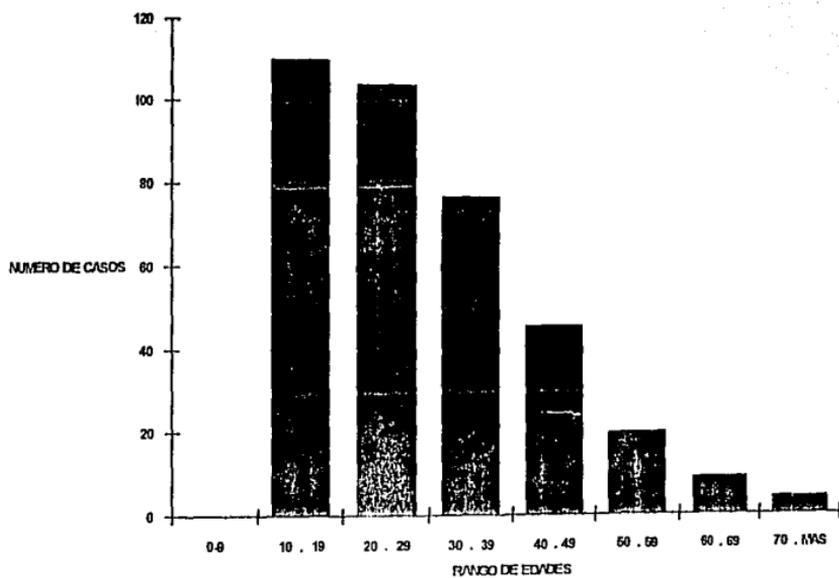


■ 348 CASOS BENIGNOS 94%  
□ 22 CASOS MALIGNOS 6%

PACIENTES CON PATOLOGIA MAMARIA QUE SE LE  
 REALIZARON ETO - HISTOPATOLOGICO EN EL  
 HOSPITAL DE LA MUJER (1988-1992)

GRUPO DE EDAD	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
0 - 9	0	00.00
10 - 19	110	29.72
20 - 29	104	28.10
30 - 39	77	20.81
40 - 49	46	12.43
50 - 59	20	5.40
60 - 69	9	2.43
70 - O MAS	4	0.08
<b>TOTAL</b>	<b>370</b>	<b>100.00</b>

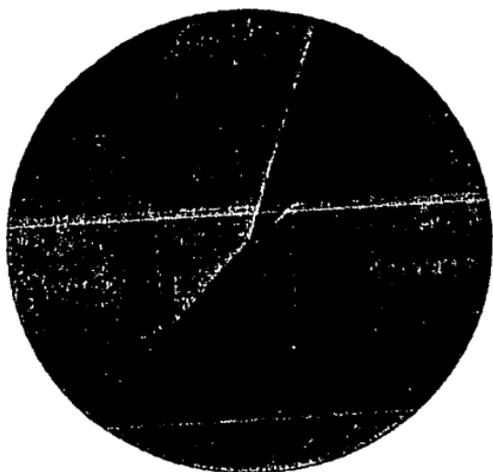
# GRUPO DE EDAD HOSPITAL DE LA MUJER 1988 - 1992



PACIENTES CON PATOLOGIA MAMARIA EN EL HOSPITAL  
DE LA MUJER EN EL PERIODO 1988-1992

MAMA	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
DERECHA	182	49.18
IZQUIERDO	160	43.24
BILATERAL	28	7.56
TOTAL	370	100.00

MAMA AFECTADA POR PATOLOGIA MAMARIA  
DURANTE EL PERIODO 1988 - 1992



■ DERECHA 49% 182 CASOS  
■ IZQUIERDO 43% 160 CASOS  
■ BILATERAL 7% 28 CASOS

## DISCUSION

Sin duda, el estudio transoperatorio histopatológico, complementado con el estudio histopatológico definitivo, es de gran valor para poder realizar un manejo adecuado de la patología mamaria y disminuir la morbi-mortalidad por decisiones a "oscuras".

Sigue siendo la patología mamaria un reto para el médico y especialmente para el Gineco-obstetra, debido a que la etiología es múltiple, su incidencia es cambiante y cada vez más, la mujer considera a sus glándulas mamarias como una parte muy importante de su cuerpo, motivo de preocupaciones hacia cualquier patología de las mismas.

De ahí, que cada día, la educación de nuestras pacientes, aunado a una buena autoexploración mamaria, valoración médica periódica, con auxilios en los nuevos avances en los estudios de gabinete como la mastografía y xeromastografía, tiene por objetivo tratar de disminuir una patología con tendencia ascendente, en una sociedad cada vez más exigente hacia el médico, donde, está de por medio el bienestar personal.

## RESULTADOS

1.- La patología mamaria en el Hospital de la Mujer es muy frecuente, donde la correlación ETO-histopatológico, se considera como buena, basándonos en éste estudio de casos durante el período comprendido entre los años de 1988-1992.

2.- El número de casos revisados en éste estudio, que llenarán los requisitos preestablecidos, fueron 370 casos en total.

3.- En éste estudio, hubo tres casos de no correlación entre ETO e histopatológico definitivo, y fueron los siguientes: el primer caso se trató de una patología mamaria benigna del año 1988, donde ETO fué reportado como mastopatía fibroquística y el histopatológico como mastitis crónica inespecífica, sin ninguna consecuencia de importancia para la paciente pues, el objetivo de ETO es descartar malignidad; el segundo caso, en el mismo año que el anterior, en una paciente de 54 años de edad, donde ETO se reportó "sin evidencia de tumor" y el estudio histopatológico como "carcinoma de conductos"; éste caso se explicaría por tratarse de un microcarcinoma y para detectarse, se necesitaron múltiples cortes histopatológicos; el tercer caso de no correlación, en el año de 1991, una paciente de 31 años de edad, donde el ETO reportó hiperplasia canalicular y el estudio histopatológico reportó carcinoma; éste caso, por las dudas, fué diferido por el patólogo.

4.- De la patología mamaria benigna, fué un total de 348 casos, donde predominó el fibroadenoma con 265 casos (71%), seguida de la mastopatía fibroquística con 38 casos (10%), y el resto, en las demás patologías benignas especificadas en éste estudio. Esto es obvio, teniendo en cuenta que el tratamiento casi absoluto del fibroadenoma es quirúrgico, a diferencia de la mastopatía fibroquística, donde hay predominio del tratamiento médico.

5.- La patología mamaria maligna detectada en éste estudio, en el período comprendido entre los años de 1988 a 1992, fué de 22 casos de carcinomas en sus diferentes variedades y donde ETO e histopatológico correlacionaron y se pudo realizar el tratamiento adecuado en cada caso.

6.- El número de casos por año fué muy similar, en promedio 75 casos por año.

7.- En cuanto al grupo de edad predominante, fué la segunda década de la vida con 110 casos, seguida de la tercera y cuarta décadas de la vida con 104 - 77 casos respectivamente. Este resultado era predecible, debido a la patología mamaria benigna que predominó sobre la maligna; sin embargo, es acorde con otros estudios comentados aquí, donde la patología benigna tiende a ser en edades tempranas y la maligna más tardía.

8.- Con respecto a la mama afectada, en éste estudio de los casos del Hospital de la Mujer, en el período comprendido de 1988 a 1992, la mama derecha predominó con 182 casos (49%); la mama izquierda con 160 casos (43%); bilateralidad con 28 casos (8%).

9.- Se excluyeron de éste estudio 168 casos, por las razones siguientes: 78 casos, porque el estudio transoperatorio y en escasos casos, el histopatológico, no se realizaron por considerarse patología con tratamiento ambulatorio, sin urgencias de resultados inmediatos; 73 casos, por no encontrarse el expediente clínico, los denominados "depurados"; 9 casos, por tratarse de muestras de biopsias con aguja en consultorio; 6 casos, en los cuales, no se realizó ETO por fallas técnicas de laboratorio; y 2 casos diferidos por dudas.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## CONCLUSIONES

1. Con éste estudio, concluimos, que la confiabilidad del estudio transoperatorio histopatológico con relación al estudio histopatológico definitivo en el Hospital de la Mujer, con referencia a la patología mamaria, de los casos revisados en el período comprendido de 1988 a 1992, es buena.
2. El resultado de éste estudio, no concuerda con el resultado que obtuvieron en el Hospital de Gineco-obstetricia Dr. Luis Castelazo Ayala IMSS de Mexico D.F. en el año de 1989 y otros estudios en el exterior, donde reportan que la mama izquierda es la más afectada. Nuestro resultado es que la mama derecha es la más afectada por patología.
3. Esta revisión podrá adherirse en el futuro a nuevos estudios, con lo que se logrará tener una propia casuística año tras año en relación a los objetivos establecidos; se detectarán y corregirán, de ser necesario, desvíos con relación a los resultados establecidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSON WAD. breast, Anderson's. Pathology: Jhon M. Kissane, St. Louis Missouri. International Student Edition. Vol. 2:37: 1546-1554; 1977.
2. ANGELI A; DOGLIOTTI; BORRETA G: aspetti endocrinologici della mastopatia fibrocistica. Rec. Progr. Med. (Roma) 72. N. 1; 60-64; 1984.
3. AZZOPARDI JG; AHMED A; MILLIS RR: Problems in breast pathology. Vol. 11 . Saunders, london, 1979.
4. BARNES AB: Diagnosis and treatment of abnormal breast secretions. New England. J. Med. 275; 1184; 1986.
5. BENSON R : Diagnóstico y tratamiento "Glándula Mamaria". Editorial Manual Moderno, 5ta. Edición, 1989. Pg. 1029-1039.
6. BERG WJ.: clinical implications of risk factors for breast cancer. Cancer 1984; 53: 589.
7. BLACK MM; CUTLER SJ; ET AL: Association of atypical characteristics of benign breast lesions with subsequent risk of breast cancer. 29, 240-245; 1987.
8. BOND PR; DESCHAMPS M; ET AL.: Treatment of benign breast disease with vitamin A. Prev. Med. 13: 549; 1984.
9. BOYLE CA; BERKOWITZ GS; ET AL.: Caffeine consumption and fibrocystic breast disease: A case control epidemiology study. J Nat 1 Inst. 72: 1015; 1984.

10. BRADY: interacciones psicológicas en mujeres con enfermedad mamaria. Ginecol y Obstet "Temas Actuales". Vol. 3, 1987. Pg. 701-720.
11. BRINTON LA.; VESSEY MP., FLAVEL RA., Y COL.: Risk factors for benign breast disease and breast cancer. Am. J Epidemiol 1981; 113: 203.
12. BUZANOWSKI-KONAKRY K.; HARRISON EG. Jr, PAYNE WS.: Lobular carcinoma arising in fibroadenoma of breast. Cancer 35: 450-456; 1975.
13. CADY BL.: New diagnostic, staging and therapeutic aspects of early breast cancer. Cancer 1990; 65: 634.
14. CAPRETTI PG; SIMONETTI A; TRAVENTI G; ET AL.: Trattamento della mastopatia fibroso-cistica con 2-bromo-alfa-ergocriptina. 6. Ital. Senol. 3: 312-320; 1982.
15. CHUA CL; THOMAS A.: Cystosarcoma Phyllodes: A review of surgical option. Surgery: 105 (2 pt 1): 141-7; 1989.
16. CHUA, FRCS, ANJULA THOMAS, FRCFA, AND B. K. NG, FRCS.: Cystosarcoma Phyllodes: A review of surgical options. Surgery 1989; 105: 141-7.
17. COLDITZ GA., STAMPFER MJ., ELLETT WC., Y COL.: prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. JAMA 1990; 264: 2648.
18. COLE P; ELWOOD JM; KAPLAN SD.: Incidence rates and risk factors of benign breast neoplasms. Am J Epidemiol. 108: 112-120; 1978.

19. COOPERMAN AM., HERMANN RE.: Breast cancer. Surg. Clin North Am. 1984; 64.
20. CREASMAN WT.: Estrogen replacement therapy: Is previously treated cancer a contraindication?. Obstet Gynecol. 1991; 77: 308.
21. DE VITA L., HARRIS JL., HELLMAN SA., Y COL.: Cancer of the breast: principles of oncology 3 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985: 1119.
22. DE VITA VT.: The breast cancer digest US department of health, national cancer institute. Bethesda Maryland. Second Ed. 1984.
23. D'INCERTI BONINI L.: Dynthetic luteoids in the therapy of fibrocystic mastopathy. Obstet-Gynecol. 82: 659; 1960.
24. DISARA P. CRESMAN W.: Ginecología Oncológica "Patología Mamaria y Cáncer Colorrectal". Editorial médica Panamericana. Buenos Aires, 3ra Edición, 1991. Pg. 336-358.
25. DONEGAN LW.: Mamary carcinoma and pregnancy, Cancer of the breast. First Ed. WB Saunders Philladelphia, 1988:26.
26. DONEGAN W.: Cáncer de mama. 2da edición, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 1988.
27. DUPONT WD; PAGE DL.: Risk factors for breast cancer in women with proliferative disease. N. Engl. J Med. 312; 146; 1985.

28. ERNESTER VL.: The epidemiology of benign breast disease . *Epidemiologic Rev.* 3 : 184-202; 1981.
29. FONDO EY; ROSEN PP; FRACCHIA AA; VIBAN JA.: The problem of carcinoma developing in a fibroadenoma. Recent experience at Memorial Hospital. *Cancer.* 43: 563-567; 1981.
30. FRABLE WJ.: Cancer trends: Aspiration biopsy of the breast. *Virg Med* 109:452; 1982.
31. FRANCHIMONT P; COURCY C; LEGOS JJ.; REUTER A., ET AL.: Dosage de la prolactine dans les conditions normales et pathologiques. *Ann Endocrinol* 37: 127-132; 1976.
32. FUENTES AR; HUERTA RS.: *Cáncer Mamario.* ISSSTE, México, D.F. 1986.
33. GIULIANO AE, MAMA.: WAY LW.: *Diagnóstico y Tratamiento Quirúrgico.* México, D.F. 4ta Ed. Editorial Manual Moderno. 1987: 250.
34. GOLDMAN RC; FRIEDMAN NB.: Carcinoma of the breast arising in fibroadenoma with emphasis on lobular carcinoma. A clinico pathologic study. *Cancer.* 23: 544-550; 1979.
35. GORNIS A; PERRET F; TOURNANT B; ET AL.: A french double blind cross over study in the treatment of severe fibrocystic disease. *Eur J Gynecol Oncol.* 5: 85; 1984.
36. GRADY DG.; ERNESTER VL.: The role of methylxantines in the epidemiology of benign and malignant breast disease. New York, Marcel Dekker, Pg. 91-107; 1988.

37. GREENSPAN EM.: Response of advanced breast carcinoma to the combination of the antimetabolite methotrexate and the alkylating agent thio-TEPA. J. MT. Sinai Hosp., 30: 246. 1963.
38. HAAGENSEN CD.: Enfermedad de la mama. 3a, Ed, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires. 1987.
39. HATTIER RP.: Influence of pathologic factors on breast cancer mangement. Cancer 1980; 46:961.
40. HERBST A.: Técnica de biopsia mamaria, Clin. Obstet y Gynecol. Vol. 4 1987, Pg. 787-792.
41. HUTCHINSON WB; THOMAS DB; HAMLIN WB; ET AL.: Risk of breast cancer in womwn with benign disease. J Nat. Cancer Inst. 65: 13-20; 1980.
42. HUTTER RVP.: consensus meeting is fibrocystic disease of the breast. Arch Pathol. Lab. Med. 110: 171; 1986.
43. JAMES PA, MOREHEAD DL.: anatomia y embriología de la mama. Clin Obstet y Ginec. 1982; 2: 377.
44. J.ZALMER AND R. BASSLER.: The rate of mitosis in cystosarcoma phyllodes (phyllodes tumor, WHO) of breast. An analysis of 47 cases. Arch Gynecol obstet 1989; 246: 153-7.

45. KAHNKY MP; RONE VR; DUNCAN DL; ET AL.: Needle aspiration biopsy of palpable breast masses. *Am J Surg.* 1988.
46. KODLIN D; WINGER EE; MORGENSTERN NL; CHEN U.: Chorionic mastopathy and breast cancer. 39: 1603-1607; 1987.
47. LEIS H.: Symposium-fibrocystic breast disease. *Contemp Surg.* 23: 97; 1983.
48. LEPE SM.: Algunos conceptos sobre el cáncer de la mama. *Rev. Sanid. Milit. Méx.* 1991; 45:75.
49. LEW WY; LEE WH.: fine needle aspiration cytology: Its role in the management of breast tumors. *Aust. N Z J Surg.* 58 (12): 941-6; 1988.
50. LONDON J, CONNOLLY J, SCHNITTS.: estudio prospectivo de la enfermedad mamaria benigna y el riesgo de cáncer de mama. *JAMA* vol. 1, n. 2. 1993 Pg. 107-111.
51. Mc DIVITT RW; STEWART FW; FARROW JH: breast carcinoma arising in solitary fibroadenoma. *Surg Gynecol Obstet.* 125: 572-576; 1978.
52. MINTON JP; FOECKING MK; WEBSTER DJ; ET AL.: caffeine cyclic nucleotides and breast disease. *Surgery* 86: 105; 1979.
53. MINTON JP; WEISENBAUGH t; MATHEWS RH.: elevated cyclic AMP levels in human breast tissue. *J Nat 1 Cancer Inst.* 5: 284; 1974.

54. **NORMAS Y PROCEDIMIENTOS DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.** Instituto Nacional de Perinatología. 1990.
55. **NUÑEZ C.:** fine needle aspiration biopsy of breast lesions. Eds. New York. Marcel Dekker, 514; 1988.
56. **OSUCH J.:** enfermedades benignas de la mama diferentes a la fibroquistica. Ginecol y Obstet "temas actuales", vol. 3, 1987, Pg. 609-618.
57. **PEREDES LA.:** Factores de riesgo en cáncer mamario. Análisis prospectivo de 414 pacientes. Ginec obstet Méx. 1991; 59:41.
58. **PERA A. FREIMANS A.:** selección de procedimientos radiográficos en el diagnóstico de enfermedades mamarias. Ginecol y Obstet "Temas Actuales" vol. 3, 1987 Pg. 541-550.
59. **QUIROZ GF.:** aparato genital de la mujer. Quiroz GF: Tratado de anatomía. México D.F. 24a Edic. Editorial Porrua, 1983; 307.
60. **ROBBINS C.:** Patología Estructural y Funcional. "La mama" vol. II, 4ta edición, Editorial Interamericana, Buenos Aires, 1990. Pg. 1239-1251.
61. **ROGER L. LEEK.:** breast carcinoma simulating fibroadenoma or fibrocystic change by fine needle aspiration. Am J of Clin. Pathol. vol. 98 N. 2, agosto 1992, Pg. 155-160.
62. **ROSA PJ; MAMA, ACKERMAN.:** Patología Quirúrgica. Juan Rosai, Buenos Aires, Argentina. Edit. Médica Panamericana vol.2 cap. 9; 338-341; 1977.

63. ROSEN PP., BRAUN DW., KINNE DE.: The clinical significance of preinvasive breast carcinoma. *Cancer* 1984; 46: 919.
64. RUSH BF.: BREAST, SCHWART SI., SJIRES GT., SPENCER FC.: principles of surgery. New York USA. 4ta Ed. Mc Graw-Hill Book Co. 1984: 523.
65. RUFER K, D'ORSI CD, REALE F.: intracystic carcinoma of the breast: the role of ultrasonography. *Radiology* 153: 233-243, 1984.
66. SAIZ C. GIL A. CORTES C.: alimentación y cáncer de mama, *Rev. Esp. Obst y Gin.*, vol. 47, 1988, Pg. 51-58.
67. SEGURA T, JIMENEZ A, FERNANDEZ N.: Epidemiología y clínica de los procesos benignos de la mama, *Act. Ginecol*, vol. XLIII, N.6, junio-julio 1986, Pg. 365-370.
68. SENDRA A. FERNANDEZ E. HERRERO J.: Estudio de la edad de la menopausia en mujeres obesas y sus implicaciones como factores de cáncer de mama. *Act Ginecol*, vol XLVII, 1990. Pg. 211-214.
69. TRICHOPOULOS DA.: Hypothesis: Does breast cancer originated in utero?. *Lancet* 1990; 335-939.
70. WALLOCH J. : Técnica e interpretación de la citología mamaria por aspiración, *Clin Obstet y Ginecol*, vol. 4, 1987, Pg. 775-786.

71. WINFILED AC.; PAGE DL.: THE BREAST; JONES HW., WENTZ AC, BURNETT  
LS.: Novack's text of gynecology. Baltimore USA. 11th ed. Williams and Wilkins 1988;  
534.

72. WYNDER EL.: dietary factors related to breast cancer. Cancer 1985; 46: 899.