



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTADA DE MEDICINA
“HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”
SERVICIO DE TUMORES MAMARIOS ONCOLOGÍA

**“CARCINOMA MEDULAR DE LA MAMA: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS, E
HISTOLÓGICAS: EXPERIENCIA EN UNA POBLACIÓN HISPANA.**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. ANALY HERRERA TORRES

ASESOR DE TESIS

Dr. Xicotencathl Jiménez Villanueva
Médico Adscrito al Servicio de Tumores Mamarios



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**CARCINOMA MEDULAR DE LA MAMA: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS,
E HISTOLÓGICAS: EXPERIENCIA EN UNA POBLACIÓN HISPANA.**

TESIS:

Para obtener el grado de subespecialista en:

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. ANALY HERRERA TORRES

ASESOR DE TESIS

Dr. Xicotencatl Jiménez Villanueva

Médico Adscrito al Servicio de Tumores Mamarios

Contenido

I.	AGRADECIMIENTO	4
II.	INTRODUCCION	5
III.	PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	6
IV.	OBJETIVO GENERAL.....	6
V.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	6
VI.	HIPÓTESIS	6
VII.	TAMAÑO DE LA MUESTRA	6
VIII.	DISEÑO DEL ESTUDIO	7
IX.	MATERIAL Y MÉTODOS	7
	• UNIVERSO DEL ESTUDIO	7
	• CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	7
	• CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	7
	• CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	7
X.	VARIABLES	7
XI.	MATERIAL Y METODOS:	8
XII.	RESULTADOS:	8
XIII.	DISCUSIÓN EN BASE A REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	13
XIV.	EPIDEMIOLOGÍA	13
XV.	PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	13
XVI.	CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS.....	13
XVII.	BIBLIOGRAFÍA	15

I. AGRADECIMIENTO

DEDICATORIA

A Dios; a mis Padres, Rosalía y Feliciano; a mis Hermanos, Mónica y Félix Iván; a mis profesores,; a mis compañeros,; a mis amigos,; al pueblo mejicano de quien mucho he aprendido; al Gobierno de México y a sus Instituciones por permitirme estudiar en sus prestigiosas instalaciones; a todos los que de alguna manera han contribuido a que llegue a coronar mis aspiraciones profesionales en el área de la medicina oncológica.

II. INTRODUCCIÓN

El término “Carcinoma medular” (CM) data desde el siglo XIX, descrito inicialmente por Geschickter, pero la entidad moderna fue introducida en 1949 por Moore y Foote, quienes describieron un carcinoma con un infiltrado linfoide, con pronóstico favorable y baja frecuencia de metástasis (1,3). Casi 3 décadas más tarde Ridolfi y Cols en 1977 propusieron criterios histopatológicos específicos para su diagnóstico y establecieron tres tipos diferentes de carcinoma medular, como ser: Carcinomas Medulares Típicos (CMT), carcinomas medulares atípicos (CMA) y carcinomas medulares no medulares (8,9).

Entre los criterios histológicos aplicados por Ridolfi y Cols conlleva una combinación necesariamente de 5 características: (4,12):

- a) Tumor bien circunscrito.
- b) Una arquitectura sincicial en al menos el 75% de la áreas examinadas.
- c) Infiltración estromal difusa con linfocitos y células plasmáticas.
- d) Ausencia de diferenciación tubular y/o componente intraductal, es decir, formas de patrones glandulares.
- e) Anisonucleosis moderada o marcada.

El carcinoma medular se presenta en el 3% de todos los cánceres mamarios excepto en las familias con mutaciones de BRCA-1 en las cuales puede incidir hasta un 13% de los cánceres (1,5).

Se habla de un paradoja biológica al ser considerado el CM de la mama como un subtipo de Cáncer Ductal Infiltrante (CDI) con un pronóstico más favorable que otros subtipos de CDI, a pesar de esto contrasta con su morfología anaplasia, es decir, con la presencia de un grado nuclear alto correlacionado con la aneuploidía del DNA y un elevado índice mitótico correlacionado con la fracción elevada de la fase S a través de la citometría de flujo (6,7,8). El comportamiento del perfil inmunofenotípico del CM explica en parte los mejores resultados clínicos de esta enfermedad (8,10).

Macroscópicamente: todos los carcinomas medulares están bien circunscritos y pueden ser fácilmente confundidos con tumores benignos. Microscópicamente: incluyen características solidas, sincicales, células grandes en forma de hojas con núcleo pleomorfo y marcado infiltrado linfoplasmocitario alrededor, con márgenes empujantes. La mayoría de los linfocitos son del tipo T periférico (7,8).

Se cree que el patrón de crecimiento sincicial y los márgenes empujantes son reflejo de retención y sobreexpresión de adherencia molecular que puede potencialmente limitar la capacidad tumoral de metastatizar (4,6).

A esto se ha conferido en la literatura mundial importancia significativa ya que esta se describe como una entidad aparte, con un buen pronóstico a pesar de ser un carcinoma ductal de alto grado. Aunque esto no ha sido corroborado por todas las investigaciones conducidas hasta el momento, casi todas concluyen que un estadio clínico temprano al momento del diagnóstico predice un buen pronóstico si histológicamente se trata de un carcinoma medular típico, ya que el

carcinoma medular atípico y no medular se caracterizan por tener un comportamiento similar al carcinoma ductal NOS (2,13).

III. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas del cáncer medular en una población hispana?

IV. OBJETIVO GENERAL

- Conocer las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de las pacientes diagnosticadas con cáncer medular de mama en el servicio de Oncología del Hospital Juárez, entre los años de 1993 al 2011.

V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer el porcentaje de pacientes con diagnóstico de carcinoma medular de mama, diagnosticados en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.
- Identificar el grupo de edad de mayor incidencia en pacientes con diagnóstico de carcinoma medular, diagnosticados en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.
- Identificar factores de riesgo en pacientes con diagnóstico de carcinoma medular, diagnosticados en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.
- Describir las principales manifestaciones clínicas asociadas al carcinoma medular de mama, diagnosticado en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.
- Describir las principales características histopatológicas asociadas a pacientes con carcinoma medular de mama, en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.
- Identificar los sitios anatómicos de localización mas frecuentes en mama y metastásicos de las pacientes con cáncer medular, diagnosticado en el servicio de oncología del Hospital Juárez de México.

VI. HIPÓTESIS

No aplica

VII. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes con diagnóstico de carcinoma medular de mama, diagnosticados en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México, durante el período de 1993 al 2011.

VIII. DISEÑO DEL ESTUDIO

Retroprospectivo y descriptivo.

IX. MATERIAL Y MÉTODOS

• UNIVERSO DEL ESTUDIO

- Se revisarán los expedientes de todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma medular de la mama, de la unidad de Oncología del Hospital Juárez de México, en el período comprendido del 1º enero 1993 al 28 de febrero 2011.

• CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma medular corroborado por el Departamento de Patología del Hospital Juárez de México.
- Con expediente clínico completo
- Que no recibieron tratamiento previo

• CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma medular tratados fuera de la unidad.
- Pacientes que no aceptaron tratamiento
- Pacientes que no concluyeron su diagnóstico histopatológico

• CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expediente incompleto

X. VARIABLES

• DEPENDIENTE

- Edad
- Tamaño tumoral clínico
- Estadio clínico
- Metástasis a ganglios linfáticos axilares.
- Tratamiento administrado

• INDEPENDIENTE

- Momento del diagnóstico
- Carcinoma

XI. MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en el Hospital Juárez de México, en el cual se revisaron todos los reportes de patología comprendidos en el periodo de 1993 hasta febrero del 2011, con diagnóstico de cáncer de mama, encontrando 51 pacientes con la confirmación anatomopatológica de carcinoma medular (CM); los cuales fueron tomados de un universo de 1677 mujeres, que ingresaron por cáncer mamario en dicho periodo a la unidad de oncología de la Institución.

De estas 51 pacientes se excluyeron 10 pacientes; por no contar con expediente clínico, finalmente se incluyeron únicamente 41 pacientes dentro del estudio.

Los datos fueron tomados de los expedientes clínicos y de los informes de Anatomía Patológica, con los que conformamos las diferentes variables de estudio: Origen, estado socioeconómico, edad, antecedentes personales patológicos, antecedentes heredofamiliares, estado hormonal, edad al momento del primer parto, promedio del tamaño clínico del tumor, estadio clínico en el momento del diagnóstico, la presencia o no de metástasis aganglios linfáticos, grado histológico, receptores hormonales y Her2neu, tratamiento multimodal recibido y la supervivencia.

El procesamiento de la operación se realizó mediante una Microcomputadora Pentium 4 utilizando el Paquete de Microsoft Office 2007. Los resultados se presentan en tablas y gráficos para su mejor comprensión. Se utiliza el método estadístico porcentual.

XII. RESULTADOS:

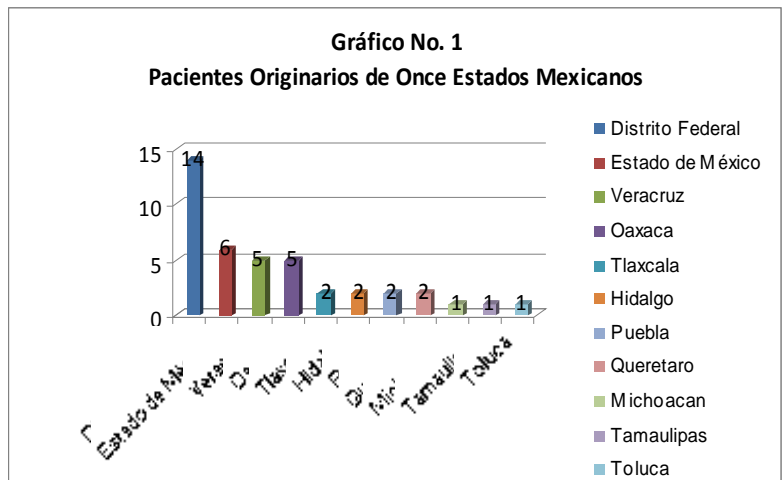
- **Características epidemiológicas:**

De un total de 1677 mujeres tratadas **por cáncer de mama en la unidad** de Oncología del Hospital Juárez de México durante el periodo en estudio de 18 años, encontramos a 51 pacientes con diagnóstico de CM, lo que representa una incidencia de **3.04%** (51/1,677). **Originarias de 11 Estados Mexicanos, repartidos así.**

Cuadro No. 1

Pacientes Originarios de Once Estados Mexicanos

Estado	Número de Pacientes *	%
Distrito Federal	14	34.15
Estado de México	6	14.63
Veracruz	5	12.20
Oaxaca	5	4.88
Tlaxcala	2	4.88
Hidalgo	2	4.88
Puebla	2	4.88
Querétaro	2	4.88
Michoacán	1	2.43
Tamaulipas	1	2.43
Toluca	1	2.43
Total	41	100.0



Fuente: Registros de Patología y Archivo Clínico Hospital Juárez México
 *Número de pacientes incluidos finalmente en el estudio 41

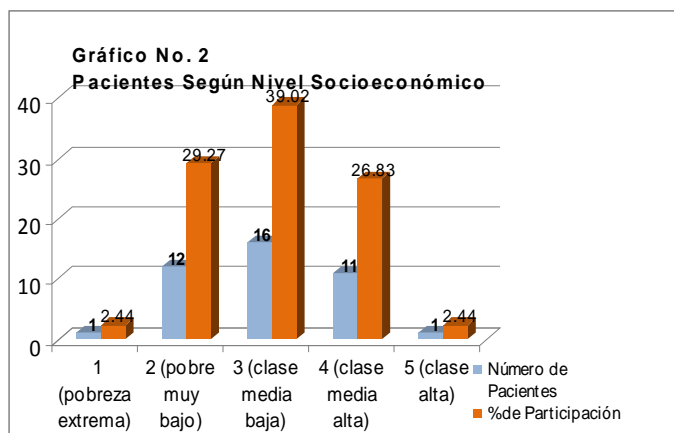
La edad promedio del diagnóstico de CM de nuestra serie fue 50 años con un rango de 30 a 80 años.

De acuerdo a nivel socioeconómico asignado a cada paciente, estas fueron clasificadas así:

Cuadro No. 2
Paciente Según Nivel Socioeconómico

Nivel socioeconómico	Número de Pacientes	%
1 (pobreza extrema)	1	2.44
2 (pobre muy bajo)	12	29.77
3 (clase media baja)	16	39.02
4 (clase media alta)	11	26.83
5 (clase alta)	1	2.44
Total	41	100

Fuente: Registros de Patología y Archivo Clínico Hospital Juárez México

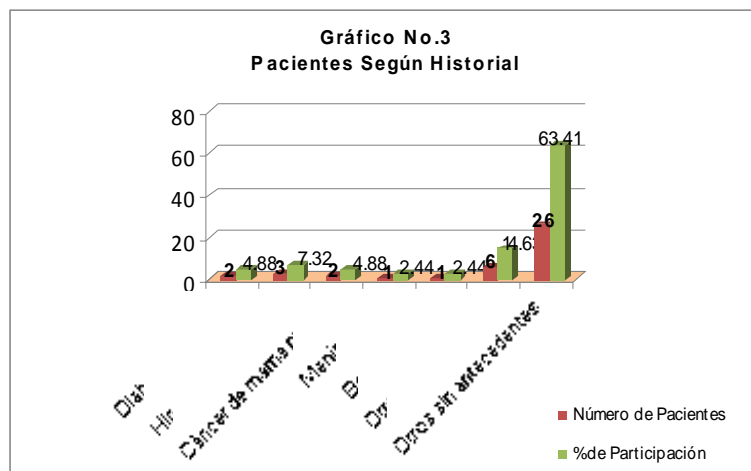


- **Historia Familiar y Antecedentes:** Solo una de las pacientes contaba con **historia familiar** para cáncer, 21.9% (9/41) refirieron tener **antecedentes personales** patológicos para: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cáncer de mama previo, meningioma y bocio coloide, repartido de la siguiente forma:

Cuadro No. 3
Paciente Según Historial

Antecedentes Personales	Número de Pacientes	% de Participación
Diabetes Mellitus	2	4.88
Hipertensión arterial	3	7.32
Cáncer de mama previo	2	4.88
Meningioma	1	2.44
Bocio coloide	1	2.44
Otro tipo de cáncer	6	14.63
Otros sin antecedentes	26	63.41
Total	41	100.00

Fuente: Registros de Patología y Archivo Clínico Hospital Juárez México

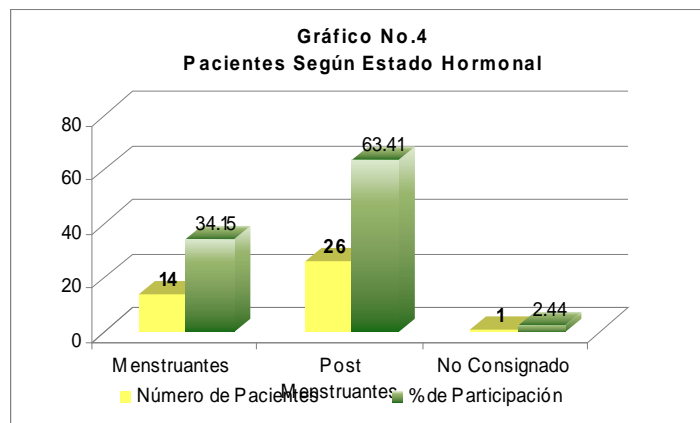


El estado hormonal repartido en menstruantes y postmenopáusicas fue así: (Cuadro No. 4: menstruantes: 14/41 (34.15 %), postmenopáusicas: 26/41 (63.41 %) y 1 paciente no consignado en el expediente).

Cuadro No. 4
Paciente Según Estado Hormonal

Estado Hormonal	Número de Pacientes	% de Participación
Menstruantes	14	34.15
Post Menstruantes	26	63.41
No consignado	1	2.44
Total	41	100.00

Fuente: Registros de Patología y Archivo Clínico Hospital Juárez México



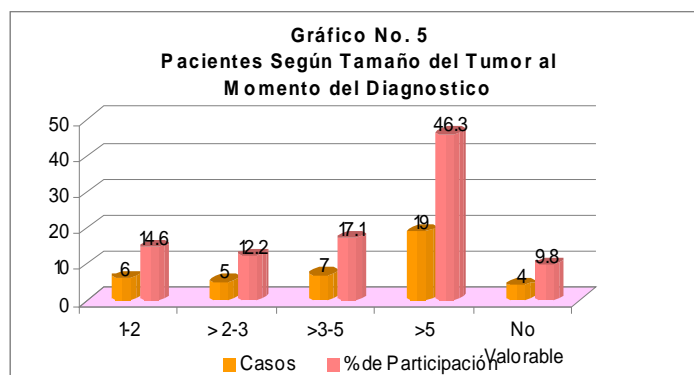
24.3% (10/41) de las pacientes tuvieron su primer parto antes de los 20 años.

El promedio del tamaño clínico del tumor fue de 58 mm(rango de 10 -190mm).

Cuadro No. 5:
Paciente Según Tamaño del Tumor al Momento del Diagnostico:

Tamaño (cm)	Casos	% de Participación
1-2	6	14.6
> 2-3	5	12.2
>3-5	7	17.1
>5	19	46.3
No Valorable	4	9.8
Total	41	100.00

Fuente: Registros de Patología y Archivo Clínico Hospital Juárez México

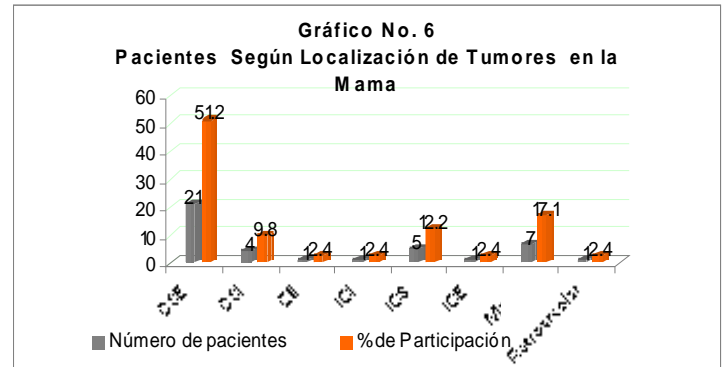


- **Localización de Tumores en la mama:** Los tumores se localizaron en la mama izquierda en un 63% de los casos y en la mama derecha en un 37%. Siendo su ubicación por cuadrante de la siguiente forma.

Cuadro No. 6
Paciente Según Localización de Tumores en la Mama

Localización en la mama	Número de Pacientes	% de Participación
CSE	21	51.2
CSI	4	9.8
CII	1	2.4
ICI	1	2.4
ICS	5	12.2
ICE	1	2.4
Mama	7	17.1
Retroareolar	1	2.4
Total	41	100.0

Fuente: Registros de Patología y Archivo Clínico Hospital Juárez México

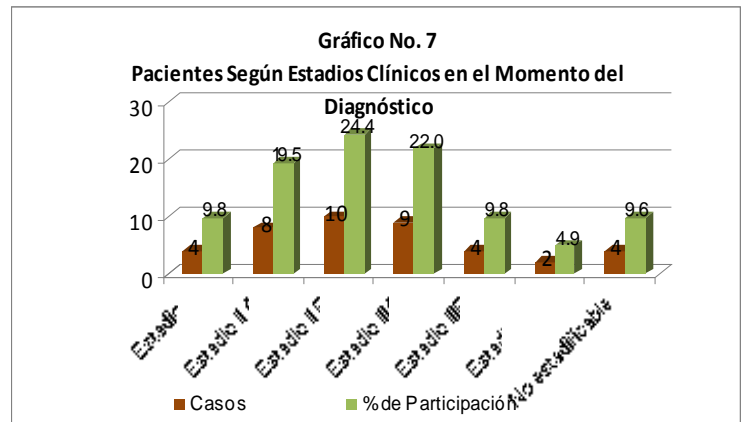


- **Estadios clínicos en el momento del diagnóstico:** En el momento del diagnóstico el 53.7 % de las pacientes se encontraban en estadio I y II, el otro 46.3 % se encontraba en estadios III.

Cuadro No. 7
Estadios Clínicos en el Momento del Diagnóstico

Estadios	Casos	% de Participación
Estadio I	4	9.8
Estadio II A	8	19.5
Estadio II B	10	24.4
Estadio IIIA	9	22.0
Estadio IIIB	4	9.8
Estadio IIIC	2	4.9
No estadificable	4	9.6
Total	41	100.0

Fuente: Registros de Patología y Archivo Clínico Hospital Juárez México



Los ganglios linfáticos positivos fueron positivos en 47% de los casos.

Los receptores solo fueron reportados en 15 pacientes de las 41 evaluadas, encontrando 6/15 (40%) triple negativos, 4/15 (26.7%) con RE positivos y 3/15 RP (20%) positivos así como 5/15 (33.3%) con her2 neu positivo.

Evolución de la enfermedad

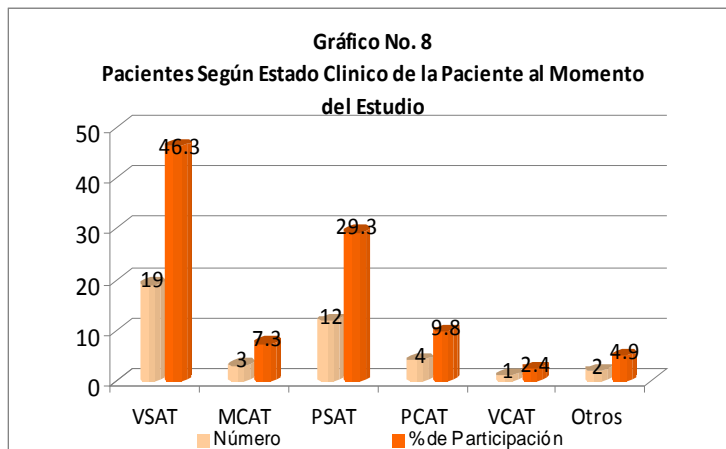
La sobrevivida de las pacientes analizadas fue de 39% a 5 años, el estadio clínico en el que se presentaron fue desde I a IIIB, siendo los estadios IIA y IIB los más frecuentes, representando 56% de todas las pacientes vivas y sin actividad tumoral a 5 años.

Las mujeres muertas con actividad tumoral fueron un total de 7%, encontrando el estado de la paciente durante este estudio de la siguiente forma:

Cuadro N. 8
Estado Clínico de la Paciente al Momento del Estudio

Estado clínico	Número de Pacientes	% de Participación
VSAT	19	46.3
MCAT	3	7.3
PSAT	12	29.3
PCAT	4	9.8
VCAT	1	2.4
Otros	2	4.9
Total	41	100.0

Fuente: Registros de Patología y Archivo Clínico Hospital Juárez México



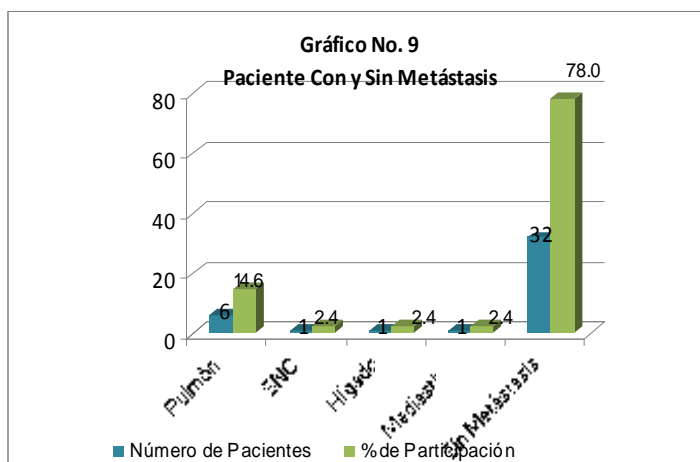
VSAT: viva sin actividad tumoral, **VCAT:** viva con actividad tumoral, **MCAT:** muerta con actividad tumoral, **PSAT:** perdida sin actividad tumoral, **PCAT:** perdida con actividad tumoral.

Presentaron metástasis 7/41 (17.1%) pacientes, en los siguientes sitios:

Cuadro No.9
Paciente con y sin Metástasis

Sitio de Metástasis	Número de Pacientes	% de Participación
Pulmón	6	14.6
SNC	1	2.4
Hígado	1	2.4
Mediastino	1	2.4
Sin Metástasis	32	78.0
Total	41	100.0

Fuente: Registros de Patología y Archivo Clínico Hospital Juárez México



El 57% de las pacientes con metástasis fueron pacientes que se presentaron con estadios clínicos localmente avanzados.

Sólo 5/41 (12.2%) pacientes presentaron un segundo primario, dentro de los cuales se reportaron: Cáncer de mama, riñón, endometrio, ovario y cáncer cervicouterino respectivamente.

XIII. DISCUSIÓN EN BASE A REVISIÓN DE LA LITERATURA

El cáncer de mama invasor: es el cáncer más frecuente entre las mujeres, este esta compuesto por un grupo heterólogo de tumores. Se caracteriza por la proliferación de células epiteliales malignas con invasión al parénquima adyacente y su potencial de dar metástasis. El sitio más frecuente de formación de estos canceres es la unidad ducto lobulillar terminal. (1,2).

Aproximadamente dos tercios de los canceres de mama invasores se clasifican en carcinoma ductal invasor sin sitio específico (NOS). El tercio restante de los carcinomas ductales está compuesto por canceres de los conductos con un patrón de crecimiento específico que les confiere su identidad.(6,8,9) Por sus características histológicas distintivas, deben ser diagnosticados por los patólogos ya que cada una tiene una presentación clínica y comportamiento biológico único (9,10).

XIV. EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma medular de la mama representa menos del 3% de todos los canceres mamarios, es una variedad que usualmente aparece en mujeres menores de 50 años.

La incidencia en nuestra serie (**3.04%**) coincide con la de los autores revisados, la edad promedio de presentación fue 53 años, tres años mayor que la descrita por otros autores.

XV. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Clínicamente se comporta como todos los carcinomas ductales, se presenta con mayor frecuencia en el cuadrante superior externo, su tamaño tumoral al momento del diagnóstico es de 4cm en promedio, por su crecimiento empujante de los bordes, se encuentra bien circunscrito y clínicamente se confunde fácilmente con un fibroadenoma. Sin embargo, aunque ultrasonográficamente puede simular un fibroadenoma, mastográficamente presenta, micro calcificaciones y zonas especuladas(14,15).

En nuestro estudio el tamaño del tumor fue mayor que el reportado en la literatura con un promedio de 58mm, con rango de 10-190mm. Localizados en el 67% en la mama izquierda y 56% en el CSE.

Al momento del diagnóstico el 53.7 % de las pacientes se encontraban en estadio I y II, el otro 46.3% se encontraba en estadios III.

Las metástasis a ganglios linfáticos son comunes pero limitadas en número y afectan usualmente el grupo axilar bajo (10).

En nuestra serie 47% de los casos presentaron Ganglios linfáticos positivos.

XVI. CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

El cáncer de mama invasor esta constituido por un grupo heterogéneo de tumores, su clasificación histológica esta realizada en base a la establecida por la OMS, que consiste en el patrón de crecimiento; como ser (14,15):

1. Invasor (NOS)
2. Tubular
3. Medular

4. Metaplasico
5. Cribiforme
6. Secretorio juvenil
7. Mucinoso
8. Carcinoma lobular invasor
9. Papilar
10. Carcinoma de diferenciación neuroendocrina
11. Carcinoma adenoideo quístico

Cada tipo histológico se caracteriza por patrones genéticos tumorales únicos ligados al comportamiento clínico y respuesta terapéutica (14).

La categorización de los tipos especiales de cáncer de mama basada en pronóstico es (9):

1. **Favorable:** tubular, cribiforme, mucinoso, adenoideo quístico
2. **Intermedio:** medular, secretorio, lobular invasor
3. **Desfavorable:** metaplasico de alto grado, micropapilar, en células de anillo de sello, carcinoma necrótico central e inflamatorio.

El cáncer medular de mama es un tumor bien circunscrito, compuesto de células pobremente diferenciadas con crecimiento sincicial acompañado de un estroma linfoide prominente. La entidad actual fue descrita por primera vez en 1977 por Ridolfi y col. los autores sugirieron cinco criterios para el diagnóstico de carcinoma medular típico que consistían en: Tumor bien circunscrito, crecimiento sincicial de 75%, Infiltración estromal difusa con linfocitos y células plasmáticas, patrones de crecimiento glandulares y anisonucleosis moderada o marcada (12).

Todos aquellos tumores que se desviaban mínimamente de dicha descripción eran clasificados como: carcinoma medular atípico, y todos aquellos que presentaban menos de un 75% de patrón sincicial o por lo menos dos características diferentes de las establecidas para el carcinoma medula se clasificaban como carcinoma medular no medular (12,9).

Actualmente se considera que el carcinoma medular de mama constituye 1 a 7% de todos los canceres de la mama, que acarrea un mejor pronóstico que otros canceres invasores de la mama, sin embargo en estudios como el de Fisher se concluye que la ventaja pronóstica es mínima (2,3).

Con una supervivencia a 10 años de 84%, con un mejor pronóstico en tumores menores de 3cm aun con metástasis o ganglios(10,9).

Sin embargo en nuestra revisión de 41 casos presentados en el Hospital Juárez de México llegamos a la conclusión que su comportamiento en general, es similar que la de los carcinomas canaliculares infiltrantes cuando su estadio clínico es localmente avanzado.

Siendo el sitio de metástasis más frecuente en pulmón.

XVII. BIBLIOGRAFÍA

Referencias Bibliográficas:

- 1) Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer. *Pathology* 2002,34:309-314
- 2) Bloom HJG, Richardson WW, Fields JR. Host Resistance and survival in carcinoma of the breasts. a study of 104 cases of medullary carcinoma in a series of 1,411 cases of breast cancer followed 20 years. *Br Med J* 1970,3:181-188
- 3) Crotty TB. Medullary carcinoma: it is a reproducible and pronostically significant type of mammary carcinoma? *Adv Anat Pathol* 1996,3:179-184
- 4) Gaffey MJ, Mills SE, Frierson HF Jr, Zarbo RJ, Boyd JC, Simpson JF, Wies LM. Medullary carcinoma of the breast. Interobserver variability in histopatologic diagnosis. *Mod. Pathol.* 1995, 8 : 31-38.
- 5) Shousha S. Medullary carcinoma of the breast and BRCA 1 mutation. *Histopatology* 2000, 37:175-181
- 6) Armes JE, Venter DJ. The pathology of inherited breast cancer *Pathology* 2002, 34:309-314
- 7) Ben-Ezra J, Sheibani K. Antigenic phenotype of the lymphocytic component of medullary carcinoma of the breast. *Cancer* 1987 59:2037-2041
- 8) Harris M, Lessells AM. The ultrastructure of medullary, atypical medullary and non-medullary carcinomas of the breast. *Histopathology* 1986,10:405-414
- 9) Jensen ML, Kiaer H, Andersen J, Jensen V, Melsen F. Prognostic Comparison of three classifications for medullary carcinomas of the breast, *Hystopathology* 1997, 30: 523-532
- 10) Iazzaro B, Anderson AE, Kajdacsy-Balla A, Hesner MJ. Antigenic characterization of medullary carcinoma of the breast: HLA-DR expression in lymph node positive cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2001,9:234-241
- 11) Lee SC, Berg KD, Sherman ME, Griffin CA, Eshleman JR. Microsatellite instability is infrequent in medullary breast cancer. *Am J Clin Pathol* 2001,115:823-827
- 12) Ridolfi RL, Rosen PP, Port A, Kinne D, Mike V. Medullary carcinoma of the breast. A clinicopathologic study with 10 year follow up. *Cancer* 1977,40:1365-1385
- 13) Richardson WW. Medullary carcinoma of the breast. A distinctive tumor type with a relatively good prognosis following radical mastectomy. *Br J Cancer* 1956,10:415-423
- 14) Carlos Sanchez Basurto 2010. Tratado de las enfermedades de la glándula mamaria. (2da ed). Mexico D.F : editorial Alfil
- 15) Kirby I. Bland 2007. La Mama manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. (3era ed.). Mexico D.F: editorial medica Panamericana.