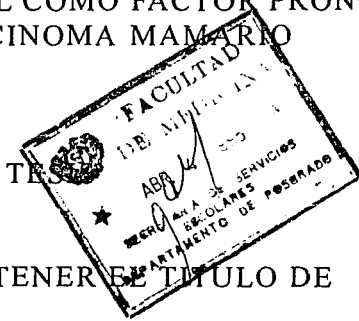


11205
12
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DR MIGUEL SILVA SSA

LA CROMATINA SEXUAL COMO FACTOR PRONOSTICO
EN EL CARCINOMA MAMARIO



QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA

DRA. ROSA MARIA SILVA LOPEZ

ASESOR DE TESIS

DR. JESUS VILLAGRAN URIBE

MORELIA MICH., MARZO DE 1995

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

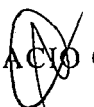
DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL SILVA SSA

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA


DR. JUAN IGNACIO CARDENAS
DIRECTOR DEL HOSPITAL


DR. MIGUEL REBOLLO IZQUIERDO
JEFE DE ENSEÑANZA


DR. JESUS VILLAGRAN URIBE

JEFE DEL SERVICIO

JEFE DE CURSO DE POSGRADO DE ANATOMIA
PATOLOGICA

ASESOR DE TESIS

DRA. ROSA MARIA SILVA LOPEZ
AUTORA

DEDICATORIAS

A Gerardo, mi esposo, ya que sin su apoyo y amor por mi carrera no hubiera sido posible lo que he logrado.

A mi Hija Tita por su cariño y comprensión.

A mi Mamá y Hermanos por su apoyo incondicional.

A mi Maestro, Dr. Jesús Villagrán Uribe, por los días de enseñanza y su dedicación a la residencia.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi maestro, Dr. Villagrán, su apoyo para la realización de este trabajo, el entusiasmo con que acogió el tema y la confianza que creó en mí cuando creí no poder hacerlo. Por su ayuda desinteresada en el desarrollo de mis actividades como residente y porque el trabajo lo convirtió en días de enseñanza.

Al Dr. Mario Trigueros Velázquez por sus comentarios constructivos y oportunos sobre los casos quirúrgicos y porque sus visitas constantes al Departamento de Patología fueron un estímulo de superación.

INDICE

PROLOGO _____	1
HISTORIA _____	3
INTRODUCCION _____	7
MATERIAL Y METODOS _____	10
RESULTADOS _____	12
DISCUSION _____	22
CONCLUSION Y COMENTARIOS _____	22
BIBLIOGRAFIA _____	24

PROLOGO

Se ha estudiado por un gran número de investigadores la correlación que existe entre la presencia de cromatina sexual en células tumorales y el comportamiento clínico del cáncer mamario.

En muchos de los estudios anteriores las evaluaciones se basaron en material histológico, recientemente el estudio de la citología del raspado de la superficie del tumor ha dado resultados satisfactorios.

De este modo Moore y Barr presentaron la evidencia de que la cromatina sexual estaba presente en un gran porcentaje de núcleos en cánceres mamarios bien diferenciados, y en un porcentaje bajo de núcleos en tumores poco diferenciados o indiferenciados.

Kimel y Shirley sugirieron que la respuesta a la terapia, particularmente hormonal, estuvo en proporción a la incidencia de sexocromatina presente en el núcleo de las células tumorales (26).

Wacker y Miles demostraron una correlación directa favorable entre el porcentaje de células tumorales con cromatina sexual y la sobrevivencia de las pacientes (1). En otro estudio realizado por Kallenberg en el que se correlacionó la sexocromatina presente en las células neoplásicas, el tamaño del núcleo y el contenido de DNA se concluyó que aquellas pacientes con cromatina sexual positiva en las células tumorales sobrevivieron mas tiempo independientemente del grado del tumor o de la presencia de metástasis ganglionares al tiempo de la cirugía.

El presente estudio es prometedor debido al bajo costo que representa, ya que los requerimientos materiales y humanos son mínimos, y no se requiere de gran infraestructura.

HISTORIA

HISTORIA DE LA CROMATINA SEXUAL. En 1949 Barr y Bertram realizando estudios de neurocitología en gatas observaron la presencia de una masa que se teñía intensamente en el núcleo de las células en interfase, y solo se observaba en animales femeninos (13).

En 1951 Barr reconoció que esta masa se observaba asociada al borde interno de la membrana nuclear y no tenía relación con el nucleolo. Por la asociación con el sexo femenino se le llamó cromatina sexual, corpúsculo de Barr o cromatina X (13).

El estudio de la cromatina sexual empezó a ser parte del estudio citogenético cuando se comprobó que podía ser demostrado en diferentes tejidos, y observarse en frotis celulares de la mucosa oral o en leucocitos polimorfonucleares de la sangre periférica.

La cromatina X corresponde a la condensación de uno solo de los cromosomas X de la mujer, las células que contienen una o más cromatinas X son cromatinas positivas y aquellas que no la tienen, son cromatinas negativas (13).

Se ha estudiado la presencia de cromatina sexual en el pronóstico de las neoplasias de la glándula mamaria por numerosos autores, la mayoría son estudios de la década de los años de 1960 (26), existe poca literatura reciente al respecto, sin embargo, los resultados obtenidos por algunos autores son de gran valor y justifican el tratar de contar con otro factor pronóstico que sea rápido y sencillo en nuestro medio que sumado a otros factores pronósticos sea de interés y utilidad, como lo es en su caso el número de ganglios linfáticos axilares con metástasis, o bien el

estudio de receptores estrogénicos en las células neoplásicas y la citometría de flujo.

HISTORIA DEL CARCINOMA MAMARIO. El registro más antiguo sobre el cáncer de mama lo encontramos en Egipto y data del año de 1600 a.c., desde entonces muchos Médicos, Científicos, Enciclopedistas, etc. describieron hechos relacionados con los tumores de la glándula mamaria y la constancia con que se presentaban algunos cambios en las mismas, éstos los señalaban como tumoraciones irregulares, fijas, de consistencia dura o blanda, con venas tortuosas y dilatadas, y ulceración o sin ella (17), o la asociación del cáncer de mama con la interrupción de la menstruación lo cual determinaba también congestión mamaria y nódulos indurados (Hipócrates 460-370 a.c.).

En el siglo XVIII hubo cambios significativos en el terreno de los conceptos patológicos y fisiológicos en Francia, Henri Francois le Dran (1685-1770) llegó a la conclusión de que el cáncer de la glándula mamaria era una enfermedad local en estadios iniciales y que la diseminación de la enfermedad a los ganglios linfáticos indicaban un pronóstico desfavorable (17).

El Alemán Albert Schenzinger en 1889 propuso la ooforectomía antes de la mastectomía en mujeres que aún menstruaban con el propósito de inducir un envejecimiento prematuro. Esto se basaba en su experiencia y la idea de que el pronóstico del cáncer de mama era más desfavorable en las mujeres más jóvenes.

La administración clínica de hormonas comenzó en 1939 cuando P. Urich registró los beneficios de la testosterona en dos mujeres con cáncer de mama.

En 1944 Alexander John Hadd en Edimburgo observó un efecto favorable de los estrógenos sintéticos sobre el cáncer de mama avanzado. Los estrógenos y andrógenos se usaron de manera importante durante 1950 a 1960 (17). En 1973 Mc. Guire demostró las propiedades de los receptores estrogénicos en los tumores mamarios humanos.

Otro hecho importante en el estudio del cáncer de mama ha sido la realización de la Biopsia por aspiración con aguja delgada en el diagnóstico (21, 27).

James Paget fué el primero en emplear muestras aspiradas de tomores mamarios para el exámen microscópico y su descripción de éstos realizada en 1853 es exacta. La biopsia por aspiración fué descrita y aprobada en 1930 en el Memorial Hospital de Nueva York y modificada en Suecia gracias al empleo de agujas delgadas y refinamientos técnicos (18).

En la actualidad ha resurgido el interés por este procedimiento diagnóstico ya que practicamente todas las lesiones del cuerpo humano son accesibles a la aspiración, en conjunto con estudios radiológicos constituyen métodos importantes en el diagnóstico en etapas tempranas del cáncer mamario, sin olvidar que en manos competentes la biopsia por aspiración con aguja fina es segura y digna de confianza (18).

Con el resurgimiento de éste y otros métodos ha evolucionado el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer de la glándula mamaria.

En las últimas tres décadas gran parte de la investigación ha sido dedicada a esclarecer la regulación del crecimiento de los tumores de mama y la relación con el pronóstico pero a pesar de los años de estudios teóricos y ensayos científicos, el cáncer de mama sigue siendo uno de los padecimientos humanos más frecuentes y temidos.

INTRODUCCION

En el cáncer de mama así como en otros tipos de cáncer el punto de partida para establecer el tratamiento y el pronóstico, es el diagnóstico histopatológico preciso, en especial debemos especificar algunos datos macroscópicos y microscópicos, entre ellos se incluyen:

- Tamaño del tumor.
- Metástasis ganglionares.
- Tipo histológico.
- Grado histológico de diferenciación.
- Límites tumorales.
- Tipo de crecimiento o infiltración.
- Invasión al pezón o a la piel.
- Invasión vascular.

En la actualidad se han implementado en algunos centros hospitalarios la investigación de receptores hormonales (estrogénicos y progesterona) y técnicas de inmunoperoxidasa como la GCDFP 15, solo por mencionar algunas (16).

El objetivo de este trabajo es el estudio del corpúsculo de Barr o cromatina sexual como factor pronóstico en el carcinoma mamario. La cromatina sexual es un pequeño cuerpo intranuclear planoconvexo que mide de 0.7 a 12 micras de diámetro, se tiñe intensamente con colorantes nucleares tales como la hematoxilina, violeta de crecilo, tionina, verde de metilo y con técnica de Feulgen seguida por hidrólisis ácida (13).

En un intento por contar con un factor pronóstico de utilidad, se ha estudiado la presencia de sexocromatina en la células tumorales del cáncer de mama, en cortes histológicos de rutina, y en citologías de raspados de la superficie del tumor (19).

En el estudio realizado en cortes histológicos por Wacker y Miles en 1966 sobre la investigación de la cromatina sexual en el cáncer mamario se encontró una relación directa entre el porcentaje de células tumorales con cromatina sexual y la sobrevida a 8 años (1).

En 1971 Savino y Koss realizaron un estudio en pacientes tratadas con mastectomía radical por cáncer mamario, mediante el estudio citológico del raspado de la superficie del tumor, se observó la presencia de sexocromatina en las células tumorales y una de las conclusiones de su investigación fué que a mayor número de corpúsculos de Barr presentes en las células, menor probabilidad de recurrencia a 5 años (19).

La frecuencia con que se presenta el cáncer de la glándula mamaria en nuestro medio es del 4.2% (5), y en otras estadísticas ocupa el segundo lugar en relación a todas las neoplasias, solamente se ve desplazado en la mujer por el carcinoma cervicouterino el cual se presenta en primer lugar. Por esto es importante contar con otro factor pronóstico que esté disponible en cualquier momento, así mismo que sea práctico, de bajo costo, sencillo y rápido y pueda realizarse en cualquier laboratorio que cuente con los requerimientos básicos.

El presente estudio es retrospectivo, realizado en cortes histológicos de piezas de mastectomía y algunas piezas obtenidas por biopsia insicional, se limita a estos resultados, ya que no en

todos los casos se contó con citología del raspado de la superficie del tumor y no fué posible hacer un estudio comparativo en el que se analizaran ambos procedimientos diagnósticos.

Seleccionamos diferentes casos de tumores malignos de la glándula mamaria, se analizó la edad de las pacientes, el seguimiento en meses, la etapa clínica, el tamaño del tumor, número de gánglios linfáticos positivos, el tratamiento, la cromatina sexual presente en las células neoplásicas y la evolución de dichas pacientes.

El pronóstico se encontró en relación con la edad, la etapa clínica, con el número de gánglios linfáticos positivos y con la cromatina sexual presente en las células tumorales.

Por el tiempo de seguimiento seleccionamos 23 pacientes que tenían entre 60 y 12 meses, todas de sexo femenino y los resultados y los resultados fueron comparados con los factores antes mencionados.

MATERIAL Y METODOS

De los archivos del Departamento de Patología de la sección de Patología Quirúrgica, seleccionamos diferentes casos de tumores de la glándula mamaria en un periodo de Enero de 1988 Diciembre de 1992, (tabla 1), se diagnosticaron 94 tumores malignos de esta glándula, se excluyeron 7 tumores Phylloides por ser tumores del estroma mamario y se revizaron inicialmente 87 carcinomas mamarios.

TABLA No. 1

TOTAL DE CASOS POR AÑO

1988.....	13
1989.....	18
1990.....	19
1991.....	29
1992.....	15

T O T A L 94

De estos casos, 38 pacientes quedaron excluidas debido a que el expediente no se encontró en algunos casos, y en otros, porque las pacientes no regresaron después del diagnóstico inicial. Los casos que revisamos posteriormente fueron 49, las pacientes tenían una edad promedio de 50.5 años, la edad mínima fué de 21 y la máxima de 80 (tabla 2), con una prevalencia en la quinta década.

TABLA No. 2

EDAD DE LAS PACIENTES

Máxima	80	años.
Mínima	21	años.
Media	50.5	años.
Prevalencia	quinta década.	

Uno de estos 49 casos revisados ocurrió en un paciente de sexo masculino.

El método diagnóstico inicial que se realizó en 6 casos fue Biopsia por aspiración con aguja fina, en 6 casos Biopsia insicional, en 6 casos Biopsia transoperatoria, en 7 casos no se realizó ningún procedimiento previo a la mastectomía ya que eran tumores grandes y ulcerados, y en el resto se realizó más de un método diagnóstico.

El tratamiento quirúrgico que se realizó principalmente fue alguna modalidad de mastectomía.

En los cortes histológicos rutinarios de las piezas quirúrgicas previamente fijadas en formol, incluidas en parafina y teñidos con hematoxilina y eosina, se realizó el conteo de células neoplásicas del tumor primario, se usó el objetivo 100 X, se examinaron 100 núcleos por cada caso y se revisó la presencia o ausencia del corpúsculo de Barr en los mismos. Solamente se cuantificaron los cuerpos situados unidos a la membrana nuclear.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 94 casos de neoplasias mamarias malignas, de éstas la variante histológica más frecuente fué el carcinoma canalicular infiltrante en 59 casos, seguido por el carcinoma lobulillar en 10 casos, 5 carcinomas medulares, 3 carcinomas intracanaliculares mas lobulillar, 2 intracanaliculares (comedocarcinomas), 2 poco diferenciados con células en anillo de sello, 1 escirroso, 1 carcinoide, 1 adenocarcinoma poco diferenciado de tipo inflamatorio, 10 tumores del estroma mamario, uno de éstos asociado a carcinoma canalicular infiltrante y otro asociado a carcinoma lobulillar in situ.

Para la selección de los casos se tomó en cuenta el tipo histológico, se descartaron las neoplasias de tipo mesenquimatoso. Se realizó una revisión inicial de 49 casos, de éstos 48 fueron tumores de la glándula mamaria femenina y 1 de glándula mamaria masculina.

De las pacientes de sexo femenino 21 eran premenopáusicas y 27 posmenopáusicas. La mayor parte de las pacientes al momento de su ingreso al Hospital se encontraron en etapa clínica avanzada. Algunas de ellas no se etapificaron por haberseles realizado un manejo previo extrahospitalario (tabla 3).

TABLA No. 3

ETAPA CLINICA	No. DE CASOS
E I	3
E II	8
E III	12
E IV	21
N.E.	5
T O T A L	49

El seguimiento en meses que tuvieron las pacientes fué hasta de 60 meses en algunos casos (tabla 4).

TABLA No. 4

No. DE CASOS	SEGUIMIENTO MESES
6	48 a 60
8	23 a 32
9	20 a 12
26	1 a 11

Las 26 pacientes que tuvieron menos de 12 meses de seguimiento quedaron excluidas de nuestra revisión final y se incluyeron 23 pacientes con un seguimiento entre los 12 y 60 meses, la mayoría de éstas también se encontraron en etapa clínica avanzada (tabla 5).

TABLA No. 5

ETAPA CLINICA

PACIENTES CON SEGUIMIENTO	ETAPA CLINICA
2 casos	E I
4 casos	E II
9 casos	E III
6 casos	E IV
2 casos	N.E.

El tratamiento estuvo en relación con la edad de las pacientes, el diagnóstico clínico inicial e histopatológico principalmente (table 6), y el tamaño del tumor en que el mayor índice de los casos fue una lesión que midió más de 3 cm (tablas 6, 7).

TABLA No. 6

TRATAMIENTO

Mastectomía radical	16 casos
Mastectomía de limpieza	2 casos
Mastectomía simple.....	1 caso
Salpingooforectomía bilateral y Hormonoterapia	1 caso
Tumorectomía.....	1 caso
Mastectomía radical y salpingooforectomía bilateral	1 caso

23 pacientes

TABLA No. 7

TAMAÑOS DEL TUMOR

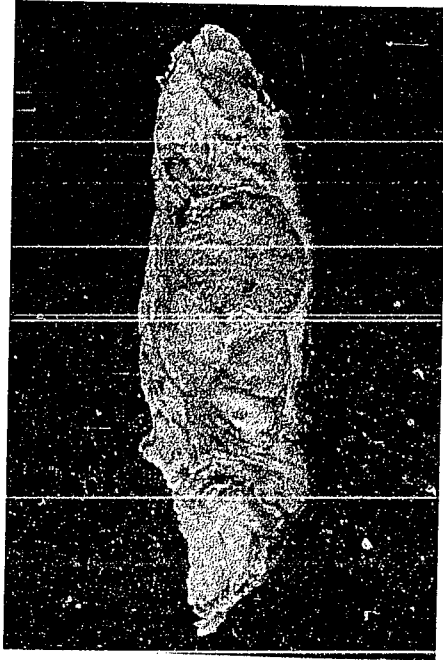
NUMERO DE CASOS	CENTIMETROS
1	hasta 2 cm
15	de 3 a 5 cm
6	mayor de 5 cm
1	no consignado



CARCINOMA CANALICULAR INFILTRANTE ULCERADO.

La mayor parte de nuestras pacientes se encuentran en etapa clínica avanzada. Como se ilustra en este caso.

FALLA DE ORIGEN



CARCINOMA CANALICULAR INFILTRANTE ASOCIADO
A MASTOPATIA FIBROSA QUISTICA.

FALLA DE ORIGEN

En relación con los gánglios linfáticos positivos, aproximadamente el 50% de las pacientes al momento del tratamiento tuvieron menos de 3 gánglios linfáticos axilares positivos (tabla 8), un hecho relacionado con los estudios de algunos autores pudimos apreciar en nuestros casos, éstos mencionan que el índice de supervivencia a los 5 años cuando los gánglios linfáticos son de 1 a 3, es hasta del 62% y se ve reducido al 35% cuando el número de gánglios positivos es de 4 o más (6, 7, 11).

TABLA No. 8

GANGLIOS LINFATICOS AXILARES POSITIVOS

PACIENTES	GANGLIOS POSITIVOS
12	hasta 3
8	más de 3
3	no resecaados

Por lo anterior podemos mencionar que la mayoría de la pacientes que acudieron a nuestro Hospital se encontraron en Etapa clínica avanzada, con tumores de gran tamaño, por tal razón el tratamiento estuvo en relación a los mismos, esto se debe principalmente a la falta de educación médica que existe aún en nuestro medio.

Se revizaron los cortes histológicos de los tumores de éstas 23 pacientes, encontramos la cromatina sexual positiva en 21 casos y solamente negativa en 2.

Estas dos pacientes que tuvieron la sexocromatina negativa en los núcleos de la células tumores tenían un seguimiento de 48 y 20 meses respectivamente y se encontraron sin actividad tumoral al momento de la revisión. Al analizar nuevamente estos casos encontramos que, en el primero, la falta de cromatina sexual pudo estar en relación al muestreo, ya que fué un caso diagnosticado como carcinoma inflamatorio por medio de Biopsia insicional y se trató con salpingooforectomía bilateral y hormoterapia. En el segundo, la ausencia de cromatina sexual en las células neoplásicas se relacionó a la presencia de grandes zonas de necrosis en el tumor. El porcentaje máximo de cromatina fué de 30% y el mínimo de 3%.

Otro dato de consideración es la presencia de enfermedad diseminada en las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas que tuvieron seguimiento.

Fueron 9 pacientes premenopáusicas, de éstas 3 que representan el 33.3% presentaron enfermedad diseminada. Solo 1 de las 14 pacientes posmenopáusicas que representa el 7.6% presentó diseminación del padecimiento.

Estos datos mostraron relación con una incidencia proporcionalmente baja de cromatina sexual en las células tumorales (menos de 15%), más de 3 gánglios linfáticos positivos y con la etapa clínica avanzada en que acudieron.

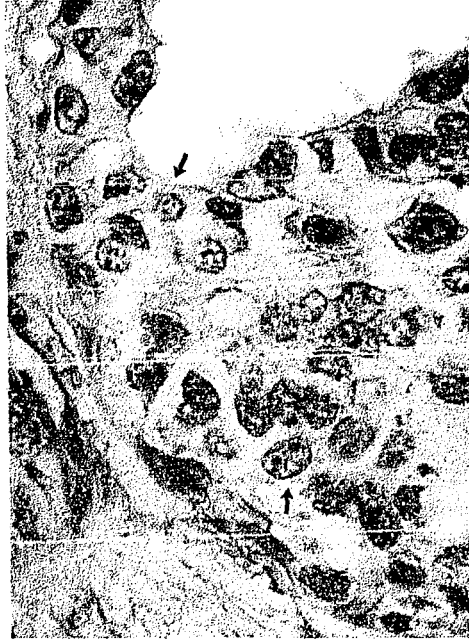
Haré un paréntesis para mencionar que el único caso de carcinoma de la glándula mamaria masculina, no tuvo seguimiento ya que el paciente no regresó a revisiones posteriores, sin embargo, revisamos las laminillas de la pieza de mastectomía y pudimos observar la falta de cromatina sexual en los núcleos de las células neoplásicas. Un hecho semejante se menciona en el estudio realizado por Savino y Koss (26).



CORTE HISTOLOGICO DE UN CARCINOMA INFILTRANTE.

Se aprecia conglomerado de células neoplásicas malignas algunas con sexocromatina positiva.

FALLA DE ORIGEN



CORTE HISTOLOGICO DE UN CARCINOMA CANALICULAR INFLTRANTE.

Se observan algunos conductos neoplasicos y celulas tumorales malignas con cromatina sexual positiva.

FALLA DE ORIGEN

DISCUSION. Desde hace algunos años se habla de la utilidad de la impronta en el diagnóstico, en un tipo de tumor de la glándula mamaria poco común como lo es el carcinoma epidermoide, el reconocimiento de características citológicas propias de este tumor y la correlación del diagnóstico con microscopía electrónica. Sabemos que la realización de la impronta en el estudio del tumor primario en el transoperatorio es de gran utilidad debido a la rapidez y certeza en el diagnóstico de este procedimiento (27), y sería de interés poder establecer un pronóstico probable a un mismo tiempo mediante el mismo procedimiento.

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS. La mayor parte de las pacientes que acuden a nuestro Hospital por cáncer de la glándula mamaria se encuentran en la quinta década de la vida, son posmenopáusicas y acuden en un etapa clínica avanzada, son tumores de gran tamaño (mayores de 3 cm), en ocasiones ulcerados, con más de 3 gánglios linfáticos positivos y con seguimiento inadecuado, sin embargo, cuando el tratamiento y seguimiento son adecuados, la sobrevida de estas pacientes ha sido considerable. Por otro lado resulta difícil poder establecer el pronóstico de este padecimiento basado únicamente en el estudio de la cromatina sexual debido a las condiciones en que se encuentran las pacientes al hacer el diagnóstico.

El estudio de la cromatina sexual en el carcinoma mamario es de utilidad si tomamos en cuenta que es un análisis sencillo y práctico, de bajo costo y si lo comparamos con otros estudios recientes que se han tratado de implementar en otros hospitales para contar con otros factores en el pronóstico de esta neoplasia, no requiere de gran infraestructura y puede realizarse en cualquier laboratorio que cuente con los requerimientos básicos, además realizado con metodología es de gran valor.

Finalmente, el presente es un reporte preliminar en el que no es posible contar con resultados concluyentes o definitivos, ya que muchas de nuestras pacientes no tiene un seguimiento a 5 años y se encuentran actualmente en tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1).- Bozena Wacker MD and Charles P. Miles MD. Sex Chromatin incidence and prognosis in Breast cancer. *Cancer* 19 (11) nov. 1966.
- 2).- David L. Page MD. Prognosis and Breast cancer recognition of Lethal and favorable prognostic types. *Am J Sug. Pathol.* 15 (4) 333.349,1991
- 3).- David M. Graham, Long Jin. Detection of Strogen receptor in paraffin embedded sections of Breast. *Am J Surg. Pathol.* 15(5)1991.
- 4).- Douglas E. Merkel, MD et al. DNA Flow cytometry and pathologic grading as prognostic guides in axillary lymph node negative breast cancer. *Cancer* 15,72(6)1926.1932,1993.
- 5).- Fisher B. Slack NH Bross IDJ. Cancer of breast size of neoplasm and prognosis. *Cancer* 24:1071,1969.
- 6).- Fisher B. Slack NH. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Sug. Gynecol. Obst.* 131:79-88.
- 7).- Fisher B. Wolmark N. Bauer M. Redmond C. Gebhardt M. The accuracy of clinical node staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.* 152:765-772,1980.

- 8).- Haagensen. Enfermedades de la mama. Edit. panamericana 420-495,1989.
- 9).- Helen M. Haupt Peter Russen, Breast cancer presenting with axillary lymph node metastases, an analysis of specific histopathologic features. Am. J Surg. Pathol 9(3)1985.
- 10).- Henry F. Frierson Jr. Ploidy analysis and S-phase fraction determination by flow cytometry of invasive adenocarcinomas of the breast. Am J Surg. Pathol. 15(4)1991.
- 11).- Hutter Rup. The influence of pathologic factors on breast cancer management. Cancer 46: 961-976,1980.
- 12).- Ivy Benjamin. Imprint smear cytology in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the breast. Hum Pathol 13(12)1146-1147.1982.
- 13).- J. Jesús Guizar Vázquez. Genética clínica Edit. Manual moderno, 88-94.1988.
- 14).- Joan H. Howanitz. Hormone receptors and breast cancer. Hum Pathol 12:12.1981.
- 15).- Johnstone FR. Carcinoma of the breast. Influence of size of primary lesion and lymph node involvement based on selective biopsy. Am. J Surg. Pathol. 124:158-164,1972.
- 16).- Juan Rosai, Ackerman Surgical Pathology. Edit. Mosby 1193-1267,1989.

- 17).- Kirby I. Bland MD P. La mama. 25-45, 405-425,1993.
- 18).- Koss, Woyke, Olszewski. Biopsia por aspiración, interpretación citológica y bases histológicas. Edit. panamericana, 15-34,69-136,1988.
- 19).- Leopold G. Koss. Diagnostic cytology and histopathologic bases. 1231-1233,1993.
- 20).- Lucio Scopsi, Salvatore Andreola, Silvana Pilotti. Argyrophilia and granin (chromogranin, secretogranin) expression in female breast carcinomas, Their relationship to survival and other disease parameters. Am J Surg. Pathol. 16:16 561-576,1992.
- 21).- Mc. Guire WL. Adjuvant therapy of node negative breast cancer. N. England J Med. 320:525,1989.
- 22).- Noel Winder, Dan H. Moore. Correlation FO Bromodeoxyuridine (BRDU) labeling of breast carcinoma cells with mitotic figure content and tumor grade. Am J Surg. Pathol. 17:10,987-994,1993.
- 23).- OctavioA. Armas, William L. Gerald. Inmunohistochemical detection of cathepsin D in T2 N0 M0 breast carcinoma. Am J Surg. Pathol. 18:2,158-166,1994.
- 24).- Robert W Mc. Divitt MD A.F.I.P. 13,1986.

- 25).- Rosen P.P. Savino, Menendez, Botet, C Urba, JA Miké, Swchartz Mk and Melamed. Barr body distribution and strogen receptor protein in mammary carcinoma. Ann Clin. Lab Sci. 7:491-499,1977.
- 26).- Savino y Koss. The evaluation of Sex Chromatin as a prognostic factor in carcinoma of the breast, preliminar report. Act. Citol. 15:372-374,1971.
- 27).- William H. Westra, MD et al. Overexpression of the P53 tumor supressor gene producto in primary lung adenocarcinomas is associated with cigarrete smoking. Am J Surg. Pathol. 17:3,213-220,1993.
- 28).- Víctor M. Paz Cerda. Utilidad de la Impronta en el estudio transoperatorio. Tesis de especialidad. UNAM Marzo de 1992.