

11217
3
2ej

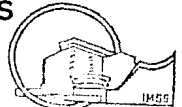


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL " LUIS CASTELAZO AYALA "

FACTORES DE RIESGO DEL CARCINOMA
MAMARIO

ANALISIS DE 300 CASOS



ENSEÑANZA
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"
I.M.S.S.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. LUIS FERNANDO ACOSTA ALFARO

ASESOR DE TESIS: DR. FEDERICO HERNANDEZ ESCORZA

MEXICO D. F.

FEBRERO 1991

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

- I.- INTRODUCCION
- II.- OBJETIVO
- III.- MATERIAL Y METODOS
- IV.- RESULTADOS
- V.- DISCUSION
- VI.- BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El cáncer mamario en los Estados Unidos de Norteamérica - ocupa el primer lugar como causa de muerte en la mujer. En efecto, para 1990 la American Cancer Society estima que se presentarán 150 000 nuevos cánceres del seno, de los cuales 44 300 - serán la causa de 44 000 defunciones en mujeres y 300 en varones. (1)

En nuestro país el carcinoma mamario ocupa el 2o. lugar - después del carcinoma cervicouterino. (2) Empero, a pesar de su elevada incidencia, sabemos muy poco acerca de las causas que lo provocan. (3) Desde hace años se han reconocido algunos factores de riesgo relativo para el carcinoma del seno; la raza, - la geografía y la clase social pueden interactuar afectando el riesgo personal para desarrollar esta patología. Se sabe que las mujeres negras tienen un riesgo menor que las mujeres blancas y que las no judías tienen una tasa de mortalidad más baja que las judías y que las mujeres asiáticas, específicamente - las japonesas tienen la tasa más baja del mundo: 5.2/100 000 - habitantes. En esto se han involucrado factores dietéticos, ya que a medida que se ha occidentalizado la alimentación entre las japonesas la mortalidad por carcinoma mamario aun cuando - permanece baja se ha incrementado entre las japonesas en 35.5%.

Por otra parte, las mujeres que han emigrado a los Esta-

dos Unidos tienen una frecuencia similar a la de la mujer americana, en tanto que las que se quedan en Hawai tienen una frecuencia intermedia. (4) El antecedente de cáncer mamario familiar aumenta hasta 9 veces el riesgo de cáncer del seno, haciéndose más notorio cuando dicha patología se presenta 2 o más veces en 2 o más generaciones, heredándose con un carácter autosómico. (5)

Aunque las hormonas femeninas por sí mismas no son capaces de dañar al DNA y provocar cáncer, su efecto cíclico sobre la proliferación ductoalveolar sí puede ocasionar una mutación que ulteriormente desencadene un cáncer del seno. En efecto, la mujer tiene 100 veces más posibilidades de contraer el cáncer que el varón; asimismo es poco probable que dicha enfermedad se presente antes de la pubertad, cuando los niveles de estrógenos son prácticamente basales. Después de la pubertad la incidencia del carcinoma aumenta rápidamente hasta la menopausia, y mujeres que han sido expuestas a un período largo de estimulación estrogénica tienen un riesgo más elevado que la población general para el carcinoma del seno, de ahí que mujeres con menarquia temprana (antes de los 12 años) y menopausia tardía tengan predisposición especial; por otra parte, personas a quienes se les efectuó coforectomía antes de los 37 años se ha demostrado que han sido protegidas contra el cáncer, no así las que tienen integridad anatómica de los ovarios. (6) Otro factor de riesgo involucrado en la etiopatogenia del cáncer mamario es la paridad tardía (después de los 30 años). (1, 7, 8)

The College of American Pathologist ha reportado que la enfermedad proliferativa epitelial de la mama aumenta el riesgo para cáncer 1.5 a 2 veces. La hiperplasia atípica aumenta este riesgo 4 a 5 veces.⁽⁹⁾ Conclusiones similares obtuvieron Carter y Cols. en un estudio de 16 692 mujeres con enfermedad benigna del seno, de las cuales 485 desarrollaron posteriormente un carcinoma mamario.⁽¹⁰⁾

La historia de carcinoma mamario en un seno aumenta las probabilidades de un 2o. primario en el seno contralateral entre 5 y 10%.⁽¹¹⁾ La exposición a grandes dosis de irradiación como sucedió en Hiroshima también, se ha involucrado en la patogénia de dicha enfermedad.⁽³⁾

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es determinar en la población mexicana los factores de riesgo relativo para carcinoma mamario; para de esta forma identificar a las pacientes oportunamente permitiendo efectuar tratamientos curativos en etapas tempranas que redundaran en intervalos libres de enfermedad prolongados, mejor calidad de vida y sobrevida elevada.

La difusión de estos hallazgos entre el personal de salud permitirá identificar a toda paciente con riesgo elevado.

MATERIAL Y METODOS

En el Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social se estudiaron 300 pacientes con el Diagnóstico de Carcinoma mamario, que se presentaron a la Consulta Externa del Departamento de Tumores Mamarios de Junio de 1989 a Junio de 1990. En todas las pacientes se estudiaron los siguientes parámetros:

- 1.- Sexo.
 - 2.- Edad.
 - 3.- Historia Familiar de Cáncer de Mama.
 - 4.- Historia de Patología Benigna de Mama.
 - 5.- Antecedente de Enfermedad Proliferativa del seno.
 - 6.- Historia de Carcinoma Mamario en un Seno.
 - 7.- Ambiente Hormonal adverso (Menarca temprana, Menopausia tardía, nuliparidad, Primer embarazo después de los 30 años, Baja paridad, Ingesta de Hormonas).
 - 8.- Obesidad.
 - 9.- Cirugía Mamaria Previa.
 - 10.- Lateralidad.
 - 11.- Bilateralidad.
 - 12.- Localización.
 - 13.- Etapa Clínica.
 - 14.- Tipo Histológico.
 - 15.- Tiempo de evolución de la enfermedad.
- Los resultados fueron comparados con los de la literatura.

RESULTADOS

La presencia de cáncer en los familiares de las pacientes motivo del estudio, se presentó en 20.4% de ellas. El carcinoma mamario ocupó el primer lugar con 8.3%. Le siguieron en orden de frecuencia el carcinoma cervicouterino, carcinoma gástrico, leucemia, carcinoma broncogénico y otros. (Cuadro I).

La edad promedio de las pacientes fue de 49.3 años con un rango de 21 a 89 años; por décadas la frecuencia mayor se observó entre los 45 años y 54 años, con 35% de incidencia. El rango de mayor frecuencia fue entre los 36 y 70 años que ocupó 78%, las pacientes menores de 30 años representaron 2.7% del total de casos analizados (Cuadro II).

Los antecedentes personales patológicos se observaron: - Obesidad en 26% de las pacientes, Mastopatía fibroquistica en 15.6% e Historia previa de carcinoma mamario en el seno contra lateral en 3.6% de las enfermas (Cuadro III).

En cuanto a los factores de riesgo la nuliparidad se presentó en 28.6%, obesidad en 26%; menopausia después de los 50 años 24.3%, el antecedente de ingestión de estrógenos en 23.3% de las enfermas, historia de patología mamaria benigna en 17%, baja paridad en 14.3%, historia familiar de carcinoma mamario 8.3%, menarca temprana 8%, cirugía mamaria previa 4.6%, historia de carcinoma mamario en el seno contralateral 3.6% e irra

diación previa a la mama en 0.6% de las pacientes (Cuadro IV).

El lado afectado más frecuentemente fue el izquierdo, sin embargo esta aparente disparidad con el derecho se compensó con la presencia de carcinoma bilateral en 12% de las enfermas (Cuadro V).

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

Las etapas I, II y III se presentaron con mayor frecuencia ocupando 38.4% la etapa II, y 37% la etapa III (Cuadro VII).

En cuanto al tipo histológico el carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico se presentó en 81% de las enfermas; todos los demás carcinomas, salvo el medular que se presentó en el 4.2%, tuvieron una incidencia de 2% o menos (Cuadro VIII).

El tiempo de evolución del carcinoma mamario fue muy variable ya que muchas pacientes habían sido tratadas con anterioridad llegando a observarse 4 enfermas que habían sido tratadas por un carcinoma 20 años antes (Cuadro IX).

I

CARCINOMA MAMARIO
(FACTORES DE RIESGO)
ANTECEDENTES HEREDITARIOS

PATOLOGIA	NUMERO	%
CARCINOMA MAMARIO FAMILIAR	25	8.3
CARCINOMA CERVICOUTERINO	14	4.6
CARCINOMA GASTRICO	7	2.3
LEUCEMIA	5	1.6
CARCINOMA BRONCOGENICO	4	1.3
OTROS	7	2.3
TOTAL	62	20.4

II

CARCINOMA MAMARIO

FACTORES DE RIESGO

EDAD	PROMEDIO	49.3 años
EDAD	RANGO	21 a 89 años
MAYOR FRECUENCIA	45 a 54 años	35%
	36 a 70 años	78%
MENORES DE 30 AÑOS		2.7%

III

CARCINOMA MAMARIO

FACTORES DE RIESGO

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS	NUMERO	%
OBESIDAD	51	17
MASTOPATIA FIBROQUISTICA	47	15.6
HIPERTENSION ARTERIAL	13	4.3
CARCINOMA MAMARIO	11	3.6
DIABETES MELLITUS	8	2.6
COLECISTOPATIAS	7	2.3
FIBROADENOMA MAMARIO	4	1.3
TRAUMATISMO EN EL SENO	2	0.6
OTROS	6	2
T O T A L	149	49.3

IV

CARCINOMA MAMARIO

FACTORES DE RIESGO

FACTORES DE RIESGO	NUMERO	%
NULIPARIDAD	86	28.6
OBESIDAD	78	26
MENOPAUSIA TARDIA	73	24.3
HORMONAS EXOGENAS	71	23.6
PATOLOGIA MAMARIA BENIGNA	51	17
BAJA PARIDAD	43	14.3
CANCER MAMARIO FAMILIAR	25	8.3
MENARCA TEMPRANA	24	8
CIRUGIA MAMARIA PREVIA	14	4.6
IRRADIACION PREVIA A LA MAMA	2	0.6

V

CARCINOMA MAMARIO

FACTORES DE RIESGO

LATERALIDAD

LADO AFECTADO	NUMERO	%
IZQUIERDO	144	48
DERECHO	120	40
BILATERAL	36	12
T O T A L	300	100

VI

CARCINOMA MAMARIO

FACTORES DE RIESGO

LOCALIZACION

LOCALIZACION	NUMERO	%
CUADRANTE SUPEROEXTERNO	117	38.75
CUADRANTE SUPEROINTERNO	86	28.75
CUADRANTE INFEROEXTERNO	45	15
CUADRANTE INFEROINTERNO	26	8.75
CENTRAL	26	8.75
TOTAL	300	100

VII

CARCINOMA MAMARIO

ETAPA CLINICA

ETAPA CLINICA	NUMERO	%
0	5	1
I	30	10
IIA	92	32
IIB	22	7
IIIA	73	25
IIIB	35	12
IV	21	7
NCTFU	18	6

VIII

CARCINOMA MAMARIO
TIPO HISTOLOGICO

TIPO HISTOLOGICO	NUMERO	%
I) CARCINOMA DEL PEZON (ENFERMEDAD DE PAGET)	5	1.6
II) CARCINOMA DE LOS DUCTOS MAMARIOS		
a) No Infiltrante (Intraductal)	3	1
b) Infiltrante		
1) Escirro	3	1
2) Papilar	3	1
3) Comedocarcinoma	3	1
4) Carcinoma mucinoso	6	2
5) Carcinoma medular	13	4.2
6) Mixto (Comedo-coloide)	2	0.7
7) No especificado	243	81.0
III) CARCINOMA DE LOS LOBULOS MAMARIOS		
a) No infiltrante	2	0.7
b) Infiltrante	3	1
IV) CARCINOMAS RAROS		
1) Carcinoma tubular	2	0.7
2) Carcinoma adenoquistico	2	0.7
3) Carcinoma Inflamatorio	6	2
4) Carcinoma con células en anillo de sello	2	0.7
5) Otros	2	0.7
T O T A L	300	100.0

IX

CARCINOMA MAMARIO
TIPO DE EVOLUCION DEL CARCINOMA

TIEMPO DE EVOLUCION	NUMERO	%
1 a 3 meses	101	23.70
4 a 6 "	67	22.0
7 a 12 "	83	7.6
13 a 24 "	23	7.6
25 a 35 "	15	5
37 a 60 "	7	2.3
20 años	4	1.30
T O T A L	300	100

DISCUSION

En el siglo VIII D.C., Ramazzini observó que el cáncer de mama era más frecuente en las monjas y lo atribuyó erróneamente al celibato. En 1854 Rigoni-Stern estableció que el riesgo para adquirir cáncer del seno entre las monjas era 5 veces mayor que para otras mujeres.⁽¹²⁾ La causa aparentemente era la nuliparidad. En los últimos años no obstante es cuando realmente se han establecido los factores de riesgo para el carcinoma mamario. En efecto se sabe que las mujeres blancas tienen una tasa mayor de cáncer del seno que las mujeres negras, aun cuando las que nacieron después de 1925 tienen una frecuencia similar sobre todo en las mujeres jóvenes. La disparidad entre estos grupos de mujeres no ha sido aclarada, pues se han involucrado varios factores como posibles causas, entre ellos cabe mencionar que las mujeres negras habitualmente llegan a tratamiento en etapas más avanzadas por deficiencia en los cuidados médicos fundamentalmente.

Algunos autores han encontrado diferencias significativas entre la tasa de estrógenos, que son más bajos en las mujeres negras. Otros han reportado diferencias en los tipos histológicos.⁽¹²⁾

Las mujeres japonesas tienen una frecuencia de carcinoma mamario más baja que las mujeres americanas, sin embargo, cuando emigran a los Estados Unidos la frecuencia se torna similar

por lo que muy probablemente factores ambientales y nutricionales deben considerarse como posibles agentes etiologíagicos.⁽¹²⁾

La edad es otro factor de riesgo involucrado en la génesis del cáncer del seno. En nuestro estudio el promedio fue de 49.3 años con un rango de 21 a 89 y con una frecuencia mayor entre - los 45 y 54 años (Tabla II).

La frecuencia en mujeres jóvenes fue de 2.7% consideradas como tales a las menores de 30 años. Estas cifras varían ligeramente en relación a las que presenta la mujer americana. En este país la edad promedio es de 54 años, es decir, 5 años más - que la apreciada en nuestro estudio, la razón de esto no está - clara y de hecho no podemos establecer una relación con las clases sociales pues aunque se sabe que se presenta más frecuentemente en hospitales privados que en los del sector Salud, aún no tenemos datos oficiales suficientes para poder afirmar esto contundentemente.⁽¹⁶⁾

El sexo clásicamente se ha considerado un factor de riesgo. En los Estados Unidos de Norteamérica de 150,900 nuevos casos - de carcinoma que se presentarán en este año únicamente 900 corresponderán a hombres.⁽¹⁾ Leise, por su parte, en 1,859 pacientes con carcinoma primario del seno encontró 18 varones, lo que equivale a 0.97%. Thomas, afirma que el carcinoma mamario en - la mujer es 100 veces más frecuente que en el hombre.⁽⁶⁾ La razón de esto permanece aún oscura, sin embargo existe la hipótesis de que las hormonas sexuales femeninas tanto endógenas como

exógenas juegan un papel importante en la etiología del cáncer del seno, y aunque éstas por sí mismas no serían capaces de provocarlo se ha sugerido que en células epiteliales indiferenciadas podrían resultar errores en la división celular probablemente derivados de un daño en la molécula del DNA causado por otros factores concomitantemente. Por otra parte, el incremento en las tasas de proliferación, atrofia o diferenciación de las células intermedias ocasionarían un cambio mutagénico que culminaría en un carcinoma. (6)

En nuestro estudio en el curso de la investigación se presentaron 2 pacientes con carcinoma mamario del sexo masculino; esto equivale a 0.66%, es decir, una tasa similar a la reportada por Leis. (12)

PREDISPOSICION GENETICA. Lynch (13, 14) de la Universidad de Creighton y del Instituto para el Control y Manejo del Cáncer Familiar de Omaha, Nebraska, es quien más ha estudiado este aspecto. Este autor ha definido para fines genéticos el cáncer mamario en:

1. Cáncer mamario esporádico: Este define a una paciente con manifestaciones de cáncer del seno, pero en su historia familiar hay ausencia de esta patología por lo menos en dos generaciones que involucren a hermanos, medios hermanos, hijos, padres, tíos, tías y abuelos por las dos ramas.
2. Cáncer mamario familiar: Es cuando se presenta en dos o más parientes de primero o segundo grado con cáncer del -

seno sin tomar en consideración la edad de aparición, bilateralidad o cáncer asociado. El cáncer del seno familiar es común y acontece en cerca del 25% del total de casos de cáncer que se estudian. Su etiología es multifactorial. Su frecuencia elevada en la población general sugiere que cerca de cada 10 mujeres de 70 años o mayor puede desarrollar esta enfermedad. El riesgo relativo para carcinoma del seno en este grupo de pacientes es 3 veces mayor que para la población general. En nuestro estudio este antecedente lo encontramos en 8.3% de las pacientes. Cifra relativamente baja en comparación a la reportada por Linch. - Desconocemos la causa.

3. Cáncer mamario hereditario: Es aquél en el cual existe transmisión autosómica, como el carcinoma ovárico en el síndrome de cáncer seno/ovario. Estas familias se caracterizan por presentar carcinomas en edades tempranas, exceso de bilateralidad, múltiples primario e integración de múltiples síndromes tumorales. El síndrome de cáncer hereditario en los Estados Unidos de Norteamérica se presenta en aproximadamente 9% de todos los casos de carcinoma mamario.

En nuestro estudio hubo una paciente que se ajustaba a esta definición. Esta enferma de 37 años de edad presentó su primer carcinoma a la edad de 29 años, el segundo en la mama contralateral a los 31, su primera recurrencia a los 35 y la segunda que se manifestó por enfermedad metas

tásica a los 37. Tiene antecedentes de carcinoma mamario en su madre, dos hermanas, dos tías maternas y un tío paterno. Una tía materna murió por leucemia y otra presentó carcinoma cervicouterino.

Otro hecho importante relacionado con la historia de cáncer fue la agregación familiar de otros tipos de carcinoma que para Lynch fue de 18% y para nosotros de 20.4%. Cabe señalar - aquí, que para Lynch esta agregación representa a las pacientes con historia de carcinoma mamario en otros parientes además de cánceres de otros tipos. Estas cifras parecen elevadas, sin embargo en base a los datos de la American Cancer Society⁽¹⁾ se sabe que alrededor de 76 millones de norteamericanos tienen actualmente la probabilidad de tener un cáncer, es decir, 3 de cada 4 familias han tenido, tienen o tendrán esta patología. - En nuestro país, con la progresiva industrialización estamos observando un perfil cada vez más parecido al de los países industrializados y muy pronto veremos que el cáncer ocupa uno de los primeros lugares como causa de mortalidad en la mujer, si no es que el primero.

El riesgo de carcinoma mamario en mujeres que han sido sometidas a una biopsia por enfermedades benignas de la mama - aumenta de 1.5 a 4.8 veces de acuerdo a diferentes autores.^(9,10) La patología involucrada más frecuentemente con este riesgo - son la enfermedad proliferativa sin atipias, la hiperplasia florida, la hiperplasia atípica y la adenosis esclerosante. - (Cuadro X).

CUADRO X

RIESGOS ESTIMADOS PARA CARCINOMA APROBADOS
POR EL COLEGIO AMERICANO DE PATOLOGOS.

P A T O L O G I A	RIESGO
ENFERMEDAD PROLIFERATIVA SIN ATIPIAS	1.5 - 2 veces
HIPERPLASIA MODERADA O FLORIDA	1.5 - 2 veces
HIPERPLASIA DUCTAL ATIPICA	4 - 5 veces
HIPERPLASIA LOBULAR ATIPICA	4 - 5 veces
CARCINOMA DUCTAL IN SITU (EXCEPTO EL COMEDO)	8 - 10 veces
CARCINOMA LUBULILLAR IN SITU	8 - 10 veces

Dupont, WD Page, DL. Cancer risk in benign breast disease. Reviews on Endocrine - Related Cancer. 32:5-9, 1989.

Es importante enfatizar que las lesiones con hiperplasia atípica son relativamente raras y se diagnostican en únicamente 4% de todas las lesiones benignas. Dupont en 10,366 biopsias por lesiones benignas encontró enfermedad proliferativa sin atipias en 27% de las biopsias y 4% de enfermedad proliferativa con atipia.⁽⁹⁾ Este riesgo se incrementa 4 a 6.5 veces cuando concomitantemente existen microcalcificaciones. Hutchinson encontró un riesgo de 2.8 a 5.3 cuando existían calcificaciones. Ahora bien, si a estos factores se agregan historia familiar de carcinoma del seno el riesgo aumenta a 1.4 para la enferme-

dad no proliferativa, 2.7 para la enfermedad proliferativa sin atipias, y 11 para la hiperplasia atípica. (cuadro XI). En mujeres que tienen su primer hijo después de los 30 años, la enfermedad no proliferativa tiene un riesgo de 1.9 la proliferativa sin atipias de 3.5 y la hiperplasia atípica de 10.

En las nulíparas este riesgo es de 2.1, 3.3 y 11 respectivamente. Los mismos autores apreciaron que pacientes con senos grandes tenía 3 veces más probabilidades de contraer carcinoma del seno.

CUADRO XI

RIESGO RELATIVO DE CANCER DEL SENO ASOCIADO A HISTORIA FAMILIAR Y OTRAS VARIABLES EN MUJERES A QUIENES SE LES EFECTUO BIOPSIA DEL SENO POR ENFERMEDADES BENIGNAS. (9)

PATOLOGIA	RIESGO
A) CANCER FAMILIAR	
- ENFERMEDAD NO PROLIFERATIVA	1.4
- ENFERMEDAD PROLIFERATIVA SIN ATIPIAS	2.7
- HIPERPLASIA ATIPICA	11.0
B) PARIDAD TARDIA (30 AÑOS O MAS):	
- ENFERMEDAD NO PROLIFERATIVA	1.9
- ENFERMEDAD PROLIFERATIVA SIN ATIPIAS	3.5
- HIPERPLASIA ATIPICA	10.0
C) NULIPARAS	
- ENFERMEDAD NO PROLIFERATIVA	2.1
- ENFERMEDAD PROLIFERATIVA SIN ATIPIAS	3.3
- HIPERPLASIA ATIPICA	11.0

(Adaptado de Dupont y Page).

La adenosis esclerosante aumenta el riesgo 1.7 veces. (9,17)

En el presente estudio la única enfermedad benigna de la mama apreciada por nosotros fue la mastopatía fibroquistica que se presentó en 15.6% de las enfermas. No obstante en muy pocas pacientes tenemos las características histológicas por lo que no podemos emitir un juicio acerca de la presencia de enfermedad proliferativa atípica (tabla III).

HISTORIA DE CARCINOMA MAMARIO EN UN SENO. El riesgo de contraer cáncer mamario en el seno opuesto para una paciente con carcinoma mamario sincrónico o metacrónico es 5 veces mayor que el de la población general y para Dupont y Page varía de 8 a 10 veces. (9)

N U L I P A R I D A D : Este factor se ha encontrado en prácticamente todos los estudios. A este respecto Kvale y Cols. en 63,090 noruegas, observaron una asociación inversa entre el número de embarazos llevados al término y el riesgo de cáncer - del seno. La razón de esto no está clara, algunos investigadores han reportado un efecto benéfico de los embarazos llevados a término a edad temprana. Por el contrario la multiparidad es tá asociada a una tasa baja de carcinoma mamario. Por otro ládo en el estudio noruego coexistieron nivel socioeconómico elevado y baja paridad, lo que normalmente trae consigo un mejor cuidado de la salud. En el mismo estudio los autores no encontraron diferencias entre nulíparas y multiparas respecto al riesgo de cáncer del seno hasta antes de los 60 años de edad. El

efecto protector del embarazo no ha sido aclarado, algunos - autores lo relacionan con niveles bajos de prolactina, que - usualmente se han encontrado en pacientes multíparas; en tanto que otros han encontrado anticuerpos citotóxicos contra células de carcinoma del seno en este grupo de pacientes. (7)

La edad tardía al primer parto es un factor de riesgo ampliamente reconocido (3, 6, 7, 8) sobre todo si se asocia a historia de carcinoma mamario e hiperplasia atípica, apreciándose entonces un riesgo relativo de 1.7 a 9.6 para el primer grupo y de 2.7 a 7.3 para el segundo. (18)

En nuestro estudio la nuliparidad la encontramos en 28.6% de las pacientes, en tanto que la baja paridad se apreció en 14.3% de ellas (cuadro IV). Ahora bien, aunque la paridad incrementada parece reducir el riesgo de cáncer del seno, parece ser más importante la edad en la cual la mujer tiene su primer hijo. En efecto, el riesgo de cáncer mamario tiene una relación paralela entre el intervalo entre la pubertad y el nacimiento del primer hijo. Por otra parte, únicamente el primer embarazo a término tiene un efecto favorable para disminuir el riesgo relativo de cáncer. Se ha visto que este riesgo se reduce a 1/3 cuando la mujer tiene su primer embarazo antes de los 18 años, y tiene un efecto protector si ocurre antes de los 25. Si la primera gestación se presenta antes de los 20 años el riesgo se reduce a la mitad en comparación con aquellas que lo presentan después de los 35. Mujeres quienes tienen su primer hijo a la edad de 30 a 35 años o más, el riesgo de cáncer del

seno es 4 veces mayor que en mujeres nulíparas del mismo grupo de edad y el doble de aquéllas que tienen su primer hijo antes de los 20 años.

La estimulación hormonal de las "células adormiladas" acelera el crecimiento durante el embarazo lo que podría inducir el cáncer, en mujeres primigrávidas añosas. La edad incrementada al primer parto se ha relacionado positivamente con infiltración estromal de líneas celulares tumorales; áreas de carcinoma intraductal y carcinoma lobulillar in situ. Esta historia - característica del cáncer del seno se ha encontrado también - más frecuentemente en nulíparas que en multíparas. Respecto - hasta qué edad protege el embarazo de cáncer del seno algunos autores reconocen dicha protección en todas las edades incluso en aquellas pacientes de 75 años o más, no obstante otros afirman que el efecto protector únicamente es para las mujeres premenopáusicas. (19)

El proceso por el cual la nuliparidad, el embarazo tardío y la baja paridad influyen en el riesgo relativo para carcinoma mamario no está claro, sin embargo, se sabe que la maduración temprana de la función ovárica está asociada con un incremento en la formación de lesiones con un alto potencial carcinogénico. Estas lesiones precancerosas eventualmente se detienen por la diferenciación terminal del epitelio de las glándulas mamarias generado por un primer embarazo temprano. Este efecto se ha demostrado en ratas, y se ha concluido que las - hormonas del embarazo inducen un estado de diferenciación de

las células epiteliales del seno preparadas para la lactancia, lo que produciría una insensibilización relativa hacia la carcinogénesis.

Ahora bien, cuando no existe una oposición funcional ante el estímulo estrogénico; se podría generar un alto potencial - carcinogénico. Estas lesiones precancerosas usualmente se inician en los años de la perimenarquia y la adolescencia y serían promovidas a un carcinoma en años subsecuentes bajo la influencia de varios factores entre los cuales los estrógenos jugarían un papel muy importante.⁽²⁰⁾ La proliferación epitelial - de los ductos mamarios es máxima alrededor de los 12 a 18 años. Este incremento en la susceptibilidad podría explicar el aumento subsecuente del riesgo con la edad hasta la menopausia, y relacionar este riesgo con la edad de la menarca. La cesación de la función ovárica con la menopausia es seguida por la involución del seno y un descenso en el número de células basales e intermedias lo que podría explicar la declinación en la curva de incidencia después de la menopausia para el carcinoma mamario, y el efecto protector de la cesación ovárica natural o artificial de la función ovárica. El embarazo se acompaña inicialmente de proliferación pero es seguido por una marcada diferenciación de las células epiteliales mamarias. Si el embarazo se presenta a temprana edad esta diferenciación impediría - la formación de lesiones precancerosas y de hecho se ha observado que el carcinoma del seno inducido por radiación disminuye por el primer embarazo. Si el embarazo es interrumpido du-

rante el primer trimestre el riesgo de cáncer puede incrementarse ya que entonces el epitelio mamario sufriría proliferación pero no sería seguida de la diferenciación que se presenta en el embarazo a término. Un embarazo a temprana edad acorta el tiempo en el cual un gran número de clones celulares permanecen indiferenciadas y esto disminuye el riesgo para carcinoma. Las hormonas que básicamente están involucradas en este papel del embarazo en la génesis del carcinoma son los estrógenos y la progesterona pero los andrógenos y la prolactina también jugarían un efecto similar. Los estrógenos causan proliferación del tejido del seno humano, y consecuentemente su efecto aumentaría el riesgo de cáncer del seno por estimulación del crecimiento de las células intermedias; la progesterona que se produce en grandes cantidades en la fase lútea causa crecimiento de las células alveolares en el seno previamente estimulado por los estrógenos, pero también diferenciación por lo que no está claro cuál sería su efecto en el incremento o descenso del riesgo para carcinoma del seno. Los andrógenos deprimen el crecimiento de las células mamarias por lo que se esperaría un efecto protector en contra del cáncer del seno. La prolactina actúa en el seno primariamente estimulado por los estrógenos y estimula y mantiene la lactancia, si esto contribuye a la diferenciación celular se esperaría un descenso del riesgo para carcinoma. El papel que estas hormonas jugarían en el cáncer del seno sería crucial; en efecto, la exposición prolongada a los estrógenos y progesterona cíclicos resultaría de una menarquia temprana o menopausia tardía, y pocas y tardía inte-

rrupciones en esta exposición por los embarazos. Por otra parte si las variaciones con la edad en los cambios hormonales - asociados con este evento juegan un papel, entonces el riesgo de cáncer del seno puede ser debido a alteraciones en el medio hormonal interno. Las evidencias para el papel que juegan las aberraciones hormonales no son fuertes. Korenman en 1980 estableció la hipótesis de que ciclos anovulatorios podrían ocurrir más frecuentemente en mujeres con menarquia temprana y menopausia tardía y a este período de estimulación estrogénica sin progesterona cíclica le denominó ventana de susceptibilidad estrogénica, sin embargo no existen evidencias de que las pacientes con menarquia temprana tengan mayores posibilidades de presentar ciclos anovulatorios que las pacientes con menarquia tardía. Por otro lado se ha observado que las pacientes con menarquia temprana tienen excreción mayor de estrógenos que las pacientes con menarquia tardía y esto jugaría un papel importante en la génesis del carcinoma mamario. La esterilidad por ciclos anovulatorios aumenta el riesgo de carcinoma mamario de 3.6 veces en mujeres de más de 55 años de edad. No obstante - las alteraciones hormonales únicamente explicarían un pequeño porcentaje de todos los cánceres del seno que ocurren en la población general. (6)

En las pacientes estudiadas por nosotros, nuliparidad la presentaron 28.6% de las enfermas, menopausia tardía 24.3, baja paridad 14.3% y menarca temprana 8%. Algunas de ellas presentaron más de un factor de riesgo (tabla IV).

ESTROGENOS EXOGENOS: Las raíces del cáncer se encuentran en - nuestros genes y a menudo el cáncer se inicia cuando un agente carcinogénico (radiación, productos químicos o virus) danan al ADN de un gen de importancia crítica en una célula. La célula mutada se multiplica y sus descendientes acaban formando - un agregado de células tumorales.

Este esquema general se ha planteado en la última década al identificarse algunos de los blancos genéticos de los carcinógenos: los oncogenes. El oncogen tras ser activado por una - mutación desencadena una proliferación excesiva o inadecuada y representa un paso decisivo en la aparición de numerosos tipos de proliferación neoplásica. (23)

En esta alteración indudablemente los estrógenos juegan - un papel importante como factores etiológicos, aun cuando parece improbable que causen daño al ADN, pero por su efecto fisiológico que incrementa o disminuye la proliferación celular o la atrofia, o bien la diferenciación de las células basales o intermedias podría ocasionar dicha alteración. En favor de la carcinogénesis mamaria de origen endócrino por esteroides sexuales está el hecho de que el cáncer mamario nunca ocurre antes de la pubertad, después de ésta la frecuencia se incrementa rápidamente hasta la menopausia y después decrece con el - curso de los años. La ooforectomía efectuada antes de la menopausia normal reduce el riesgo de carcinoma pero este grado de protección es inversamente proporcional a la edad en la cual - se efectuó la ooforectomía. Las mujeres que han tenido hijos -

tienen riesgo disminuido, pero la frecuencia aumenta con la paridad tardía. Si tiene más hijos sólo estará protegida si los nacimientos son en edad temprana. Todos estos factores influyen el riesgo para carcinoma mamario probablemente por alteraciones en la crítica situación de la cinética celular de las células epiteliales. (6, 15, 20, 21, 23) El estradiol está cercadamente asociado con la etiología del carcinoma del seno, sin embargo en estudios llevados a cabo en poblaciones japonesas, hawaianas y americanas no se han encontrado diferencias. La única hormona de la sangre que ha mostrado diferencias es la Dehidroespiandrosterona (DHEAS), la cual se encontró significativamente más baja en las mujeres japonesas, ligeramente más alta en las japonesas hawaianas. También es una realidad que las japonesas emigrantes a los Estados Unidos y las mujeres hawaianas con ancestros japoneses tienen una tasa similar de carcinoma del seno que las caucásicas, de ahí que se considere que las diferencias no son genéticas sino ambientales en las que la dieta juega un papel muy importante. La secreción de DHEAS está muy ligada a la dieta y se ha observado que se encuentra elevada en pacientes obesas y disminuida en enfermas con anorexia nerviosa. Un hecho interesante es que esta hormona no está regulada por el cortisol y que aparentemente la prolactina gobernaría su secreción. Ahora bien, la acción de DHEAS no está definida, sin embargo se sabe que uno de sus productos derivados es la 5-androstan 3 beta, 17-dio (Delta-5DIOL). Este esteroide está en equilibrio con el DHEAS y se ha encontrado que tiene una alta afinidad por el receptor estrogénico -

(5 nM); éste en concentraciones de 2 nM posee una actividad es trogénica similar a la observada en cultivo de células de cán- cer humanas (MCF-7) y causa una respuesta uterotrópica en las ratas sexualmente inmaduras. Estos niveles elevados de DHEAS - implicarían un estímulo sostenido estrogénico vía Delta-5-DIOL el cual se encuentra primordialmente en las mujeres postmeno-- páusicas. Otro dato de interés es que la presencia de recepto- res estrogénicos en tejido de tumores mamarios está íntimamen- te relacionado con la presencia de la enzima sulfotransferasa, la cual convierte a estrona y el estradiol en conjugados sin - actividad biológica. Cuando los tumores tienen deficiencia en la actividad de la sulfotransferasa no responden a la depriva- ción hormonal y tienen un pobre pronóstico, de tal forma que - la sulfotransferasa estrogénica está confinada a las células - con receptor estrogénico positivo. Los estrógenos sulfatados - son el principal producto metabólico de estas células y las en zimas muestran una extremadamente afinidad por el estradiol. - De esto se deduce que la enzima está ligada a la acción de los estrógenos presentes en el receptor. Los receptores de los es- trógenos, glucocorticoides y de progesterona son fosfoprotef- nas que en el caso de los estrógenos son inactivados por una - fosfatasa localizada en el núcleo de las células blanco. La - sulfotransferasa sólo puede actuar si es liberada de esta com- binación con el receptor. Los receptores por otra parte están asociados con la expresión del gene que interactúa con el apa- rato enzimático para la transcripción, con la captación del - DNA y de las hormonas esteroideas. Estos receptores tienen una

extraordinaria analogía con el oncogene v-erb-A del virus de la eritrobastosis aviaria. Este oncogene se expresa como una proteína cuya función aparente es la de incrementar el potencial oncogénico del v-erb-B. Otro hecho de capital importancia es que éste es homólogo del Factor de Crecimiento epidermal,⁽²⁴⁾ éste, a su vez, está relacionado con la embriogénesis y el desarrollo de células adultas que tienen un alto índice de recambio como las hematopoiéticas y las células epiteliales. Este factor de crecimiento, otros como el Factor de Crecimiento derivado de las plaquetas y los Factores de Crecimiento Transformadores alfa y beta están íntimamente relacionados con la modificación de la configuración de las proteínas con el consecuente cambio en la función de ésta, y la desregulación de la función celular con la consecuente transformación a células tumorales.⁽²³⁾ Ahora bien, entendido el posible mecanismo mutagénico de los estrógenos no sería difícil comprender el papel que juegan en la génesis del carcinoma mamario los estrógenos exógenos. En efecto Hoover⁽²⁵⁾ y Hiatt⁽²⁶⁾ han encontrado un riesgo incrementado para el cáncer relacionado con la dosis y duración de su uso. Este riesgo es 4 veces mayor para los estrógenos parentales que para los orales.^(25, 26, 27, 28)

En cuanto al uso de anticonceptivos orales, los numerosos estudios que existen no son concluyentes respecto a si existe un riesgo mayor para carcinoma del seno y la última declaración del Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee de la Food Drug Administration, reunido el 5 de enero de 1989 pre

sidido por la Dra. Barbara Hulka, menciona: "Los miembros del Comité Consultivo coinciden en general en que los estudios no establecen una relación causa-efecto entre anticonceptivos orales y el cáncer de mama. Los miembros del comité consideran - que los anticonceptivos orales podrían aumentar el riesgo en algunos subgrupos de mujeres, como las que empezaron a utilizar algunos subgrupos de mujeres, como las que empezaron a utilizar tales productos a una edad temprana, pero dado que estos estudios aportan resultados contradictorios e incongruentes, es difícil extraer conclusiones. El comité no recomienda ninguna modificación en el empleo actual de los anticonceptivos orales ni considera necesario introducir cambios importantes en el etiquetado, aparte de un comentario sobre los diversos estudios. El comité aconseja realizar nuevos estudios y ha elaborado sugerencias al respecto".⁽²⁹⁾ En nuestro estudio encontramos que 23.6% de las pacientes habían ingerido estrógenos para el control de los trastornos climatéricos, durante períodos variables: el más largo fue de 15 años.

DIETA: Se ha sospechado que la dieta rica en grasas juega un papel muy importante en la etiología del cáncer mamario. Esta sospecha proviene de estudios en animales, en los cuales se ha observado una correlación marcada entre el ingreso per cápita de grasas y la incidencia de cáncer en la mama. Aunque los estudios en animales no pueden ser traspolados al ser humano, un estudio en el Reino Unido entre monjas vegetarianas no demostró una incidencia menor que la de la población general, sin

embargo en este subgrupo poblacional el factor nuliparidad resulta de mayor relevancia que el dietético. Otros estudios han resultado contradictorios pero en general se acepta que el contenido calórico está relacionado con el incremento del cáncer mamario en las sociedades occidentales. No obstante ignoramos los posibles mecanismos que estarían involucrados en la génesis del cáncer. La obesidad, también ha sido involucrada en este proceso, pero las diferencias hormonales entre las pacientes obesas y las no obesas explican con dificultad la etiopatogenia de esta enfermedad. Hasta ahora, lo único cierto, es que las pacientes obesas con cáncer y aquellas que lo desarrollarán tienen altos niveles de estradiol no ligado a las proteínas y estradiol ligado a la albúmina, así como niveles bajos de estradiol ligado a la globulina captadora de hormonas sexuales - (SHBG) que las pacientes control. (15) En estas pacientes la disponibilidad de estradiol es más alta debido a que la albúmina libera más fácilmente al estradiol que la SHBG. Por otra parte, los niveles de estrógenos se encuentran incrementados por la conversión de estrona y estradiol de sus precursores por la enzima aromatasa en los lipocitos. La actividad aromatasa en las pacientes con cáncer mamario es mayor en los adipositos adyacentes al tumor sugiriendo que el medio ambiente hormonal es importante en el desarrollo del cáncer del seno.

En el estudio realizado por nosotros no podemos establecer ninguna relación entre esta alteración y el carcinoma mamario, pues sólo 26% de las enfermas se consideraron obesas y és

ta es una frecuencia muy parecida a la de la población general.

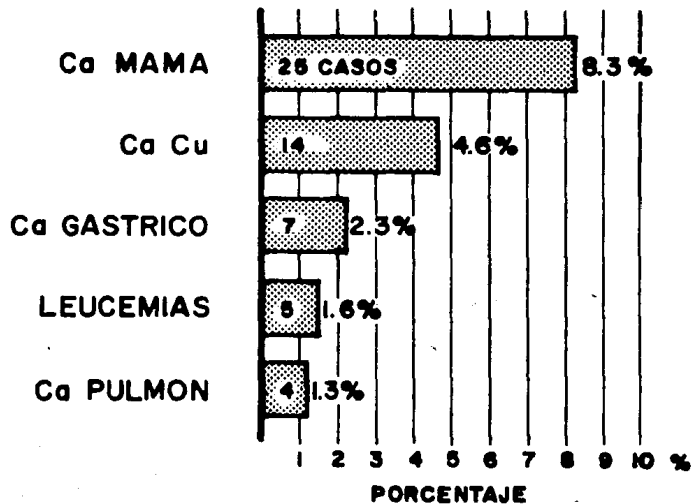
Para Haagensen, el lado que resulta más afectado por el carcinoma mamario es el izquierdo. En su serie que incluye 1479 enfermas en el lado izquierdo se presentaron 703 casos y en el derecho 670. En nuestro estudio de 300 enfermas encontramos datos similares resultando más afectado el seno izquierdo con 144 carcinomas que el derecho, en el cual se presentaron 120. La bilateralidad la apreciamos en 12% de nuestras enfermas y Haagensen la encontró en 14.4%, cifra muy similar. La razón por la cual el seno izquierdo resulta más afectado no está clara pero es muy probable que hábitos en la posición del niño para la lactancia estén involucrados. En cuanto al cuadrante más afectado no encontramos diferencia significativa con lo reportado por el autor antes mencionado (40% vs. 38.75%). Les siguieron en orden de frecuencia el superoexterno 15.8% para Haagensen y 28.75% en nuestro estudio; el inferoexterno 10.1% vs. 15%. El inferointerno y el central tuvieron frecuencias similares (cuadro VI).

La etapa clínica nos sorprendió que correspondiese predominantemente a las etapas I y II (49%) ya que en las estadísticas del Hospital las etapas III y IV son las que predominan con 60% de las enfermas. Esto probablemente se deba a que todas las pacientes con estas últimas etapas llevan un control prolongado en el Hospital de Oncología del C.M.N. Siglo XXI por la radioterapia y quimioterapia que usualmente reciben. En

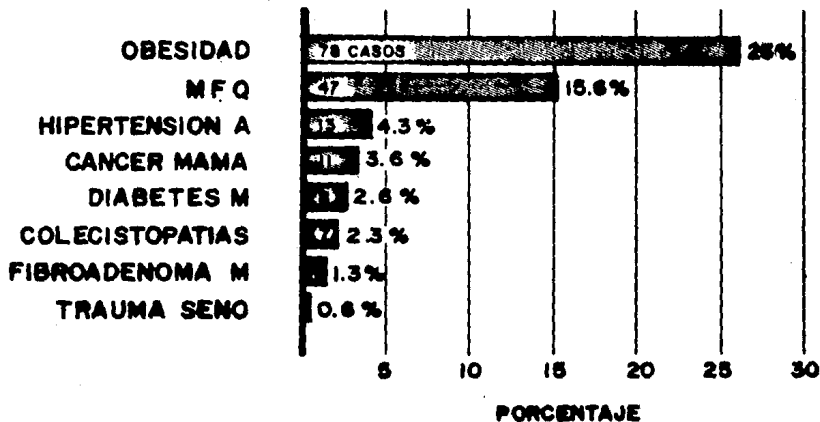
cuanto al tipo histológico observado el ductal infiltrante de variedad inespecífica fue el predominante (81%). Los carcinomas no infiltrantes continúan siendo una rareza (1.7%).

El tiempo de evolución de la enfermedad fue muy variable predominando los diagnosticados en el primer año hubo algunos que la evolución se cuantificó por el intervalo libre de enfermedad de 20 años o más, muy pocos tenían una sobrevida de 5 años o más (2.5%). Esto se debe a que el Departamento de Tumores mamarios sólo tiene 5 años de estar funcionando en esta -
Unidad.

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES



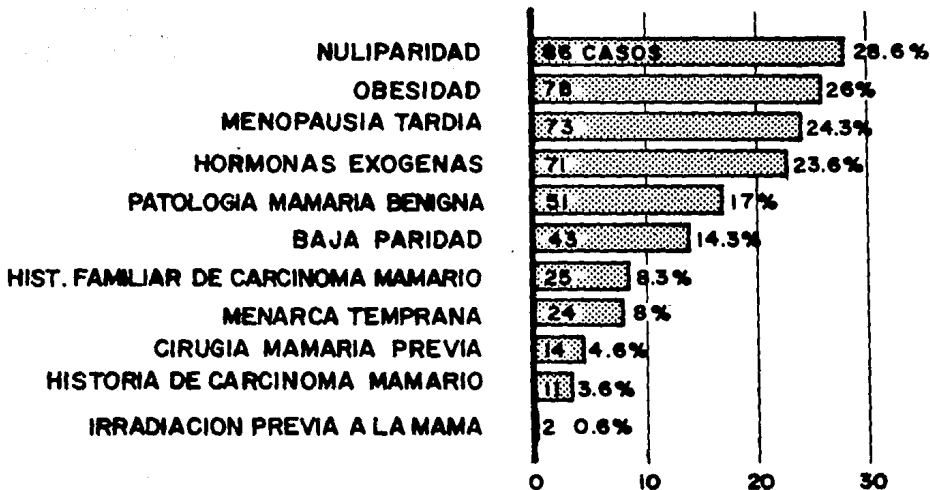
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS



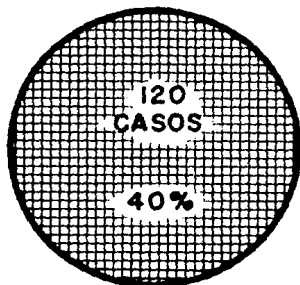
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CARCINOMA MAMARIO

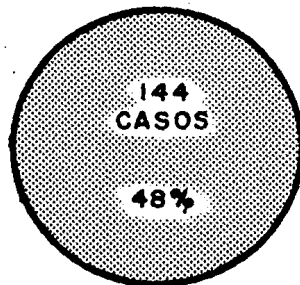
FACTORES DE RIESGO



LATERALIDAD



DERECHO

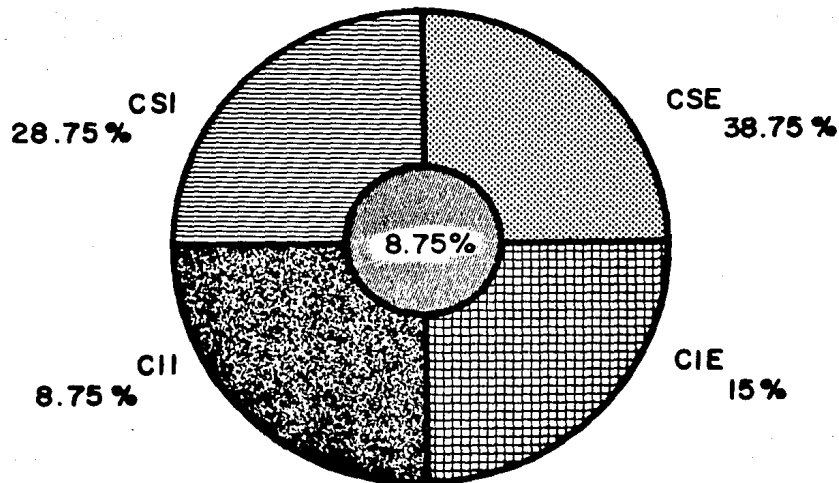


IZQUIERDO

BILATERAL 12 % (36 CASOS)

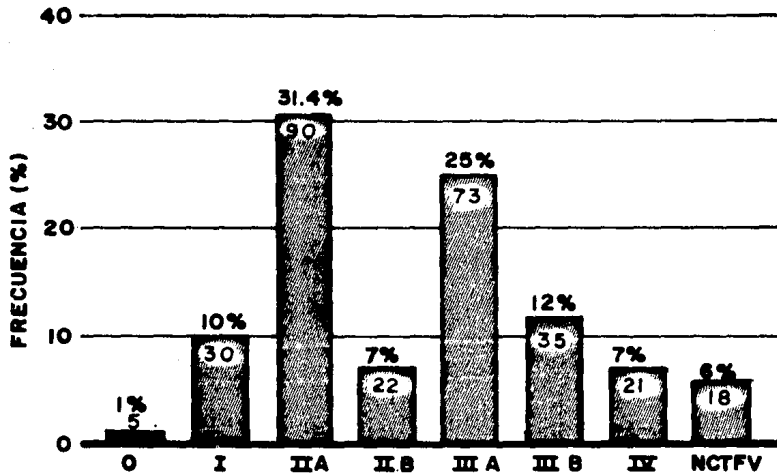
LOCALIZACION DEL TUMOR

FRECUENCIA



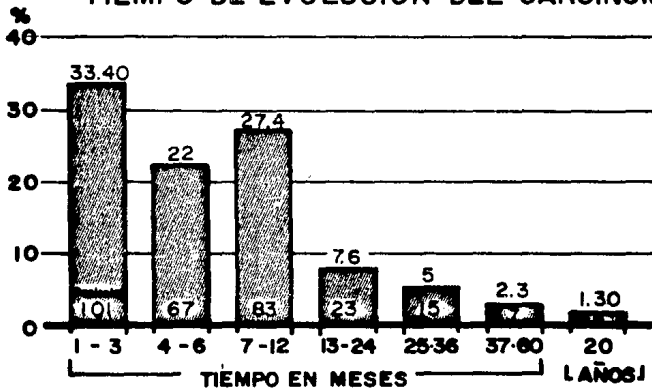
CARCINOMA MAMARIO

ETAPA CLINICA



CARCINOMA MAMARIO

TIEMPO DE EVOLUCION DEL CARCINOMA



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

1. Cancer Facts and Figures - 1990. American Cancer Society. Atlanta Georgia, USA, 1990.
2. Avances en el Registro de los Tumores Malignos más frecuentes. Subdirección General Médica I.M.S.S. Coordinación de Oncología. 1a. Edición. México, D.F., 1986.
3. Berg C. Clinical Implications of Risk Factors for Breast Cancer. Cancer 53:589-591. 1986.
4. Mettlin, C. Shoenfeld. E. R., Race, Geography, Social Class and Breast Cancer Reviews on Endocrine - Related Cancer. 32:17-22. 1989.
5. Linch T.E., Watson P., Linch, F.J. Epidemiology and Risk Factors. Clinical Obstetrics and Gynecology, 32:750-759,-1989.
6. Thomas, B.D. Do Hormones Cause Breast Cancer? Cancer 53: 595-604, 1984.
7. Jvale, C., Heuch, I.A. Prospective Study of Reproductive Factors and Breast Cancer. I: Parity. Am J. Epidemiol 126:831-41, 1987.
8. Kvale, G. Heuch I.A. Prospective Study of Reproductive Factors and Breast Cancer. II: Age at First and Last Birth. Am J. Epidemiol, 126:842-50, 1987.
9. Dupont, W.D., Page, D.L. Cancer Risk in Benign Breast Disease Reviews on Endocrine - Related Cancer, 32:5-9, 1989.

10. Christine, Carter, L., Corle, K.D., Micossi, S.M. et al. A Prospective Study of the Development of Breast Cancer in 16,662 Women with Benign Breast Disease. *Am. J. Epidemiology* 128:467-77, 1988.
11. Horne, P.L., Thompson, D.W. Risk of Contralateral Breast Cancer Associations With Factor Related to Initial Breast Cancer. *Am J. Epidemiol.* 128:209-23, 1988.
12. Leis, P.H. Epidemiology of Breast Cancer: Identification of High-Risk Women in: Gallager.
13. Lynch, T.H., Albano, A.W., Danes S.A. et al. Genetics Predisposition to Breast Cancer. *Cancer*: 612-622, 1984.
14. Lynch, T.H. Genetics and Breast Cancer. New York: Van Nostrand Reinhold 1981.
15. Ingram, D. Nottage, E., Sparrow, L., et al. Obesity and Breast Disease. The role of the Female Sex Hormones. *Cancer* 64:1049-1053. 1989.
16. Ortiz, Comunicación personal.
17. Hensen. A.R. Page, L.D., Dupont, D. et al. Invasive Breast Cancer Risk In Women With Sclerosing Adenosis. *Cancer* - 64:1977. 1983, 1989.
18. Dupont, W.D., Page, L.D. Breast Cancer Risk Associated With Proliferative Disease, Age, at First Birth, and A Family History of Breast Cancer. *Am J. Epidemiol* 125:769-799. 1987.
19. Shingleton, W.W., McCarty, S.K. Breast Carcinoma: An Overview. *Gynecol Oncol* 26:271-283 1987.

20. Vorherr, H., Messer, H.R. Breast Cancer: Potentially Predisposing And Protecting Factors. *Am J. Obstet Gynecol*, 130:335-355, 1978.
21. Waard, Ftrichopoulos, D. A Uniyin Concept of the Aethiology of Breast Cancer *Int. J. Cancer*, 41:666-669, 1988.
22. Ponten, J. Natural History of Breast Cancer. *Act. Oncology*, 29:325-329, 1990.
23. Wong, S.R. Passaro, E. Growth Factors Oncogenes and the Autocrine Hypotesis. *Surg. Tyneec and Obstet.* 168:468-473, 1989.
24. Adam, B.J. Molecular Endocrinology of Breast Cancer. *Pathology*, 19:213-215, 1987.
25. Hoover, R. Gray, L A Cole P, et al. Menopausal Estrogens and Breast Cancer *N Eng J. Med*, 295:401-405, 1976.
26. Hiatt, R.A., Bawol, R. Friedman, G.D. et al. Exogenous - Estrogen And Breast Cancer After Bilateral Oophorectomy. *Cancer* 54:139-144, 1984.
27. Hulka, S.B. Replacement Estrogens And Risk of Gynecologic Cancers and Breast Cancer. *Cancer* 60:1960-1964, 1987.
28. Hunt, K., Vessey, M. McPherson, K. et al. Long-Term Surveillance of Mortality and Cancer Incidence in Women Hormone Replacement Therapy. *Brit. J. Obstet and Gynaec* 94: 620-635, 1987.
29. Riesgo de Cáncer de los Anticonceptivos Orales. *The Lancet (Ed. Esp.)* 14(5):325-326, 1989.

" IMPRESOS CERVANTES "
TESIS URGENTES - LIBROS - FOLLETOS - OFFSET
MECANOGRAFIA E IMPRENTA EN GENERAL

Javier Cervantes González

OFICINA DE RECEPCION DE TRABAJOS:
DIAGONAL SAN ANTONIO No. 1908
COL. NAUVARTE
TEL. 519 - 46 - 79
(TOCAR TIMBRE)

TALLER:
REP. DE CUBA No. 99
DESPACHO 57
COL. CENTRO
TEL. 312 - 43 - 10