

11201



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**HOSPITAL GENERAL DE MORELIA  
"DR. MIGUEL SILVA"**

**FACTOR PRONOSTICO DE bcl-2, p53, ESTROGENOS  
Y PROGESTERONA EN CARCINOMA MAMARIO**

**T E S I S  
DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER DIPLOMA DE:**

**ESPECIALISTA  
EN ANATOMIA PATOLOGICA**

**PRESENTA:**

**DR. JESUS CAZARES HERNANDEZ**

**ASESORES DE TESIS:**

**DR. JESUS A. VILLAGRAN URIBE  
DRA. ROSA MARIA SILVA LOPEZ**

**MORELIA, MICHOACAN**

**2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

**DR. JOSÉ CARLOS PINEDA MARQUEZ**  
DIR. GENERAL DEL HOSPITAL "DR. MIGUEL SILVA"

**DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOZA**  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



**DR. JESÚS VILLAGRAN URIBE**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA  
PROFESOR DE CURSO DE POSTGRADO DE ANATOMIA PATOLÓGICA  
ASESOR DE TESIS.

**DR. JESÚS CAZARES HERNÁNDEZ**  
AUTOR.



# **AGRADECIMIENTOS**

A MIS PADRES POR SU CONSTANTE APOYO Y POR GUIARME POR EL CAMINO DE BIEN.

A MI ESPOSA Y A MI HIJA POR SER MI MAYOR ESTIMULO, CON SU RESPALDO Y COMPRENSIÓN.

A MI MAESTRO Y AMIGO DR. JESÚS VILLAGRAN URIBE POR SU CONFIANZA, ENSEÑANZA Y EJEMPLO A SEGUIR SIN ESPERAR NADA A CAMBIO.

A LA DRA. ROSA MARIA SILVA POR SU TIEMPO Y CONFIANZA.

A MIS COMPAÑEROS DE LOS CUALES SIEMPRE TUVE APOYO.

# INDICE

<b>SUMARIO</b>	<b>PAGINA</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES HISTORICOS.....</b>	<b>5</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>20</b>
<b>MATERIALES Y METODOS.....</b>	<b>21</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>49</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>50</b>

---

## INTRODUCCION

### **GLANDULA MAMARIA.**

#### **EMBRIOLOGIA:**

La primera manifestación de las glándulas mamarias se presenta en forma de engrosamiento a manera de una banda en la epidermis, la línea mamaria o pliegue mamario.

En el embrión de 7 semanas de edad, esta línea se extiende a ambos lados del cuerpo. Aún cuando la parte principal de la línea mamaria desaparece poco después de formarse, persiste un pequeño segmento en la región torácica y se introduce en el mesenquima subyacente. En este sitio forma de 16 a 24 brotes, los cuales a su vez, dan origen a pequeñas evaginaciones macizas. Hacia el final de la vida intrauterina los brotes epiteliales se canalizan y forman los conductos galactoforos, mientras que las evaginaciones constituyen los conductos de menor calibre y los alvéolos de la glándula. En un principio los conductos galactoforos desembocan en un pequeño hundimiento epitelial; poco después del nacimiento este hundimiento se convierte en pezón por proliferación del mesenquima subyacente. (116,117,123,127)

#### **ANATOMIA:**

**CONSIDERACIONES GENERALES:** Se encuentran situadas en la parte anterior y superior del tórax, en número de dos, una derecha y otra izquierda. Son de forma hemisférica y descansa sobre el tórax por su cara plana, presentando, en el punto medio de su cara convexa, una eminencia en forma de papila llamada pezón. Su peso es de 30 a 60 centigramos en el momento del nacimiento, de 150 a 200 gramos en la mujer fuera de lactancia y de 400 a 500 gramos en la mujer que cría.(127)

#### **CONFORMACION EXTERIOR Y RELACIONES:**

- a) *CARA POSTERIOR:* Más o menos plana, descansa sobre el pectoral mayor y serrato mayor, a los cuales esta unida por una fascia superficial.

- 
- b) *CARA ANTERIOR*: Convexa, presenta en su parte más saliente la areola y el pezón. la areola es una región circular de 15 a 25 mm de diámetro, caracterizada en parte, por su color oscuro, y por otra, por la presencia en su superficie de los tubérculos de Morgagni (tubérculo de Montgomery en la mujer embarazada); son glándulas sebáceas que relieve sobre el pezón es una eminencia cilíndrica o cónica, que se levanta en el centro de la areola. mide 10 a 11mm de longitud por 8 a 9 mm de anchura en su base.(127)

### **CONSTITUCION ANATOMICA.**

*GLANDULA PROPIAMENTE DICHA*: tiene forma de una masa gris amarillenta, aplanada de adelante hacia atrás con 1) una cara posterior plana, 2) una cara anterior muy accidentada ya que presenta partes deprimidas y partes salientes en forma de crestas, y 3) una circunferencia irregular, que envía prolongaciones mas o menos notables

#### ***CUBIERTA CUTANEA***

- a) *ZONA PERIFERICA*: *Corresponde a piel.*
- b) *ZONA AREOLAR*: Mas delgada y mas pigmentada, reforzada en su cara profunda por un músculo de fibras lisas, el músculo areolar, que tiene por función o acción, proyectar el pezón hacia adelante y expulsar el contenido de los conductos galactoforos hacia el área cribosa. Las glándulas de la areola son de 3 órdenes a) glándulas sudoríparas muy desarrolladas, b) glándulas sebáceas que constituyen los tubérculos de Morgagni y Montgomery, c) glándulas mamarias accesorias muy variables en número y volumen, pero en general constantes.
- c) *ZONA MAMILAR*: La piel que cubre el pezón es muy delgada y notable por la multiplicidad y el número de papilas. debajo de la piel se observa, además, en este punto, un músculo especial, el músculo mamilar; que se compone de dos clases de fibras: 1- fibras horizontales dispuestas perpendicularmente a los conductos galactoforos; 2- fibras longitudinales, que van de la base al vértice del pezón. desde el punto de vista del papel o acción que desempeñan, las fibras

---

horizontales encogen al pezón, y las fibras longitudinales tiran del vértice del pezón hacia su base y tienden a encogerlo. (119)

### ***CUBIERTA CELULOADIPOSA***

El panículo adiposo subcutáneo, al llegar a la glándula mamaria se divide en 2 hojas: 1- una hoja posterior más delgada, que se insinúa entre la base de la glándula y la fascia superficialis, 2- una hoja anterior, más gruesa, que se extiende sobre la cara anterior.

### **VASOS Y NERVIOS**

**ARTERIAS:** Mamaria interna, mamaria externa, intercostales. se anastomosan entre si, forman en la superficie de la glándula una red peri mamaria, de la cual se desprenden 2 ordenes de ramos:

- 1- ramos externos: para la piel.
- 2- ramos internos: para la glándula.

**VENAS:** Se dirigen hacia la cara anterior de la glándula, en cuyo punto forman, debajo de la piel, una red de anchas mallas, la red venosa subcutánea (debajo de la areola, el círculo venoso de Haller). Las venas que salen de esta red se dirigen hacia adentro hacia la mamaria interna y hacia fuera, hacia la axilar.

**LINFATICOS:** Los linfáticos que salen de la piel, de la glándula y de los conductos galactoforos, van a parar todos a una red subareolar. los troncos que parten de esta red se dividen en externos e internos, los externos que son los mas importantes, rodean los bordes del pectoral mayor y van a terminar en axila, en un grupo de ganglios situados en la parte inferior del ángulo diedro formado por el encuentro de los músculos pectoral mayor y serrato mayor. Los linfáticos internos que se dirigen hacia adentro y terminan en los ganglios mamaris internos.

---

NERVIOS: Los nervios proceden 1.- del gran simpático por los plexos que acompañan a las arterias; 2.- de los 6 primeros nervios intercostales, excepto el primero; 3.- de la rama supraclavicular del plexo cervical; 4.- de las ramas torácicas del plexo branquial terminan en la piel, en las fibras lisas del músculo areolar y del músculo mamilar, en los vasos y en la glándula (filetes secretorios).(116-127)

### **HISTOLOGÍA:**

Histológicamente la glándula mamaria esta constituida de 15-20 lóbulos separados por tejido conectivo denso interlobular y tejido adiposo. cada lóbulo contiene un conducto lactífero que desemboca en el pezón, este es revestido por un epitelio de 2 capas, cuyas celulas basales son cúbicas mientras que las superficiales son cilíndricas, pero en la desembocadura pasa a ser epitelio plano estratificado. las ramificaciones del conducto galactoforo forman conductos interlobulares revestidos por epitelio cilindrico simple que disminuye de altura hasta hacerse cúbico simple en los conductos intralobulares menores.

Entre el epitelio y la membrana basal se encuentra una capa de celulas mioepiteliales.

Cada lóbulo se compone de numerosos lobulillos, representados por las ramificaciones menores con su tejido conectivo laxo intralobular circundante. Los terminales secretores o adenomeros son alvéolos formados por epitelio cúbico simple o cilíndrico. (116,117,120,121)

### **FISIOLOGÍA:**

El desarrollo de las mamas es estimulado por los estrógenos secretados por la placenta haciendo que el sistema ductal de la mama crezca y se ramifique. También son importantes para el crecimiento cuatro hormonas por lo menos: la hormona del crecimiento, la prolactina, los glucocorticoides suprarrenales y la insulina. Para que se produzca el desarrollo completo de las mamas y estas se conviertan en órganos secretores de leche se necesita también el concurso de la progesterona.

p53.- Las mutaciones del gen tumor-supresor p53 representa la alteración genética mas común en tumores humanos. La producción de este gen en una proteína nuclear aunque tiene que ver en el control del ciclo de la célula, apoptosis y mantener la estabilidad

---

genómica. La proteína alterada producto de un gen mutante puede ser detectado con técnicas de inmunohistoquímica. (117, 122, 123, 124,)

## **ANTECEDENTES HISTORICOS**

Hay pruebas de que las neoplasias han aquejado a los seres humanos desde épocas prehistóricas. Algunas de momias de la etapa precolombinas de Perú de 2,400 años de antigüedad y también momias egipcias que datan de 3,000 años A.C. tienen depósitos de metastásicos en el esqueleto. Hipócrates (460 a 370 A.C.) fue el primero en proponer una teoría que explicara la invasión cancerosa. Según él era una enfermedad por exceso de bilis negra que es uno de los cuatro humores del organismo. Pensaba que la invasión se producía por derrame o difusión de la bilis negra dentro o fuera del tejido afectado.

En 1928 Johanner Peter Muller fue el primero en plantear una causa celular del cáncer. El año siguiente Joseph Claude Recamier propuso que la invasión y la diseminación a distancia era resultado de la translocación de células y acuñó el término metástasis. (118,119,120)

La investigación en los últimos 150 años han señalado que en la patogénia del cáncer colo-rectal intervienen factores celulares y humorales.

Warthin en 1913 comunicó el seguimiento de casos en una familia con alta incidencia de cáncer de mama, útero y colorectal, el cual inició cuando una paciente suya le manifestó sus temores a desarrollar alguna neoplasia, pues en su familia la mayoría habían fallecido por esa causa, Warthin descubrió que los tumores de la paciente no eran infundados, pues ella falleció tiempo después de carcinoma de útero. Más tarde Lynch y Krush analizaron esta y otras familias y en base a ello dictaron los criterios diagnósticos del síndrome que hoy lleva su nombre y lo separaron en dos tipos de expresión fenotípica, en los que denominaron síndrome de Lynch Tipo I y II. (118)

---

## RESEÑA HISTORICA

Los pormenores de la historia de la Displasia Mamaria se detallarán de acuerdo a lo expresado por el Dr. Urriburu en diferentes publicaciones (1) y (2)

Esta relato se divide en cuatro períodos:

### ***Primer Período o de Los Precursores:***

1827 -

William Curmin, de Edimburgo, mencionaba: "Mastodynia o Neuralgia of the Mamma" y "Serous Cyst and Hydatid in the Mammary Substance".

1828 -

Sir Astley Paston Cooper, cirujano inglés, es quien inicia la separación entre el cáncer y lo que hoy se conoce como displasia.

En su tratado de enfermedades de la mama, habla de "las que provienen de una afección específica, pero no tienen nada de cancerosas" entre ellas coloca al "tumor irritable de la mama o neuralgia de la mama" que un siglo después se conocería como mastodinia; al "tumor mamario crónico" que engloba, no sólo a lo que hoy se llama adenosis, sino también al fibroadenoma y finalmente, a la "enfermedad hidática o quiste de la mama", superponible en todo a la actual enfermedad quística.

1840 -

Benjamín Brodie, también bregó por la distinción entre estas lesiones y el cáncer.

### ***Segundo Período o de Las Descripciones Fundamentales:***

1884 -

Paul Reclus, cirujano francés, en sus "Lecciones de cirugía reactualiza a la "enfermedad hidática o quiste de mama" de Cooper, llamándola "Maladie quistique des mammellas", con tanta precisión, que este cuadro recibió el nombre de "Enfermedad de Reclus".

1892 -

Curt Schimmelbusch, describió una afección: "Cystadenoma mammae" caracterizada por proliferación adenomatosa y microquística, que con el correr de los años se hizo sinónimo de la adenosis.

En su homenaje recibió el nombre de "Enfermedad de Schimmelbusch".

1906 -

Bloodgood, patólogo y cirujano, llamó la atención sobre el cuadro de dolor mamario premenstrual.

"Painful breasts", que más adelante, adoptándolo a la etimología griega será llamado mastodinia. La posteridad no le concedió su nombre a la mastodinia, ya se le había dado al "quiste de cúpula azul".

### ***Tercer Período o de La Síntesis:***

1935 -

Geschickter, había observado que en los distintos cuadros previamente mencionados había una disminución del pregnandiol urinario y exacerbación de los síntomas en la época premenstrual.

Sobre esta base razona que se tratan de distintas máscaras clínicas de una misma afección y enhebrándolas en forma retrógrada, en su curso evolutivo recorren las etapas de mastodinia, adenosis y enfermedad quística.

A esta enfermedad la llamó Displasia Mamaria, que reconoce etiología hormonal, probablemente en el balance estrógeno/progesterona.

---

***Cuarto Período o Período Contemporáneo:***

1950 -

A partir de este momento, aparecen nuevos conceptos fisiopatológicos que se modifican y perfeccionan año tras año y se establecen nuevas conductas terapéuticas.

Se fueron arrastrando algunos nombres usados en la primera mitad del siglo, a la vez que se acuñaron otros nuevos. (118)

El cáncer de mama ha sido sujeto a un extenso estudio epidemiológico. en la magnitud de este problema se han identificado múltiples factores de riesgo que desarrollan cáncer de mama en mujeres. (119, 1, 6, 7 12,19)

En estados unidos representa el primer lugar de muertes con el 17% en 1998 seguido de carcinoma de bronquiogenico. Lo que corresponde a 43,500 muertes en mujeres comparado con 400 muertes en hombres, fallecidos por esta entidad. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres blancas que en afro americanos, más sin embargo, en hombres se presenta con mayor frecuencia en afro americanos que en blancos.(21, 34, 119)

Los países que tienen alta incidencia de muertes son Irlanda 27.4/100,000 seguidos de Dinamarca y Holanda. En México de las neoplasias malignas femeninas, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar, como causa de muerte. La tasa de mortalidad 11.9/ 100,000 solo por abajo de carcinoma de cuello uterino. En la población general solo 50% de los cáncer de mama fue calificado como localizado y 41% como diseminado. En estas ultimas etapas de la enfermedad, aún con el progreso de los tratamientos modernos, la supervivencia obtenida es moderadamente o evidentemente mala. Esto contrasta con las cifras de control obtenidas de casos en que el tumor se confina a la glándula mamaria (localizado). (119, 24,64, 76)

**10 TIPOS DE CANCER MÁS FRECUENTES EN LA MUJER.**

**1997**

DX.	1ra. VEZ	PORCENTAJE	SUBSECUENTE	T O T A L
CA. CU.	312	26	1,765	2,078
CA. MAMA	196	16	1,350	1,546
CA. PIEL	92	8	291	383
CA. OVARIO	35	3	135	170
C.ENDOMET.	30	2	78	108
CA. RECTO	21	2	84	105
LINF.HODGKIN	19	1	49	68
LEUCEMIAS	17	1	89	106
CA. COLON	14	1	58	72
CA. PULMON	14	1	50	64

**1998**

CA. CU.	325	22.28	2,319	2,644
CA. MAMA	230	15.76	1,786	2,016
CA. PIEL	84	5.76	384	468
CA. OVARIO	39	2.67	105	144
CA. GASTRICO	30	2.06	130	160
LINF.HODGKIN	28	1.92	92	120
CA. PULMON	26	1.78	63	89
CA. PANCREAS	20	1.37	29	49
CA. TIROIDES	17	1.17	57	74

En el centro estatal de atención oncológica se obtuvo:

---

AÑO	Ira. VEZ	SUBSECUENTES	TOTALES	RADIACION	QX	QUIMIOT.	BX
1997	196	1,384	1,580	248	40	348	135
1998	230	1,786	2,016	278	79	375	114
1999	173	2,027	2,200	313	65	481	90

La incidencia de casos en mujeres fue de:

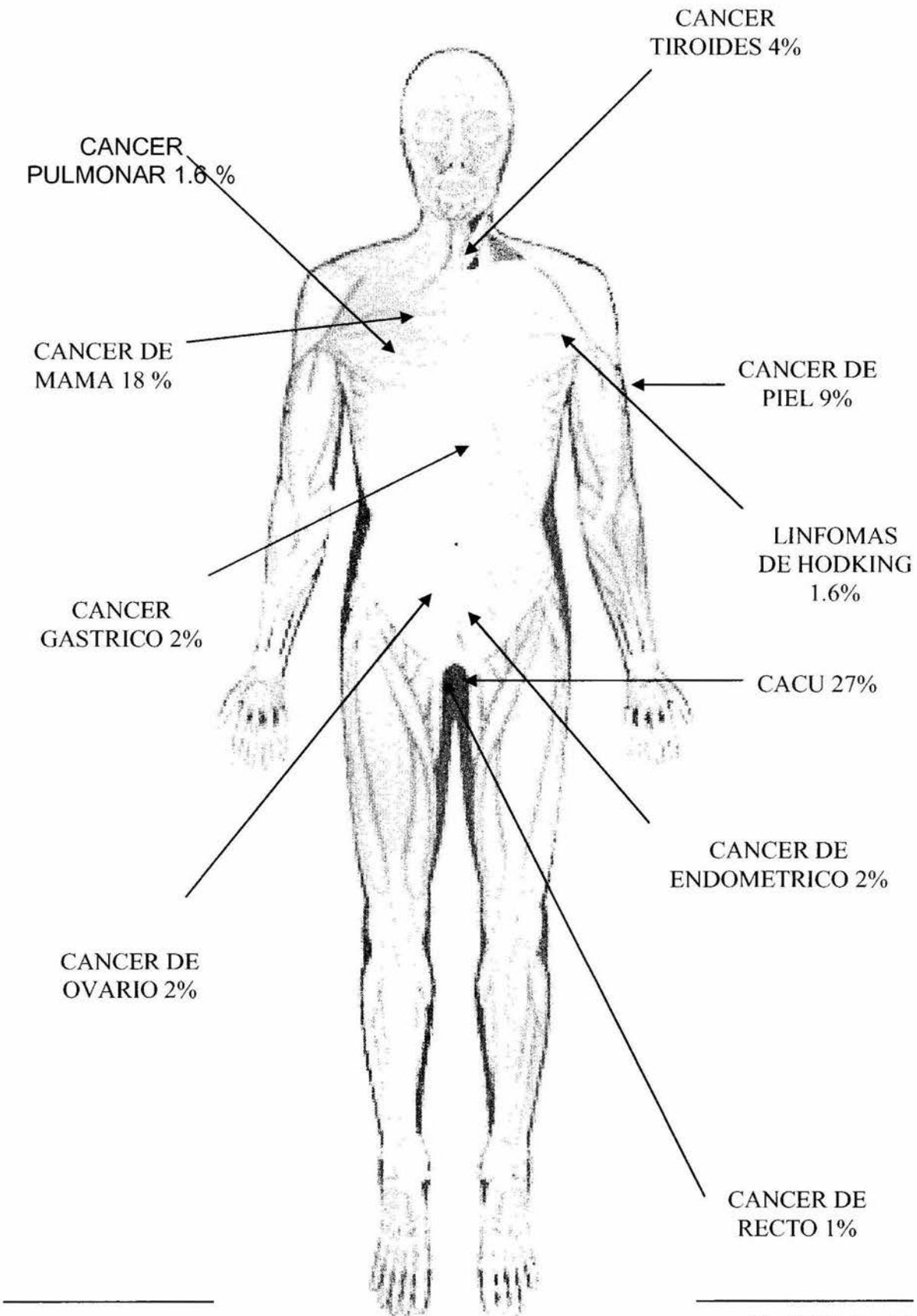
1997	Ira. VEZ	PORCENTAJE	SUBSECUENTE	T O T A L
CA. CU	312	18.20	1,790	2,078
CA. MAMA	196	11.44	1,350	1,546
CA. PIEL	156	9.10	436	592

1998	Ira. VEZ	PORCENTAJE	SUBSECUENTE	T O T A L
CA. CU	325	20.60	2,320	2,645
CA. MAMA	230	14.58	1,786	2,016
CA. PIEL	169	10.71	671	840

1999	Ira. VEZ	PORCENTAJE	SUBSECUENTE	T O T A L
CA. CU	267	19.96	2,559	2,826
CA. MAMA	173	12.93	2,027	220
CA. PIEL	148	11.06	813	961

---

1999	Ira. VEZ	PORCENTAJE	SUBSECUENTE	T O T A L
CA. CU.	267	27	2,559	2,826
CA. MAMA	173	18	2,027	2,200
CA. PIEL	88	9	470	558
CA. TIROIDES	35	4	168	203
CA. OVARIOS	22	2	221	243
CA.GASTRICO	18	2	75	93
C. ENDOMET.	17	2	131	148
CA. PULMON	16	1.6	70	86
HODGKIN	16	1.6	116	132
CA. RECTO	15	1	94	109



---

### ***FACTORES DE RIESGO***

El cáncer de mama es raro antes de los 25 años, con excepción de ciertos casos familiares. cerca del 20% de mujeres con cáncer mamario tiene historia familiar pero solo 5% presenta alteraciones autosomicas dominantes asociados a 6 genes descritos a principios de 1990 que incluyen BKCA1 (17q21), BRCA 2 (13q12-13), TP53 (17p13.1) gen receptor de andrógenos (AR)(11q 2-12) gen ataxia telangiectasia (AT) (11q-22-23) y Cowden(10q22-23). 82, 88, 89, 93)

### ***INFLUENCIA HORMONAL***

En el modelo experimental de carcinogenesis por Mool Gaukar y Knodson postulan que los carcinomas se originan de células madres epiteliales seguidos de una serie de dos o más errores en la división celular normal. Estos errores probablemente resulten del daño del DNA causados por factores iniciadores como radiación, químicos o virus que causan carcinoma y aumentan el numero de células madre susceptibles indiferenciadas. Por otro lado algunas de las hormonas reproductivas se consideran carcinógenos ya que alteran la proliferación cinética, diferenciación o atrofia de las células madre. Los estrógenos y progesterona son los que con mayor frecuencia interactúan en la patogénesis de los cambios celulares en mama, pero también la prolactina y andrógenos juegan un papel importante. (4,5,8)

Los estrógenos promueven el crecimiento y proliferación del sistema ductal, que podrían incrementar el riesgo de cáncer por estimular la proliferación de células indiferenciadas.

Las progestinas causan crecimiento y diferenciación de las células. Algunos estudios informan que la actividad proliferativa en el epitelio ductal es más pronunciada durante la fase luteinica del ciclo menstrual, esto se traduce en que la progestina sola o con el efecto sinérgico de estrógenos, puede resultar en una máxima actividad proliferativa. (9, 10, 11)

La prolactina estimula y mantiene la lactación que se asocia con la función de células diferenciadas, una menarca temprana, menopausia después de los 55 años, así como la nuliparidad por mayor tiempo de estrógenos dan como consecuencia influjo

---

### ***HISTORIA MENSTRUAL Y REPRODUCTIVA***

La edad de la menarca esta inversamente relacionada al riesgo de desarrollar cáncer de mama. Cuando presentan menstruación antes de los 13 años se incrementa el riesgo 2 veces en relación con las que la menarca se presenta después de los 13 años. Las mujeres en que la menopausia ocurre después de los 55 años tienen dos veces mayor el riesgo en relación a las que su menstruación fue antes de los 45 años. (11, 13, 14)

La paridad es otro factor importante. Las mujeres nulíparas aumentan el riesgo de uno en relación con 0.5 en mujeres que tuvieron su primer niño después de los 20 años y 1.4 veces quien tuvo su primer producto después de los 37 años.

### ***HORMONAS ESTEROIDES REPRODUCTIVAS EXOGENAS***

El riesgo de mujeres de 20-34 años de edad que usaron anticonceptivos orales incremento ligeramente (1.4) comparado con mujeres que nunca usaron anticonceptivos orales, mas sin embargo, en otros estudios han reportado disminución de riesgo de enfermedad benigna mamaria con el uso de hormonas anticonceptivas orales. (46, 47)

### ***HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO EN MUJERES POST-MENOPAUSICAS.***

En múltiples estudios se observa una variable y contradictoria asociación entre el uso de estrógenos o regímenes de estrógenos-progesterona en el aumento en el riesgo de cáncer mamario. (23, 24, 26)

En modelos experimentales en monos Rhesus el uso de anticonceptivos orales por un periodo largo presentaron cambios de proliferación epitelial idénticos a hiperplasia atípica, carcinoma intraductal y carcinoma invasor del humano. (59, 60)

### ***EXPOSICION A RADIACION***

La influencia de radiación en etapas tempranas de la vida puede ser causa de carcinogenesis ya que daña el DNA y se observaron cambios morfológicos después de 10-15 años. (49-51, 55, 63, 64, 67, 70)

---

### ***INFLUENCIA NUTRUCIONAL***

Una causa valida en el riesgo de carcinoma mamario es la obesidad, una mujer que pesa más de 70 kgs. Aumenta dos veces el riesgo de cáncer que otra que pesa menos de 60 kgs. Algunos factores dieteticos como la ingesta de grasa animal, así como, carne, café y alcohol. (72).

### ***LOCALIZACION***

La localización del carcinoma mamario es del 50% en el cuadrante superior externo, 15% cuadrante superior interno, 10% en el cuadrante inferior externo y 5% en el cuadrante inferior interno y 17% en la región central.

### ***MULTICENTRICIDAD***

Es definida por la presencia de carcinoma en otro cuadrante mamario separado de la masa dominante y se presenta en aproximadamente 13.4% y es mas común en carcinoma lobulillar que en ductal. En múltiples series se observa de un 25-50% en cáncer lobulillar in situ. (67, 77).

### ***INDICADORES PRONOSTICOS***

Los mejores indicadores pronósticos incluyen estadio de tumor, el cual se basa en metástasis a ganglios linfáticos, tamaño del tumor y metástasis a distancia, tipo tumor, grado histológico, grado de proliferación y receptores hormonales. (42, 43, 58, 57, 77, 82).

---

## ESTUDIO SEGÚN TNM

	<b>BUEN PRONOSTICO</b>	<b>MAL PRONOSTICO</b>
TAMAÑO	< 1 CM	> 5 CM
EXTENSION LOCAL	AUSENTE	PRESENTE
GRADO	BAJO	ALTO
RECEPTORES	ESTROGENO Y PROG. +	ESTROGENO Y PROG. -
GANGLIOS AXILARES	TUMOR -	TUMOR +

**INVASION ESTROMAL:** En el que los carcinomas in situ o no invasores son curados con la mastectomia.

**METASTASIS GANGLIOLARES:** Cuando no hay ganglios axilares positivos para Carcinoma en general, la sobrevida a 5 años es de 82%. Cuando hay uno positivo es 80.1%, dos 74.6%, de tres 70%, y de cuatro a seis 54.1%, y de siete a doce 50%, y mas de trece 28.4%.

Otros factores son invasión vascular y tamaño del tumor.

### TIPO DE TUMOR

Los tipos de tumor como el tubular, mucinoso (coloide) adenoideo quistico son de bajo grado que se asocian con baja frecuencia a metástasis gangliolares axilares. los pobremente diferenciados, con celulas en anillo de sello e inflamatorio, así como, los carcinosarcomas son generalmente neoplasias mas agresivas. (80, 89, 90)

### GRADO DE TUMOR.

El grado es otro indicador pronóstico y se usa como parámetro. La modificación de Nottingham del sistema de Bloom-Richardson que a continuación se describe (117).

### FORMACION TUBULAR

- 1 Punto si la formación tubular es + 75% del tumor
- 2 puntos si la formación tubular es 10 – 75% del tumor
- 3 puntos si la formación tubular es – 10% del tumor.

---

## PLEOMORFISMO NUCLEAR

- 1 punto con mínima variación en tamaño y forma nuclear.
- 2 puntos con moderada variación en tamaño y forma nuclear.
- 3 puntos con marcada variación en tamaño y forma nuclear (117).

## NUMERO DE MITOSIS

De acuerdo a la siguiente tabla.

No. MITOSIS	LEITZ X 25	NIKON X 40	LEITZ DIAP. X 40
1 PUNTO	0 – 9	0 – 5	0 - 11
2 PUNTOS	10 – 19	6 – 10	12 – 22
3 PUNTOS	+ 20	+ 11	+ 23

GRADO I 3-5 PUNTOS BIEN DIFERENCIADO

GRADO II 6-7 PUNTOS MODERADAMENTE DIFERENCIADO

GRADO III 8-9 PUNTOS POBREMENTE DIFERENCIADO

## CLASIFICACION DEL CARCINOMA DE MAMA EN DOS GRADOS

### BAJO GRADO

Tubulos o formación de luz  
+ 75%.  
Uniformidad nuclear +/- mínima variación  
Nucleolo inconsistente  
-5 mitosis por 10 campos por seco fuerte.  
Sin necrosis

### ALTO GRADO

-25% de formación tubular  
anisonucleosis  
prominente o múltiples nucleolos  
+ 5 mitosis x cada 10 campos  
+/- necrosis

## INDICE PRONOSTICO DE NOTTINGHAM

Basado en el tamaño, status, ganglio linfático, grado histológico, en el cual:

$$\text{IPN} = 0.2 \times \text{Talla tumor (cm)} + \text{estadio de ganglio linfático 1-2-3} \\ + \text{grado tumor 1-2-3}$$

OTROS:

Permeacion vascular, necrosis (talla tumor), celulas cinéticas, índice de niveles de timidina (síntesis de DNA) y citometria de flujo como factores pronostico (117).

---

## RECEPTORES, INMUNOHISTOQUIMICA Y BIOQUIMICA

p53 la acumulación de esta proteína se relaciona con un peor pronóstico.

bcl 2 se ha relacionado con un buen pronostico y correlacionado con receptores de estrógenos, así mismo, se usan otros marcadores como oncogen Cerb - 2 ( se detecta en el 55% de carcinoma mamario) y es de peor pronostico.

La catepsina D se observa en tumores de comportamiento más agresivo. La presencia del factor angiogenico es de peor pronostico (6, 62, 65, 78, 92)

Cierto genes involucrados en el crecimiento y en la etiología del cáncer de mama (oncogenes y genes supresores) desempeñan un papel regulador en la inducción de apoptosis. Estos comprenden el oncogen bcl-2 que inhibe la apoptosis inducida por hormonas y citosinas, el oncogen cuyo producto proteico puede estimular tanto la apoptosis como (en la presencia de otras señales de supervivencia como el bcl-2) el crecimiento celular y el p53, que normalmente estimula la apoptosis pero cuando se muta o esta ausente favorece la supervivencia celular. Al parecer, el p53 es necesario para la apoptosis después de la lesión del DNA por la irradiación mientras que la apoptosis inducida por glucocorticoides o por el envejecimiento es independiente del p53.

Debe hacerse hincapié en que en muchos modelos de apoptosis no es necesaria la expresión de nuevos genes que de hecho la inhibición de la expresión genética causa apoptosis.

Durante muchos años los oncogenes y los genes supresores del cáncer han ocupado el centro de la escena de la comprensión de la base molecular de la tumorigenesis. Aunque actúan de forma bastante diferente en ultima instancia, los genes que pertenecen a estas dos clases regulan la proliferación de células, solo hace poco tiempo se ha hecho patente que los genes que evitan o inducen la muerte celular programada son también variables importantes de la ecuación del cáncer.

El descubrimiento del bcl-2 el paradigma de esta categoría comenzó por la observación de que aproximadamente el 85% de los linfomas B foliculares son portadores de una translocación característica t (H118) (q32. q21). Recuérdese que 14 y 32, el lugar en el que están situados los genes de la cadena pesada de Ig, esta implicado también en el linfoma de Burkitt. La que por la posición de este locus activus en la transcripción con bcl-2 localizado en 18q21 causa expresión excesiva de la proteína bcl-2. por mecanismos aun no aclarados, bcl-2 entra a muerte celular programada, presumiblemente por el hecho de que a la larga la supervivencia celular, la expresión excesiva de bcl-2 permite que sobrevengan otras mutaciones que afectan a los proto-oncogenes y a los genes supresores del cáncer. Esta noción viene apoyada por el hecho de que los ratones transgenicos con expresión excesiva de bcl-2 humano, inicialmente desarrollan un proliferación policlonal de células B que tras un periodo de latencia se transforman en un linfoma maligno monoclonal agresivo. No es inhabitual la función del bcl-2, sino que también su localización es atípica: la membrana mitocondrial interna es cubierta nuclear y el retículo endoplasmico. No esta aclarado completamente la base bioquímica de la acción del bcl-2. estudios recientes sugieren que en muchos de los casos la apoptosis resulta de las lesivas letales causadas por las especies reactivas del oxigeno y que el bcl-2 inhibe la apoptosis regulando un via metabólica antioxidante debido a que el bcl-2 evita la apoptosis.

---

La correlaciones que se proponen en el Ca de mama primero ocurre in activación del gen supresor del tumor, seguido de la activación de ras y terminado con la perdida de los genes p53 (108-115).

El exceso de estrógeno endógeno o mas exactamente el desequilibrio hormonal, desempeñan claramente un papel significativo.

Los tumores funcionales de ovario que elaboran estrógenos se asocian a un aumento de riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopausicas. Estudios recientes han confirmado la asociación entre el exceso de estrógenos ováricos, la frecuencia de la ovulación, la edad en el momento de la menarca y el aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama. Existen también indicios acerca de cómo pueden actuar los estrógenos. El epitelio mamario normal posee receptores de estrógenos y de progesterona. Han sido identificados en algunos canceres de mama pero no en todos. Diversos promotores del crecimiento, factor de crecimiento transformante alta / factor de crecimiento epitelial (TGF/EG7), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDG7) y el factor de crecimiento fibroblastico (7G7) e inhibidores del crecimiento (TG7-B) son segregados por las células del cáncer de mama humano y muchos estudios sugieren que la producción de estos factores depende del estrógeno y se piensa que en la progresión del cáncer están implicadas interacciones entre las hormonas circulantes, receptores hormonales en las células cancerosas y factores autocrinos del crecimiento inducidos por las células tumorales. (ref. 95-106)

---

## **OBJETIVOS**

1. Conocer la distribución geográfica, por edad y sexo del carcinoma mamario.
2. Analizar las características clínicas y morfológicas del cáncer mamario.
3. Evaluar el factor pronóstico en relación a la clasificación de Bloom Richardson, así como los marcadores de bcl-2, p53, estrógenos y progesterona en el carcinoma de mama.
4. Informar el estadio mas frecuente en que se encuentra el cáncer mamario en el momento del diagnostico.
5. Considerar epidemiologicamente las áreas de mayor frecuencia en el estado de Michoacán.
6. Conocer el índice de mortalidad hasta el término de este estudio.

---

## HIPOTESIS

Así como la clasificación de Bloom Richardson modificada es importante en el pronóstico de cáncer de mama, también lo son los marcadores p53, bcl-2, estrógenos, progesterona son de valiosa utilidad para el clínico ya que esta información proporcionada ayudara al mejor manejo del paciente ya que la acumulación de proteína p53 se relaciona con un mal pronóstico no así los receptores de estrógenos, progesterona y bcl-2 tienen un mejor pronóstico.

---

## MATERIAL Y METODOS

En el departamento de patología del hospital general "Dr. Miguel Silva" se revisaron 3 años de material quirúrgico (enero 1997 – diciembre 1999) para recopilar todos los casos de tumores mamarios y en especial de carcinoma mamario.

Por medio de un informe histopatológico del Centro Oncológico se obtuvo edad, sexo, extensión tumor, tamaño del tumor, metástasis ganglionares, así como la evaluación según la clasificación de Bloom Richardson entre otros.

Los especímenes quirúrgicos se encontraban fijados en formol al 10% e incluidos en parafina. Se realizaron cortes de 4 micras de espesor que se dispusieron en portaobjetos y teñidos mediante la técnica habitual de h – e, para el factor pronóstico de Bloom Richardson. Los bloques que presentan tumor se preparan para inmunoperoxidasa de la siguiente manera: pre-tratamiento-se prepararon cortes de 4 micras desparafinado en xilol, posteriormente deshidratar 3 minutos en alcohol al 100%, seguido de 3 minutos en alcohol al 95%, posteriormente rehidratación 5 minutos en agua, recuperación de receptores 15 minutos en declere, posteriormente reposos en solución de delcere 20 minutos, lavado durante 5 minutos en tpb, bloqueo de peroxidasa endógena 5 minutos en h2O2 al 3%, posteriormente lavado durante 5 minutos en tpb, inmunohistoquímica- anticuerpo primario 30 minutos, seguido de lavado en tpb, seguida de anticuerpo secundario biotilnado de union 30 minutos, posteriormente lavado con tpb 5 minutos, post-tratamiento.-contratincion con hemtaoxilina y montaje acuoso o permanenete. P53 anticuerpos de rata monoclonales antihumanas dako  
Bcl-2 anticuerpos rata monoclonales antihumanas dako  
Estrógenos biogenex  
Progesterona biogenex.

---

## RESULTADOS

Después de la revisión de 13,567 biopsias se obtuvieron 557 (4.1%) de especímenes quirúrgicos y revisión de laminillas correspondientes a patologías mamaria en general de los cuales 128 (0.94%) fueron glándulas mamarias con ganglios linfáticos axilares, 355 (2.6%) fueron biopsias excisionales e incisionales, el 13 (0.09%) biopsias por trucut y 61 (0.44%) revisión de laminillas.

De estos tumores los benignos corresponden a 334 (59.9%) siendo el mas frecuente el fibroadenoma 20.8% (116 casos), 55 casos MFQ (9.8%), mastitis 45 casos (8.0%), ginecomastia 37 casos 6.6%, otros 55 casos (9.8%). Fig 3

Los tumores malignos 249 casos (44.7%) (fig. 1 y 2) siendo el mas frecuente carcinoma ductal infiltrante 187 casos (33.5%), carcinoma lobulillar 16 (2.8%), tumor phylodes 10 (1.7%), carcinoma ductal y lobulillar 9 casos (1.6%), otros 33 casos (5.9%).



fig. 1 Carcinoma ductal infiltrante.



fig. 2 Carcinoma Canicular infiltrante

Por edad los tumores benignos se presentaron de la siguiente forma: *fibroadenoma* 116 casos, sin edad 15 casos, de 10-20 años (24), 21-30 años (38), 31-40 años (23), 41-50 años (11). La mfq s/edad (26), 10-20 años (6), 21-30 (6), 31-40 años (16), 41-50 años (22), otras (2).

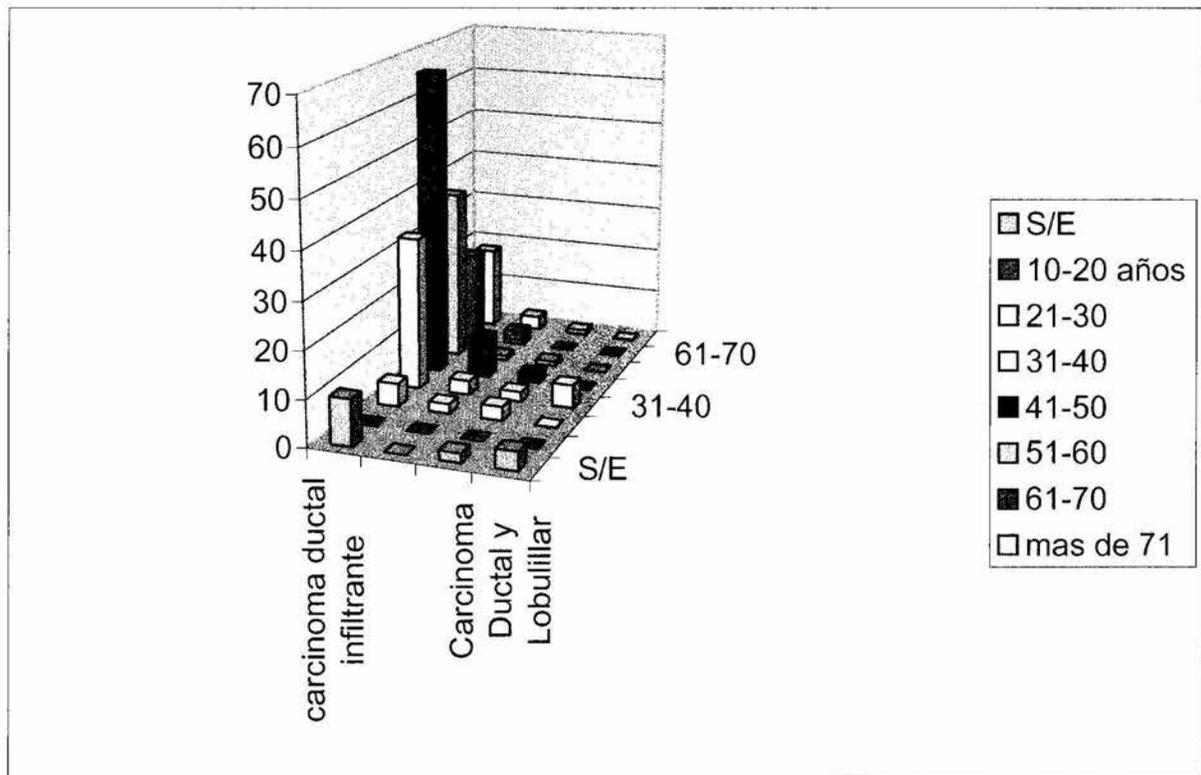
*Mastitis* s/e (10), 10-20 (1), 21-30 (6), 31-40 (12), 41-50 (9), 51-60 (4).

*Ginecomastia* s/e (6), 10-20 (19), 21-30(5), otras (6).

En los grupos de edad en las que las neoplasias malignas afectaron con mayor frecuencia se describen como sigue:

*Carcinoma ductal infiltrante* (fig 3, 4, 5): s/e 10, 10-20 (0), 21-30 (5), 31-40 (33), 41-50 (66), 51-60 (37), 61-70 (20), mas de 71 (18). *Carcinoma lobulillar*(fig. 6 y 7): 21-30 años (2), 31-40 (3), 41-50 (9), 51-60 (1), 61-70 (3), mas de 71 (3). *Tumor phylodes*: s/e (2), 21-30 (3), 31-40 (2), 41-50 (2), 51-60 (1), 61-70 (0), mas de 71 (1), *carcinoma ductal y lobulillar*: s/e (4), 31-40 (5).

	carcinoma ductal infiltrante	carcinoma lobulillar	tumor Phylodes	Carcinoma Ductal y Lobulillar
S/E	10	0	2	4
10-20 años	0	0	0	0
21-30	5	2	3	0
31-40	33	3	2	5
41-50	66	9	2	0
51-60	37	1	1	0
61-70	20	3	0	0
mas de 71	18	3	1	0



Como parte del tratamiento de neoplasias malignas se les realizo cirugía radical, de estas se obtuvieron 101 glándulas mamarias de las cuales 84 pacientes tenían mas de 35 años y 4 pacientes menos de 35 años, sin edad 13 casos. De estas el diagnostico principal fue de carcinoma ductal infiltrante con 67 casos seguida del carcinoma lobulillar con 8 casos.



Fig 3 y 4: Carcinoma lobulillar infiltrante con áreas de comedocarcinoma y Comedo carcinoma de alto grado

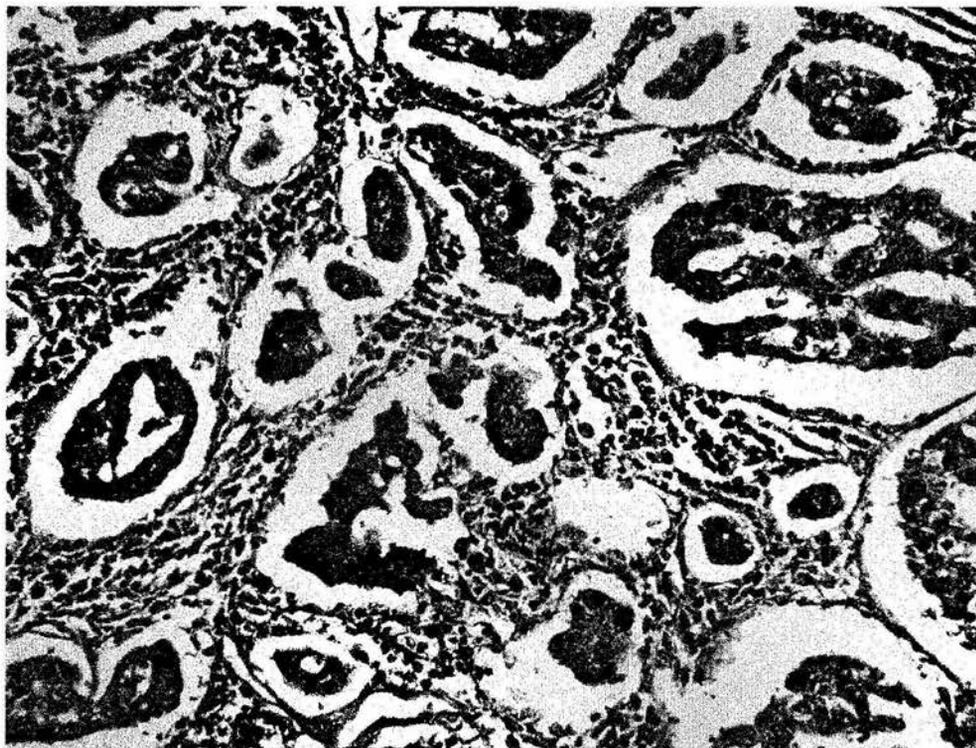


Fig. 5: Carcinoma ductal infiltrante.



Fig. 6: Carcinoma Lobulillar infiltrante con áreas de comedocarcinoma ulcerado.

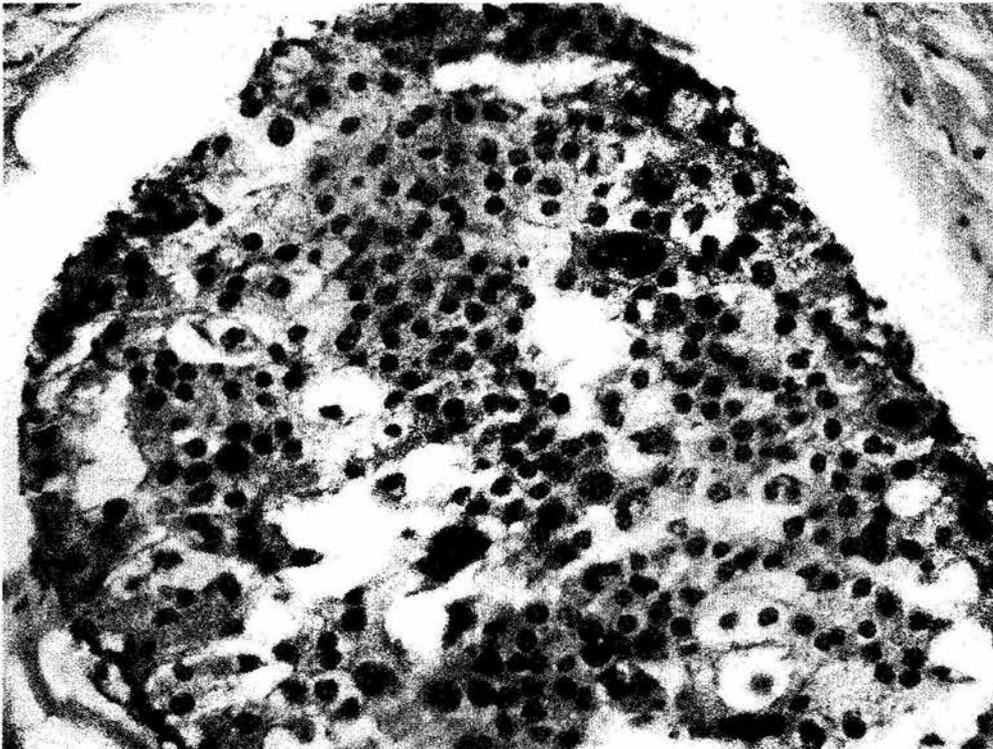


Fig. 7: Carcinoma Lobulillar Infiltrante.

---

El carcinoma ductal infiltrante presento metástasis (0-1 ganglios ) 31 casos, (2 ganglios ) 5 casos, (3 ganglios) 6 casos, (4-6 ganglios) 8 casos, (7-12 ganglios) 8 casos. Se asociaron 17 casos a mfq y 7 a fibroadenoma.

El carcinoma lobulillar con afección de 0-1 ganglios 3 casos, de 2ganglios (o), 3 ganglios(1), de 4-6 ganglios (1), de 7-12 ganglios(2) se asocio a mfq. 4 casos. E infiltración piel un caso.

Del diagnostico del envío de piezas con carcinoma mamario se obtuvieron 10 casos el resultado fue como mastopatía fibroquistica e historia de carcinoma mamario.

Lesiones benignas que en un principio fueron diagnosticadas como carcinoma mamario.  
Adenosis esclerosante (1).  
,mastitis crónica (2)  
Hiperplasia intraductal (1)

*Resultados en expedientes clínicos en el centro oncológico estatal de Michoacán.*

se buscaron específicamente 188 expedientes que tuvieran diagnostico de carcinomas mamarios de los cuales solo se obtuvieron 150. Que corresponden al 79.7%.

La incidencia de carcinoma mamario distribuidos por edad fue de la siguiente manera.

21-30 años 5 casos que corresponde al 3.3%  
31-40años 26 casos que corresponde al 17.3%  
41-50 años 47 casos que corresponden al 27.3%  
51-60 años 29 casos que corresponden al 19.3%.  
61-70 años 17 casos que corresponden al 11.3%  
Más de 71 años 15 casos que corresponde al 10%  
Se desconoce 11 casos y corresponde al 7.3%.

Geográficamente se distribuyeron con mayor afluencia en.  
Morelia 35 casos.  
Uruapan 9 casos  
Zacapu 6 casos.  
Tacambaro 5 casos  
Uriangato 5 casos  
Zitacuaro 5 caso  
Otros 57 casos.  
Se desconoce. En 28 casos.



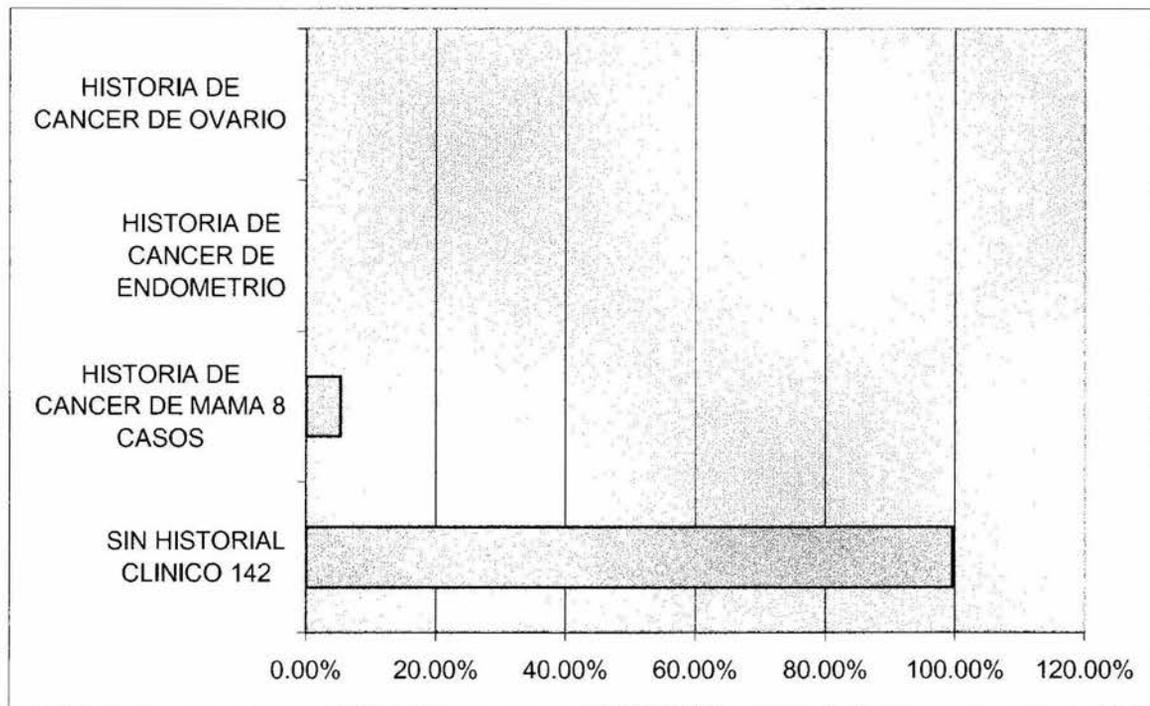
Con morbilidad.

Sin historial clínico 142(99.6%).

Historia de cáncer de mama 8 casos (5.3%)

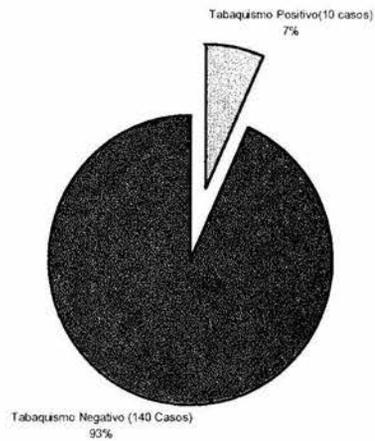
Historia de cáncer de endometrio 0%

Historia de cáncer de ovario 0%



---

Tabaquismo positivo en mujeres con carcinoma mamario solo 10(6.7%).

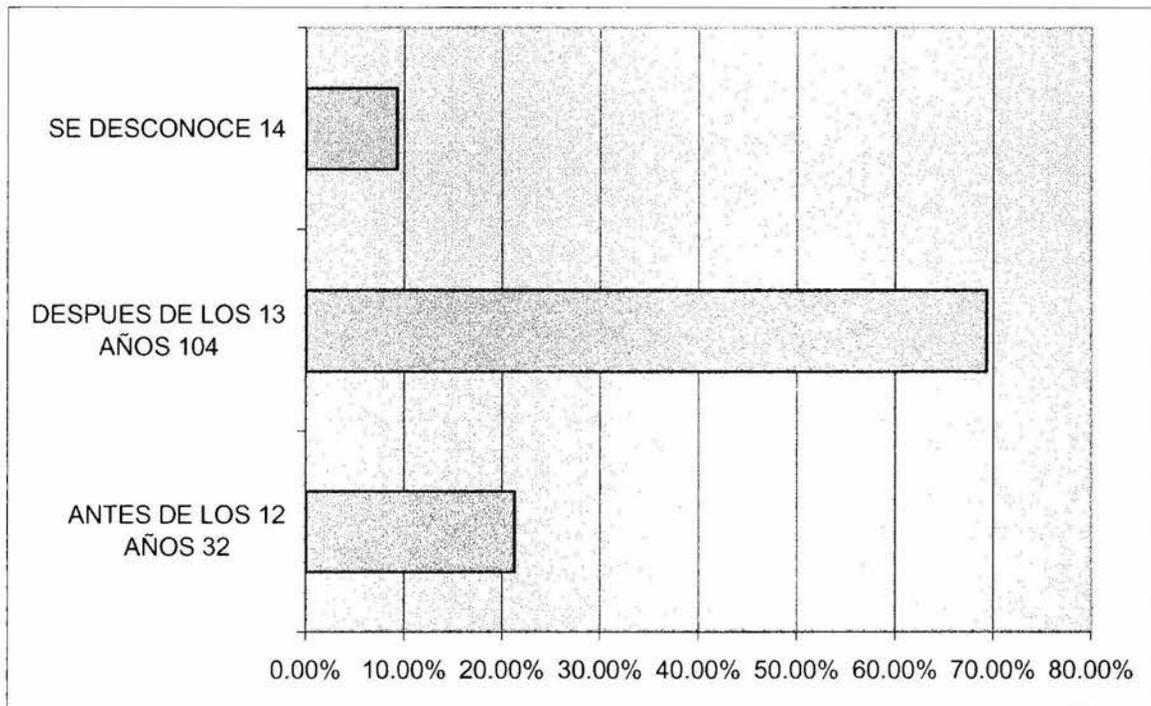


### MENARCA.

Antes de los 12 años 32 (21.3%).

Después de los 13 años 104 (69.3%).

Se desconoce 14 (9.3%).



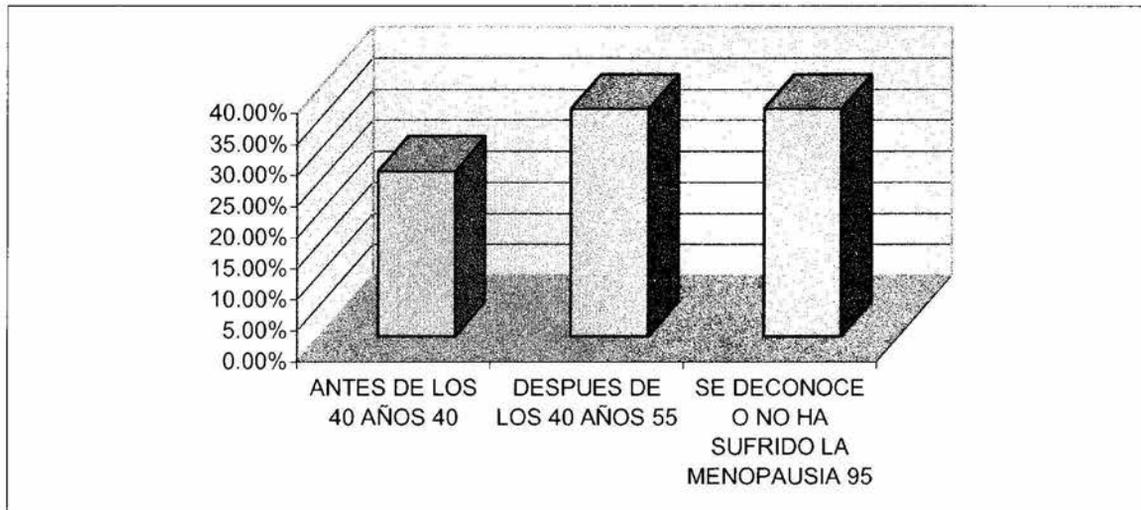
---

## MENOPAUSIA

Antes de los 40 años 40(26.6%).

Después de los 40 años 55 (36.6%).

Se desconoce. O no ha sufrido la menopausia 95(36.6%).



## NUMERO DE EMBARAZOS.

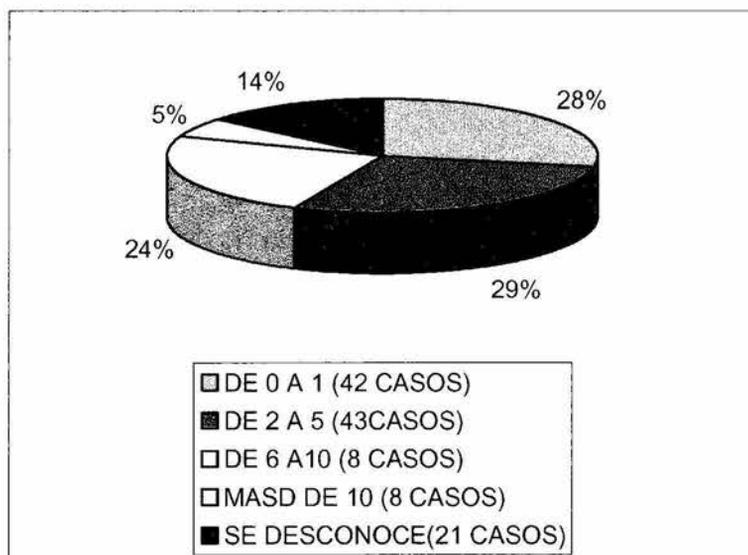
De 0 a 1 embarazos 42 casos (28%).

De 2 a 5 embarazos 43casos (28.6%).

De 6 a 10 embarazos 36 casos (24%)

Mas de 10 embarazos 8 casos (5.3%).

Se desconoce 21 casos (14%).



---

### Edad del primer embarazo.

Menor de 20 años 27 casos (18%).

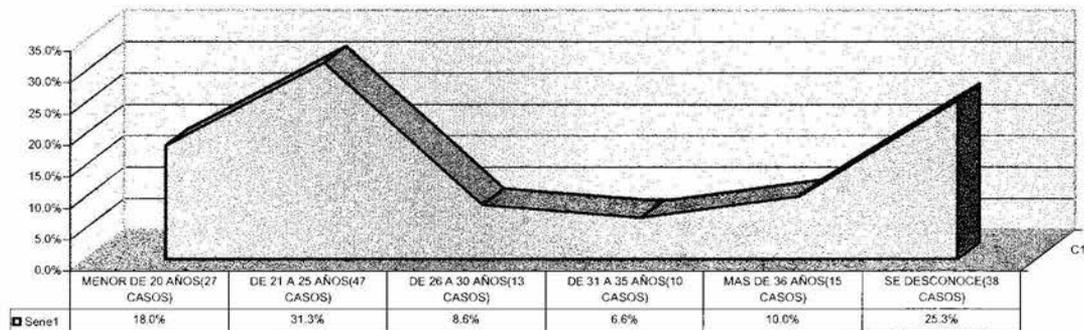
De 21 a 25 años 47 casos (31.3%).

De 26 a 30 años 13 casos (8.6%).

De 31 a 35 años 10 casos (6.6%).

Más de 36 años 15 casos (10%).

Se desconoce 38 casos (25.3%).



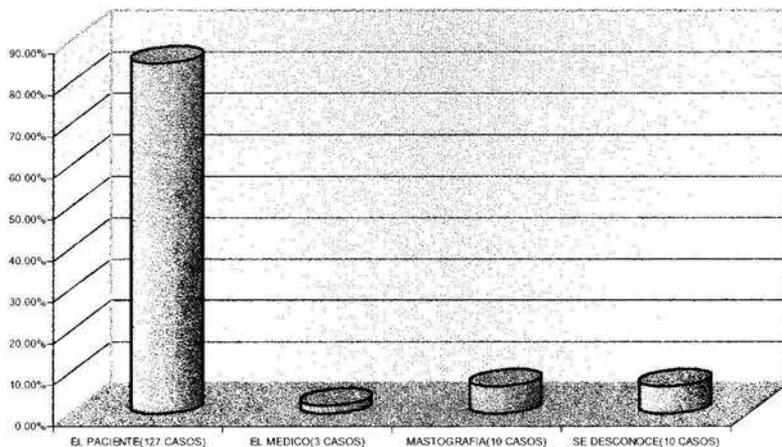
### LOS CARCINOMAS MAMARIOS FUERON DIAGNOSTICADOS POR:

El paciente 127 casos (84.6%).

El medico 3 casos (2%).

Mastografía 10 casos (6.6%).

Se desconoce 10 casos (6.6%).



---

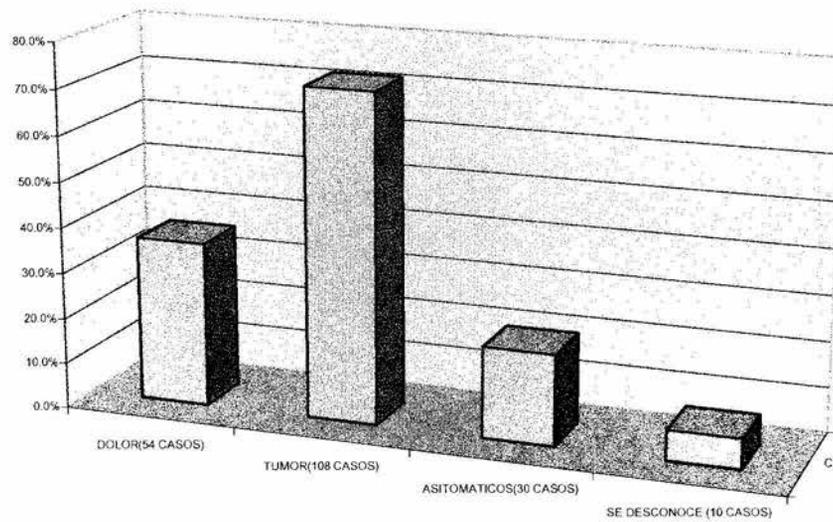
### LA SINTOMATOLOGIA QUE PRESENTARON FUE:

Dolor 54 casos (36%).

Tumor 108 casos (72%).

Asintomaticos 30 (20%):

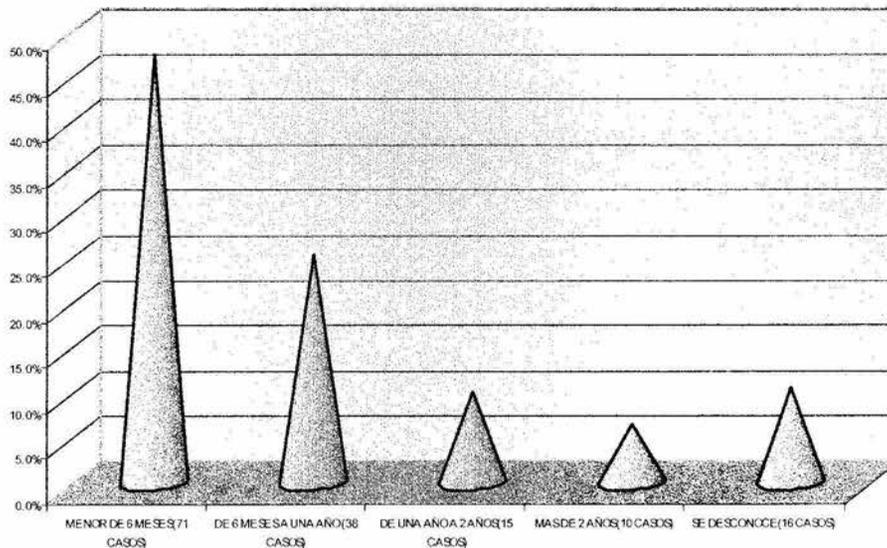
Se desconoce 10 (6.6%).



---

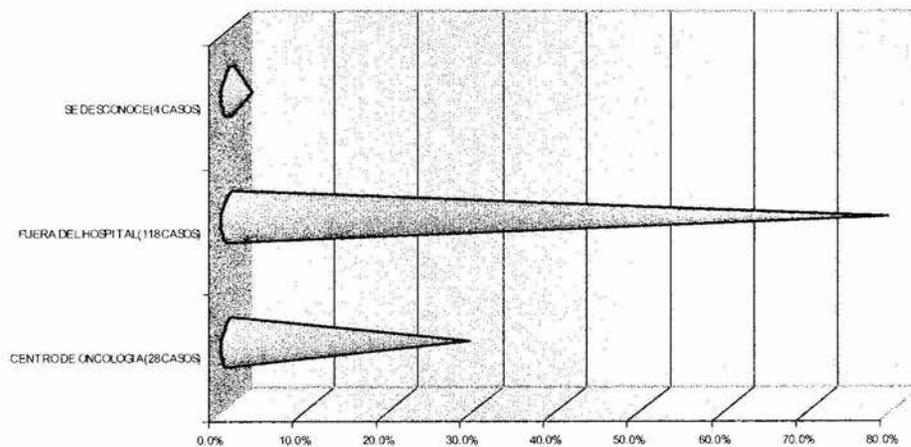
## EL TIEMPO DE EVOLUCION SEGÚN LA HISTORIAS CLINICAS FUE DE:

Menor de 6 meses. 71 casos (47.3%).  
De 6 meses a un año 38 casos (25.3%).  
De un años a 2 años. 15 casos ((10%).  
Mas de dos años 10 casos (6.6%).  
Se desconoce 16 casos (10.6%).



## LUGAR EN DONDE SE REALIZO EL DIAGNOSTICO.

Centro de onología 28 casos (28.6%).  
Fuera del hospital 118 casos (78.6%).  
Se desconoce 4 casos (2.6%).



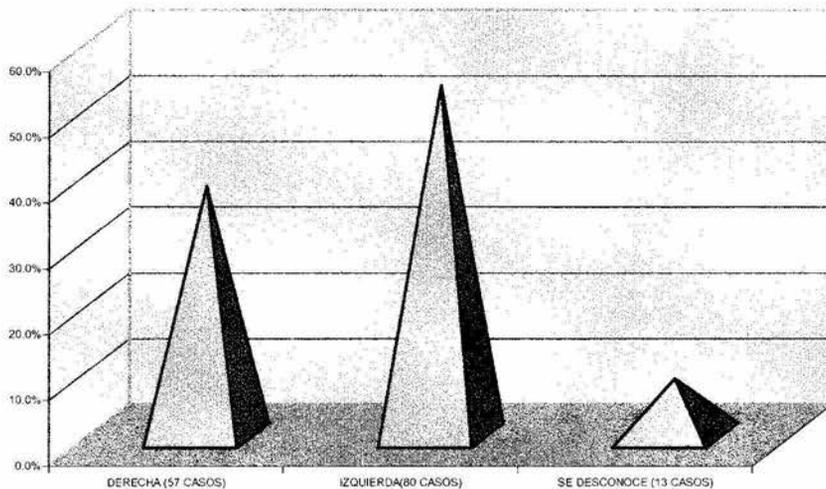
---

## LA GLÁNDULA MAMARIA MÁS AFECTADA FUE:

Derecha 57 casos (38%).

Izquierda 80 casos (53.3%).

Se desconoce 13 casos (8.6%).



## LA LOCALIZACION MÁS FRECUENTE:

Cuadrante superior externo 55 casos (36.6%).

Cuadrante inferior externo 13 casos (8.6%).

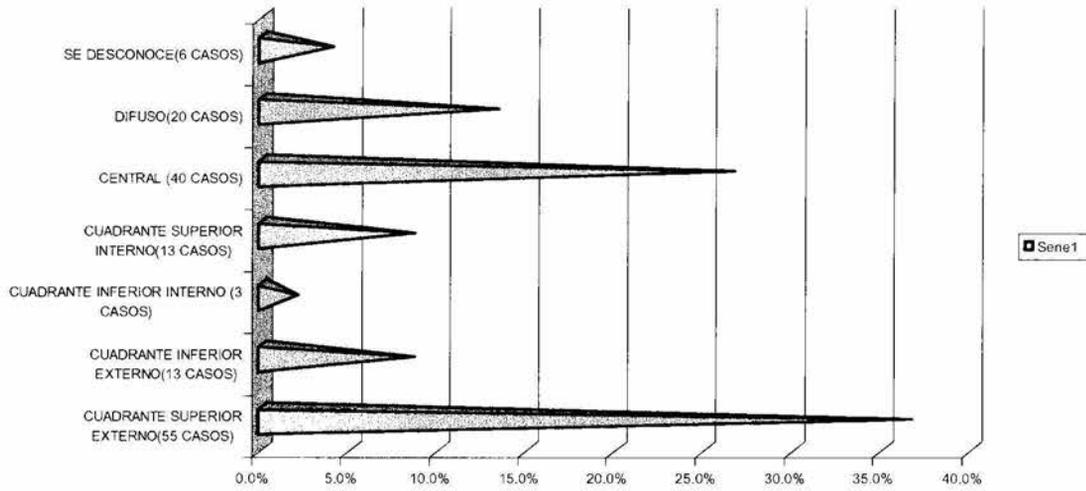
Cuadrante inferior interno 3 casos (2%).

Cuadrante superior interno 13 casos (8.6%).

Central 40 casos (26.6%).

Difuso 20 casos (13.3%).

Se desconoce 6 casos (4%).

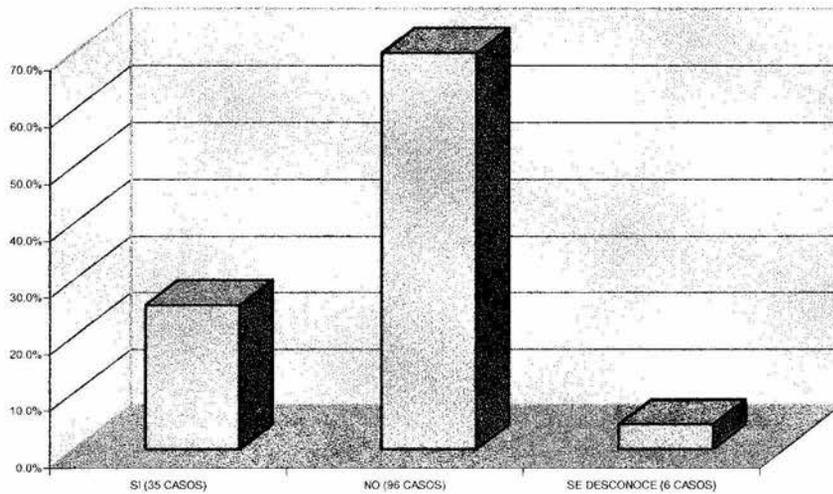


**SE OBSERVO SECRECION YA SEA SEROSA, SEROHEMATICA O HEMATICA.**

Si 35 casos (25.5%)

No 96 casos (70%).

Se desconoce 6 casos (4.4%).



---

**LOS CAMBIOS EN LA PIEL QUE SE OBSERVARON SON:**

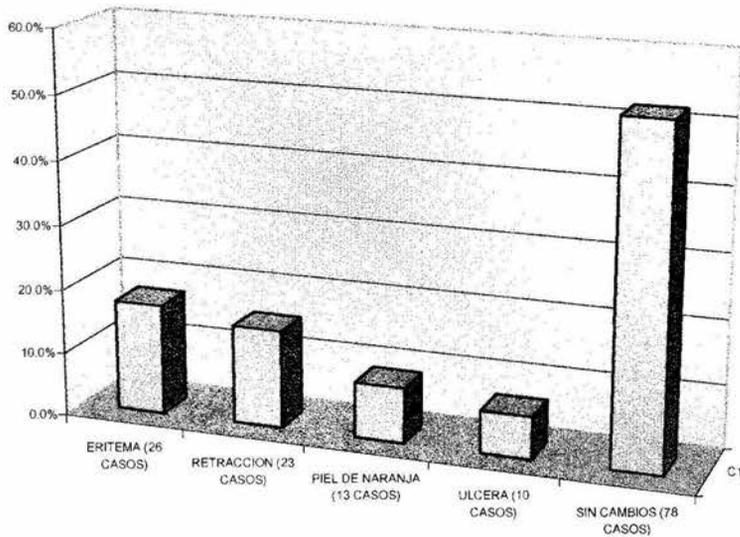
Eritema 26 casos (17.3%).

Retracción 23 casos (15.3%)

Piel de naranja 13 casos (8.6%).

Ulcera. 10 casos (6.6%).

Sin cambios 78 casos (52%).

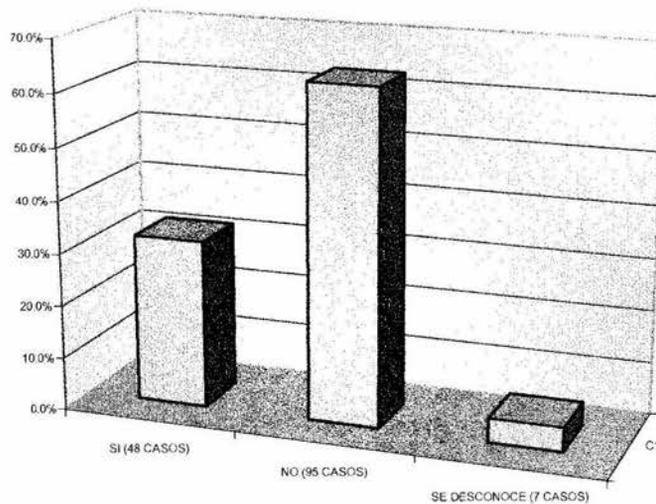


**DOLOR A LA PALPACION.**

Si 48 casos (32%).

No 95 casos (63.3%).

Se desconoce 7 casos (4.6%).

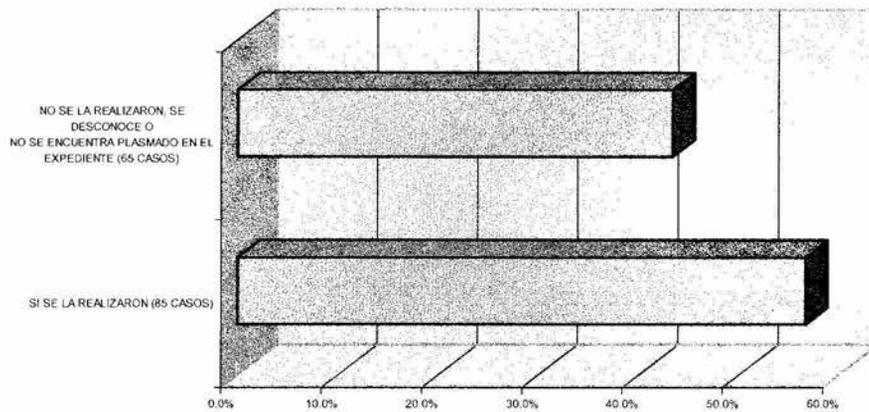


---

## MUJERES QUE SE REALIZARON MASTOGRAFIA DIAGNOSTICA.

85 casos (56.6%) si se la realizaron

65 casos (43.3%) no se la realizaron, se desconoce o no se encuentra plasmado en el expediente.



## METODO DE DIAGNOSTICO UTILIZADO,

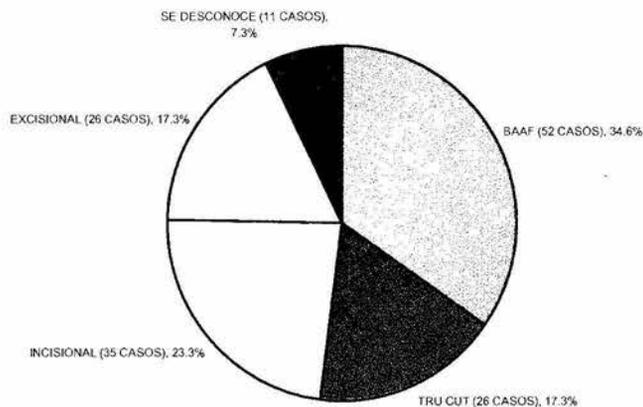
Baaf 52 casos (34.6%).

Tru cut 26 casos (17.3%).

Incisional 35 casos (23.3%).

Excisional 26 casos (17.3%).

Se desconoce 11 casos (7.3%).



---

## ESTADIO CLINICO DEL CARCINOMA MAMARIO.

I.-5 casos (3.3%).

IIA.- 18 casos (12%).

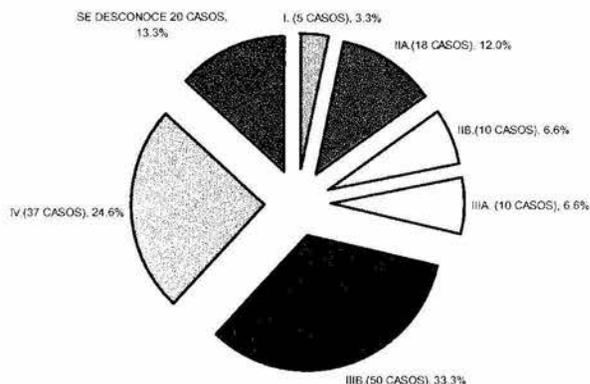
IIB.-10 casos (6.6%)

IIIA.- 10 casos (6.6%).

IIIB.-50 casos (33.3%).

IV.- 37 casos (24.6%).

Se desconoce 20 casos (13.3%).

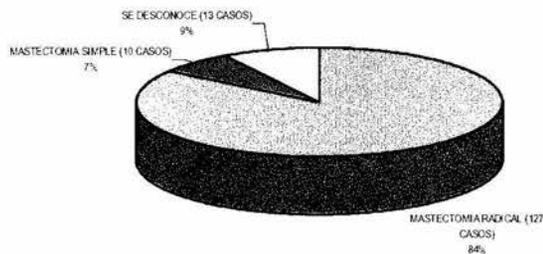


## COMO PARTE DEL TRATAMIENTO SE LES REALIZO CIRUGIA.

Mastectomia radical 127 casos (84.6%).

Mastectomia simple 10 casos (6.6%).

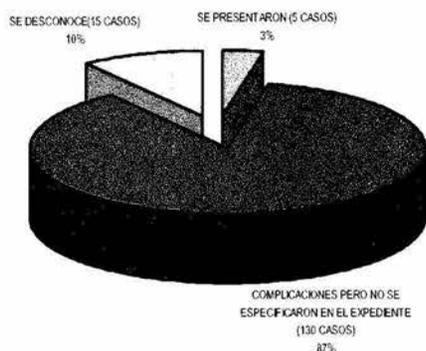
Se desconoce 13 casos (8.6%).



---

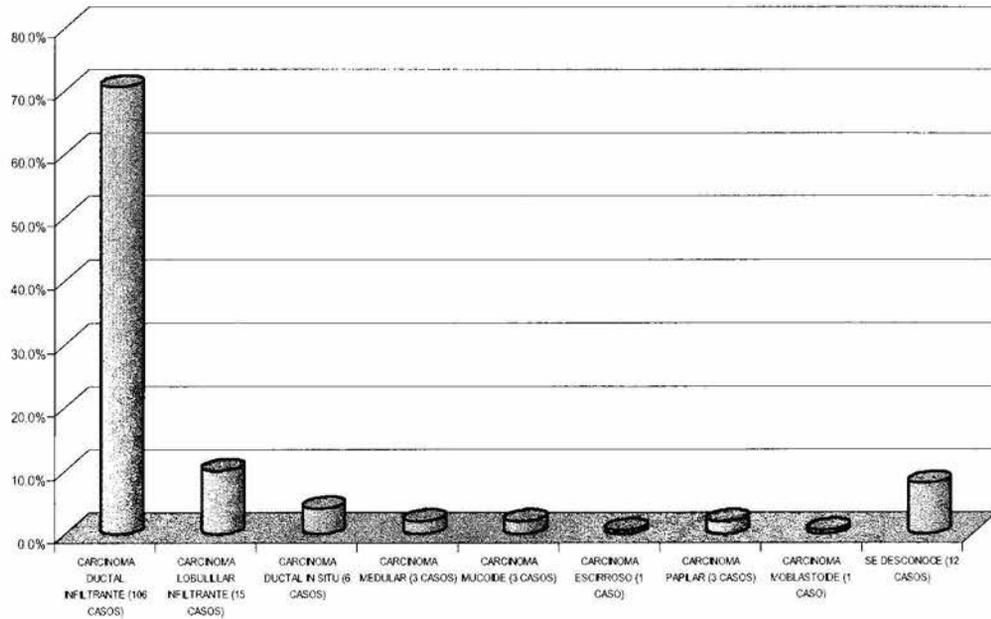
## COMPLICACIONES DE LA CIRUGIA.

En 5 (3.3%) casos se presentaron complicaciones pero no se especificaron en el expediente. En 130 casos no (86.6%). Se desconoce en 15 casos (10%).



## DIAGNOSTICO DE PATOLOGIA:

Carcinoma ductal infiltrante 106 casos (70.6%).  
Carcinoma lobulillar infiltrante 15 casos (10%).  
Carcinoma ductal in situ 6 casos (4%).  
Carcinoma medular 3 casos (2%).  
Carcinoma mucoide 3 casos (2%).  
Carcinoma escirroso un caso (0.6%).  
Carcinoma papilar 3 casos (2%).  
Carcinoma mioblastoide un caso (0.6%).  
Se desconoce 12 casos (8%).



**LAS MEDIDAS DEL TUMOR VARIARON DE:**

0.4 cm. El más pequeño

15 cm. el más grande

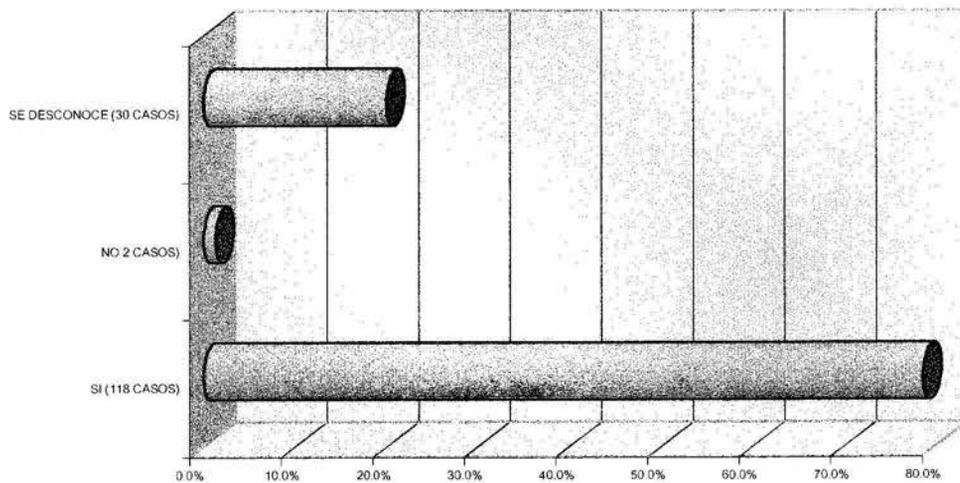
Con un promedio de 4.0 cm. de 92 casos reportados en los expedientes.

Los pacientes que recibieron radioterapia:

Si 118 casos corresponden a (78.6%)

No 2 casos que corresponden a (1.3%).

Se desconoce 30 casos (20%).



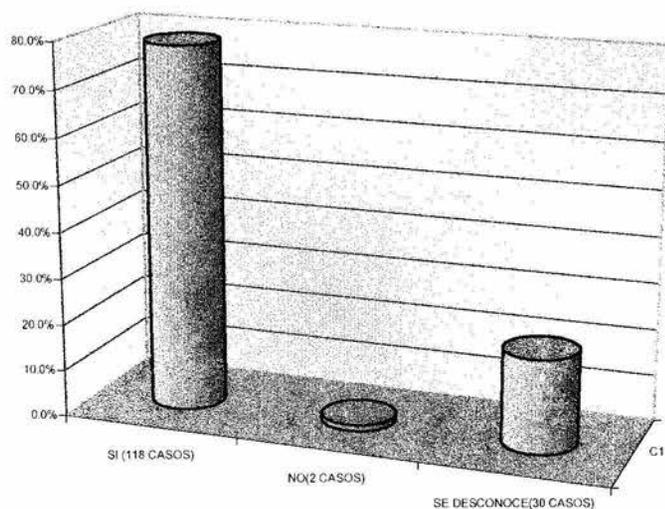
---

### **PACIENTES QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA.**

Si 118 casos (78.6%)

No 2 casos (1.3%).

Se desconoce 30 casos (20%).



### **NUMERO DE GANGLIOS DISECADOS.**

Mayor numero 30 ganglios.

Menor numero 5 ganglios.

Promedio de 16.6 ganglios por cada mastectomia.

Porcentaje obtenido de 80 glándulas mamarias.

El mayor número de metástasis fue de 25 ganglios. El menor numero de metástasis fue de 0 ganglio afectados con un promedio de 7.2 ganglios afectados.

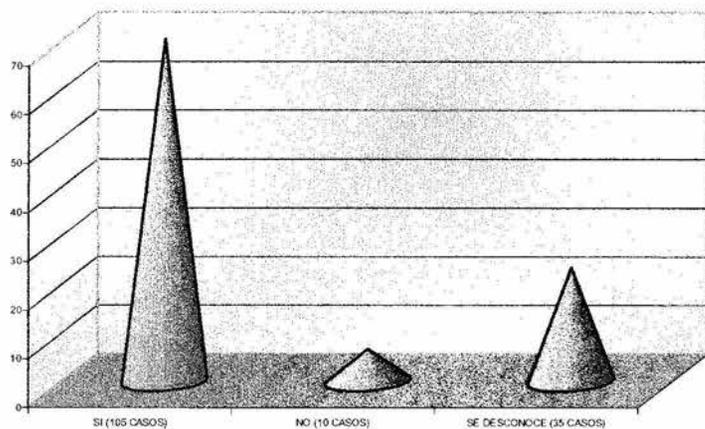
---

### TRATAMIENTO HORMONAL.

Si 105 casos (70%).

No 10 casos (6.6%)

Se desconoce 35 casos (23.3%).

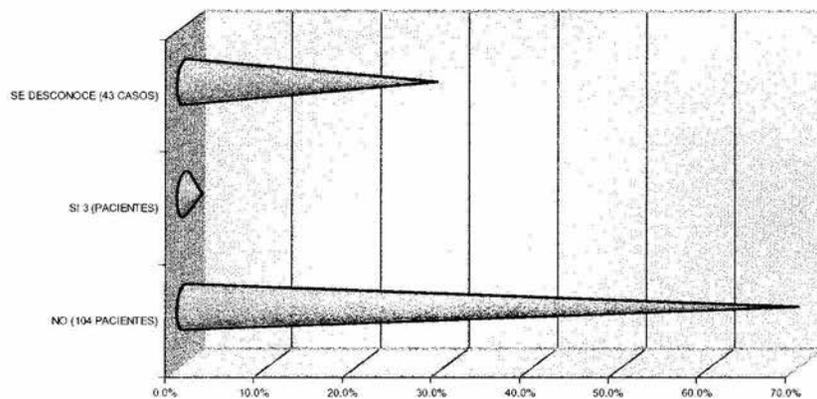


### RECIDIVA LOCAL.

No 104 pacientes (69.3%).

Si 3 paciente (2%).

Se desconoce 43 casos (28.6%).



---

## METASTASIS A DISTANCIA.

Si 28 casos (18.6%).

Metástasis a pulmón 11 casos.

Metástasis oseas 7 casos.

Metástasis a hígado 6 casos.

Metástasis a partes blandas 1 caso.

Metástasis a mama contra lateral 1 caso.

Metástasis a cerebro 1 caso.

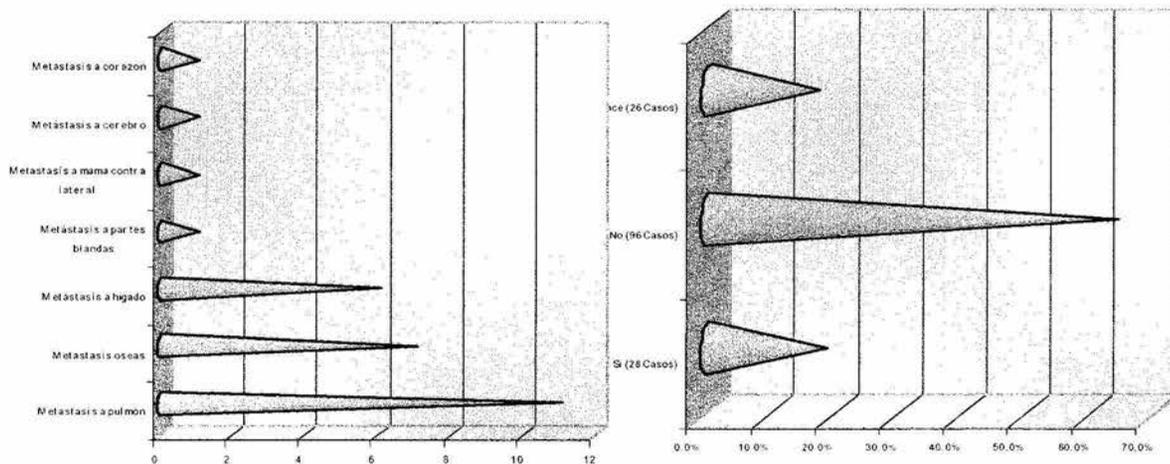
Metástasis a corazón 1 caso.

No 96 casos (64%).

Se desconoce 26 casos (17.4%).

Actualmente sin actividad tumoral 85 casos (56.6%). El resto se desconoce su evolución.

Fallecidas 9 casos que corresponde a 6% casos.



---

## INMUNOPEROXIDASA.

Se les realizo inmunoperoxidasa a 162 casos en su mayoría con diagnostico de carcinoma ductal infiltrante de los cuales:

79 casos presentaron grado I en la calcificación de bloom richrdson.

45 casos presentaron grado II en la calcificación de bloom-ricardson.

26 casos presentaron grado III en la calcificación de bloom- richardson.

El resto de los tumores mamarios fueron diagnosticados por tru-cut o biopsia excisional por lo que no fue posible hacerles valoración de esta clasificación.

Se les realizo inmunoperoxidasa a las glándulas mamarias con carcinoma y que presentaban valoración de bloom richardson.

Estos fueron positivos como sigue.

BCL-2            12 casos.

P53                18 casos.

Estrógenos      32 casos.

Progesterona    8 casos.

9 de los casos fallecidos presentaron positividad en grado variable. Para p53, así como para estrógenos.

De los 32 casos que fueron positivos para estrógenos 20 pacientes continúan bajo vigilancia médica sin actividad tumoral.

La positividad para los receptores BCL-2 y progesterona, la información clínica se desconoce ya que no se obtuvieron expedientes.

La positividad para estrógenos se correlaciono con factores pronostico favorables: bajo grado nuclear, ausencia de necrosis tumoral y muy estrechamente con algunos receptores de bcl-2 positivos se constato una asociación inversa significativa con marcadores de agresividad como p53.

Los marcadores de positividad moderada / intensa mostraron una mejor supervivencia global y un periodo de enfermedad mas largo (16,20,27,40,68.).

La presencia de receptores de estrógenos (fig 1.) en carcinoma de mama se correlaciona con una mejor respuesta a la hormonoterapia, esta acción terapéutica aumenta sus posibilidades de éxito cuando se detecta, además, la presencia de receptores de progesterona. Para la síntesis de receptores de progesterona se requiere de receptores de estrógenos 3 y 4, por lo que en teoría no podrán encontrarse tumores con receptores de progesterona sin receptores de estrógenos. Sin embargo algunas publicaciones han demostrado la existencia de cierto numero de casos con estas características.

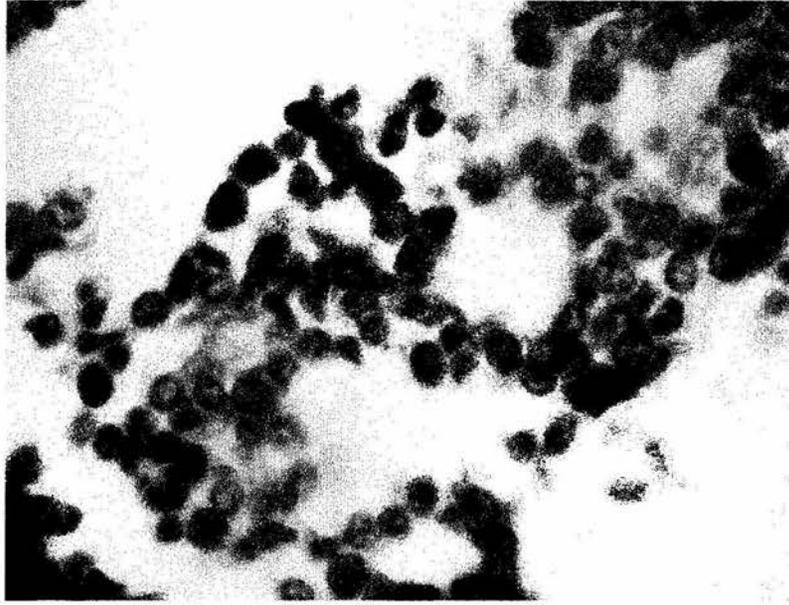


Fig. 1 Estrogenos

Los autores de estas series analizan las diferencias entre las determinaciones inmunohistoquímicas y la bioquímicas y estudian algunas características clínico patológicas de estas neoplasias.

Es aceptado que la síntesis de los receptores de la progesterona es regulada por los receptores de estrógenos sin embargo la existencia de receptores de estrógenos negativos y receptores de progesterona positivos (figura 2) ha sido reconocido por varios autores. En algunos trabajos la determinación fue verificada por métodos bioquímicos mientras que en otros se agrego en forma simultanea el método inmunohistoquímico con el anticuerpo H222 por receptores de estrógenos y pgR-ICA para receptores de progesterona.

La frecuencia con la que los tumores estrógenos negativos y progesterona positivos se asocian a diferentes características clínico patológicas.

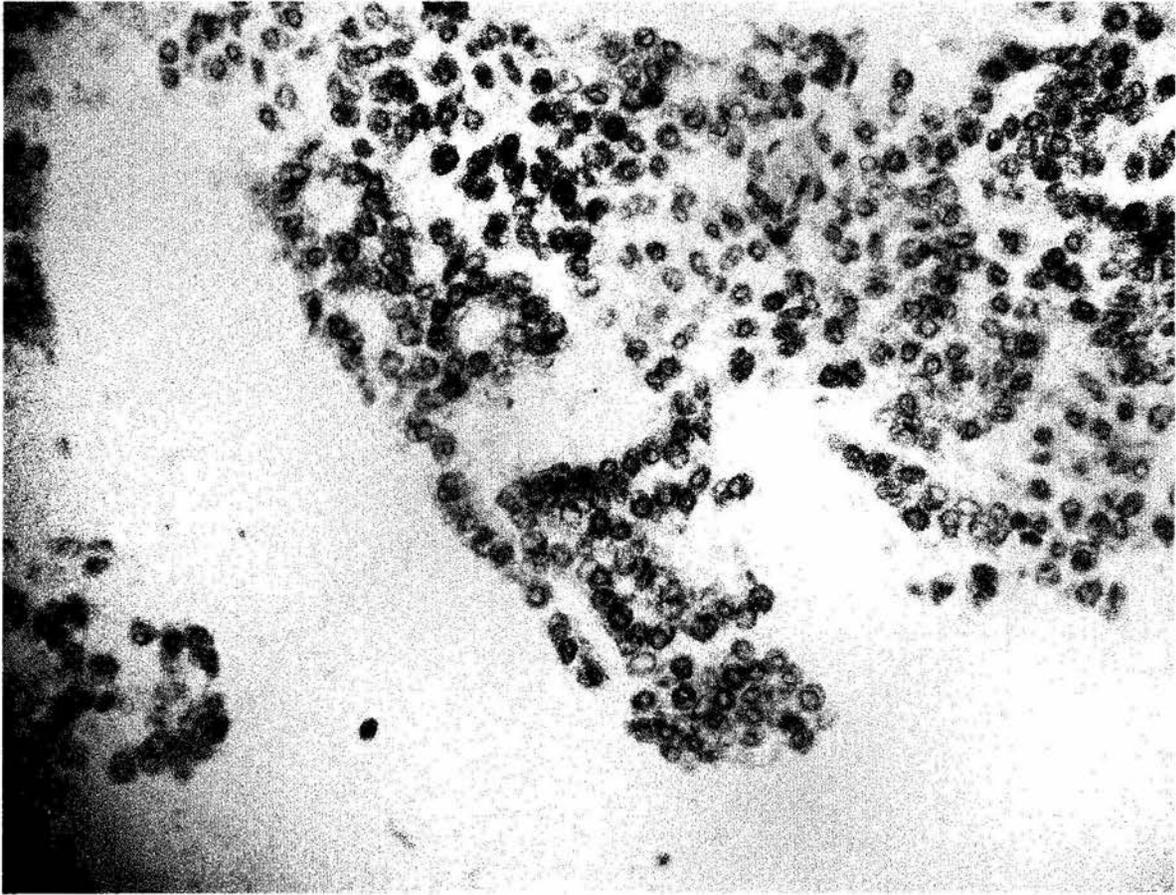


Fig. 2 Progesterona

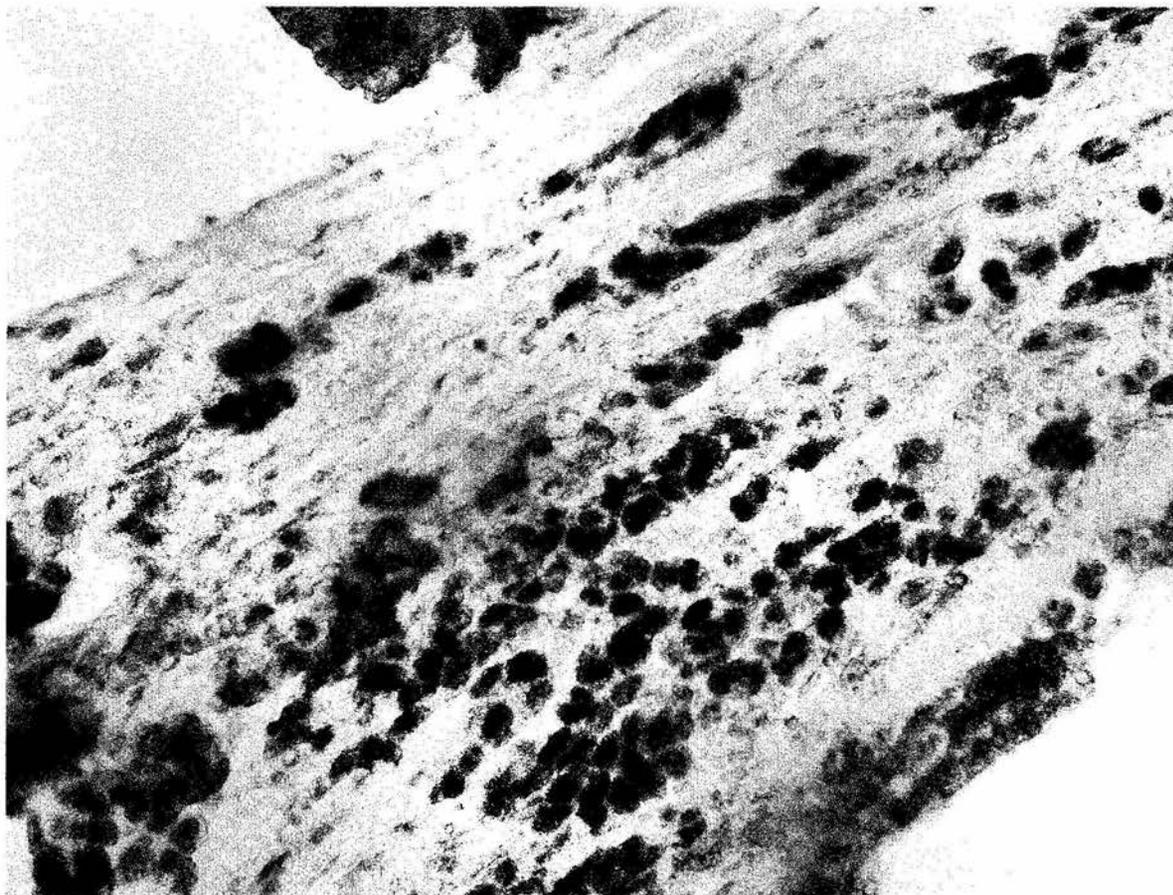


Fig. 3 Reacción positiva para p53.

Del análisis de los factores determinados por inmunohistoquímica se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la expresión de bcl-2, p53 (figura 3) entre los tumores estrógeno positivos. El gen bcl-2 es regulado por los receptores de estrógenos. Fuyua y cols encontraron en la neoplasia estrógeno-positivas delexion 5 en los receptores de estrógenos. Estas formas truncadas de receptores tendrían alteradas su función transcripcional pero mantendrían su capacidad de modular la síntesis de receptores de progesterona. Podría postularse que mantendrían también la regulación de la actividad transcripcional del gen bcl-2 lo que permitirá explicar la mayor expresión de este gen, con respecto a la asociación entre la presencia de mutación de p53 y ausencia de receptores hormonales, esto ya fue observado por Cattoretti y cols. A su vez trabajos previos han encontrado una relación inversa entre la expresión de p53 y bcl-2 (Fig. 4). Lo que estaría relacionado con la participación del gen p53 en la regulación de mecanismos de apoptopsis. La constatación de mayor actividad proliferativa en tumores estrógeno negativos que ya fue referida en otras series, se traduce en este caso en una mayor expresión del p53.

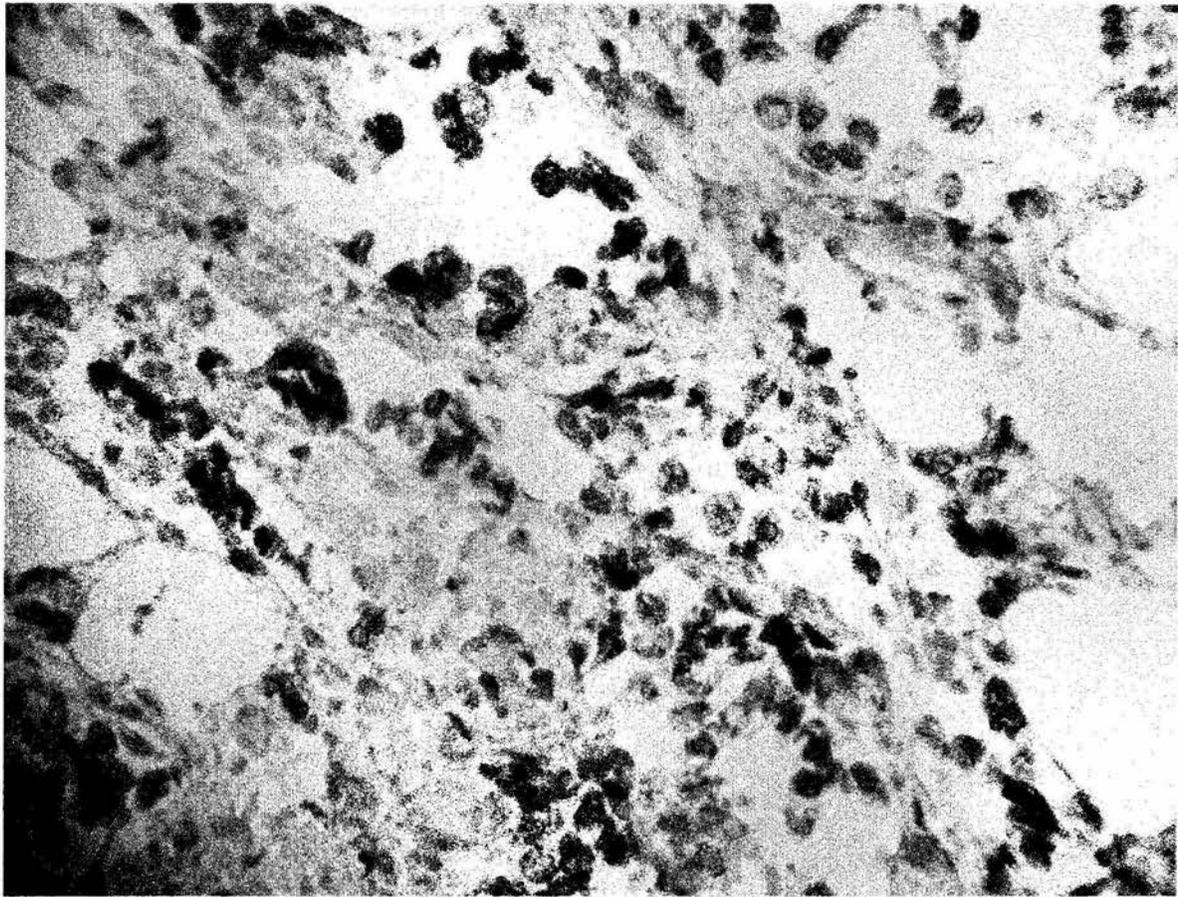


Fig. 4 Reacción positiva para bcl-2.

Algunos estudio previos han sugerido el potencial de carácter oncogénicos de los receptores estrogenicos truncados o una mayor agresividad tumoral en las neoplasias portadoras de estos receptores.(95-97, 101-108, 111,113,115).

---

## CONCLUSIONES:

1. En la revisión efectuada de 1997 a 1999 las biopsias y piezas quirúrgicas de mama representan el 4.1% del total de piezas quirúrgicas enviadas.
2. En el centro de oncología el carcinoma mamario ocupa el 2do. Lugar de mortalidad solo precedido del carcinoma epidermoide de cervix. La incidencia de edad predomina en mujeres de entre los 40- 50 años de edad.
3. En Morelia Michoacán ocupa el primer lugar de incidencia de carcinoma mamario seguido de Uruapan., esto esta en relación con el numero de habitantes, pero es importante mencionar que la mayoría de las pacientes son de áreas cercanas al centro de la capital del estado, esto se traduce que los lugares de la sierra-costa de Michoacán las mujeres con estos padecimientos aun no tienen posibilidades al tratamiento, o carecen de medios de transporte accesibles.
4. El numero de embarazos en la mujer con carcinoma mamario es de 0 a 1 28% de 2-5 28-6%. Estos parámetros tienen la incidencia más alta.
5. Lamentablemente la mayoría de los carcinomas mamaros son diagnosticados por la sintomatología que presenta la paciente pero ya en etapas tardías (III-B).
6. La glándula mamaria izquierda presento más afección que la derecha.
7. El cuadrante mas afectado fue el superior externo seguido del área central. Esto esta de acuerdo a la literatura.
8. Clínicamente las pacientes en su mayoría cursaron sin sintomatologías hasta que presentaron aumento de volumen.
9. El método de diagnostico principal fue la biopsia por aspiración con aguja fina.
10. El estado clínico en el cual el carcinoma mamario se presento con mayor frecuencia de fue de etapa III-B.
11. El diagnostico anatomopatológico que mas se realizo fue de carcinoma ductal infiltrante en glándula mamaria.
12. Las metástasis a ganglios linfáticos presentaron peor pronóstico como lo menciona la literatura.
13. En inmunoperoxidasa el reactivo p53 positiva tiene un peor pronóstico.
14. Aunque no es concluyente podemos sugerir que los resultados de positividad para estrógenos tienen un mejor pronóstico.
15. El numero de defunciones es de 18.6% y los pacientes con carcinoma mamario que cursan sin actividad tumoral actualmente corresponden al 56.6%.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Ashikari R, Huvos AG, Snyder Re, et al. A clinicopathologic study of atypical lesions of the breast. *Cancer* 1977;33:310-317
2. Azzopardi JG. *Problems in Breast Pathology*. Philadelphia, WB Saunders, 1979
3. Batchelor JS, Farah G, Fisher C. Multiple breast papillomas in adolescence. *J Surg Oncol* 1993;54:64-66.
4. Bodial CA, Perzin KH, Lattes R, et al. Reproducibility and validity of pathologic classifications of benign breast disease and implications for clinical applications. *Cancer* 1993;71:3908-3913.
5. Burbano RR, Neto JB de Paula Philbert PM, et al. Mammary epithelial hyperplasias: Alterations related solely to proliferation? *Breast Cancer Res Treat* 1996;41:95-101.
6. Carter C, Corle D, Micozzi M, et al. A prospective study of the development of breast cancer in 16,692 women with benign breast disease. *Am J Epidemiol* 1988;128:467-477.
7. Chuaqui RF, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, et al. Analysis of loss of heterozygosity on chromosome 11q13 in atypical ductal hyperplasia and in situ carcinoma of the breast. *Am J Pathol* 1997;150:297-303.
8. Donnelly P, Baker K, Carney J, et al. Benign breast lesions and subsequent Breast carcinoma in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1975;50:650-656.
9. Dupont WD, Page KL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med* 1985;312:146-151.
10. Eliassen CA, Cranor ML, Rosen PP. Atypical duct hyperplasia of the breast in young females. *Am J Surg Pathol* 1992;16:246-251.
11. Ferguson BT, McCarty KS Jr, Filston HC. Juvenile secretory carcinoma and juvenile papillomatosis: Diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg* 1987;22:637-639.
12. Foote FW, Stexart FW. Comparative studies of cancerous versus non-cancerous breasts. *Ann Surg* 1945;121:6-53.
13. Gillett CE, Lee AG, Millis RR, et al. Cyclin D1 and associated proteins in mammary ductal carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia. *J Pathol* 1998;184:396-400.
14. Haagensen CD. *Diseases of the Breast*, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.
15. Hutter RVP. Consensus meeting. Is "fibrocystic disease" of the breast precancerous? *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:171-171.
16. Ichihara S, Koshikawa T, Nakamura S, et al. Epithelial Hyperplasia of usual type expresses both S100-alpha and S100-beta in a heterogeneous pattern but ductal carcinoma in situ can express only S100-alpha in a monotonous patterns. *Histopathology* 1997;30:533-541.
17. Jensen RA, Page DL, Dupont WD, et al. Invasive breast cancer risk in women with sclerosing adenosis. *Cancer* 1989;64:1977-1983.
18. Jensen RA, Rice JR, Wellings SR. Preneoplastic lesions in the human breast. *Science* 1976;191:295-297.
19. Kamel OW, Kempson RL, Hendrickson MR. In situ proliferative epithelial lesions of the breast. *Pathology* 1991;1:65-102.
20. Kasami M, Vnencak-Jones CL, Manning S, et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability in breast hyperplasia. No obligate correlation of these genetic alterations with subsequent malignancy. *Am J Pathol* 1997;150:1925-1932.
21. Lakhani S, Collins N, Stratton M et al. Atypical ductal hyperplasia of the breast: Clonal proliferation exhibiting loss of heterozygosity on chromosomes 16q and 17p. *J Clin Pathol* 1995;48:74:129-135.
22. London SJ, Connolly JL, Schnitt SJ, et al. A prospective study of benign breast disease and the risk of breast cancer. *JAMA* 1992; 267:941-944
23. Malmusi M, Ackerman AB. Apoptosis is a type of necrosis. Part I-The importance of historical perspective and definition. *Dermatopathol Pract Concepts* 1998;4:15-27
24. Moinfar F, Denk H. Mammary intraepithelial neoplasia: A logical concept? *Breast J* 1998;4:287-288.
25. Nielsen M, Thomsen JL, Primadahl S et al. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: A study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer* 1987;56:814-819.
26. Nonomura A, Kimura A, Mizukami Y, et al. Secretory carcinoma of the breast associated with juvenile papillomatosis in a 12-year-old girl. *Acta Cytol* 1995; 39:569-576.
27. O'Connell P, Pekkel V, Fuqua S, et al. Analysis of loss of heterozygosity in 399 premalignant breast lesions. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:697-703.
28. Osborne MP, Borgen PI. Atypical ductal and lobular hyperplasia and breast cancer risk. *Surg Clin North Am* 1993;2:1-11.
29. Page DL, Dupont WD, Rogers LW. Ductal involvement by cells of atypical lobular hyperplasia in the breast: A Long term Follow-up study of the cancer risk. *Hum Pathol* 1988; 19:201-207.
30. Palli D, Del Turco M, Simoncini R, et al. Benign breast disease and breast cancer: A case-control study in a cohort in Italy. *Int J Cancer* 1991; 47:703-706.
31. Rosen PP, Cantrell B, Mullen DL, et al. Juvenile papillomatosis (Swiss cheese disease of the breast). *Am J Surg Pathol* 1980;4:3-12.

- 
32. Rosenberg CL, de las Morenas A, Huang K, et al. Detection of monoclonal microsatellite alterations in atypical breast hyperplasia. *J Clin Invest* 1997;28:214-219.
  33. Seidman JD, Ashton M, Lefkowitz M. Atypical apocrine adesis of the breast: A clinicopathologic study of 37 patients with 8.7-year follow-up. *Cancer* 1996;77:2529-2537.
  34. Tavassoli FA. Mammary intraepithelial neoplasia. *Breast J* 1997;3:48-58.
  35. Tham K-T, Dupont WD, Page DL, et al. Micro-papillary hyperplasia with atypical features in female breasts, resembling gynecomastia. *Prog Surg Pathol* 1989;10:101-109.
  36. Umekita Y, Takasaki T, Yoshida H. Expression of p53 protein in benign epithelial hyperplasia, atypical ductal hyperplasia, non-invasive and invasive mammary carcinoma: An immunohistochemical study. *Virchows Arch (A)* 1994;244:491-494.
  37. Uriburu JV, Mosta AM, Gomez MA. Displasia proliferativa juvenil focalizada. *Pren Med Argentina* 1975;6:172-176.
  38. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 1975;55:231-273.
  39. Wilson M, Cranor ML, Rosen PP. Papillary duct hyperplasia of the breast in children and young women. *Mod Pathol* 1993;6:570-574.
  40. Allred D, O'Connell P, Fuqua S. Biomarkers of early breast neoplasia. *J Cell Biochem* 1993;17G:125-131.
  41. Anderson TJ, Lamb J, Donnan P, et al. Comparative pathology of breast cancer in a randomized trial of screening. *Br J Cancer* 1991;64:108-113.
  42. Baird RM, Worth A, Hislop G. Recurrence after lumpectomy for comedo-type intraductal carcinoma of the breast. *Am J Surg* 1990;159:479-481.
  43. Bellamy COC, McDonald C, Salter D, et al. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: The relevance of histologic categorization. *Hum Pathol* 1993;24:16-23.
  44. Bussolati G, Botta G, Gugliotta P. Actin rich (myoepithelial cells in ductal carcinoma-in situ of the breast. *Virchows Arch (B)* 1980;34:251-259.
  45. Coleman EA, Kessler LG, Woun L-M, et al. Trends in the surgical treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg* 1992;164:74-76.
  46. Cutuli B, Dilhuydy JM, De Lafontan B, et al. Ductal carcinoma in situ of the male breast. Analysis of 31 cases. *Eur J Cancer* 1997;33:35-38.
  47. Delouche G, Bachelot F, Premont M, et al. Conservation treatment of early breast cancer: Long term results and complications. *Int Radiat Oncol Phys* 1987;13:29-34.
  48. Douglas-Jones AG, Gupta SK, Attanoos RL, et al. A critical appraisal of six modern classifications of ductal carcinoma in situ of the breast (DCIS): Correlations with grade of associated invasive carcinoma. *Histopathology* 1996;29:397-409.
  49. Elston C. The assessment of histological grade in breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1984;54:11-15.
  50. Ernster V, Barclay J, Kerlikowske K, et al. Incidence of and treatment for ductal carcinoma in situ of the breast. *JAMA* 1996;275:913-918.
  51. Fisher ER. Pathological considerations relating to the treatment of intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast.
  52. Foschini MP, Fornelly A, Peterse JL, et al. Microcalcifications in ductal carcinoma in situ of the breast; Histochemical and immunohistochemical study. *Hum Pathol* 1996;27:178-183.
  53. Gallagher WJ, Koerner FC, Wood WC. Treatment of intracutaneous carcinoma with limited surgery: Long term follow-up. *J Clin Oncol* 1989;7:376-380.
  54. Haffty BG, Peschel RE, Papadopoulos D, et al. Radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Conn Med* 1990;54:482-484.
  55. Hittmari AP, Lininger RA, Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ (DCIS) in the male breast: Morphologic study of 94 cases of pure DCIS and 30 cases of DCIS associated with invasive carcinoma. *Cancer* 1998;83.
  56. Holland R, Peterse J, Millis R, et al. Ductal carcinoma in situ: A proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:167-180.
  57. Ikeda DM, Andersson I. Ductal carcinoma in situ: Atypical mammographic appearances. *Radiology* 1989;172:661-666.
  58. Johnson JE, Page DL, Winfield AC, et al. Recurrent mammary carcinoma after local excision: A segmental problem. *Cancer* 1995;75:1612-1618.
  59. Jatoi I. Detection and treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. Letter comment. *JAMA* 1996;276:870-871.
  60. Kerlikowske K, Barclay J, Grady D, et al. Comparison of risk factors for ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:76-82.
  61. King JM. A practical approach to breast ductal carcinoma in situ and tumors with an extensive intraductal component. *Pathology* 1994;26:90-93.
  62. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating duct carcinoma. *Cancer* 1989; 18:283-287.
-

- 
63. Lagios MD. Radiation therapy for in situ or localized breast cancer (letter;comment). *N Engl J Med* 1993;329:1577-1578.
  64. Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, et al. Duct carcinoma in situ : Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short term treatment failures. *Cancer* 1982;50:1309-1314.
  65. Maluf HM, Koerner FC. Solid papillary carcinoma of the breast, a form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1237-1244
  66. Mayr NA, Staples JJ, Robinson RA, et al. Morphometric studies in intraductal breast carcinoma using computerized image analysis. *Cancer* 1991;67:2805-2812.
  67. Meyer J. Cell kinetics of histologic variants of in-situ breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1986;7:171-180.
  68. Moriya T, Silverberg SG. Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast (analysis of pathologic findings of 85 pure intracutal carcinomas). *Int Surg Pathol* 1995;3:83-92
  69. Nielsen M, Jensen J, Anderson J. Precancerous and cancerous breast lesions during lifetime and at autopsy. A study of 83 women. *Cancer* 1984;54:612-615.
  70. Noguchi S, Motomura K, Inaji H, et al: Clonal analysis of predominantly intraductal carcinoma and precancerous lesions of the breast by means of polymerase chain reaction. *Cancer Res* 1994;54:1849-1853
  71. O'Malley FP, Page KL, Nelson EH, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast with apocrine cytology: Definition of a borderline category. *Hum Pathol* 1994;25:164-168.
  72. Qzaki D, kondo y. comparative morphometric studies of benign and malignant intraductal proliferative lesions of the breast by computerized image analysis. *Hum Pathol* 1995;26:1109-1113.
  73. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rogers LW, et al. Intraductal carcinoma of the breast. Follow-up after biopsy only. *Cancer* 1982;49:751-758.
  74. Quinn CM, Ostrowski JL, Parkin GJS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: The clinical significance of histological classification. *Histopathology* 1997;30:113-119
  75. Rajan PB, ScottKJ, Perry RH, et al. p53 protein expression in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: *Br Cancer Res Treat* 1997;42:283-290
  76. Robbins GF, Berg JW. Bilateral primary breast cancer: a prospective clinicopathological study. *Cancer* 1964;17:1501-1527.
  77. Rosen PP, Brown DW, Kinne DE. The clinical significance of preinvasive breast carcinoma. *Cancer* 1980;46:919-925
  78. Schuh ME, Nemoto R, Penetrante RB, et al, Ubradyctak carcubina, Analysis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. *Arch Surg* 1986;121:1303-1307
  79. Silverstein MJ. Van Nuys experience by treatment. In: Silverstein MJ (ed). *Ductal Carcinoma in Situ*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, pp. 443-447
  80. Stomper PC, Connolly JL. Ductal carcinoma in situ of the breast: Correlation between mammographic calcification and tumor subtype. *AJR* 1992;159:483-485.
  81. Tavassoli FA. Ductal carcinoma in situ: Introduction of the concept of ductal intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 1998;11:140-154
  82. Tsang WYW, Cahn JKC. Neural invasion in intraductal carcinoma of the breast. *Hum Pathol* 1992;23:202-204
  83. Urban JA. Biopsy of the "normal breast in treating breast cancer. *Surg Clin North Am* 1969;49:291-301
  84. Von Rueden DG, Wilson RE. Intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:105-111
  85. Westbrook KC, Gallager HS. Intraductal carcinoma of the breast. A comparative study. *Am Surg* 1975;30:667-670
  86. Wpmg KH, Kopald KH, Morton DL. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990;125:1298-1302
  87. Wood WC. Management of lobular carcinoma in situ and ductal carcinoma in situ of the breast. *Semin Oncol* 1996;23:446-452
  88. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, Scanzi F, Ferrari M, Lampertico P. Proliferation index as a prognostic marker in breast cancer. *Cancer* 1993;71:3926-31
  89. Mansour EG, Ravdin PM, Dressler D. Prognostic factors in early breast carcinoma. *Cancer* 1994;74:381-400
  90. Lipponen P, Ji H, Aaltomaa S, Syrjanen S, Syrjanen K. p53 protein expression in breast cancer as related to histopathological characteristics and prognosis. *Int J Cancer* 1993;55:51-6
  91. Thor AD, Moore DH, Edgerton SM, Kawasaki ES, Reihnsaus E, Lynch HT, Marcus JN, Sewartz L, Chen LC, Mayall BH, et al. Accumulation of p53 tumor suppressor gene protein an independent marker of prognosis in breast cancer. *J Natl. Cancer Inst* 1992;11:845-54.
  92. Barnes DM, Dublin EA, Fisher CJ, Levison DA, Millis RR. Immunohistochemical detection of p53 protein in mammary carcinoma: an important new independent indicator of prognosis? *Hum Pathol* 1993;24:469-7
  93. Silvertrini R, Venerony S, Daidone MG, Benini E, Boracchi P, mezzeti M, Di Fonzo G, Rike F, Veronessi U. The bcl-2 protein: a prognostic indicator strongly related to p53 in lymph node- negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Ins* 1994;86:499-504.
-

94. Pellicer EM, Sundblad A. Recuperación de antígenos por horno de microondas. *Medicina (Buenos Aires)* 1994;54:129-32
95. Lohmann D, Rubri Ch, Schmitt M, Graeff H, Hofler H. Accumulation of p53 protein as an indicator for p53 gene mutation in breast cancer. Occurrence of false-positives and false-negatives. *Diagn Mol Pathol* 1993;2:36-41.
96. Sundblad A, Tamayo R. Expresión de MIB-1/Ki-67 y de bcl-2 en el carcinoma gástrico. *Acta Gastroent Latinoamer* 1995;25:67-72.
97. Horwitz KB, McGuire WL. Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer: correlation with nuclear processing of estrogen receptor. *J Biol Chem* 1978;253:2223-8
98. Pellicer EM, Sundblad A. Evaluation antibodies to estrogen receptors. *Applied immunohistochem* 1994;2:141.
99. Battifora H. Immunocytochemistry of hormone receptors in routinely processed tissues: the new gold standard. Editorial. *Appl Immunohistochem* 1994;2:143-5.
100. Leek RD, Kaklamanis L, Pezzella F, Gatter KC, Harris AL. bcl-2 in normal human breast and carcinoma, association with estrogen receptor-positive, epidermal growth factor receptor-negative tumours and in situ cancer. *Br J Cancer* 1994;9:135-9.
101. Cattoretti G, Rike F, Andreola S, D'Amato L, Delia D. 53 expression in breast cancer. *Int J Cancer* 1988;41:178-83.
102. Chan WK, Poulson R, Lu QL, Patel K, Gregory W, Fisher CJ, Hanby AM: bcl-2 expression in invasive mammary carcinoma: correlation with apoptosis, hormone receptors and p53 expression (Abst.). *J Pathol* 1993;169 (Suppl): 138.
103. Hoffman B, Lieberman DA. Molecular controls of apoptosis: differentiation/growth arrest primary response genes, proto-oncogenes, and tumor suppressor genes as positive and negative modulators. *Oncogene* 1994;9:1807-12.
104. Gillett CE, Barnes DM, Camplejohn RS. Comparison of three cell cycle associated antigens as markers of proliferative activity and prognosis in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1993;46:1126-8.
105. Levin E, Caruso S, Actis AM. Factores de transcripción y diversidad proliferativa de las células neoplásicas. *Medicina (Buenos Aires)* 1994;54:589-95.
106. Andersen J, Rhorpe SM, King WJ, Rose C, Christensen I, Rasmussen BB, Poulsen HS. The prognostic value of immunohistochemical estrogen receptor analysis in paraffin-embedded and frozen sections versus that of steroid-binding assays. *Eur J Cancer* 1990;26:442-9.
107. Nomura Y, Miura S, Koyama H, Enomoto K, Kasumi F, Tamamoto H, Kimura M, Tominaga T, Lino H, Morimoto T, et al. Relative effect of steroid hormone receptors on the prognosis of patients with operable breast cancer. A univariate and multivariate analysis of 3089 Japanese patients with breast cancer from the study group for the Japanese Breast Cancer Society on hormone receptors and prognosis in breast cancer. *Cancer* 1992;69:153-64.
108. McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors and treatment decisions in axillary-node-premenopausal patients with node-negative breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:984-7.
109. Bezwoda WR, Esser JD, Danscy R, Kessel I, Lange M. The value of estrogen and progesterone receptor determinations in advanced breast cancer. *Cancer* 1991;68:867-72.
110. Osborne K, Yochmowitz M, Knight W, McGuire W. The value of estrogen and progesterone receptor in the treatment of breast cancer. *Cancer* 1980;46:2884-8.
111. May FEB, Johnson MD, Wiseman LR, Wakeling AE, Kastner P, Westley BR. Regulation of progesterone receptor mRNA by oestradiol and antiestrogens in breast cancer cell lines. *J Steroid Biochem* 1989;33:1035-41
112. Kumar V, Green S, Stack G, Berry M, Jin J, Chambon P. Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell* 1987;51:941-51.
113. Kiang DT, Kollander R. Breast cancer negative for estrogen receptor but positive for progesterone receptor, a true entity? *J Clin Oncol* 1997;5:662-6.
114. Pincho MF, Milgrom E. Oestrogen receptor negative-progesterone receptor positive phenotype in 1,211 breast tumors. *Br J Cancer* 1992;65:895-7.
115. Keshgegian AA: Biochemically estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive breast carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1999.
116. Fin Geneser *Histología* Oanamericana 1997 Pags. 199-204.
117. Fattaneh A. *Tavassoli Pathology of the Breast* Mc Graw Hill 1999 Pags 1-481.
118. Perez Tamayo *Principios de Patología* Panamericana 1991 Pags 660-671.
119. Robins *Patología estructural y funcional* Ireamericana 1999 Pags 10-411.
120. Juan Rosai MD *Surgical Pathology* Mosby comp. 1996 Pags 1565-1660.
121. Ackermans *Surgical Pathology* Mosby Comp. 1998 Pags 1565-1660.
122. Bibbo *Comprehensive pathology* Saunders comp. 1997 731-180.
123. Atkinson Silverman *Citopatología* Saunders comp. 2000 Pags 299-326.
124. Puol Peter Rosen *Breast Pathology* Lippincott Williams 1999 Pags. 21-211.
125. Arturo Angeles A. *BAAF Editores Angeles* Pags 139-174.
126. Sabinstosn Lyerly *Patología quirúrgica* Mc Graw Hill 1999 Pags 195-207.

- 
127. Testud Laterget Anatomia descriptiva Salvat 1994 Pags. 747 –752.  
128. Langman Embriología Medica Pags. 235-265.