

11217
7-A
209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 3

CENTRO MEDICO "LA RAZA"

CANCER DE MAMA Y EMBARAZO

TESIS DE POSTGRADO

QUE PRESENTA EL:

DR. RAMON DIAZ DE LEON CASTRO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

GINECO - OBSTETRA

Asesor:

DR. ERNESTO MONTERRUBIO E.

MEXICO, D. F.

1984





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.

INTRODUCCION

Dentro de las neoplasias malignas de la mujer el cáncer-mamario ocupa el segundo lugar en frecuencia dentro de la población mexicana. Aunque la mayor parte de los autores coincide en que el rango de edades es de 25 a 84 años, solo el 27% pertenece a la etapa reproductiva de la mujer. Cada 17 mins, se diagnostica entre 2 y 3 casos nuevos de cáncer de mamá y una mujer muere de esta enfermedad: a pesar de los notables progresos en su detección y tratamiento cabe anticipar recibidas en mas de la mitad de las mujeres tratadas por cáncer de mama, y la mayoría de ellas habran de morir por la enfermedad. En los últimos dos decenios poco se han modificado las cifras de mortalidad de este padecimiento (20%). Las pocas comunicaciones que existen sobre el cáncer de mama coexitente con embarazo despertaron la inquietud de realizar un estudio de lo escrito en la última década, con la finalidad de tener un panorama más completo de esta entidad.

La incertidumbre que despierta: qué tanto puede influir el ambiente hormonal del estado grávido y puerperal con esta neoplasia, nos justifica el análisis de los datos proporcionados por la literatura mundial, y lleva como objeto despertar el interés del clínico para el diagnóstico oportuno de esta neoplasia que en ocasiones podría confundirse con algunas mastopatías inherentes al estado grávido-puerperal; ya que el diagnóstico oportuno en el cáncer mamario conlleva un mejor pronóstico de resolución y/o sobrevida, independientemente de la influencia hormonal que pueda tener el embarazo. Es importante llamar la atención en este hecho ya que la mayor parte de los casos por un falso pudor, apatía o ignorancia, se omite la explotación de estas glandulas. Esperamos lineas adelante dilucidar la frecuencia, los aspectos epidemiológicos mencionando factores de riesgo, el cuadro clínico, las alternativas de diagnóstico y terapia, el pronóstico y las conclusiones que se deriven de estas consideraciones.

GENERALIDADES

Los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, y los pobres resultados terapéuticos observados en el pasado, han sugerido que el embarazo ejerce un efecto desfavorable sobre el curso del cáncer mamario. En 1880 Samuel Gross señaló que cuando un cáncer de mamá aparece durante el embarazo o el período de lactancia "su crecimiento es admirable y prodigiosamente rápido y su evolución excesivamente maligna" (24,32). Desde 1886 cuando Beatson demostró los efectos benéficos que ejerce la castración quirúrgica en los casos avanzados de esta patología, el cáncer de mama ha sido reconocido como un tumor que responde a hormonas. Los trabajos originales de Lacassagne y las investigaciones subsiguientes sirvieron para demostrar los efectos estimulantes que ejercen los estrógenos sobre el cáncer mamario en ratones, y por extensión, para incriminar a los estrógenos como promotores de este tumor en humanos (24). A principios de la década de 1940, se llegó a declarar que el cáncer de mama era incurable durante el embarazo y la lactancia (24,60).

De esta manera los cambios fisiológicos que acompañan al embarazo parecen ser idealmente apropiados para impedir la detección de la neoplasia y favorecer su desarrollo y diseminación (24).

Esta neoplasia tan frecuente en la mujer, ocupa en México el segundo lugar y en EUA el primer lugar de los tumores malignos en pacientes femeninas, y es la principal causa de muertes por neoplasia en EUA (49). Afortunadamente constituye una complicación rara del embarazo y puerperio, pues su mayor frecuencia es después de los 40 años, y aumenta con la edad, disminuyendo después de los 50 a 54 años (37). Finn reportó una incidencia de un cáncer mamario por cada 1,360 mujeres embarazadas, White uno por cada 3,200 gestaciones (24), Torres reporta uno a 1.5 casos por cada 1,500 mujeres embarazadas y se registra desde un 0.43% hasta un 4.5% de embarazos en las series de cáncer mamario (37.70). Applewhite reporta que de 655 pacientes -

con cáncer de mama que tenían menos de 45 años, el 7.3% -- resultaron con embarazo o lactancia (4). White encontró una incidencia del 1.8% de embarazos en pacientes con cáncer mamario (70).

Si se toman únicamente a las pacientes en edad fértil la frecuencia de cáncer de mama se vuelve sorprendentemente elevada, y así, tenemos los siguientes reportes: Troves y Holleb reportan un 14% de embarazo en un grupo de 549 mujeres menores de 35 años con cáncer mamario; Horsley encontró 10% de gravidez en un grupo de 67 pacientes menores de 35 años de edad (.0).

El cáncer de mama en mujeres de 30 años de edad o menos -- ocupa el 2% de todos los cánceres mamarios vistos hoy en día. Se ha observado que el 70% de todos los cánceres de mama que -- se asocian con embarazo, se presentan en mujeres de 30 años de edad o menos; y esto ocupa del 1 al 3% de todos los cánceres de mama. La incidencia del embarazo con cáncer de mama en el estudio realizado por Noyes y cols., es del 50% en mujeres de 30 -- años o menos de edad; del grupo total de 125 mujeres, el 25% -- tuvieron su embarazo o puerperio dentro de los 12 meses al -- diagnóstico (51).

Benson reporta también que el 15% del cáncer de mama ocurre durante la vida reproductiva, siendo la frecuencia global -- de la asociación de cáncer mamario con embarazo del 1 al 2%, -- correspondiéndole al grupo de pacientes menores de 35 años presentar el 10 a 15% del cáncer de mama y embarazo (7).

El gineco-obstetra se enfrenta con ésta neoplasia a un -- tumor que es potencialmente letal, y sensible a hormonas, en un huesped que esta sufriendo alteraciones hormonales y endócrinas complejas, progresivas y quizá adversas. La prolongada evolu -- ción subclínica de los cánceres mamarios que en base a nuestros conocimientos actuales sobre índices de crecimiento, se estima -- que tenga un promedio de 8 años, sugiere que los tumores diagnos -- ticados incluso varios años después del parto pueden de hecho -- haber coexistido con embarazo (24).

El crecimiento de las mamas tiende a ocultar cualquier masa, la densidad radiográfica de la proliferación parenquimatosa dificulta su detección por medio de la mamografía, y la congestión de las glándulas proporciona una amplia oportunidad para su diseminación a través de las venas, así como también por el torrente linfático acelerado.

La excreción urinaria de las tres fracciones principales de estrógenos: estrona, estradiol y estriol, se eleva en forma progresiva después de la octava semana del embarazo, alcanzando este último compuesto de una manera súbita. varias veces sus niveles normales. Las concentraciones séricas, que tal vez representen de una manera más precisa la magnitud de los estrógenos-totales a los cuales están expuestos los tejidos corporales, ascienden desde 4 mcg/dl al inicio del embarazo, a promedios de 8 a 22 mcg/dl para su término (36, 53, 71).

La capacidad que tienen los estrógenos para promover el desarrollo de cáncer mamario en animales y humanos ha sido ilustrada con amplitud. Aún es incierto si la cantidad desproporcionada del estriol, un estrógeno relativamente débil y posiblemente un antagonista de la estrona y el estriol, confiera cierto grado de protección (24). La hormonodependencia del tumor ha sido claramente corroborada en los últimos años por el estudio de receptores hormonales en el tumor y sus metástasis (44).

Los niveles elevados de corticosteroides también constituyen un acompañamiento regular en la gestación. La producción media de 17 hidroxycorticosteroides aumenta de 12 mg. en 24 hrs. hasta aproximadamente 18 mg. en 24 hrs. hacia el final del embarazo. Mayor es su elevación plasmática donde tienen una media normal de 10 a 25 mcg/dl. aprox. (24). La elevación de cortisol no conjugado desde promedios normales de 0.66 a 1.0 mcg/dl a 1.42 a 2.47 mcg/dl durante el embarazo, representa una

elevación de dos a tres veces los niveles de la hormona activa. El ascenso en las concentraciones de corticosteroides, primordialmente del cortisol, es motivo de preocupación en vista de las evidencias de la capacidad que tiene esta hormona para reducir la inmunidad celular, y así, favorecer la implantación y desarrollo de las neoplasias. Un cambio relacionado con esto es la depresión de la inmunidad celular que es característica del embarazo. Strelkauskas y cols., detectaron una reducción en la proporción normal de linfocitos circulantes durante el embarazo temprano, cuyos niveles retornan a la normalidad hasta la semana vigésima de la gestación (24). Nelson y cols. también refieren una reactividad reducida que presentan los linfocitos a mitógenos (PHA) durante el embarazo, así como sobre las pérdidas de los centros germinativos y la celularidad en los ganglios linfáticos de la pelvis (50). Pareciera que la inmunidad celular deficiente, un mecanismo para permitir la implantación ovular, invita a la aparición de neoplasias y es causa de su progresión (7,37,53,71).

Un factor que pudiera ser de significancia oncológica durante la gestación es el alto nivel del prolactín y lactógeno placentario, tanto en los últimos meses del embarazo como durante la lactancia. El prolactín favorece el desarrollo de los tumores mamarios provocados por la dimetilbenzantracina en ratones, su significancia en los humanos aún no ha sido establecida, pero se ha visto que las mujeres con dolores óseos debidos a metástasis cancerosas a ese nivel, de un primario en mama, mejoran con la supresión del prolactín, a menudo son beneficiadas por la ablación endócrina (37,41,58,71).

Kwa y cols. reportan que no existen diferencias significativas en los niveles de prolactín con respecto a pacientes con peso y talla normales, sin embargo, sí observó una diferencia entre las pacientes obesas y de bajo peso, teniendo aproximadamente un 15% de prolactín sérico de más las pacientes obe-

sas. Si el prolactín es carcinogénico aún esta en controversia, pues los resultados obtenidos en su estudio estan de acuerdo con la epidemiología, que reporta que la multiparidad confiere protección, pero que la edad del último parto es un factor de riesgo en el desarrollo del cáncer mamario, observandose que las mujeres que tuvieron su último parto antes de dos años presentaban una incidencia mayor de la neoplasia (40).

Burns y cols. observaron como factores de riesgo para el cáncer de mama los siguientes puntos: historia familiar de cáncer mamario, primer embarazo a los 30 años de edad o mas, más de 10 años entre la menarca y el primer embarazo, y una menor pausia tardia. Los factores que disminuyeron el riesgo relativamente fueron la nuliparidad y el primer embarazo antes de 5 años despues de la menarca (observandose estos dos factores en las pacientes postmenopausicas). Reportan los siguientes resultados de su estudio: mayor incidencia de cáncer de mama en pacientes con menarca antes de los 12 años de edad, primer parto entre los 20 y 24 años de edad, un periodo de 6 a 10 años entre la menarca y el primer embarazo a término, dos partos como paridad, menopausia entre los 50 y 54 años de edad, ooforectomía bilateral a los 45 años,. Las pacientes con historia familiar de cáncer de mama presentaron 2.5 veces mas la patología en cuestión (10,15,34,47,67,73,75,79).

Alderson reportó que el carcinoma mamario es diagnosticado mas tardiamente en las pacientes nulíparas (65.9 años de edad), en las primigestas a los 63.5 años, en las pacientes con dos embarazos a los 60.4 años, y en las pacientes que tuvieron 3 embarazos el promedio de edad fué de 62.8 años de edad (78).

Vessey y cols. refieren que tanto el uso de contraceptivos hormonales orales como el aborto antes del primer embarazo a término no son factores de riesgo para el cáncer mamario. Reporta los siguientes resultados: en las pacientes con contraceptivos orales: las nulíparas que no los ingirieron presentaron hasta 65.1% de cáncer mamario, contra 9.4% de nulíparas que los

tomaron durante mas de 49 meses; las pacientes con un parto o más sin contraceptivos orales hasta un 97.4% contra un 0.5% -- de pacientes que tomaron durante mas de 49 meses los contraceptivos orales. En las pacientes con aborto antes del primer embarazo a término presentaron los siguientes resultados: nulíparas sin aborto hasta el 89.6% de cáncer mamario, contra 10.4% de pacientes con aborto, las pacientes con uno o más partos sin aborto previo 93.1% contra 6.9% de las pacientes que tuvieron aborto primero (74). (Cuadro 1).

Cowan y cols. reportan que el antecedente de deficiencia de progesterona es un factor de riesgo en el cancer de mama, -- presentando asi las pacientes premenopausicas hasta 5.1 veces -- mas cáncer mamario que las pacientes sin ese antecedente; aun -- que las pacientes postmenopausicas de las mismas característi -- cas no presentaron una diferencia significativa (0.3); también -- la historia de deficiencia de progesterona origina una mayor -- frecuencia de cáncer de mama en relación a otros carcinomas, -- siendo 1.8 veces más frecuente el primero (9,17,21,39,64,65).

Libolsi y cols. reportan la variedad histológica (ductal y lobular) del carcinoma mamario en relación a la edad de las -- pacientes, y a la edad que tuvieron su primer parto, en un es -- tudio de 285 y 32 pacientes con cáncer mamario respectivamente. Las pacientes de 55 a 59 años de edad presentaron 19.7% de cán -- cer ductal, y las de 60 a 64 años 28.1% de cancer lobular. Las -- pacientes nulíparas no presentaron ambos tipos histológicos. Aquellas cuyo primer parto fue después de los 30 años de edad, -- presentaron mayor frecuencia de los dos tipos, siendo de 0.8% -- y 2.7% de ductal y lobular respectivamente; siendo la mayor -- frecuencia de incidencia de ambos tipos en aquellas pacientes -- que tuvieron su parto antes de los 20 años de edad: 0.5% y 0.9% -- respectivamente (26,43,48).

Teramoto y cols, refieren que se puede tomar como parame-

tro de riesgo la relación inmunohistoquímica del anticuerpo monoclonal humano de tejido mamario, pues en su estudio encontraron que el 81% de los tumores malignos primarios, el 100% de las metástasis de cáncer mamario, y solo el 14% de las lesiones benignas mamarias reaccionaron positivamente en forma moderada a intensa (69).

CUADRO I.

NO contraceptivo hormonal	Cáncer	SI contraceptivo hormonal.	cáncer
Nulíparas	65.1%	Nulíparas	9.4%
Un parto o más	97.4%	Un parto o más	0.5%
NO aborto	cáncer	SI aborto	cáncer
Nulíparas	89.6%	Nulíparas	10.4%
Un parto o más	93.1%	Un parto o más	6.9%

Tomado del reporte de Vassey y cols. (74).

El valor predictivo de las titulaciones de gonadotrofi -- nas coriónicas no ha sido demostrado definitivamente para el - cáncer de mama. Torney y cols. (35,70), Gucalp y Firat (28) con - cluyeron que los niveles séricos de gonadotrofinas coriónicas - humanas pueden ser de valor pronóstico en el cancer de mama. Coombes y cols. (18), Cove y cols. (20) no encontraron eviden - cias de que las gonadotrofinas coriónicas humanas y su subuni - dad beta sean comunmente producidas por el cáncer de mama, por - lo que se refiere que no se debe de tomar como un parámetro -- para el cáncer de mama (35).

FORMAS CLINICAS.-

Es importante conocer los diferentes tipos histológicos - de cáncer mamario por ser unos mas frecuentes que otros, ademas de que su conducta clínica varía de acuerdo al mismo.

Como datos dignos de mencionar se encuentran que: el carcinoma es más frecuente en la mama izquierda que en la derecha - en proporción de 110:100. Los canceres son bilaterales o sucesivos en la misma mama en el 4% o más de los casos; pueden ser infiltrantes o no infiltrantes y tener abundante estroma fibroso o muy poco. Algunas de estas neoplasias secretan mucina, y otras a veces se extienden hasta la piel y producen enfermedades de Pagét. Más del 90% de los cánceres mamaros nacen en el epitelio de los conductos. Los lobulillos mamaros son sitios poco frecuentes de su origen. Entre los carcinomas mamaros lo suficientemente pequeños para poder identificar las áreas generales de origen, aproximadamente el 50% nacen en el cuadrante superoexterno, el 10% en cada uno de los demas cuadrantes, y aproximadamente el 20% en la región central o subareolar (63).

Debemos mencionar que es importante considerar las diversas alteraciones benignas de la mama con el propósito de poder identificarlas adecuadamente y diferenciarlas del cáncer mamario. Ademas de identificar esas lesiones mamaras benignas es necesario conocer las posibilidades existentes de que sean precursoras de una neoplasia mamaria maligna. Asi tenemos que la hiperplasia de los conductos o lobulillos y papilomas intraductales son consideradas como lesiones presursoras de cáncer mamario (71).

A continuación se enuncian las diferentes clasificaciones histológicas de los tumores mamaros, asi como una de acuerdo al grado de malignidad.

Tumores de la mama (69).-

CARCINOMAS DE LOS CONDUCTOS GALACTÓFOROS.

- I.- Tumores no infiltrantes de los conductos galactóforos.
 - 1.- Carcinomas papilares no infiltrantes (carcinomas cribiformes, intracanaliculares cribiformes).
 - 2.- Carcinomas solidos no infiltrantes (comedocarcinomas).
 - 3.- Carcinomas intraquistico.

- II.- Tumores infiltrantes de los conductos galactóforos.
 - 1.- Carcinomas papilares infiltrantes.
 - 2.- Carcinomas de los conductos galactóforos infiltrantes - (fibrocarcinoma, carcinoma escirro, carcinoma ascirroso, carcinomas esclerosantes, carcinoma sólido simple).
 - 3.- Comedocarcinomas infiltrante.
 - 4.- Carcinomas gelatinosos (carcinomas mucoides, carcinomas de celulas en anillo de sello, carcinomas productores - de mucina).
 - 5.- Carcinomas medulares.
 - 6.- Carcinomas de los conductos galactóforos (medulares) in filtrantes con estroma linfoide.

CARCINOMAS LOBULARES.

- I.- Carcinomas lobulares preinvasores (carcinomas lobulares no-infiltrantes)
- II.-Carcinomas lobulares infiltrantes.

CARCINOMAS RAROS (carcinomas con diferenciacion poco frecuente)

- 1.- Carcinomas de glandulas sudoríparas (carcinomas apócrinos,- carcinomas de glandulas sudoríparas).
- 2.- Carcinomas tubulares.
- 3.- Carcinomas adenoquisticos (carcinomas cilindromatosos).
- 4.- Tumores metaplásicos,, carcinomas de celulas fusiformes -- (carcinosarcoma), carcinomas de epitalio plano.

- 5.- Carcinomas inflamatorios (carcinomas con inflamación paraneoplásica).

SARCOMAS

- 1.- Cistosarcoma filoides.
- 2.- Estrosarcoma (sarcoma de células redondas).
- 3.- Liposarcoma (mixoliposarcoma).
- 4.- Angiosarcoma (sarcomas angioplásticos, angiosarcomas papilares, hemangioendoteliomas, hemangiopericitomas).
- 5.- Linfosarcomas.

ALTERACIONES PROLIFERATIVAS BENIGNAS

- 1.- Adenosis esclerosante (proliferación de células en cesta).
- 2.- Papilomatosis subareolar (adenomas de la mama, papilomatosis de los conductos mamilares).
- 3.- Hipertrofia juvenil.
- 4.- Fibroadenomas (fibroadenomas pericanaliculares e intracanaliculares, cistadenofibromas, mixofibroadenomas).

Clasificación histológica del cáncer de mama (70).

I.- Tumores epiteliales malignos.

1.- De los conductos: 90%

a. In situ: papilar, comedo.

b. Infiltrante: escirro (70%), medular (15%), papilar, - coloide, comedo, enfermedad de Paget, formas raras -- (inflamatorio, adenoide, quístico, metaplásico, granular, sudorífero).

2.- Lobulillar: 10%

a. In situ.

b. Infiltrante.

II.- Formas raras de neoplasias mamarias malignas.

- 1.- Sarcomas.
 - a. Estromal.
 - b. Hemangiosarcoma.
 - c. Liposarcoma.
- 2.- Cistosarcoma foloides con degeneración maligna.
- 3.- Linfomas.
 - a. Linfosarcoma.
 - b. Sarcoma histiocitico (reticulosarcoma).

Los tumores mamarios malignos también pueden ser clasificados de acuerdo a su grado de malignidad. Tomando en cuenta -- los siguientes criterios: (69)

- 1.- Grado de desviación celular (diferenciación nuclear y citoplasmática).
- 2.- Fuerza proliferativa del tumor (porcentaje de mitosis porcentaje de la integración de la 3H-timidina).
- 3.- Uniones intercelulares (coherencia) del epitelio atípico.
- 4.- Extensión de las úlceras atípicas (potencia invasora).
- 5.- Reacción defensiva local (celular y fibrosa).

CLASIFICACION SEGUN EL GRADO DE MALIGNIDAD

Tipo I: Carcinomas preinvasores:

1. Carcinomas intracanaliculares (comedocarcinoma).
2. Carcinomas lobulares.
3. Carcinomas papilares no invasores.

Tipo II: Carcinomas invasores, rara vez metastizantes:

1. Carcinomas gelatinosos.
2. Carcinomas medulares con infiltración linfocitaria.
3. Adenocarcinomas altamente diferenciados (grado I --- segun Hultborn y Tomberg).
4. Carcinomas papilares invasores.

Tipo III: Adenocarcinomas (grado II segun Hultborn y Tornberg).
Todos los carcinomas no incluidos en los tipos I, II,
y IV.

Tipo IV: Carcinomas indiferenciados (grado III segun Hultborn-
y Tornberg).

D I A G N O S T I C O . -

Para el diagnóstico del carcinoma de mama, la historia -- clínica y el examen físico continúan siendo los métodos fundamentales. Los estudios paraclínicos como la mastografía y la -- termografía permiten la detección de lesiones no palpables, lamentablemente su uso esta limitado a un grupo pequeño de la población. El autoexamen de las enfermas y un álto grado de sospecha del clínico general permiten descubrir casos en sus etapas tempranas. (58)

Existe un retraso cuantitativo respecto al diagnóstico -- del cáncer de mama durante el embarazo. En algunas series la -- duración de la sintomatología antes de instituirse un tratamiento alcanza un promedio de 11 a 15 meses, que resulta seis o siete meses superior al intervalo habitual encontrado en los casos de pacientes no embarazadas: Byrd atribuyó el 75% de este prolongado retraso a una postergación por parte del médico (5, 12, - 77).

Los factores que intervienen en el retraso del diagnóstico y por ende el tratamiento son: a) falta de exploración de las glándulas mamarias en el control prenatal, b) desdeñar signos y síntomas de patología mamaria y no profundizar en su estudio, c) considerar que los hallazgos exploratorios corresponden a -- una alteración fisiológica de la gestación, cuando en realidad se trata de un tumor, d) postergar el tratamiento de un tumor mamario hasta el final del embarazo por temor a la suerte del producto, e) contraindicar sin bases métodos terapéuticos de -- conocido valor por la presencia del embarazo, y f) negligencia de las pacientes (70).

La difusión masiva de los métodos de autoexamen mamario, -- la aparición de centros dedicados al diagnóstico oportuno de neoplasias malignas, así como la información de esta patología a -- los centros hospitalarios obstétricos, han propiciado la exploración rutinaria de las mamas de la mujer embarazada, así como la investigación microscópica mediante punción exploradora con aguja, o la escisión mediante anestesia local,

o general, permitiendo establecer diagnósticos y tratamientos tempranos (70).

En las mujeres gestantes, al igual que en las no embarazadas, las masas y la secreción espontánea por el pezón constituyen los signos más frecuentes de las neoplasias mamarias. La salida de algún líquido con características algunas veces hemorrágicas, a través de los múltiples conductos de ambos pezones, puede constituir un acompañante fisiológico del embarazo tardío, pero la presencia de masas, la secreción persistente por un solo conducto, u otros cambios sospechosos ameritan un rápido diagnóstico definitivo (24).

Los signos físicos del carcinoma mamario pueden dividirse en dos grupos: los del carcinoma mamario temprano y los que corresponden a un carcinoma mamario avanzado. En el carcinoma mamario temprano a la inspección puede observarse deformidad de la masa por la tumuración, desviación del tumor hacia el sitio de la neoplasia, hundimiento y fijación de la piel con relación a la zona tumoral por retracción de los ligamentos de Cooper, secreción hemática por el pezón, y por último erosión del pezón (enfermedad de Paget). A la palpación se encontrará una lesión dura y leñosa localizada en cualquier cuadrante de la mama, fija al tejido mamario, de forma y bordes irregulares, con límites poco claros. Es muy raro que la palpación de la neoplasia maligna llegue a producir dolor (61).

En el carcinoma mamario avanzado además de los signos clínicos que se encuentran en el estadio temprano, se pueden observar en la inspección de la piel cambios de coloración, edema o "piel de naranja", enrojecimiento y ulceración, gánglios axilares o supraclaviculares aumentados de tamaño. A esos signos más tarde se agregan los que guardan relación con el cáncer diseminado y que dependerán del área afectada por el tumor (61)

De acuerdo con la clasificación clínica de la Union Internacional de Lucha contra el Cáncer (UICC) se reconocen cuatro etapas clínicas en el cáncer mamario, determinadas por la valoración basada en el sistema TNM, donde:

- T - Tamaño y características del tumor primario.
- N - Ganglios linfáticos afectados y sus características.
- M - Existencia o ausencia de metástasis.

- T0 - Lesión primaria no evidente.
- T1 - Lesión primaria de 2 cm. o menos en su diametro mayor, Piel, pectoral mayor y pared torácica libres.
- T2 - Tumor con diametro mayor entre 2 y 5 cm. Fijación incompleta a piel o con retracción del pezón, enfermedad de Pagét-extendida mas allá del pezón. Pectoral mayor y pared torácica libres.
- T3 - Tumor con diametro mayor entre 5 y 10 cm. o con fijación completa a piel manifestada por infiltración o ulceración- o edema en una area no mayor que la del tumor, fijación incompleta o completa al pectoral mayor, pared torácica libre.
- T4 - Tumor de 10 cm. o más de diametro mayor, o invasión a la piel en cascara de naranja en extensión mayor que la del tumor pero sin pasar la region mamaria, o fijación a la pared torácica (costillas, serratos, intercostales).
- N0 - Ganglios homolaterales no palpables.
- N1 - Ganglios homolaterales palpables y móviles.
- N2 - Ganglios axilares homolaterales fijos a planos superficiales o profundos, o agrupados en bloque.
- N3 - Ganglios infra y supraclaviculares móviles o fijos, o edema del brazo.
- M0 - Metástasis no evidentes.
- M1 - Metástasis a distancia o invasión cutanea fuera de la mama, o invasión a ganglios linfáticos o a la mama del lado opuesto, o evidencia clínica o de gabinete de existir metástasis óseas o viscerales.

ETAPAS CLINICAS

- Etapa I : T1 N0 M0
T2 N0 M0
- Etapa II : T1 N1 M0
T2 N1 M0
- Etapa III : T1 N2 o N3 M0
T2 N2 o N3 M0
T3 N1, N2 o N3 M0
T4 N0, N1 N2 o N3 M0
- Etapa IV : Cualquier combinación de T y N pero que al mismo tiempo tenga M1.

El Colombia Presbyterian Médical Center clasifica el cáncer de mama en Estadios:

- Estadio A : Ausencia de edema de piel, de ulceración o fijeza a la pared torácica, ganglios axiales no palpables.
- Estadio B : Además de las características del estadio A; ganglios axilares metastásicos de no más de 2.5 cm. en su diámetro mayor y que no estén fijos a la piel ni a las estructuras profundas.
- Estadio C : Presencia de alguno de los siguientes signos:
1. Edema de la piel en menos de un tercio de la superficie de la mama.
 2. Ulceración.
 3. Fijeza a la pared torácica.
 4. Ganglios axilares mayores de 2.5 cm. en su diámetro mayor.
 5. Fijeza de los ganglios axilares a la piel o a los planos profundos.

Estadio D : Incluye todos los demás casos de carcinoma avanzado:

1. Cualquier combinación de 2 o más signos en el Estadio C.
2. Edema extenso de la piel, de más de una tercera parte de la superficie de la mama.
3. Nódulos satélites.
4. Carcinoma inflamatorio.
5. Ganglios supraclaviculares metastásicos.
6. Tumor paraesternal.
7. Edema del brazo.
8. Metástasis a distancia.

La mastografía raras veces resulta útil durante la gestación debido a la gran densidad radiográfica que adquiere la mama en la mujer embarazada (24). En pacientes no gestantes, este estudio cuando se agrega a la clínica alcanza una certeza diagnóstica superior al 85 a 90% (61)

En los tumores malignos la elevación térmica local, consecuencia de un metabolismo celular exagerado, puede registrarse en un termograma y así indicar la posibilidad de presencia de una neoplasia maligna. Por ese motivo, la termografía constituye un método auxiliar en el diagnóstico de este padecimiento, aunque su aplicación durante el embarazo es poco útil, pues también se encuentra aumentada la temperatura local por los cambios propios de este estado funcional (61).

El diagnóstico definitivo se establece con la citología de la secreción por el pezón, la biopsia que puede ser por punción, escisión o incisión. (24, 37).

La telorrea en el cáncer de mama puede ser acuosa como lo reporta Lewison y Chambers (42, 52) que de 114 pacientes con telorrea, ocho fueron acuosas, de las cuales cinco correspondieron a enfermedades malignas. Funderburk y Syphax (27) encontra-

ron secreción acuosa en dos pacientes con cáncer de mama. Patrick y Pilnick (42) también encontraron telorrea acuosa en dos pacientes con enfermedad maligna. La secreción por el pezón en la enfermedad maligna además de acuosa puede ser serosa, serosa guinolenta y hemorrágica, como lo muestran los siguientes cuadros: (42)

SECRECION POR EL PEZON RELACIONADA CON EL CANCER MAMARIO.

ENTIDAD	NUMERO	PORCENTAJE
Operaciones	1,868	-----
Lesiones benignas	1,364	73.0
Lesiones malignas	504	27.0
499 en mujeres		
5 en hombres		
Secreción por el pezón	152	8.1
Debida a lesiones benignas	133	87.5
Debida a lesiones malignas	19	12.5
En 1,364 lesiones benignas (133)	--	9.7
En 504 lesiones malignas	--	3.7
499 en Mujeres (18)	--	3.6
5 en Hombres (1)	--	20.0

TIPOS Y CAUSAS DE SECRECION POR EL PEZON EN 1,868 OPERACIONES - MAMARIAS.

Tipos	Número	Galactorrea	Dilatación	Infección	Papilo ma In- tra-duc- tal.
Lechosa	2	2	-	-	-
Grumosa	21	-	21	-	-
Purulenta	5	-	-	5	-
Acuosa	3	-	-	-	1

Serosa	42	-	1	-	19
Serosanguinolenta	39	-	2	-	21
Hemorrágica	40	-	2	-	22
	<hr/>				
Total	152	2	26	5	63

Enf.	Cáncer
Fibro	
quistica	
-	-
-	-
-	-
-	2
18	4
9	7
10	6
<hr/>	<hr/>
37	19

La punción de la glandula mamaria es uno de los mas útiles en el diagnóstico diferencial de los procesos tumorales de esta glandula. Al hablar de las punciones de la glandula mamaria tenemos que distinguir dos tipos: la punción simple y la punción biopsia. Los usos principales de la punción simple son: 1) Para hacer el diagnóstico diferencial entre un quiste y un tumor sólido, y 2) Como método terapeutico de los quistes de la glandula. La utilidad principal de la punción biopsia es obviamente para la obtención de tejido de una tumoración con objeto de hacer un diagnóstico histopatológico (22).

El uso de la punción biopsia se considerará en las enfermas con tumores de la glandula mamaria en las que por la edad se puede sospechar la presencia de un tumor maligno, y despues de que la punción simple nos ha indicado la presencia de un tumor sólido. Una biopsia negativa no indica necesariamente la ausencia de carcinoma y, repetimos que, probada la existencia de un tumor sólido el siguiente paso en su extirpación (22).

Las ventajas que pueden atribuirse a una punción biopsia por aguja son: 1) Su simpleza que permite utilizarla en el consultorio bajo anestesia local, 2) Se evita el traumatismo de una biopsia a cielo abierto, y 3) Se reduce el tiempo operatorio (22).

En una serie estudiada por Byrd en Vanderbilt entre 1925 y 1960, un total de 124 biopsias de mama practicadas bajo anestesia general durante la epoca de embarazo o lactación, pusieron de manifiesto 24 casos de cáncer, o sea, un caso por cada 4.6 biopsias, es decir, un hallazgo muy cercano al 1: 5.4 de las biopsias realizadas en la población no embarazada. En la serie de Vanderbilt ocurrió un solo aborto espontaneo entre 86 mujeres embarazadas que habian sido sometidas a una biopsia de mama con o sin mastectomía, esto es, 1.2%, sucediente este tres semanas después de la extirpación de un quiste benigno. La biopsia llevada a cabo en la mujer embarazada bajo anestesia local en vez de general, proporciona un factor adicional de seguridad, por lo que debe preferirse siempre que sea posible (24).

CRITERIOS OSTETRICOS DE TRATAMIENTO.-

Quando el cáncer mamario se ve complicado con la existencia de un embarazo la decisión terapeutica es la más de las veces facil de determinar; en principio los casos deben ser tratados de manera identica que aquellos en los que el embarazo no esta presente, sin embargo es posible observar en la práctica que algunos casos reúnen peculiaridades que obligan a individualizarlos, particularmente en lo que se refiere a la indicación de la interrupción del embarazo, la castración profiláctica y la posibilidad de futuros embarazos en el curso de un cáncer mamario encontrado (16,24,53,59,72).

La impresión de que el embarazo ejerciera un efecto desfavorable sobre el cáncer de mama, indujo a las autoridades médicas antes del año de 1953 a aconsejar la interrupción de la gestación; pero no todos los investigadores que la recomendaban -- estaban convencidos de que el índice de curación aumentaría -- gracias a este tipo de manejo (14). En la actualidad se niega -- el valor del aborto terapeutico, y los datos acumulados sirven para apoyar esta observación (12,25,29,55).

Adair (1), obtuvo en la serie publicada en 1953 una cifra alta de sobrevida, cuando la terminación del embarazo fue incluida como parte del tratamiento. Una indicación similar fue sugerida por Montgomery y cols. (46) en los casos tempranos que cursan el primer trimestre del embarazo. Otros autores como White (76) niegan el efecto que pueda tener la interrupción del embarazo sobre la evolución y pronóstico del cancer mamario -- (70). La mayoría de autores estan de acuerdo en que el embarazo por sí mismo ejerce un efecto mínimo sobre el pronóstico del -- cáncer mamario, y que debiera dejarse intacto. Sin embargo, en los casos avanzados, el aborto terapeutico resulta necesario para que sea posible lograr una paleación efectiva. Por lo general se reconoce a la castración quirúrgica como el primer paso -- más apropiado para el manejo de la mujer premenopausica con cáncer mamario diseminado y lo mas probable es que dicha castra--

ción resultara inútil a menos que se acompañara de un aborto terapéutico con el fin de eliminar la fuente hormonal placentaria (24).

Cuando el embarazo se halla cerca del término, la decisión para inducir un parto pretérmino depende en grado importante de los deseos y urgencias que tenga la paciente para someterse a un tratamiento paliativo. Una breve espera hasta alcanzar el término del embarazo, o mientras pueda alcanzarse un feto viable, posiblemente no se acompañe de una progresión de la neoplasia. La continuación del embarazo no representa ninguna amenaza al feto, ya que el riesgo de que el cáncer atraviese la placenta y lance metástasis al producto es insignificante (24).

La quimioterapia con agentes citotóxicos representa un peligro para el desarrollo normal del feto, en especial durante el primer trimestre del embarazo (24).

El riesgo de que ocurran anomalías se asocia tanto con los agentes antimetabólicos como con los alquilantes. La Aminopterina resulta particularmente peligrosa en este respecto, pero también se ha acompañado de anomalías el empleo de Mercaptopurina, Clorambucil, Ciclofosfamida y Busulfan (24). Existen posibilidades de un desarrollo fetal normal si el producto se halla expuesto durante el segundo o tercer trimestres, pero aún son inciertos los efectos carcinogénicos a largo plazo, así como sobre la fertilidad futura del infante.

La castración profiláctica al igual que el aborto terapéutico no mejoran las probabilidades de curación, aunque se mencionó anteriormente, para los cánceres inoperables o diseminados, la ablación endocrinológica quirúrgica o radiológicas efectivas requieren de la interrupción del embarazo (24).

En las pacientes perimenopausicas el análisis del tejido-

tumoral accesible, buscando al receptor de estrógenos (estrofilina), que se encuentra unicamente en los tejidos astrógeno-dependientes, significa una probabilidad del 65% de que la castración reporte algun beneficio, mientras que en su ausencia el éxito es poco probable, esto es, inferior al 3% (8). La frecuencia del cáncer mamario hormonodependiente es del 50% (44), pero aproximadamente el 40% de los tumores que contienen receptores-estrogénicos son resistentes a la terapia hormonal (33), misma que puede ser de dos tipos: Terapia hormonal supresiva como la mencionada anteriormente (ooforectomía bilateral, suprarrenallectomía bilateral o hipofisectomía); y Terapia hormonal aditiva que se basa en la administración de hormonales diversos para cambiar el medio hormonal existente, como lo son: Andrógenos, estrógenos, progestágenos, corticoides y actualmente antiestrógenos como el Tamoxifen y ciclofenil. (71). Los resultados a 10 años de un ensayo temprano de castración por radioterapia llevado a cabo en Inglaterra y puesto al día por Cole, también sugirieron una tendencia a favor de una reducción en las recurrencias, pero la sobrevida de las pacientes no se vio alterada de una manera significativa (24).

En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional -- del Instituto Mexicano del Seguro Social han observado que: cuando el tumor mamario maligno se ha establecido y desarrollado durante el embarazo, y ha sido capaz biologicamente de manifestarse como metástasis ganglionares en las piezas operatorias, como ocurre en el estadio clínico I, los estudios comparativos de sobrevida con pacientes de la misma edad, muestran que la interrupción del embarazo no modifica las cifras de sobrevida, por tal motivo en estos casos el embarazo debe permanecer intacto (70)

En los estadios avanzados (III y IV) y en los intermedios (II), en los que la pieza operatoria muestra ganglios metastásicos, las estadísticas reportan el fracaso de los tratamientos locoregionales. En estos casos deben adicionarse tratamien-

sistémicos adyuvantes (68) que el embarazo impide llevar a cabo. Tal es el caso de la ooforectomía bilateral, la que resulta -- inútil al no eliminar las hormonas placentarias (como se mencio na anteriormente), o como cuando se requiere el concurso de la quimioterapia que originaria malformaciones al producto. En - casos individuales puede surgir la necesidad de interrumpir la - gestación para dar paso a alguna medida terapéutica que even - tualmente mejore el pronóstico de la madre (24, 70).

Cuando la interrupción del embarazo es recomendada puede - llevarse a cabo mediante legrado uterino, inducto - conducción, histerotomía o histerectomía según el caso.

Como se ha referido, el tratamiento del cáncer mamario - asociado a embarazo debe individualizarse, pero una guía gene - ral de tratamiento se esquematiza a continuación:

CONDUCTAS DE TRATAMIENTO

Estadio Clínico	TRIMESTRE DEL EMBARAZO		
	1o.	2o.	3o.
I	Mastectomía radical	Mastectomía radical	Mastectomía radi - cal.
II	MASTECTOMIA RADICAL Interrupción del embarazo cuando existan factores de riesgo.¹		Esperar viabili - dad del producto.²
III	Interrupción del embarazo y trata - miento sistémico.		Esperar viabili - dad del producto.²
IV			

Tomando del reporte del Dr. Ramón Torres T. (70); del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional del I.M.S.S.

¹ Factores de riesgo: Más de 4 ganglios positivos en la pieza - , operatoria y permeación linfática o sangui - nea en la misma.

² Solo para administrar tratamiento sistémico.

PRONOSTICO.-

En la actualidad se considera que la influencia del embarazo en el pronóstico del cáncer de mama es menos desfavorable que en los últimos 40 años. Aunque existen pocas dudas de que el embarazo no signifique una complicación trascendente cuando coincide con un cáncer de mama. Como ya se mencionó anteriormente, existe dificultad en el diagnóstico oportuno de la tumoración, son más frecuentes los cánceres avanzados, y en algunos casos el producto impide administrar tratamientos sistémicos a la paciente (37,70).

Los parámetros que intervienen en el pronóstico de la paciente son:

- 1.- Grado de diseminación del tumor.
- 2.- Edad de la paciente.
- 3.- Edad del embarazo al momento del diagnóstico.
- 4.- Aumento de la vascularidad de la mama durante el embarazo.
- 5.- Estimulación hormonal de la mama durante el embarazo.

Haagensen y Stout reportaron en 1943 que de 20 pacientes, 19 presentaron metástasis axilares y ninguna curó, de donde se pensó que las pacientes con cancer mamario y embarazo no sean curables (24,29,37).

Harrington reportó en 1933 que las pacientes sin metástasis ganglionares tienen mejor pronóstico: 66,5% presentaron una sobrevida de 5 años o mas (24).

Todos los autores mencionan un mejor pronóstico cuando no existe participación ganglionar. Así tenemos que de 20 mujeres tratadas durante el embarazo o lactancia, se obtuvo una sobrevida del 52% a los 5 años, y de 39% a los 10 años, y estos resultados no son menores si se comparan con el 54% y 40% res-

pectivamente correspondientes a pacientes postmenopausicas no embarazadas tratadas con mastectomía radical entre 1940 y 1965- (24). Rissanen en 1969 observó que los cánceres diagnosticados en etapa temprana, no fueron apreciablemente menos curables en pacientes embarazadas que en no embarazadas (24,30,37,51,54).

Un hecho probado, es que el cáncer mamario evoluciona con mayor gravedad en los grupos de pacientes jóvenes (23,66,70), -- cuando se comparan los resultados del tratamiento en grupos de la misma edad, sin embargo, se observan sobrevidas a 5 años -- en menos del 10% del primer grupo, mientras que la comparación de grupos idénticos entre los 36 y 40 años, la sobrevida actuarial no muestra diferencia apreciable (70).

Noyes reporta una sobrevida a los 5 años del 43% en pacientes menores de 30 años, y del 59% en pacientes mayores de dicha edad; ambos grupos embarazadas. Cuando analizó el tamaño de la lesión, las pacientes con tumor de 5 cm. o más, presentaron una menor sobrevida en ambos grupos, pero las pacientes jóvenes tuvieron un pronostico mas desfavorable (26% de sobrevida a 5 años, contra 42% de las pacientes mayores de 30 años) (51).

Ribeiro reportó una sobrevida en pacientes menores de -- 40 años con cáncer mamario y embarazo de 52% a 5 años, de 40% a 10 años, y de 33% a 15 años. Cuando hubo participación ganglionar axilar, la sobrevida a 5 años en pacientes menores de 30 años fue del 34%; de 51% en pacientes entre los 31 a 35 años, -- y de 57% en pacientes con 36 a 39 años de edad (30,54).

La edad del embarazo al hacerse el diagnóstico de cáncer mamario también tiene valor pronóstico. Se ha observado que las pacientes tratadas en el tercer trimestre tienen una menor sobrevida, que aquellas tratadas durante los dos primeros trimestres o el puerperio (24,70).

White encontró que la sobrevida a 5 años después del tratamiento en el segundo y tercer trimestres, era de 8 y 10% respectivamente, siendo solo la mitad de la sobrevida obtenida en pacientes tratadas durante el primer trimestre o la lactancia, que era del 16%. Atribuyó los efectos adversos a la tendencia a tratar el cáncer menos oportunamente y en forma adecuada durante el embarazo avanzado. Sin considerarse al tiempo en que se hizo el diagnóstico, la sobrevida mas alta a 5 años en la serie de Peters, fue asociada con el tratamiento en el postparto, siendo de 77% contra 57% y 14% para la primera y segunda mitad del embarazo respectivamente. Parece que el mejor pronóstico obtenido en las pacientes tratadas en el puerperio, fue debido a que se pospuso el tratamiento de tumores de crecimiento lento, mientras que los tumores de crecimiento rápido requirieron la intervención en la segunda mitad del embarazo, y probablemente a esto se debe el mal pronóstico (24).

FUTUROS EMBARAZOS.-

Otro aspecto importante es el embarazo posterior a la mastectomía. Las recurrencias del cáncer de mama, se observa con mayor frecuencia en los casos de metástasis ganglionares en las piezas quirúrgicas y durante los dos primeros años de control; por tal motivo es recomendable posponer el embarazo hasta que haya transcurrido el periodo de mayor riesgo de recurrencia. En aquellas pacientes en las que las piezas quirúrgicas no mostraron ganglios comprometidos, la sobrevida no parece alterarse con la presencia de embarazo posterior a la mastectomía (31,52, 70).

Cooper reporta que el pronóstico es bueno en las pacientes que se embarazan después de la mastectomía, mucho mejor que en pacientes en las que el embarazo coexiste con el tumor primario, y muchas veces mejor que en pacientes mastectomizadas en general (19). White reportó que el 67% de sus pacientes sobrevivieron a 5 años, y el 58% a 10 años (19,76); Rissanen refiere un 77.4% y 69.5% de sobrevida a 5 y 10 años respectivamente; Chick menciona 40% y Applewhite el 29% de sobrevida a 5 años (4,13). Para explicar tan buenos resultados, Cooper y Butler examinaron 40 casos con dos controles seleccionados según la etapa clínica, la edad, el grado de compromiso ganglionar y la sobrevida al tiempo del embarazo, y encontraron que la sobrevida de las pacientes que se embarazaron fue todavía mejor que la de los controles. Por lo anterior, parece razonable mencionar que el embarazo subsecuente no es perjudicial, y no esta justificada la interrupción del mismo en pacientes aparentemente curadas por mastectomía. Pero es importante señalar que el embarazo no confiere protección contra las recurrencias, mismas que se observan mas frecuentemente en las pacientes con participación ganglionar axilar (24,70).

CONCLUSIONES.-

- 1.- El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia de neoplasias malignas en la población femenina mexicana.
- 2.- Solo el 27% de las neoplasias malignas de mama se presentan en la edad fértil.
- 3.- De las pacientes en edad fértil solo un 2 a 4 por 100 coinciden con embarazo.
- 4.- El cáncer de mama es mas frecuente del lado izquierdo que el derecho en una relación de 110:100.
- 5.- El embarazo no se relaciona con ninguna estirpe histopatológica del tumor en especial.
- 6.- La mayor parte de los autores coincide en que el embarazo no modifica en forma significativa el pronostico del cáncer de mama.
- 7.- Como en todas las neoplasias malignas la detección temprana esta en relación directa con el pronóstico de sobrevida.
- 8.- La interrupción del embarazo esta condicionada al trimestre de la gestación, al grado de evolución de la neoplasia, a sus factores de riesgo, al criterio de operabilidad y al tratamiento paliativo a instalar.
- 9.- La tasa de sobrevida a 5 años posterior al cáncer de mama y embarazo es al rededor del 50 al 70 por 100 de acuerdo a la literatura mundial.
- 10.- En relación a embarazos posteriores a la mastectomía no existe contraindicación, ya que no modifica el pronóstico de sobrevida.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Adair, F.: Cancer of the breast. *Sug.Clin.S.N.Am.* 33: 313, 1953.
- 2.- Adami, H.O., Hansen, B.:Bilateral carcinoma of the breast. *Acta Radiologica* 20: 305, 1981.
- 3.- Alderson, M. Parity and breast cancer. *British medical Journal* 283 (4) 1981; 9-10.
- 4.- Applewhite, R.R. Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation. *Am. Sug.* 39:101,1973.
- 5.- Arklie, J.; J. Taylor-Papadimitrion, W. Bodmer, M. Egan, R. Millis.: Diferentiation antigens expressed by epithelial cells in the lactating breast are also detectable in breast cancers. *Int. J. Cancer.* 28, 1981, 23-29.
- 6.- Benson, R.: Current Obstetrics and Gynecologic diagnosis and treatmen. Ed. Lange Medical Publications. 3er. Ed., pag: 347. 1980.
- 7.- Block G.E.; Jensen, E.V.; Polley, T.Z.: The prediction of hormonal dependency of mamary cancer. *Ann. Surg.* 182:342, 1975.
- 8.- Bulbrook, R.D.; Moore, J.W.; Clark G.M.G.: Plasma oestradiol and progesterone levels in women with varying degrees of risk of breast cancer. *Eur. J. Cancer* 14:1369,1978.
- 9.- Burns, P.E.; Kredentser, J.: Grace, M.; Hanson, J.: Breast cancer in norther Alberta: pilot study in computerized registration. *Can.Med. Assoc. J.* 116:1131, 1977.

- 10.- Burns, P.; Less, A.; Hurlburt, M.; May, C.: Reproductive - events and family history as risk factors for breast cancer in northern Alberta. CMA Journal June 1:124, 1981.
- 11.- Byrd, B.F.Jr.; Bayer, D.S.; Robertson, J.C.: Treatment of - breast tumors associated with pregnancy and lactation. Ann Surg. 155:940, 1962.
- 12.- Cheek, J.H.: Cancer of the breast in pregnancy and lacta - tion. AmJ.of Surg 126:729, 1973.
- 13.- Cheek, J.H.: Survey of current opinions concerning carci - noma of the breast occurring during pregnancy Arch. Surg. - 66:664, 1953.
- 14.- Choi, N.W.; Howe, G.R.; Miller, A.B.; Matthews, V.; Morgan, R.W.; Munan, L.; Burch, J.D.; Feather, J.; Jain, M.; Kelly, A.: An epidemiologic study of breast cancer Am. J. Epidemiol. 107:510, 1978.
- 15.- Clark, R.M.; Reid, J.: Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. Int. J. Radiother. Oncol. Biol. Phys. 4:693, 1972.
- 16.- Cole, P.; Brown, J.D.; MacMahon, B.: Oestrogen profiles - of parous and nulliparous women. Lancet, 1:596, 1976.
- 17.- Coombes, R.C.; Powles, T.J.; Gazet, J.C.: A biochemical - approach to the sataging of human breast cancer. Cancer -- 40:937, 1977.
- 18.- Cooper, D.R.; Butterfield, J.: Pregnancy subsequent to mas - tectomy for cancer of the breast. Ann. Surg. 171:429, 1970.
- 19.- Cove, D.H.; Woods, K.I.; Smith, S.C.: Tumor markers in -- breast cancer. Br.J. Cancer. 40:710, 1979.

- 20.- Cowan, L.; Gordis, I.; Tonascia, J.; Seegar Jones, G.; Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. *AmJ.of Epidemiology* 114 (2): 209, 1981.
- 21.- Diaz de León, A.: Punción de la glandula mamaria. *Semana Médica de México* 4:105, 1973.
- 22.- Diekamp, U.; Bitrn, J.; Ferguson, D.J.; Breast cancer in young women. *J. Reprod. Med.* 17:255,1976.
- 23.- Donegan, W.I.: Breast cancer and pregnancy. *Obstet and Gynecol* 50:244, 1977.
- 24.- Erwald, R.: Mammary carcinoma and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol. Scand.* 46:316, 1967.
- 25.- Fisher, E.R.; Gregorio, R.M.; Fisher, B.: The pathology of invasive breast cancer. *Cancer* 36:1, 1975.
- 26.- Funderburk, W.W.; Spshax, B.: Evaluation of nipple discharge from bening and malignant diseases. *Cancer* 24:1290, 1969.
- 27.- Gucalp, R.; Firat, D.: Human Chorionic gonadotropin as a biological marker in breast carcinoma. *Cancer*, 10:23, 1980.
- 28.- Haagensen, C.D.: Cancer of the breast in pregnancy and during lactation. *Am. J. Obstet Gynecol.* 90:141, 1967.
- 29.- Harvey, J.; Rosen, P.; Ashikari, R.; Robins, B.; Kinne, D.: The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surgery Gynecol. Obstet.* 153:723, 1981.

- 30.- Helman, P.; Bennet, M.B.: Breast cancer and pregnancy. S. Afr. Med. J. 37: 1236 1963.
- 31.- Holleb, A.L.: Breast cancer and pregnancy. CA 15:182, 1965.
- 32.- Horwitz, K.B.; Mc Guire, W.L.; Pearson, O.H.; Segaloff, A.: Predictin response to endocrine therapy in human breast - cancer: A Hypothesis. Science 189:726, 1975.
- 33.- Horwitz, R.I.; Feinstein, A.R.: Methodologyc standars and contradictory results in case-control reseach. Am. J. Med. 66: 556, 1979.
- 34.- Husa, R.: Clinical utility of Human chorionic gonadotropin and alfa-subunit measurements. Obstet. and Gynecol. 60(1):1, 1982.
- 35.- Hytten, F.E.; Leith, L.: The physiology of human preg --- nancy. Blackwall Scientific Publications. 2o. Oxfon, london and Edim. 1971.
- 36.- Jaimes, C.R.: Cancer de mama y embarazo. Tesis para obte-- ner el titulo de especialista en GO, 1978.
- 37.- Käser, O.: Ginecologia y Obstetricia. Salvat Editores. 1a. ed. Tomo III: 621, México, 1974.
- 38.- Kodama, M.; Kodama, T.; Miura, S.: Nature of ovarian adrenal dysfunction in breast cancer patients. J. N. C. I. 63:599, 1979.
- 39.- Kwa, H.; Cleton, F.; B ulbrook, R.; Wang, D.; Hayward, J.I.: Plasma prolactin levels and breast cancer: relation a parity, weight and haight, and age at first birth. Int. J. - Cancer, 28:31, 1981.

- 40.- Lewison, E.F.: Breast cancer and pregnancy or lactation. Surg Gynecol. Obstet. 99:417, 1954.
- 41.- Lewison, E.F.; Chambers, R.D.: Clinical significance of nipple discharge. JAMA 147:295, 1951.
- 42.- Livolsi, A.; Kelsey, J; Fisher, D.; Holford, T.; Moston, E.; Goldenberg, I.: Effect of age at first childbirth on risk of developing specific histologic subtype of breast cancer. Cancer 49 (1): 1937, 1982.
- 43.- Mc. Guire, W.I.; Carbone, P.P.; Sears, M.E.: Estrogen --- receptor in human breast cancer. An overview in estrogen - receptor in human breast cancer. Edited by Mc.Guire, --- Carbone, Vollmer, New York, Raven Press, pg. 5, 1975.
- 44.- Minton, J.P.: Proceedings: The response of breast cancer - patients with bone pain to L-dopa. Cancer, 33:358, 1974.
- 45.- Montgomery, T.L.; Bowers, P.A.; Kittleberger, W.C.: The diagnosis and management of the breast cancer. Obstet. Gynecol. 17:19, 1961.
- 46.- Morgan, R.W.; Vakil, D.V.: Etiology of breast cancer. - Opportunities for prevention. Can. Med. Assoc. J. 111:1105, 1974.
- 47.- Morrison, A.S.: Histologic specificity of the effect of - age at birth of first child on breast cancer risk. Int. J. Cancer 18:723, 1976.
- 48.- Nelson, J.L. Cohn, I.: Epidemiologia y tratamiento del - cancer de mama. Clin Obstet. y Ginecol. Jun. pg: 201, 1975.

- 49.- Nelson, J.H.; Lu, T.; Hall, J.E.: The effect of trofoblast on inmune state of women. *Am.J. Obstet. Gyencol.* 117:689, 1973.
- 50.- Noyes, D.; Spanos, W.; Montagne, E.: Breast cancer en women age 30 and under.- *Cancer* 49(15): 1302, 1982.
- 51.- Patrick, L.; Pilnik, S.: Secresiones por el pezon. *Tribuna medica*, 270 81 1972.
- 52.- Purtilo, D.T.; Hallgren, H.M.; Yunis, E.S.; Depressed maternal lymphocyte response to PHA in human pregnancy. *Lancet*, 1:769, 1972.
- 53.- Ribeiro,G.; Swindell, R.: The prognosis of breast carcinoma in women ageless than 40 years. *Clinical Radiology*, 32: 231, 1981.
- 54.- Rissanen, P.M.: Carcinoma of the breast during pragnancy and lactation. *Br. J. Cancer*, 22:663, 1968.
- 55.- Rissanen, P.M.: Prognancy following treatmen of mamary cancer. *Acta Radiol.* 8:415, 1969.
- 56.- Robbins, S.: Patología estructural y funcional. Ed. Inte - ramericana, 1a. ed. pg: 1218, 1975. México.
- 57.- Rodriguez Cuevas, H.: Cancer mamario. *Tribuna médica*, 308: 5, 1974.
- 58.- Rosemond, G.P.: Management of patients with carcinoma of the breast in pregnancy. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 114:451, 1964.
- 59.- Rosemond, G.P.: Newer concepts in the management of patients with brast cancer. *Cancer* 28:1372, 1971.

- 60.- Sanchez Basurto: Cancer mamario. Rev. Fac. Med. Méx. 20 (6): 28, 1977.
- 61.- Sasaki, G.H.; Leung, B.S.; Fletcher, W.S.: Levo-Dopa test and estrogen receptor assay in prognosticating responses of patients with advanced cancer of the breast to endocrine therapy. Ann Surg. 183:341, 1976.
- 62.- Savlov, E.: Breast cancer. Cancer 63:74, 1981.
- 63.- Sherman, B.; Korenman, S.G.: Inadequate corpus luteum function: a pathophysiological interpretation of human breast cancer. epidemiology. Cancer 33:1306, 1974.
- 64.- Sitruk-Ware, L.R.; Sterkers, N.; Mowslowics, I.: Inadequate corpus luteal function in women with benign breast diseases. J. Clin. Endocrinol. Metab 44:771. 1977.
- 65.- Stone, D.A.: Carcinoma of the breast in woman under 30 and during pregnancy J.A. Osteopath. Assoc. 79:91, 1979.
- 66.- Strax, P.: Evaluation of screening programs of the early diagnosis of breast cancer. Surg. Clin. North Am. 58: 667, 1978.
- 67.- Taylor, S.: Endocrine ablation in disseminated mammary carcinoma. Surg Gynecol. Obstet. 115 :443, 1962.
- 68.- Teramoto, Y.; Miriam, R.; Wunderlich, D.; Schlom, J.: The immunohistochemical reactivity of a human monoclonal antibody with tissue sections of human mammary tumors. Cancer 50:241, 1982.

- 69.- Tormey, D.C.; Waalkes, T.P.; Simun, R.M.: Biological markers in Breast mama II. Clinical correlations with human chorionic gonadotrophin. *Cancer* 39:2391, 1977.
- 70.- Torres, R.; *Cancer mamario y embarazo. Ginecol. y Obstet. de Mex.* 50 (300): 97, 1982.
- 71.- Torres, T.R.; Reyna, R.; Puño, C.; Resultados de la ooforectomía bilateral en el tratamiento del cáncer avanzado de la mama. *Ginec. Obstet. Mex.* 45:401, 1979.
- 72.- Vakil, D.V.; Morgan, R.W.: Etiology of breast cancer. A epidemiologic aspects *Can. Med. Assoc. J.* 109:201, 1973.
- 73.- Vessey, M.; McPherson, K.; Yates, D.; Dow, R.: Oral contraceptive use and abortion before first term pregnancy in relation to breast cancer risk. *British J. Cancer* 45(3): 327, 1982.
- 74.- Vorheer, H.; Messer, R.H.: Breast cancer: potentiall y predisposing and protective factors. Role of pregnancy, lactation and endocrine status. *Am. J. Obstet Gynecol.* 130:335, 1978.
- 75.- White, T.T.: Prognosis for breast cancer for pregnant and nursing women. *Surg. Gyencol and Obstct.* 100: 661, 1955.
- 76.- White, T.T.; White, W.C.: Breast cancer and pregnancy -- report of 49 cases followed five years. *Ann Surg.* 144:384, 1956.
- 77.- Woods, K.L.; Smith, S.R.; Morrison, J.M.: Parity and breast cancer: evidence of a dual effect. *Br. Med. J.* 281: 419, 1 1980.
- 78.- Wynder, E.L.; MacCornack, F.A.; Stellman, S.D.: The epidemio logy of breast cancer in 785 United States Caucasian women. *Cancer* 41: 2341, 1978.