

11209 210



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Postgrado
Centro Médico Nacional del IMSS
General de División
"Manuel Avila Camacho"
Hospital de Especialidades de Puebla

**OOFORRECTOMIA EN EL TRATAMIENTO
DEL CANCER DE MAMA METASTASICO**

T E S I S

Que para obtener la Especialidad en
CIRUGIA GENERAL

Presenta

Dr. José Rojas Olmedo

Asesor:

Dr. Juan Manuel Reyes Cardoso
Cirujano Oncólogo



Puebla, ~~1999~~
2002



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 esta 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.

**OOFORECTOMIA EN EL TRATAMIENTO DEL
CANCER DE MAMA METASTASICO**

DEDICATORIA:

Mi agradecimiento al Dr. **Juan Manuel Reyes Cardoso** por su invaluable apoyo y asesoría para la realización de este trabajo.

INDICE

INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	24
REFERENCIAS	25

1. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de mama constituye la segunda causa de cáncer en la mujer en México. Se trata de una neoplasia potencialmente curable en las etapas tempranas, sin embargo la enfermedad diseminada representa un pronóstico sombrío y el manejo en este caso es paliativo.

A pesar de esto se han propuesto tratamientos sistémicos; la hormonoterapia fue el primer tratamiento de este tipo que se propuso para una enfermedad neoplásica.

La ooforectomía quirúrgica se introdujo en el siglo pasado y surgió de la observación hecha por Schinzinger, de que las mujeres jóvenes a quienes extirpaban los ovarios desarrollaban atrofia de la glándula mamaria.

En 1896 Beatson fue el primero en utilizar este método como tratamiento en la enfermedad avanzada e informó regresión tumoral importante, a partir de este hecho otros investigadores posteriores, definieron los beneficios paliativos de la suprarrenalectomía y la hipofisectomía en el tratamiento del cáncer de mama.

Otros tratamientos hormonoterápicos que se han empleado incluyen los estrógenos, andrógenos progestágenos, y más recientemente los inhibidores de la aromatasa, antiestrógenos y agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)

No obstante el arsenal de drogas con las que se cuenta actualmente en cuanto a la hormonoterapia, la ooforectomía continua siendo vigente.

2. ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El cáncer de mama (**Ca mama**) representa una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos y lobulillos mamarios. En los Estados Unidos es la causa más común de muerte en las mujeres entre los 40 y 55 años de edad, tan sólo en 1999, se produjeron aproximadamente 180,000 casos de **Ca mama** invasores y 40,000 de estas pacientes murieron por esta causa. ¹⁻².

Por su alta prevalencia e incidencia el cáncer de la glándula mamaria constituye un problema de salud nacional, es la segunda causa de cáncer en la mujer en México, y es la causa más común de mortalidad relacionada con cáncer en la población femenina. De acuerdo con el Registro Nacional del Cáncer, la tasa de incidencia entre 1982 a 1989 aumentó de 1.8 a 2.9 por cada 100 000 habitantes, con un incremento porcentual entre los tumores malignos de 4.6 a 5.7%. Su incidencia aumenta a partir de los 20 años con un máximo entre los 30 y los 59 años ³⁻⁴. Se estima que aproximadamente una de cada 9 mujeres antes de los 85 años tendrá un tumor de mama ⁵.

Ahora se sabe que esta es una enfermedad clonal y que puede ser adquirida a través de una serie de mutaciones somáticas como resultado final de una célula transformada o bien heredada de la línea germinal y puede existir como una enfermedad no invasora por un largo periodo, o bien como enfermedad invasora pero no metastásica, en esto radica la urgencia de diagnosticar el **Ca mama** a tiempo y tratarlo en forma adecuada ¹.

La hormonoterapia es el primer tratamiento sistémico que se propuso ante una enfermedad neoplásica. Hace más de 100 años, Schinzinger sugirió la castración quirúrgica en pacientes con cáncer mamario avanzado. Poco tiempo después George Beatson reporta sus observaciones al efectuar ooforectomía bilateral en una mujer de 33 años a quien previamente le realizó mastectomía, con recurrencia posterior. El otro caso que reporta fue el de una mujer de 40 años de edad con un tumor en la mama derecha de 5 años de evolución manejada con el mismo tratamiento quirúrgico. En ambos casos se demostró regresión tumoral ⁶⁻⁷.

El tratamiento tiene un propósito curativo cuando el cáncer se limita a la mama, la aparición de metástasis puede cambiar la intención terapéutica de

curación a paliación de acuerdo a la respuesta observada con los tratamientos

8.

El tratamiento sistémico solía utilizarse solamente cuando había participación de múltiples sitios o cuando las metástasis hepáticas o del parénquima pulmonar alteraban la función orgánica. Hoy día el tratamiento más usual es a título adyuvante. Hay dos formas generales de tratamiento para el Ca mama con enfermedad avanzada y diseminada: tratamiento hormonal (hormonoterapia aditiva, ablación ovárica) y quimioterapia⁹⁻¹⁰.

El enfoque moderno en base a los avances científicos ha cambiado el orden terapéutico y hoy día la hormonoterapia se empieza a considerar como el primer procedimiento en muchos pacientes con cáncer de mama metastásico o recidivante ya que este es el menos tóxico de los tratamientos sistémicos y potencialmente puede brindar los mismos beneficios en pacientes seleccionadas que la quimioterapia. En pacientes con recurrencia pueden utilizarse varios métodos de tratamiento hormonal aditivo. El tamoxifén es el tratamiento de elección en pacientes durante la primera recurrencia en ciertas localizaciones y hoy en día hay por lo menos 3 líneas mas de medicamentos hormonoterápicos .

Se considera que la acción del tamoxifén está en relación a los receptores de estrógenos en las células mamarias, aunque puede tener otros mecanismos de acción ⁸⁻⁹⁻¹¹⁻¹²⁻¹³.

No obstante los resultados obtenidos con la hormonoterapia, la ooforectomía aún debe considerarse como un recurso en aquellas pacientes con recurrencia del **Ca mama** o con tumores avanzados al momento del diagnóstico, sobre todo en pacientes jóvenes en las cuales la mayor parte son receptores estrogénicos (**RE**) negativos. Además debe considerarse una elección en las pacientes en las cuales no hay respuesta a la hormonoterapia convencional.

Históricamente la ablación ovárica ha sido el primer tratamiento endócrino en el carcinoma de mama en pacientes premenopáusicas con metástasis. La ooforectomía provee una sobrevida durante un periodo medio de 10 meses en una tercera parte de los pacientes. Como tratamiento adyuvante la ooforectomía puede ser una alternativa aún en pacientes con receptores positivos ¹¹.

El uso de tamoxifén en lugar de ooforectomía como el tratamiento inicial en mujeres premenopáusicas con recurrencias se ha convertido en una práctica común. En estudios aleatorios en que se comparó la ooforectomía con

la administración de tamoxifén en mujeres premenopáusicas (cuyos tumores eran RE negativos o que se desconocía el estado RE) no se demostraron diferencias importantes en la frecuencia de respuesta, en la duración del control de la enfermedad o en la supervivencia. La falta de respuesta al tratamiento con tamoxifén no impide la respuesta a la ooforectomía subsecuente, aunque la probabilidad es baja. Se desconoce si la ooforectomía es más eficaz que la administración de tamoxifén en el tratamiento inicial de las mujeres premenopáusicas con afección visceral y deterioro de la función de los órganos. La ooforectomía debe considerarse como una opción de tratamiento en mujeres premenopáusicas con recurrencias del **Ca mama**¹⁰⁻¹⁴⁻

15-16

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Siendo la ooforectomía el más antiguo de los tratamientos sistémicos utilizados en pacientes con carcinoma de mama, efectuada mediante resección de ambos ovarios o mediante radioterapia, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "Manuel Avila Camacho" del IMSS, no se tienen informes acerca de cual es la sobrevida de las pacientes premenopáusicas con carcinoma de mama con enfermedad avanzada y/o diseminada después de efectuar ooforectomía bilateral, por lo que nuestro planteamiento se puede resumir en la siguiente pregunta:

¿Cuál es la sobrevida de las pacientes premenopáusicas con carcinoma de mama con enfermedad avanzada y/o diseminada después de efectuar ooforectomía bilateral?.

4. OBJETIVOS:

4.1 OBJETIVO GENERAL:

Fue conocer la utilidad de la ooforectomía bilateral en el tratamiento del carcinoma mamario con enfermedad avanzada o diseminada.

4.2 OBJETIVO ESPECIFICO:

Fue conocer la sobrevida de las pacientes con carcinoma mamario avanzado o diseminado después de efectuar ooforectomía bilateral.

5. MATERIAL Y METODOS:

Se diseñó un estudio con las siguientes características: retrospectivo por la direccionalidad de la búsqueda, descriptivo por el tipo de análisis de la información, observacional por ausencia de maniobra actual de los investigadores. Se revisaron los expedientes de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que fueron aceptadas para ooforectomía en el Hospital de Especialidades del C.M.N. "Manuel Avila Camacho" del Instituto Mexicano del Seguro Social de Puebla de enero de 1993 a diciembre de 1997 en el servicio de Oncología Quirúrgica.

Se incluyeron a todas las pacientes premenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama (**Ca mama**) avanzado, diseminado o recurrente que recibieron tratamiento quirúrgico mediante ooforectomía bilateral.

Se excluyeron del estudio pacientes postmenopáusicas con carcinoma de mama y aquellas que hubiesen abandonado el control subsecuente.

Para evaluar los resultados del tratamiento con ooforectomía los datos fueron recolectados mediante un formato especial diseñado para este fin (anexo 1). Ahí se incluyeron para registro: nombre, edad, etapa inicial del diagnóstico, tratamiento inicial, remisión, periodo libre de enfermedad, recidiva, sobrevida, estado actual: viva con actividad tumoral (VCAT), viva sin actividad tumoral (VSAT), muerta sin actividad tumoral (MSAT), muerta con actividad tumoral (MCAT), reporte histopatológico de la ooforectomía, indicación de la ooforectomía.

El tratamiento una vez hecho el diagnóstico de **Ca mama** se eligió en base al protocolo vigente en el servicio de Oncología Quirúrgica de la siguiente manera:

Etapa I..... Cuadrantectomía + disección radical de axila + radioterapia si los ganglios eran negativos o quimioterapia si los ganglios eran positivos.

Etapa II..... Mastectomía radical + quimioterapia si los ganglios eran positivos.

Etapa III y no clasificables por tratamiento fuera de la unidad (NCTFU) Biopsia ó tumorectomía más quimioterapia neoadyuvante, más radioterapia o mastectomía de rescate de acuerdo a respuesta.

Etapa IV..... Quimioterapia neoadyuvante más radioterapia ó mastectomía radical de rescate de acuerdo a respuesta.

Las pacientes siguieron bajo vigilancia hasta documentar la recidiva, para entonces ser sometidas a ooforectomía.

En nuestras pacientes con etapa IV se realizó ooforectomía en forma inmediata porque desde el principio se consideró enfermedad diseminada.

OOFORECTOMIA EN CANCER METASTASICO DE MAMA DE 1993 A 1997.

PACIENTES PREMENOPAUSICAS

Edad	Etapas Clinicas	Tratamiento Inicial.	Remisión	Periodo libre de enfermedad en meses	Recidiva	Indicación de la ooforectomía	Sobrevivida en meses apartir de ooforectomía	(Reporte Histopatológico (gónadas)	Estado actual
25	III B izq	Tumorectomía + Qtx. + Rtx.	NO Cutáneos	0	NO	A.T.L.C.P.	9	Normal	MCAT
28	IV derecha	Tumorectomía + Qtx + Rtx + Ooforectomía	NO	0	NO	Etapas clinica	13	Mets. en ovario der.	MCAT
30	III B izq.	Tumorectomía + Qtx. + Rtx.	NO Cutáneos	0	NO	A.T.L.C.P.	10	Normal	MCAT
31	III B izq	Tumorectomía + Qtx. + Rtx.	SI	8	SI Mets. Hep.	Mets. Hepática	9	Normal	MCAT
31	III A izq.	Qtx + Rtx + MRM	SI	24	SI Mets. Hep.	Mets. Hepática.	15	Normal	MCAT
32	IV bilateral	Qtx + Rtx + ooforectomía	NO Mets. Pulmonares	0	NO	Etapas clinica	9	Normal	MCAT
33	IV izq.	Qtx. + Rtx + ooforectomía	NO Mets. Pulmonares	0	NO	Etapas clinica	18	Normal	MCAT
33	III B der.	Tumorectomía + Qtx. + Rtx.	NO	0	NO	A.T.L.C.P.	12	Normal	MCAT
36	II B der.	Qtx. + Rtx. + MRM	SI	33	SI Mets. Hep.	Mets. Hepática	24	Normal	MCAT
37	III B izq.	Tumorectomía + Qtx. + Rtx.	NO Ca persistente	0	NO	Mets. Oseas	10	Normal	MCAT
38	NCTFU Mama der.	Qtx. + Rtx. + MRM	SI	29	SI Mets. Pulm.	Mets. Pulmonares	18	Normal	MCAT
38	III B izq.	Qtx. + Rtx + MRM	NO Ca persistente	0	NO	Mets. Hepática	10	Normal	MCAT
39	IV B der.	Qtx + Rtx + ooforectomía	NO	0	NO	Etapas clinica	14	Normal	MCAT
39	III B izq	Qtx. + Rtx + MRM	SI	2	SI Mets. Oseas	Mets. Oseas	9	Normal	MCAT
39	NCTFU mama izq	Qtx + Rtx + MRM	SI	12	SI Mets. Oseas	Mets. Oseas	12	Normal	MCAT
40	III B izq	Tumorectomía + Qtx + Rtx	NO Ca persistente	0	NO	Mets óseas.	10	Normal	MCAT
42	II B izq	Tumorectomía + Qtx. + Rtx + MRM	SI	60	SI Mets. Pulm.	Mets. Pulmonares	14	Normal	MCAT
42	IV B izq	Qtx + Rtx + Ooforectomía.	NO	0	NO	Etapas clinica	6	Normal	MCAT
42	NCTFU der	Qtx	SI	22	SI Mets Pulm	Mets. Pulmonares	18	Normal	MCAT
43	III B der	Qtx + Rtx + MRM	SI	18	SI Mets. Pulm	Mets. Pulmonares	18	Normal	MCAT
43	IV B izq	Qtx + Rtx + ooforectomía	NO	0	NO	Etapas clinica	16	Normal	MCAT

Rtx = radioterapia Qtx= quimioterapia MRM= mastectomía radical modificada Mets.= metástasis A.T.L.C.P.
 actividad tumoral locoregional persistente, MCAT= muerta con actividad tumoral, VCAT= viva con actividad tumoral
 NCTFU= no clasificable por tratamiento fuera de la unidad

6. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 21 pacientes con edades entre 25 y 43 años con una media de 34.4 años.

Por grupos de edad en 3 pacientes de 25 a 30 años se observo un promedio de sobrevida de 10.6 meses.

En 5 pacientes entre 31 y 35 años de edad la sobrevida promedio fue de 12.6 meses.

En 8 pacientes entre 36 y 40 años la sobrevida promedio fue de 13.3 meses.

En 5 pacientes entre 41 y 45 años la sobrevida promedio fue de 14.4 meses (gráfica 1).

En cuanto a la etapa clínica encontramos 2 pacientes en etapa IIB, 1 paciente en etapa IIIA, 9 pacientes en etapa IIIB, 6 pacientes en etapa IV y 3 fueron no clasificables por tratamiento fuera de la unidad (NCTFU) (gráfica 2).

En 2 pacientes en etapa IIB se observo un promedio de sobrevida de 19 meses post ooforectomía ambas murieron con actividad tumoral.

Una paciente en etapa IIIA tuvo una sobrevida posterior a la castración de 15 meses, murió con actividad tumoral.

En 9 pacientes con etapa IIIB el promedio de sobrevida fue de 10.7 meses y todas murieron con actividad tumoral.

En 6 pacientes en etapa IV el promedio de sobrevida posterior a la ovariectomía fue de 12.6 meses, todas murieron con actividad tumoral.

En 3 pacientes etapificadas como NCTFU se observo un promedio de sobrevida de 16 meses, fallecieron con actividad tumoral (gráfica 3).

Atendiendo al momento de la indicación de la ooforectomía en 2 pacientes en etapa IIB el tratamiento inicial fue con quimioterapia (QT)+radioterapia (RT)+mastectomía radical modificada (MRM), tuvieron un periodo libre de enfermedad, y la ooforectomía se indicó por recurrencia visceral (pulmón e hígado), en promedio sobrevivieron después de la ovariectomía 19 meses.

En una paciente en etapa IIIA el tratamiento inicial fue con QT+RT+MRM, tuvo un periodo libre de enfermedad de 24 meses, la ooforectomía se realizó por recurrencia, la cual fue visceral (hígado). Sobrevivio 15 meses apartir de la castración (gráfica 4).

En las 9 pacientes en etapa IIIB los tratamientos iniciales fueron, en 6 básicamente QT+RT y en 3 QT+RT+MRM. Posteriormente se efectuaría la castración. Estas pacientes se dividen en 2 grupos de acuerdo a la respuesta al tratamiento quimioterápico inicial.

1) Sin respuesta al tratamiento inicial:

-en 3 pacientes se indicó la ovariectomía por actividad tumoral locorregional persistente (ATLCP), la sobrevida promedio fue de 10.3 meses.

-en 2 pacientes además de ATLCP tuvieron metástasis oseas, fueron ooforectomizadas, su sobrevida promedio fue de 10 meses.

-en una paciente con ATLCP y metástasis hepáticas, después de la ablación ovárica sobrevivió 10 meses.

2) Con respuesta al manejo inicial:

-tres pacientes tuvieron periodo libre de enfermedad, después en dos de ellas se presentó recurrencia visceral, esto determinó la ovariectomía, la sobrevida promedio fue de 13.5 meses.

-uno de estos casos de recurrencia fue ósea, y se efectuó la castración y la sobrevida posterior fue de 9 meses (gráfica 5).

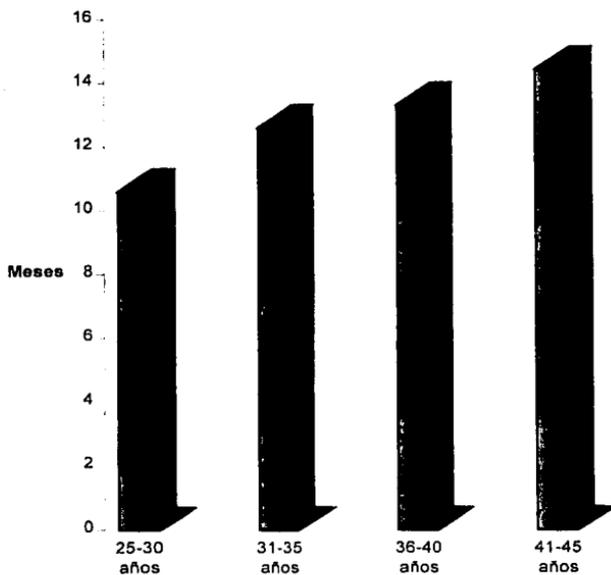
Como se anotó previamente en 6 pacientes la ooforectomía fue realizada de entrada por tratarse de etapa IV la sobrevida promedio en estas pacientes fue de 12.6 meses.

En 3 pacientes consideradas como NCTFU el tratamiento inicial fue con QT+RT+MRM en 2 y en una paciente solo recibió QT, las 3 tuvieron un periodo libre de enfermedad.

La ooforectomía se realizó en 2 por recurrencia visceral, la sobrevida promedio posterior a la castración fue de 18 meses.

En una paciente la recurrencia fue ósea, la sobrevida posterior a la ablación ovárica fue de 12 meses (gráfica 6).

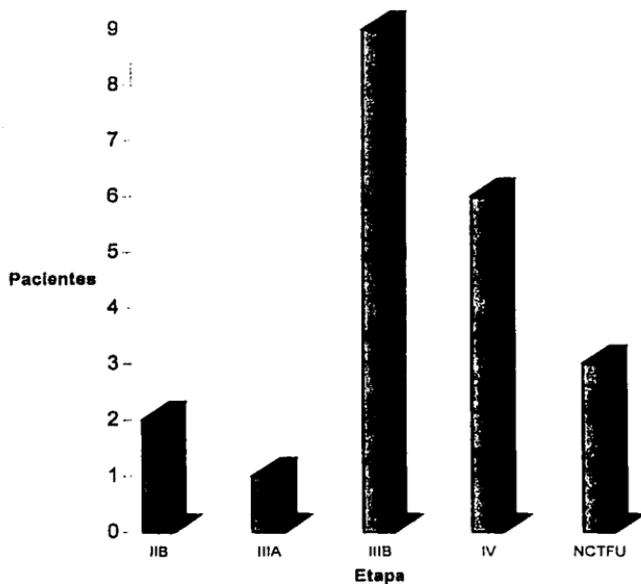
CMN "M. Avila Camacho" IMSS Puebla
Ooforectomía en el tratamiento del cáncer de mama
metastásico
Sobrevida por grupos de edad



grafica I

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

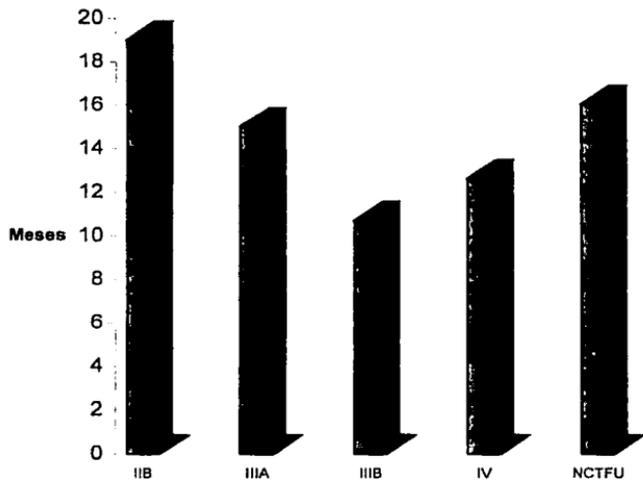
CMN "M. Avila Camacho" IMSS Puebla
Ooforectomia en el tratamiento del cáncer de mama
metastásico
número de pacientes por etapa clínica



gráfica 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

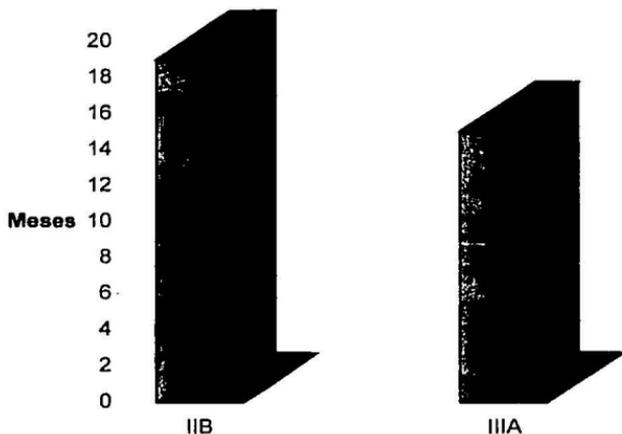
CMN "M. Avila Camacho" IMSS Puebla
Ooforectomía en el tratamiento del cáncer de mama
metastásico
sobrevida post-ooforectomía por etapas



grafica 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CMN "M. Avila Camacho" IMSS Puebla
Ooforectomía en el tratamiento del cáncer de mama
metastásico
sobrevida etapa IIB y IIIA
ooforectomía después de manejo inicial con respuesta

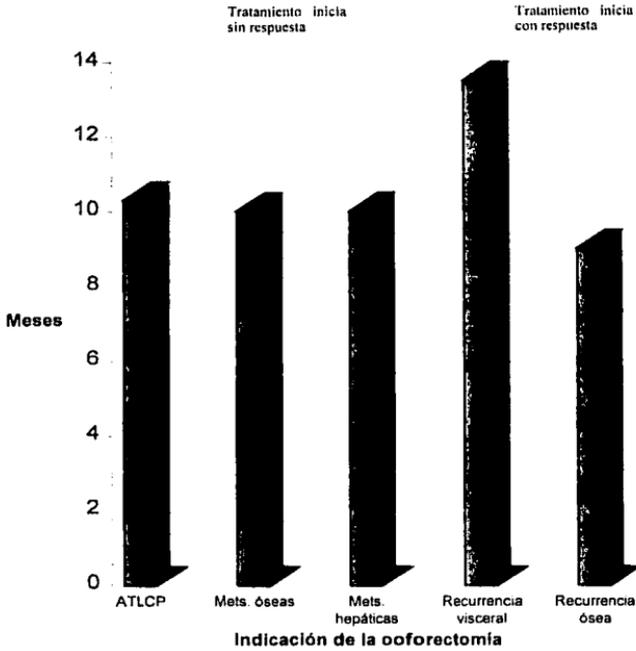


gráfica 4

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

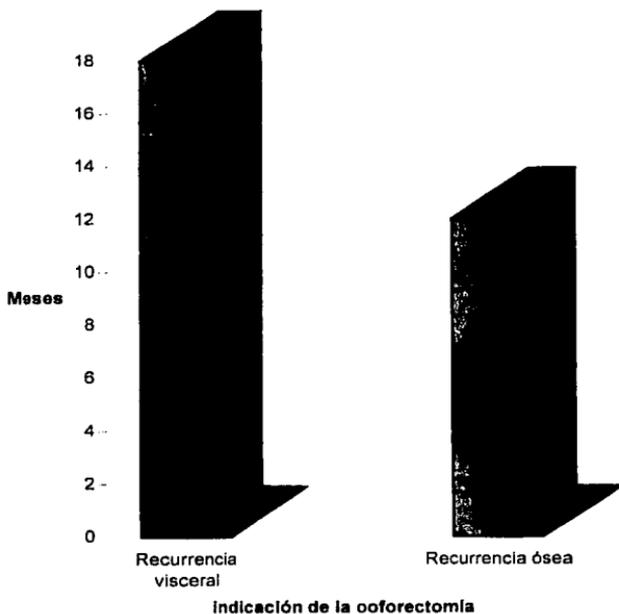
**CMN "M. Avila Camacho" IMSS Puebla
Ooforectomía en el tratamiento de cáncer de mama
metastásico
sobrevida etapa IIIB**



gráfica 5

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

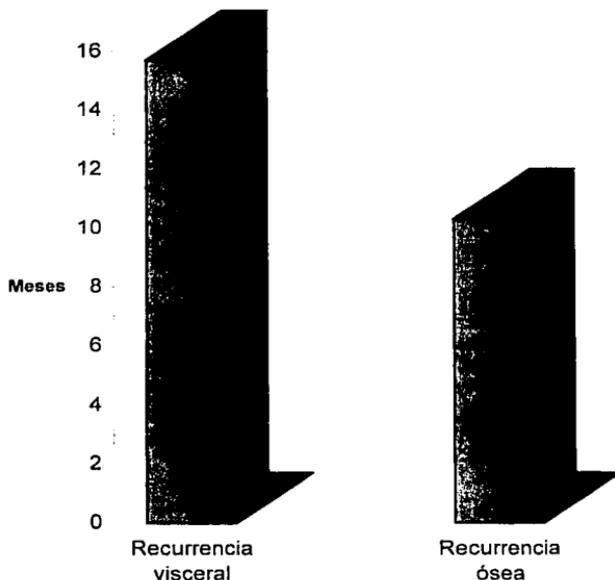
**CMN "M. Avila Camacho" IMSS Puebla
Ooforectomía en el tratamiento del cáncer de mama
metastásico
sobrevida etapa NCTFU**



gráfica 6

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

CMN "M. Avila Camacho" IMSS Puebla
Ooforectomía en el tratamiento del cáncer de mama
metastásico
sobrevida global de acuerdo al sitio de la recurrencia



gráfica 7

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

7. DISCUSIÓN

Aunque la muestra es pequeña quedo evidenciado que la edad sigue siendo un factor importante, independientemente de la etapa clínica, en las pacientes menores de 40 años se observó una respuesta desfavorable y en consecuencia la sobrevida tuvo un decremento.

En la literatura el 75% de los casos se diagnostica después de los 40 años, no obstante que las pacientes menores a esta edad son un grupo reducido, la respuesta que se observa es en términos generales mala.

El fracaso en los tratamientos con pacientes jóvenes no ha podido establecerse, pero sí se sabe que la actividad tumoral tiene un curso clínico agresivo. Se ha sugerido incluso que este tipo de pacientes sean consideradas en un subgrupo especial dentro del carcinoma de mama ¹⁶.

En nuestras pacientes observamos un mayor beneficio en quienes se efectuó la ooforectomía por recurrencia visceral, en contraste a las pacientes que tuvieron recurrencia ósea. Aún no se ha establecido este resultado en estudios previos.

Es recomendable conocer el estado de los receptores hormonales, pues de acuerdo a la positividad de estos, las probabilidades de respuesta al tratamiento son mayores ¹¹.

En nuestras pacientes no pudo establecerse el estado de los receptores hormonales porque no se contó con el recurso.

En las pacientes en etapa IV se propuso la ovariectomía al inicio del tratamiento, aquí observamos una sobrevida de 12.6 meses que es equiparable a lo reportado en la literatura ⁵⁻⁶⁻⁷.

En algunos estudios se sugiere utilizar la castración quirúrgica en etapa IV cuando se demuestre positividad para receptores estrogénicos o en pacientes con metástasis viscerales u óseas asintomáticas, si la paciente ha tomado antiestrógenos durante el último año ⁹.

8. CONCLUSIONES

La edad sigue siendo un factor adverso para el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama, lo cual quedó evidenciado en el análisis por grupos de edad, a menor edad menor respuesta y menor sobrevida.

De acuerdo a las diferentes etapas los resultados dejan ver claramente que la ooforectomía tuvo un efecto benéfico, brindando una mayor sobrevida en las pacientes con recurrencia visceral, y que esta sobrevida fue mayor en etapas más tempranas. Así mismo brindó una excelente sobrevida en la enfermedad diseminada, cuando la ooforectomía se realizó al momento del diagnóstico.

En resumen la ooforectomía evidenció una sobrevida mayor cuando se usó al inicio del tratamiento de la enfermedad diseminada y en el caso de recidivas siempre y cuando estas fueran viscerales.

8. REFERENCIAS

1. Devita T. Vincent. Cancer Principles And Practice Of Oncology. 6th Edition. Lippincott - Raven. 2000.
2. Vargas V. Moctezuma J. Cáncer Mamario y Análogos de la Hormona Hipotálamica Liberadora de Gonadotropinas. Ginecología y Obstetricia de México. 1995. Vol 63:493-496.
3. Cáncer de Mama. Scientific American. Ed. Científica Medica Latinoamericana. 1995. Vol 1. Cap 7:1-12.
4. Leake R. 100 Years Of The Endocrine Battle Against Breast Cancer. Lancet.1996. Vol. 347:1780-1781.
5. Kaufmann M A. Review Of Endocrine Options For The Treatment Of Advanced Breast Cancer. Oncology; 1997, 54 Supp 12: 2-5.
6. Chapet S Et Al. Indications For Castration In Women Treated For Breast Cancer. J. Gynecol Obstet Biol Reprod.1996. 25(5):445-50.
7. Crump J Et Al. An Individual Patient-Based Meta-Analysis Of Tamoxifen Versus Ovarian Ablation as First Line Endocrine Therapy For Premenopausal Women With Metastatic Breast Cancer. Breast Cancer Res. Treat; 1997 44(33):201-10
8. Disajia P. Hormone - Replacement Therapy In Patients With Breast Cancer. Cancer. 1993. Vol. 71. No.4 (Suppl):1490-1500.
9. Sawka C A Et Al. A Randomized Crossover Trial Of Tamoxifen Versus Ovarian Ablation For Metastatic Breast Cancer In Premenopausal Women. Breast Cancer Res Treat. 1997. 44(3):211-5.



10. Bilimoria M Jordan V. Is It Time To Develop An Optimal Endocrine Therapy For Premenopausal Patients With Axillary Node Positive And Negative Breast Cancer. *Semin Surg Oncol.* 1996. 12(5): 339-45.
11. Roche H Et Al. Castration And Tamoxifen Vs Chemotherapy (Fac) For Premenopausal, Node And Receptors Positive Breast Cancer Patients: A Randomized Trial With A 7 Years Follow-Up. *Proc Annu Meet Am Soc Clin. Oncol* 1996. 15:A134.
12. Vogel C. Hormonal Approaches To Breast Cancer Treatment And Prevention: An Overview. *Semin Oncol.* 1996. 23(4 Suppl 9): 2-9.
13. Goldrich A Et Al. The Magnitude of Endocrine Effects of Adjuvant Chemotherapy for Premenopausal Breast Cancer Patients. *Ann Oncol* 1990. 1:183.
14. Sutherland D Et Al. Hormones and Cancer. En: Tannock IF. *The Basic Science of Oncology.* 2nd Ed. New York: McGraw Hill 1992:207
15. Wittliff JL. Steroid Hormone Receptors in Breast Cancer. 1984. 53:630
16. Roman T. *Tumores de Mama Diagnostico y Tratamiento.* 2nd Edición McGraw Hill 1999.