

11209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE ONCOLOGIA
UNIDAD DE TUMORES MAMARIOS
SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL

FACTORES DE PRONOSTICO Y SEGUIMIENTO A 5 AÑOS EN PACIENTES TRATADAS CON CARCINOMA MAMARIO.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL
P R E S E N T A :
DRA. GABRIELA ELAINE GUTIERREZ UVALLE

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



TUTORES DE TESIS: DR. HERNANDO MIRANDA HERNANDEZ
DR. ALEJANDRO RODRIGUEZ BAEZ



MEXICO, D. F.

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.

P R E S E N T A

DRA GABRIELA ELAINE GUTIERREZ UVALLE
RESIDENTE DE CIRUGÍA GENERAL

TUTORES DE TESIS

DR HERNANDO MIRANDA HERNÁNDEZ
JEFE DE LA UNIDAD DE TUMORES MAMARIOS
SERVICIO DE ONCOLOGIA

DR ALEJANDRO RODRÍGUEZ BAEZ
SUBJEFE DE LA UNIDAD 305 CIRUGIA GENERAL

TUTOR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD

DR RAFAEL GUTIERREZ VEGA
DIRECTOR MEDICO ADJUNTO



DR RAFAEL GUTIERREZ VEGA
TUTOR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD



DR HERNANDO MIRANDA HERNÁNDEZ
JEFE DE LA UNIDAD DE TUMORES MAMARIOS
SERVICIO DE ONCOLOGIA

DR ALEJANDRO RODRÍGUEZ BAEZ
SUBJEFE DE LA UNIDAD 305 CIRUGIA GENERAL



SECRETARÍA DE ESPECIALIZACIÓN
ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIA

A DIOS

**A MI MADRE Y MI HERMANO POR SU EJEMPLO,
AMOR Y APOYO INCONDICIONAL.**

**A CARLOS POR SER ESPOSO, AMIGO , COMPAÑERO
Y GUIA.**

**A MIS MAESTROS POR ENSEÑAR EL CAMINO A
SEGUIR, EL AMOR Y EL RESPETO A LOS PACIENTES
Y A NUESTRA PROFESION**

**A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS DE LA
ESPECIALIDAD POR LAS ALEGRÍAS Y TRISTEZAS
COMPARTIDAS.**

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
	A. ANTECEDENTES	1
	B. FACTORES DE RIESGO	3
	C. FACTORES DE PRONOSTICO	8
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
III.	JUSTIFICACIÓN	21
IV.	OBJETIVO	21
V.	MATERIAL Y METODOS.....	22
	a. tipo de estudio	22
	b. población	22
	c. criterios	22
	d. definición de variables	23
	e. procedimiento	26
VI.	RESULTADOS	27
VII.	CONCLUSIÓN	38
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	40

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

El cáncer de mama constituye la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres mexicanas, siendo la primer causa en mujeres de países desarrollados.

Existe un aumento constante en la incidencia del cáncer de mama a medida que las mujeres envejecen. La mayor incidencia ocurre en mujeres entre 45 y 55 años. En las mujeres mayores de 55 años, estas tasas de incidencia presentan un aumento en comparación con aquellas del periodo previo de 5 años.

En México se ha observado que la frecuencia de carcinoma mamario en mujeres menores de 35 años está aumentando.

El riesgo estimado de padecer cáncer de mama durante el transcurso de la vida es de 12.57%. Una proyección de la incidencia a largo plazo de este tipo será afectada por cambios en los factores etiológicos, la prevención y las otras causas de muerte.

Se ha presentado un aumento de la incidencia de cáncer de mama de aproximadamente 1% por año desde 1973 a 1980. Entre 1980 y 1987 se registró un brusco incremento cuando la incidencia aumentó a más del 4% por año, mientras que la mortalidad se mantenía estable. Las tasas de incidencia que se registraron en mujeres blancas han sido aproximadamente 20% mayores que las de mujeres negras.

El incremento en la incidencia en la década de 1980 se caracterizó por un aumento en la detección de lesiones de pequeño tamaño. La tasa de incidencia de los cánceres que miden menos de 1cm, aumentó de 9% en 1982 a 34% en 1989. Los tumores de 1 a 1.9 cm tuvieron un aumento de incidencia de 40 a 80% en el mismo lapso de tiempo. Las tasas de cáncer mamario localizado aumentaron un 52% entre 1982 y 1989. Al mismo tiempo, las tasas de enfermedad regional cayeron un 9%.

En gran parte el incremento de la detección de tumores más pequeños se debió a un aumento espectacular en la realización de mastografías en la década de 1980.

FACTORES DE RIESGO

ANTECEDENTES FAMILIARES

En un estudio realizado en un grupo de 117 988 mujeres entre los 30 a 55 años, se detectaron 2389 casos de cáncer de mama en un seguimiento de 12 años. El riesgo relativo por edad de cáncer de mama fue alto entre las mujeres cuyas madres recibieron in diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años (Riesgo relativo [RR] 2.1; IC 1.6- 2.8). Si la madre no tenía dicho diagnóstico hasta después de los 70 años, el RR caía hasta 1.5. La presencia de una sola hermana con diagnóstico de cáncer de mama tuvo un RR de 2.3. En mujeres con antecedentes de cáncer en madre y una hermana el RR aumentaba hasta 2.5. estos resultados no se modificaron cuando se controlaron en modelos multivariados factores de riesgo tales como la edad de la menarca y la edad del primer nacimiento.

Es importante señalar que en dicho estudio se señaló que los factores de riesgo en la reproducción pueden diferir en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama o sin ellos. En este estudio se observó que las mujeres posmenopáusicas con antecedentes familiares positivos para cáncer de mama, las mujeres con embarazos previos presentaban un riesgo más alto que las nulíparas a los 70 años. Entre las mujeres sin antecedentes familiares, el embarazo temprano y una cantidad mayor de nacimientos se asociaban por separado con una reducción en la incidencia de cáncer de mama.

En un estudio realizado en 1, 228 mujeres mexicanas con cáncer de mama vistas en la Unidad de Tumores Mamarios del Servicio de Oncología (Hospital General de México) , se encontraron antecedentes familiares en 6% de las pacientes. (2, 8, 15, 20, 27, 28)

GENÉTICA

El estudio de cáncer de mama ha entrado en una nueva etapa gracias a los adelantos en el campo de la genética.

En otoño de 1994 se comunicó el aislamiento de un gen de susceptibilidad para el cáncer de mama en el cromosoma 17, denominado *BRCA -1*. desde entonces se ha publicado más de 100 mutaciones; la mayoría de ellas solo aparecieron en una o dos familias de alto riesgo. En otro estudio se identificaron 6 mutaciones en el gen *BRCA-1* , en un grupo de 80 mujeres jóvenes con cáncer de mama de inicio temprano. En este estudio las mutaciones no estaban limitadas a mujeres con fuertes antecedentes familiares. De hecho, los autores llegaron a la conclusión de que los antecedentes familiares no constitúan un buen indicador de cuales son las mujeres con alelos *BRCA-1* mutantes. Casi a un año de haberse comunicado el *BCRA-1* , se publicó otra mutación en el cromosoma 13, el *BRCA- 2*. en la actualidad se calcula que el 50% de los cánceres familiares están relacionados con el *BCRA-1*, con lo cual es probable que el *BRCA-2*, explique el resto de neoplasias familiares. Las mutaciones en *BRCA-2* confieren también un riesgo mayor de cáncer de mama en los varones. (10)

FACTORES RELACIONADOS CON LA REPRODUCCIÓN

En las revisiones de MacMahon y Kelsey se ha resumido que los factores relacionados con la reproducción , con riesgo establecido para cáncer de mama son edad de la menarca, primer nacimiento y menopausia. Cuanto menor es la edad de una mujer en la menarca , mayor es su riesgo de contraer cáncer de mama. Se presume que este fenómeno es causado por la exposición hormonal temprana. Por cada 2 años de retardo en el inicio de la actividad menstrual, el riesgo se reduce aproximadamente 10%. (3, 7, 15)

Entre más joven ocurre el primer embarazo a término, menor es su riesgo durante toda la vida de contraer cáncer de mama, este efecto es independiente de la paridad. La mujer cuyo primer embarazo a término ocurre después de los 30 años tiene un riesgo mayor inclusive, que una mujer nulípara.

Una menopausia tardía (mayor de 50 años) , representa un incremento en el riesgo de cáncer de mama, presumiblemente debido a la prolongación de la exposición hormonal. Las mujeres cuya menopausia se desarrolla después de los 55 años tienen el doble de riesgo de cáncer de mama que aquellas cuya menopausia se desarrolló antes de los 45 años. Las mujeres que han tenido su menopausia como resultado de ooforectomía bilateral tiene un riesgo menor, aproximadamente del 50% que las mujeres con menopausia natural. Este efecto protector está firmemente relacionado con la edad de la cirugía.

LACTANCIA

Los resultados en diversos estudios son contradictorios. En algunos como el realizado por Michels y cols, el RR entre las mujeres que lactaron y las que no lo hicieron no demuestra ninguna diferencia. En otros estudios se apreció que las mujeres con hijos que amamantaron presentaron un RR de 0.47, en comparación con las mujeres con hijos que no amamantaron. El efecto estuvo presente tanto en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. La mayor parte del efecto protector se asoció con la duración de la lactancia en el primer nacimiento vivo. Los autores observaron que el amamantamiento está disminuyendo en México y existe una fuerte declinación en la tasa de fertilidad. Estos cambios pueden ser responsables de la incidencia creciente de cáncer de mama en la población mexicana. (3,7, 15)

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Globalmente, no existe ningún aumento del riesgo de padecer cáncer de mama en las mujeres que han utilizado anticonceptivos orales. Sin embargo en un estudio en el cual se combina en un meta análisis los resultados de estudios con los datos disponibles en 8 o más años de uso de anticonceptivos orales , la estimación del RR acumulado del cáncer de mama fue 1.72. El resultado neto sería la ausencia de incremento en el riesgo global durante toda la vida. (7, 22, 15)

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

Dado que la prolongación del tiempo de exposición hormonal endógena por la menarca temprana o la menopausia tardía aumenta el riesgo de cáncer de mama, es apropiada la preocupación acerca de extender esta exposición con los hormonales exógenos. En algunos estudios se observó que en mujeres de edad avanzada el riesgo de cáncer de mama si aumentaba si se encontraban tomando hormonales al momento del diagnóstico a diferencia de las que los habían tomado con anterioridad.

Sin embargo existen muchos factores que dificultan una adecuada evaluación de dichas pacientes, ya que las mujeres que utilizan hormonoterapia de restitución son mujeres en su mayoría blancas, de mayor status socioeconómico y que se encuentran en revisión médica más frecuente, incluyéndose la mastografía. (1, 4, 5, 7, 11, 15, 18, 22, 28)

DIETA Y TOXICOMANIAS

Algunas comparaciones internacionales han mostrado una correlación entre el consumo de grasas en la dieta de las poblaciones y la incidencia de cáncer de mama en estas poblaciones. En los análisis de varios estudios se ha llegado a la conclusión de que la dieta con alto contenido de grasas de origen animal, sí aumenta el riesgo de cáncer de mama. en el estudio realizado en esta institución por el Dr. Miranda y Cols se observó que 60% de las pacientes presentaban algún grado de obesidad. (7, 15, 27)

En diversos estudios se ha observado que la ingesta diaria y prolongada de alcohol si incrementa el riesgo de cáncer de mama. (7)

FACTORES DE PRONOSTICO

Los factores tradicionales de cáncer de mama incluyen la estadificación que involucra tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos axilares, gradación histológica, así como diversos receptores hormonales, oncogenes y etapas de ciclo celular. En nuestro medio los más utilizados son tamaño tumoral, ganglios linfáticos, grado histológico, receptores hormonales, catepsina D, p 53, angiogénesis y CERB - 2.

La estadificación es importante por varios motivos. El principal es que permite efectuar comparaciones válidas entre las diferentes modalidades terapéuticas en las distintas instituciones médicas.

Aunque la mayoría de pacientes con cáncer de mama se curan con tratamiento quirúrgico solo, alrededor de 30% de las pacientes con ganglios linfáticos "negativos" finalmente fallecen por la enfermedad. La necesidad de identificar qué pacientes con ganglios negativos se encuentran en mayor riesgo de recurrencia ha conducido a una evaluación de los factores de pronóstico.

GANGLIOS LINFÁTICOS AXILARES

La positividad de los ganglios linfáticos axilares constituye el principal factor de riesgo de enfermedad sistémica ulterior y la mayoría de los oncólogos piensan que todas las mujeres con ganglios comprometidos deben recibir terapia adyuvante.

La estadificación clínica mediante la evaluación de los ganglios axilares es indiscutiblemente imprecisa, incluso en manos experimentadas, la diferencia entre las evaluaciones clínica y anatomopatológica de los linfáticos es de 33%.

En diversos estudios se ha identificado un error global en la estadificación cercano al 32%. (14, 17, 28)

TAMAÑO DEL TUMOR

Es probable que el tamaño de tumor sea el principal factor pronóstico secundario, asilado para determinar el riesgo de recurrencia y el beneficio del tratamiento en pacientes con cáncer de mama u ganglios negativos. El tamaño del tumor también afecta al compromiso de los ganglios: se documentó positividad de los ganglios axilares con tumores menores de 1.1cm de diámetro y en el 60% de las pacientes con tumores de 5.5cm o mayores. Los tumores pequeños asociados con ganglios positivos tienen mejor pronóstico que los tumores grandes con ganglios positivos. Existe una correlación inequívoca entre el tamaño del tumor primario y las tasas de recurrencia y supervivencia. Un diámetro tumoral de 1 cm o menos se asoció con un pronóstico muy favorable (Rosen y cols.)

Los pacientes con tumores de más de 2 cm de diámetro se benefician significativamente con la terapéutica adyuvante y aquellas con tumores que midan entre 1 y 2 cm, deben ser evaluadas para establecer la relación riesgo beneficio mediante el examen cuidadoso de otros factores pronósticos. (6, 9, 14, 28)

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la Union Internationale Contre le Cancer (UICC), desarrollaron un sistema TNM para la clasificación y estadificación del cáncer

CLASIFICACION CLINICA DEL TNM PARA CANCER DE MAMA

T - TUMOR PRIMARIO

- TX el tumor primario no puede ser evaluado
- T 0 no hay evidencia de tumor primario
- Tis carcinoma in situ
 - Tis (CDIS) carcinoma ductal in situ
 - Tis (CLIS) carcinoma lobulillar in situ
 - Tis Paget enfermedad de Paget del pezón sin tumor

NOTA: la enfermedad de Paget asociada a tumor se clasifica de acuerdo al tamaño del tumor

T1 tumor de 2 cm o menos en su dimensión mayor.

T1 mic microinvasión de 0.1cm o menor en las dimensiones mayores

NOTA: la microinvasión es la extensión de células malignas cerca de la membrana basal, menor de 0.1cm. cuando presenta múltiples sitios de microinvasión, la medición se realiza únicamente de la zona más grande de microinvasión

T1a mas de 0.1 cm, pero no mayor de 0.5cm en sus dimensiones mayores

T1b mas de 0.5 cm pero no mayor de 1 cm en sus dimensiones mayores

T1c mas de 1 cm pero no mayor de 2 cm en sus dimensiones mayores

T2 tumor mayor de 2 cm pero no mayor de 5 cm en sus dimensiones mayores

T3 Tumor mayor de 5 cm en sus dimensiones mayores

T4 tumor de cualquier medida con extensión directa a la pared del tórax o piel.

T4a extensión a la pared del tórax

T4b edema (incluyendo piel de naranja), o ulceración de la piel de la mama o nódulos satélites confinadas en la misma mama.

T4c incluyen T4a y T4b.

T4d carcinoma inflamatorio

NOTA: el carcinoma inflamatorio de la mama se caracteriza por induración de coloración café, difusa de la piel, con zonas erisipeloides, usualmente no se delimita tumor. Si la biopsia de piel es negativa y no hay tumor primario identificable, la categoría T es ~~R~~ TX cuando patológicamente se estadifica como un carcinoma inflamatorio.

N - GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

- NX los ganglios regionales no pueden ser evaluados (por ejemplo fueron removidos previamente)
- N0 no hay metástasis ganglionares
- N1 metástasis axilares, móviles en ganglios axilares ipsilaterales
- N2 metástasis ganglionares fijas o clínicamente aparentes., ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna ipsilateral, en *ausencia* de metástasis axilares evidentes.
- N2a metástasis en ganglios fijos entre sí o a otras estructuras vecinas.
- N2b metástasis en ganglios linfáticos de la cadena mamaria interna Ipsilateral, en *ausencia* de metástasis axilares evidentes.
- N3 metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales con o sin involucro ganglios axilares; o metástasis clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna, con *presencia* de metástasis axilares clínicamente evidentes, o metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales con o sin involucro de ganglios axilares o de la cadena mamaria interna.
- N3a metástasis en los ganglios infraclaviculares
- N3b metástasis en los ganglios de la cadena mamaria interna y axilares.
- N3c metástasis en ganglios supraclaviculares

NOTA: clínicamente aparente = detectada clínicamente o por estudios de imagen (excluyendo linfocentelleografía)

M – METASTASIS A DISTANCIA

MX no pueden ser evaluadas metástasis a distancia

M0 no hay metástasis a distancia

M1 metástasis a distancia

CLASIFICACION TNM PATOLÓGICA (p TNM)

p T - TUMOR PRIMARIO

La clasificación patológica requiere del examen del carcinoma primario sin tumor macroscópico en bordes de resección. En caso de tumor clasificado pT es únicamente tumor microscópico en márgenes.

NOTA: cuando se clasifica pT, el tamaño tumoral es la medición del componente invasivo. Si es un componente grande por ejemplo 4 cm de tumor in situ o pequeño por ejemplo 0.5cm de tumor invasivo , ambos se clasifican pT1a.

p N - GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES

La clasificación patológica requiere de la resección y examen de por lo menos los ganglios axilares del nivel I. Dicha resección de ordinario incluye 6 o más ganglios. Si los ganglios son negativos, pero el número habitual no fue examinado, se clasifica como pN0.

El examen de uno o más ganglios centinelas puede ser utilizado para la clasificación patológica. Si la clasificación se base únicamente en el ganglio centinela, sin la subsecuente disección axilar, se debe asignar (sn) para el ganglio estudiado, por ejemplo pN1 (sn)

- pNX** los ganglios regionales no pueden ser evaluados (no se disecaron o fueron removidos anteriormente)
- pN0** no hay metástasis en ganglios linfáticos
- pN1** metástasis en 1 a 3 ganglios axilares, y /o en la cadena mamaria interna ipsilateral con metástasis microscópicas detectadas por ganglio centinela pero no clínicamente aparente.
- pN1a** metástasis en 1 a 3 ganglios axilares, incluyendo por lo menos uno de mas de 2mm de largo en sus dimensiones mayores
- pN1b** ganglios de la cadena mamaria interna con metástasis microscópicas , detectadas por ganglio centinela pero no clínicamente aparentes.
- pN1c** metástasis en 1 a 3 ganglios axilares y de la cadena mamaria interna con metástasis microscópicas detectadas por ganglio centinela pero no clínicamente aparentes.
- pN2** metástasis en 4 de 9 ganglios ipsilaterales o clínicamente aparentes. ganglios de la cadena mamaria interna en ausencia de metástasis axilares.
- pN2a** metástasis en 4 a 9 ganglios axilares, incluyendo por lo menos uno mayor a 2mm.
- pN2b** metástasis clínicamente aparentes, de la mamaria interna, en *ausencia* de metástasis axilares.
- pN3** metástasis en 10 o más ganglios axilares, ipsilaterales, o infraclavicular ipsilateral, o clínicamente aparentes en cadena mamaria interna, con la presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o con mas de 3 ganglios clínicamente negativos, micro metástasis en ganglios de la mamaria interna o supraclavicular ipsilateral.

- pN3a Metástasis en 10 o más ganglios axilares o metástasis en ganglios
Infraclaviculares
- pN3b metástasis clínicamente evidentes en la cadena mamaria interna en
Presencia de ganglios axilares positivos; o metástasis en mas de 3
ganglios axilares y en la cadena mamaria interna con micrometástasis
detectadas por ganglio centinela, pero no detectadas clínicamente.
- pN3c metástasis en ganglios supraclaviculares

NOTA: clínicamente aparente = detectada clínicamente o por estudios de imagen
(excluyendo linfocentelleografía)

pM- METASTASIS A DISTANCIA

las categorías pM corresponden a las categorías de M

SISTEMA DE GRADACIÓN Y ESTIRPE HISTOLOGICA

El análisis histopatológico se basa sobre características individuales, como el grado nuclear, la formación de glándulas o la agrupación de varias características citológicas e histológicas en tipos especiales de cáncer de mama. Se han descrito varios sistemas de gradación histológica.

Los dos sistemas que se utilizan con más frecuencia son el de *Scarff, Blume y Richardson* y el de *Fisher y cols.* Ambos sistemas evalúan la disposición estructural de las células o la formación de túbulos, el grado de diferenciación nuclear y el índice mitótico, aunque cada uno se basa en criterios histológicos diferentes. Los sistemas de gradación demostraron que son escasamente reproducibles y se asocian con variaciones importantes entre los distintos observadores. Independientemente del sistema de gradación nuclear que se

utilice, el grado I o su equivalente, identifica mujeres con ganglios linfáticos negativos con muy bajo riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama. Además del grado nuclear, el tipo histológico es un factor de pronóstico importante. El pronóstico más favorable se halla en pacientes con carcinoma mucinoso, tubular o medular.

El cáncer de mama se desarrolla generalmente de dos unidades funcionales principales: conductos o lobulillos. Estas neoplasias se subdividen en *cáncer de mama no invasor o in situ*, si respetan la membrana basal o en *cánceres infiltrantes* si las células malignas invaden la membrana basal.

Ciertos tipos histológicos de cáncer de mama, aunque sean invasores, se asocian a un pronóstico más favorable. Aproximadamente 20 a 30% de todos los cánceres de mama se clasifican como *especiales*, y la frecuencia de estos tumores aumentó debido a la detección mamográfica de carcinomas de menor tamaño. Las características histológicas que definen tipos especiales de cáncer de mama, se encuentran presentes en forma homogénea en más del 90% de la lesión. Si las características están sólo presentes en 75 a 90% del carcinoma, el pronóstico suele ser sólo un poco mejor.

Los tres tipos especiales de cáncer de mama invasor son *tubular, coloide (mucinoso) y medular*.

El tubular se asocia con un pronóstico excelente. Este tipo de tumor se presenta alrededor del 3 al 5% de todas las neoplasias malignas de mama, pero tal vez sea el de mayor prevalencia entre los tumores especiales.

El carcinoma coloide es un tumor quístico glandular papilar o glandular asociado a un alto grado de madurez y una cantidad abundante de mucina alrededor de los agregados celulares. Generalmente se asocia a un pronóstico favorable cuando se presenta en forma pura. Representa de 2 a 4 % de todos los cánceres de mama invasores y por lo general afecta a mujeres mayores. La tasa de supervivencia con este tumor, en su forma pura en 90% a 10 años.

El carcinoma medular es un tumor con abundante cantidad de parénquima y una cantidad escasa de estroma que exhibe un infiltrado linfocitario importante. Estos tumores tienen un pronóstico favorable a pesar del alto grado de pleomorfismo celular y un elevado índice mitótico. Por lo general están bien delimitados y pueden ser voluminosos, pero no parece que el tamaño afecte de manera adversa el pronóstico. Los carcinomas medulares representan 5 a 7% de todos los cánceres de mama.

El carcinoma papilar infiltrante puro es raro y solamente representa 0.3 a 1.5% de todos los cánceres de mama. Al igual que el caso del carcinoma coloide, a menos que el carcinoma papilar se encuentre en su forma pura, no se asocia a pronóstico favorable. (12, 26)

Otros factores de pronóstico que se incluyen en el estado de las pacientes son: receptores esteroides, cathepsina D, HERB-2, p 53, angiogénesis y las características clínicas de la paciente.

RECEPTORES ESTEROIDES

La determinación de los receptores estrogénicos (RE) y progestacionales (RP) se convirtió en una práctica estándar en la evaluación de pacientes con cáncer de mama primario. La diferencia libre de enfermedad a los 5 años entre los tumores RE positivos y RE negativos es muy significativa, pero la magnitud de la diferencia es sólo 8 a 9%. En diversos estudios se ha visto que el intervalo libre de enfermedad es más prolongado en mujeres RE+ que entre pacientes RE-, sin embargo esta prolongación inicial de supervivencia libre de enfermedad no se mantiene después de los primeros 5 años. Otros autores demostraron que la supervivencia después de la recurrencia se correlaciona con el valor inicial de RE y esto puede deberse a una mejor respuesta al tratamiento endocrino de los tumores recurrentes entre las pacientes RE*.

Este factor pronóstico es más sensible cuando se combina con otros factores pronósticos, como el tamaño tumoral o la expresión de oncogenes. Hasta un 10% de las pacientes con tumores RE- y RP - respondieron al tratamiento con tamoxifeno.

CATEPSINA D

Uno de los mecanismos moleculares asociados con el aumento del potencial metastático consiste en la degradación de la membrana basal y la matriz extracelular por proteasas secretorias producidas en cantidad excesiva. Un nivel elevado de catepsina D se asoció con un acortamiento de la supervivencia libre de enfermedad y una tendencia a la disminución global de la supervivencia. Algunos análisis multivariados demostraron que el valor pronóstico de la catepsina D es independiente del estado de los receptores estrogénicos, el tamaño tumoral y el estado de los ganglios linfáticos.

ANGIOGENESIS

Existe evidencia que indica que la angiogénesis reviste importancia para determinar la actividad biológica del tumor. Varios estudios con diversas técnicas para evaluar la actividad angiogénica, demostraron un pronóstico desfavorable en pacientes con actividad angiogénica elevada.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Se estima que aproximadamente el 70% de los cánceres de mama se asocian con alteraciones citogenéticas, sin embargo es difícil establecer una diferencia entre aberraciones cromosómicas que indiquen alteraciones genéticas relacionadas con el desarrollo de un cáncer y aquellos que reflejan resultados inespecíficos de la transformación o progresión malignos. Por lo menos ocho locus cromosómicos distintos se asocian con el cáncer de mama. Los tres sitios más frecuentes de delección de cromosomas son 17p, 3p, 1p. Las mutaciones del gen p53 se encuentran entre las alteraciones genéticas más comunes en el carcinoma humano, incluido el de mama. La influencia de la expresión de p53 sobre el pronóstico se asoció con un acortamiento significativo de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con ganglios linfáticos positivos, pero no demostró que sea un factor pronóstico en mujeres con ganglios linfáticos negativos.

Se ha mencionado que la sobre expresión o amplificación del *C-ERBB2* en relación con las metástasis ganglionares, así como resistencia a antraciclinas es controversial y requiere de más estudios. (10)

CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE LA PACIENTE

Se postuló que la juventud sería un factor pronóstico desfavorable en la mujeres con cáncer de mama. En un estudio realizado por Anderson, Senie, Vetto y cols, se llegó a la conclusión de que con las modalidades terapéuticas actuales del cáncer de mama primario operable en mujeres jóvenes tendría un pronóstico similar al del cáncer de mama en mujeres de más edad. En contraste Fowble y cols. observaron que el efecto adverso de la juventud se limitaba a pacientes con ganglios negativos, lo que sugiere que el cáncer de mama en un estadio temprano asociado con ganglios linfáticos negativos en mujeres jóvenes sería mas agresivo e implicaría un mayor riesgo de fracaso. así como lo anteriormente mencionado en relación al tamaño tumoral, estado de los ganglios linfáticos, etc..(3, 5, 7, 13, 16, 19)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama constituye un problema de salud en las mujeres mexicanas, ya que sin aún haber controlado patología como el cáncer cervicouterino, primer causa de muerte en países subdesarrollados, hemos presentado un incremento importante de casos de cáncer de mama, patología más frecuente en el primer mundo.

Es importante homogeneizar criterios de diagnóstico y manejo para brindar el mejor tratamiento posible a las pacientes, disminuir la incidencia de cánceres avanzados al momento del diagnóstico y obtener mayor número de curaciones, con periodos mas largos de sobrevida libre de enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

Debido a la gran variabilidad de criterios y el número de médicos involucrados en el diagnóstico oportuno y manejo de las pacientes con cáncer de mama, así como los diversos resultados, en ocasiones contradictorios, de los estudios realizados, se realiza este estudio para conocer la epidemiología de las pacientes con cáncer de mama en la población abierta que acude al Hospital General de México.

OBJETIVOS

Conocer las características de la población con cáncer de mama, así como los datos clínicos, el método diagnóstico, manejo empleado y seguimiento de estas pacientes.

MATERIAL Y METODOS

1.- TIPO DE ESTUDIO:

para fines de este estudio se utilizó un análisis retrospectivo de casos, descriptivo y longitudinal.

2.- POBLACIÓN:

la población incluida fueron todas aquéllas pacientes que fueron tratadas por carcinoma mamario en la Unidad de Oncología del Hospital de México, en el intervalo de enero a diciembre de 1998.

3.- CRITERIOS:

A) inclusión: todas aquéllas pacientes con el diagnóstico confirmado por estudio histopatológico de carcinoma mamario, tratadas en la Unidad de Oncología , en el intervalo de enero a diciembre de 1998.

B) Exclusión: todas aquéllas pacientes en las cuales no se confirmó el diagnóstico de carcinoma mamario y pacientes con seguimiento menor a 6 meses, en el intervalo de enero a diciembre de 1998.

4.- DEFINICIÓN DE VARIABLES:

EDAD: tiempo transcurrido desde el nacimiento, expresado en años

ESCOLARIDAD: grado académico máximo, o ausencia de estudios.

OCUPACIÓN: actividad que realiza la paciente al momento del estudio.

RESIDENCIA: sitio, rural o urbano, donde habita la paciente.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE NEOPLASIAS:

Antecedentes de patología maligna de mama en familiares de 1er y 2do grado. Otras patologías neoplásicas en familiares cercanos.

ANTECEDENTES DE TABAQUISMO O ALHOHOLISMO: Hábito tabáquico o de alcoholismo, intensidad y tiempo de duración.

ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS: son aquellos referentes a inicio de menarca, inicio de vida sexual activa, número de embarazos y edad de la paciente en el primer embarazo a término, lactancia y el tiempo de la misma. Uso de hormonales como anticonceptivos y /o terapia de reemplazo, así como el tiempo de utilización, edad de la menopausia.

ANTECEDENTES PERSONALES DE PATOLOGÍA MAMARIA

Patologías benignas o malignas de la mama, previas a la patología actual.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

Otras condiciones patológicas previas o actuales o crónicas.

TIEMPO ENTRE EL INICIO DE LA SINTOMATOLOGÍA Y EL DIAGNOSTICO

Tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y /o valoración por médico y /o estudio diagnóstico, y la primer consulta en el servicio de Oncología, expresado en meses.

METODO DE DETECCIÓN DE LA PATOLOGÍA MAMARIA ACTUAL

Puede ser casual por la paciente, por autoexploración, en una consulta médica o por métodos diagnósticos de gabinete (mastografía y /o ultrasonido mamario)

DIAGNOSTICO INICIAL CON CLASIFICACION TNM

Diagnostico presuncional de carcinoma mamario, asignándose, en base al TNM, una etapa clínica.

DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO INICIAL

Se refiere al tipo de biopsia empleado (Biopsia por aspiración con aguja fina, trucut, escisional, inscisional o transoperatoria), así como el reporte de patología.

TIPO DE CIRUGÍA REALIZADA

Técnica empleada en el manejo del carcinoma mamario

REPORTE HISTOPATOLÓGICO DEFINITIVO

Tipo histológico del carcinoma mamario

TAMAÑO TUMORAL

Expresado en centímetros cúbicos, expresa el tamaño del tumor, reportado en el examen histopatológico.

GANGLIOS REPORTADOS

Se refiere al número de ganglios axilares positivos y negativos reportados por histopatología, en el espécimen quirúrgico.

GRADACIÓN HISTOLOGICA

Se refiere a la clasificación de Scarff - Bloom - Richardson, expresado en números de 3 al 9.

TRATAMIENTOS ADYUVANTES

Se refiere a aquellos tratamientos, distintos de la cirugía como son quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia.

QUIMIOTERAPIA

Se refiere al tipo de quimioterapia en relación si se administró previo o posterior a la cirugía (neoadyuvante o adyuvante) o paliativa, número de ciclos y medicamento utilizado.

RADIOTERAPIA

Tipo de radioterapia administrada, preoperatoria, postoperatoria o paliativa. Equipo utilizado y esquema de tratamiento. Dosis

CRITERIO DE RESPUESTA

Se refiere al la respuesta de la paciente a la terapéutica empleada, puede ser completa, parcial, con progresión (entendiéndose como progresión al avance de la actividad tumoral, a pesar de la terapéutica empleada) o sin cambios.

RECIDIVA

se refiere de actividad tumoral, después de haber recibido tratamiento, con adecuada respuesta y un período sin actividad tumoral.

SEGUIMIENTO

Periodo de tiempo, expresado en meses desde la primer a la última consulta, así como el estado de la paciente en el momento de la última revisión.

5.- PROCEDIMIENTO

se solicitó al servicio de cómputo de la unidad de Oncología del Hospital General de México, el registro de pacientes egresadas con el diagnóstico de carcinoma mamario en el intervalo de enero a diciembre de 1998.

Posteriormente se solicitaron al archivo los expedientes clínicos y se realizó revisión de cada uno de los expedientes, recopilando los datos en una hoja, por expediente, diseñada para el seguimiento de las pacientes con carcinoma mamario. Los expedientes sin reporte

histopatológico confirmatorio de carcinoma mamario y aquéllas con un seguimiento menor a 6 meses fueron excluidas.

De 300 expedientes revisados, se incluyeron en la muestra únicamente 144 casos que contenían la mayoría de los datos solicitados en las variables, así como un seguimiento mínimo de 6 meses.

RESULTADOS

Se logró recabar información de 144 pacientes vistas por primera vez en la Unidad de Tumores Mamarios del Servicio de Oncología, del Hospital General de México, durante un intervalo de enero a diciembre de 1998.

La totalidad de los casos correspondió al sexo femenino, con una edad media de 49 años, con un intervalo de edad de 29 años a 87 años, un promedio de 50.7 ± 12.6 , con una mediana de 49 y una moda de 50. Un 50.6 % de las pacientes son casadas. La mayoría de las pacientes sólo cuentan con la escolaridad básica, con un mínimo porcentaje de profesionistas (1.38%). El 88.9 % de las pacientes se dedica a labores domésticas, contra un 9.02% que realizan labores diversas fuera del hogar. Un 92% de las pacientes habitan en medio urbano, 7.6% en zonas rurales.

Dentro de los antecedentes familiares para neoplasia mamaria se encontró que 88.1% de las pacientes no contaban con dicho antecedente, 7 pacientes (4.8%) tenían un familiar en primer grado con cáncer de mama y 10 pacientes (6.9%) algún familiar en segundo grado.

Del total de pacientes 93.7% ninguna había fumado y el 100% no ingerían bebidas alcohólicas. De las pacientes que presentaban hábito tabáquico positivo, era sólo de manera ocasional.

Se revisaron los antecedentes de patología mamaria previa al padecimiento actual encontrándose 98% pacientes sin enfermedades mamarias previas, 1.3% con antecedentes de patología benigna (mastopatía fibroquística o fibroadenoma mamario). Sólo una paciente (0.6%) tenía antecedente de patología mamaria maligna previa, siendo en esta ocasión un segundo primario en la mama remanente.

Se encontró un 4.6% de pacientes portadoras de Diabetes mellitus tipo 2 y 6.9% de pacientes con hipertensión arterial. El resto de patologías no se consideraron relevantes para el estudio.

ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS

La edad promedio de la menarca fue de 13.1 años, con una edad mínima de 8 años y una máxima de 18, con un promedio de 13.1 ± 1.4 . Con un inicio de vida sexual activa promedio de $20.1 \text{ años} \pm 4.8$, con una mínima de 13 años y un máximo de 40 años.

El número promedio de embarazos fue de 4 gestas ± 3.6 , con un máximo de 18 (una paciente) y mínimo de 0 (pacientes con vida sexual activa, sin paridad). La edad promedio del primer embarazo de término fue de 22.1 ± 5.6 años, con un mínimo de 14 y un máximo de 40 años. Un 31.5% de las mujeres no lactó en ninguno de los embarazos. 68.7% si lactó en por lo

menos uno de los embarazos, con un tiempo promedio de lactancia de 3.8 meses.

Respecto al uso de hormonales anticonceptivos o de reemplazo se observó que 86.5% (125 casos) nunca utilizaron hormonales. 13.1% si utilizó algún tipo de hormonal, con un promedio de 33.9 ± 60.3 , con un mínimo de 1 mes y un máximo de 252 meses.

Del total de la muestra, en el momento del padecimiento actual, 37.5% pacientes presentaban aún periodos menstruales, 62.5% ya se encontraban en la menopausia, sin distinción de menopausia natural o quirúrgica, ya que en todos los casos mencionados de menopausia quirúrgica no se contaba con la información acerca de la ooforectomía.

En relación con la sintomatología se encontró que el síntoma más frecuente fue una tumoración (97.2%), detectada casualmente por la paciente (96.5%), con sólo tres casos detectados en autoexploración (2.08%)

El lado izquierdo fue el más afectado (59%) en comparación con 36.6% del lado derecho. Sólo un 0.7% correspondió a patología bilateral. El sitio más afectado en la mama fue el cuadrante superior derecho, con un 44.4%, en comparación con otras localizaciones.

El estadio de la enfermedad (según TNM), se ejemplifica en la tabla 1, por rango de edad.

TABLA 1. ESTADIO TNM SEGÚN GRUPO ETAREO

ESTADIO EDAD	I	II A	II B	III A	III B	IV	SIN ESTADIFICAR	TOTAL
25-29	0	0	1	0	0	0	0	1
30-34	0	1	0	1	2	0	1	5
35-39	0	2	3	6	5	1	3	20
40-44	1	2	7	3	2	2	6	23
45-49	2	3	2	5	5	2	5	24
50-54	1	2	2	6	7	3	4	25
55-59	0	1	2	2	3	1	1	10
60-64	0	3	1	2	2	3	1	12
65-69	0	4	1	1	2	1	3	12
70-74	1	0	0	0	1	0	1	3
75-79	0	0	0	0	2	0	1	3
80-84	0	1	0	0	2	0	0	3
85-89	0	0	0	0	2	1	0	3
total	5	19	19	26	35	14	26	144

La biopsia que de manera inicial se eligió para el diagnóstico de los tumores mamarios fue el BAAF con un 82.6%, en las pacientes en que los BAAF no eran concluyentes se realizó otro tipo de biopsia (16 pacientes, 11.1%) complementaria.

El manejo inicial fue en 43 pacientes (29.8%) la cirugía, seguido de algún esquema de terapia adyuvante.

El procedimiento quirúrgico más utilizado fue la mastectomía radical tipo Patey, con 87 casos (73.1%) de 119 pacientes que recibieron manejo quirúrgico en algún momento de su evolución, a 15 pacientes (12.6 %) se les realizó cirugía radical fuera de la Unidad de Oncología. De 25 pacientes sin tratamiento quirúrgico, en 14 de ellas la causa fue un estadio clínico IV. De 9 pacientes en otros estadios, sólo recibieron radioterapia y /o quimioterapia, y por abandono o progresión no recibieron manejo quirúrgico. La mastectomía radical modificada tipo Patey fue la mas utilizada, realizándose en 87 pacientes (73.1%), seguida de la mastectomía tipo Madden con 7 pacientes (5.8%), 5 pacientes con cirugía conservadora (4.2%). Resección local amplia en 5 pacientes (4.2%). A 15 pacientes (12.6%) se les realizó cirugía radial fuera de la unidad.

El reporte histopatológico final incluyó el tamaño tumoral un máximo de 900 centímetros cúbicos y un mínimo de uno. Un promedio de 61.1 ± 117 .

El tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante con 89 casos (61.8%), únicamente 5 pacientes presentaron carcinoma ductal in situ (3.4%), el lobulillar infiltrante con 4 casos (2.7%) , medular 1 paciente (0.6%), mucinoso 2 casos (1.3%). En 14 pacientes (9.7%), no había tumor residual, dichas pacientes habían recibido terapia neoadyuvante con quimioterapia y/ o radioterapia previo a la cirugía

El grado histológico se clasificó según SBR en 68 pacientes. En 51 pacientes se utilizó otra escala de grado histológico (grados 1, 2 y 3)

GRAFICA 1



En 110 de las 119 pacientes operadas, se cuenta con la información del estado de los ganglios axilares, siendo en 52 casos negativos y en 58 pacientes positivos, de las cuales se especifica por número de ganglios en la tabla 2

TABLA 2. NUMERO DE GANGLIOS POSITIVOS POR PACIENTE

NUMERO DE PACIENTES	NUMERO DE GANGLIOS
1 A 3	25
4 A 9	22
MAS DE 10	13
TOTAL	58

QUIMIOTERAPIA

En 24 pacientes (16.6%) se manejó quimioterapia como esquema inicial. Se utilizó en 24 pacientes FAC y en 3 CMF. 57 pacientes recibieron FAC adyuvante y 11 CMF adyuvante. Se administraron en 4 pacientes quimioterapia exclusivamente paliativa (2.7%) , 21 pacientes requirieron segunda línea de quimioterapia.

Las dosis promedio de FAC fueron : 5FU 600mg/ m², Doxorubicina 60 mg / m², ciclofosfamida 600 mg/ m². Se repite cada 4 semanas (4 ciclos) esta terapia se utiliza especialmente en pacientes con expresión acentuada de *HER 2- neu*.

La dosis de CMF: ciclofosfamida 100 mg / m², metotrexate 40 mg/ m², 5 FU 600mg/ m². Se repite cada 4 semanas (4 ciclos) y hasta 6 semanas en caso de terapia adyuvante.

HORMONOTERAPIA

En 21 pacientes se administró tamoxifeno como primer terapia (pacientes mayores de 70 años, no candidatas en ese momento a cirugía), en 34 pacientes se administró tamoxifeno después de la cirugía, en especial pacientes mayores de 60 años o aquéllas con receptores hormonales positivos. En dos pacientes se administró tamoxifeno paliativo, por presentarse de manera inicial fuera de tratamiento y ser pacientes ancianas.

RADIOTERAPIA

En 67 pacientes (46.5%) la radioterapia se administró previo a la cirugía, en 56 pacientes fue postoperatoria y en 4 pacientes, paliativa. 17 pacientes no recibieron radioterapia. El equipo más utilizado fue la bomba de cobalto en 121 pacientes (95.2 %), en 6 pacientes se utilizó el acelerador lineal (4.7%) y sólo una paciente con implante (0.78%)

El ciclo mamario completo se utilizó en 110 pacientes (86.6%), campos tangenciales y paliativo a otra zona en 3.9% cada uno.

GRAFICA 2



CRITERIO DE RESPUESTA

Del total de pacientes, 92 de ellas (63.8%) presentaron respuesta completa al manejo instituido, de las cuales sólo 11 (7.6%) presentaron recurrencia.

Tabla 3. CRITERIOS DE RESPUESTA

RESPUESTA	NUMERO PACIENTES	PORCENTAJE
PROGRESIÓN	34	23.6
COMPLETA	92	63.8
PARCIAL	8	5.5
SIN CAMBIOS	2	1.8
SIN DATOS	8	5.5
TOTAL	144	100

La progresión se dividió en local, regional y a distancia. 27 pacientes (79.4%) presentaron progresión a distancia, 2 pacientes local y dos regional (5.8% cada uno) 3 pacientes (8.8%) presentaron progresión a distancia y local.

GRAFICA 3

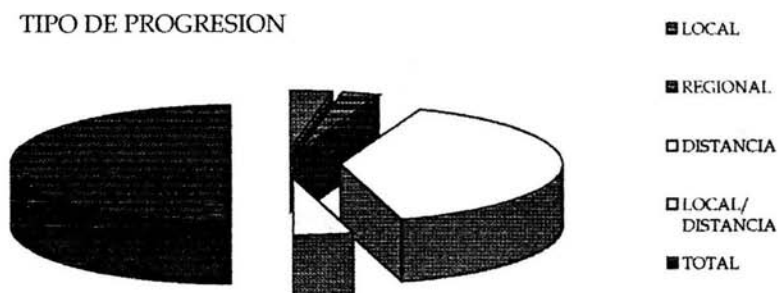


TABLA 4. SITIOS DE PROGRESION

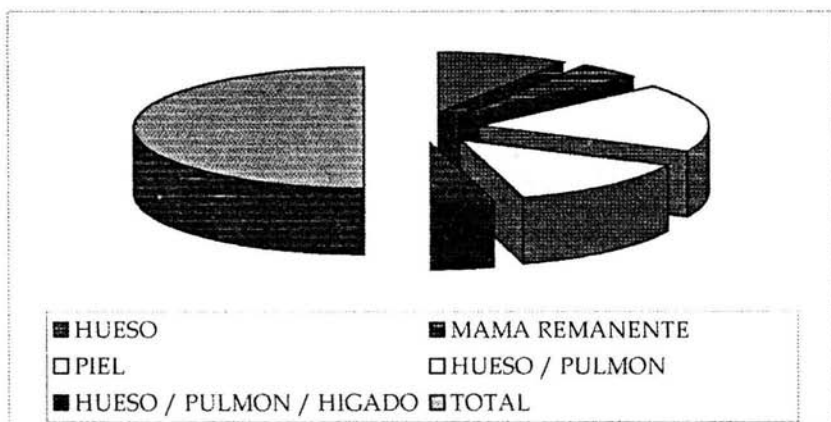
SITIO DE PROGRESION	NUMERO PACIENTES	%
PULMON *	5	14.7
HIGADO *	2	5.8
HUESO *	8	23.5
PIEL DE LA MAMA &	2	5.8
ESTOMAGO *	1	2.9
HUESO / PULMON	12	35.2
HUESO/ PULMON/ HIGADO/ GANGLIOS	4	11.7
TOTAL	34	100

* PROGRESIÓN A DISTANCIA

& PROGRESIÓN LOCAL

De las 144 pacientes estudiadas, 11 presentaron recidiva (7.6%), de las cuales 6 fue a distancia , 4 local y una regional (mama contralateral)

GRAFICA 4 . SITIOS DE RECIDIVA

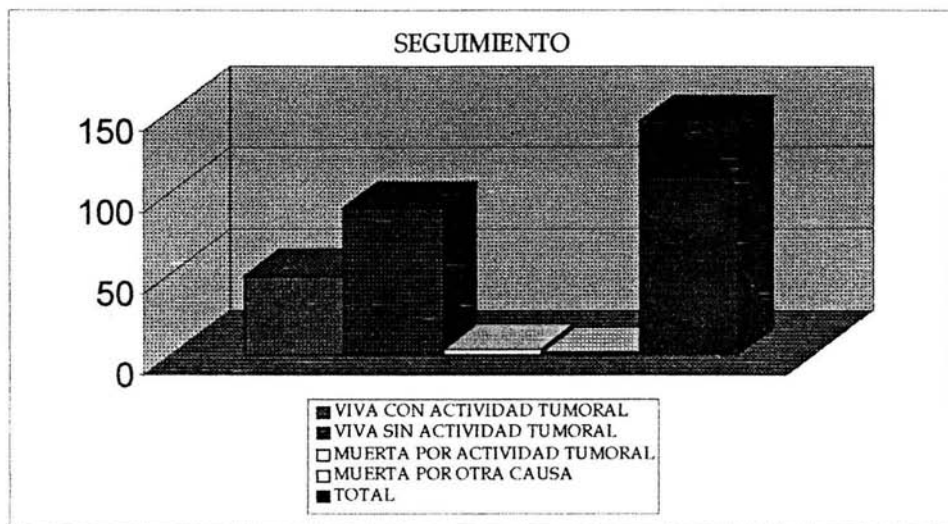


El tiempo promedio de recurrencia fue de 33.2 ± 25.2 , con un máximo de 84 y un mínimo de 1 mes.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 46.4 meses ± 23.4 , con un mínimo de 6.1 meses y un máximo de 76.8 meses.

En la última consulta 49 pacientes (34.02%) se encontraban vivas con actividad tumoral. 91 pacientes (63.19%) vivas sin actividad tumoral. 3 de ellas fallecieron a causa de la enfermedad (2.08%) y una secundaria a otra patología ajena al carcinoma (0.69%)

GRAFICA 5



De las 144 pacientes de la muestra, 7 (4.86%) presentaron una segunda neoplasia, siendo tratadas según el manejo establecido para cada una de ellas. 4 pacientes (2.7%) presentaron segundo primario de la mama remanente. 2 pacientes (1.3%) presentaron neoplasia ovárica y una paciente (0.6%) neoplasia de recto.

CONCLUSIÓN

Los datos obtenidos en esta revisión concuerdan con los reportes de diversas series internacionales.

La edad promedio de nuestra serie corresponde a 49 años, un promedio de 50.7 ± 12.6 . La mayoría de las pacientes sólo cuentan con la escolaridad básica, con un mínimo porcentaje de profesionistas (1.38%) lo cual podría influir en el bajo interés o conocimiento acerca de la prevención de enfermedades, así como pacientes en su mayoría de nivel socioeconómico bajo, lo que repercute en muchas ocasiones en su atención oportuna o abandono al tratamiento.

Dentro de los antecedentes familiares para neoplasia mamaria se encontró que 88.1% de las pacientes no contaban con dicho antecedente, 7 pacientes tenían un familiar en primer grado con cáncer de mama y 10 pacientes algún familiar en segundo grado. En el estudio previo de Miranda y cols. en esta institución el porcentaje de pacientes con antecedentes familiares era 6%, contra un 4.8% en familiares de 1er grado y 6.9% en familiares de segundo grado en esta serie.

Así mismo se observó, al igual que en otros estudios que la edad de la paciente, la menarca y menopausia, el tamaño tumoral, el grado histológico y el estado de los ganglios si influyen de manera importante en la sobrevida libre de enfermedad, la progresión y / o recidiva de la enfermedad, por lo cual es de vital importancia poner atención especial en dichos factores para procurar identificar oportunamente a estas pacientes y darles el manejo más adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerting, D.
HORMONE REPLACEMENT THERAPY INCREASES BREAST
CANCER INCIDENCE AND MAY INCREASE BREAST CANCER
MORTALITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.
Evidence- based Health care: A scientific approach to Health policy.
Vol. 8, N. 1, March 2004.
2. Tartter, P. I. Gadjos, C et al.
THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE ON GAIL MODEL RISK
FACTORS FOR WOMEN WITH BREAST CANCER
Obstetrics & Gynecology Clinics
Vol. 29 N, 2. March 2002
3. Falkenberry , S. Legare , R.
RISK FACTORS FOR BREAST CANCER
Obstetrics & Gynecology Clinics
Vol. 29, N. 1. March 2002.
4. Colditz GA, Rosner B:
CUMULATIVE RISK OF BREAST CANCER TO AGE 70 YEARS
ACCORDING TO RISK FACTORS STATUS.
American Journal of Epidemiology.
2000; 152: 950-964
5. Vogel, V.
MANAGEMENT OF THE HIGH RISK PATIENT
Surgical Clinics Of North America
Vol. 83, N 4. August 2003.
6. Singletary E.
SURGICAL MARGINS IN PATIENTS WITH EARLY STAGE BREAST
CANCER TREATED WITH BREAST CONSERVATION THERAPY.
American Journal of Surgery
Vol. 184, N 5. November 2002

7. Key TJ. , Verkasalo PK.
EPIDEMIOLOGY OF BREAST CANCER
The Lancet Oncology
Vol. 2 N 3. march 2001

8. Brown H.
HORMONE HIPERSENSITIVITY LINK TO FAMLILIAL BREAST
CANCER
The Lancet Oncology
Vol. 4 N 7. July 2003

9. Mc Intosh SA. , Ogston KN., Payne S.
LOCAL RECURRENCE IN PATIENTS WITH LARGE AND
LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER TREATED WITH
PRIMARY CHEMOTHERAPY.
American Journal Of Surgery
Vol. 185, N 6. June 1, 2003

10. Plon SE.
COUNSELING THE AT RISK PATIENT IN THE *BRCA 1 AND BRCA 2*
ERA.
Obstetrics and Gynecology Clinics
Vol. 29, N 2, June 2002

11. Collis JA.
CURRENT USE OF ESTROGEN/PROGESTIN INCREASED BREAST
CANCER RISK IN POSTMENOPAUSAL WOMEN MORE
ESTROGEN ALONE
Evidence- based Obstetrics & Gynecology
Vol. 5, N 4. December 2003

12. Morrow M., Nakhlis F.
DUCTAL CARCINOMA IN SITU
Surgical Clinics Of North America
Vol. 83, N 4, Agust 2003

13. Bianchini F., Kaaks R., Vainio H.
OVERWEIGHT, OBESITY & CANCER RISK
The Lancet Oncology
Vol. 3, N 9, September 2002

14. Fiorica J.
PREVENTION AND TREATMENT OF BREAST CANCER
Obstetrics and Gynecology Clinics
Vol. 28, N 4. December 2001

15. Armstrong K., Eisen A., Weber B.
ASSESSING THE RISK OF BREAST CANCER
The New England Journal Of Medicine
Vol. 342, N 8, pp 564- 571 , February 2000

16. Levine M., Moutquin JM., Walton R
CHEMOPREVENTION OF BREAST CANCER
Canadian Medical Association Journal
Vol. 164, N 12, June 2001

17. Kelley MC., Hansen N., McMasters KM.
LIMPHATIC MAPPING AND SENTINEL Lymphadenectomy
FOR BREAST CANCER
American Journal of Surgery
Vol. 188, N 1, July 2004

18. Falkenberg SS.
MENOPAUSE
Evidence- based Obstetrics & Gynecology
Vol. 5, N 4 December 2003

19. Aronson K.
ALCOHOL: A RECENTLY IDENTIFIED RISK FACTOR FOR
BREAST CANCER
Canadian Medical Association Journal.
Vol. 29; 168 (3), April 2003

20. Baxter N.
SHOULD WOMEN BE ROUTINELY TAUGHT BREAST SELF-
EXAMINATION TO SCREEN FOR BREAST CANCER ?
Canadian Medical Association Journal
Vol. 164; 1837- 46. 2001

21. Warner E.
BREAST SELF EXAMINATION
Canadian Medical Association Journal
Vol. 166; (163-168), 2002

22. Henderson BE.
ESTROGEN AS A CAUSE OF HUMAN CANCER
Cancer Research
Vol. 48; (246-256), 1988.

23. Bland KL, Copeland III EM.
THE BREAST: COMPREHENSIVE MANAGEMENT OF BENIGN
AND MALIGNANT DISEASES.
EDIT. PANAMERICANA
2nd edition , 1998.
Chapter , 14, 17, 18,19, 20, 21, 22, 23, 24, 25.

24. De Vita V., Hellman S., Rosenberg SA.
CANCER. PRINCIPLES AND PRACTICE OF ONCOLOGY
Lippincott - Raven
5th edition, 1997.
1557-1580

25. Sobin LH., Wittekind C.
TNM. CLASSIFICATION OF MALIGNANT TUMORS
Edit. Wiley- Liss
6th edition, 2002
pp. 131-141
26. Cotran RS., Kumar V., Robbins SL.
ROBBINS. PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL
McGraw Hill. Interamericana.
5^a edición, 1995
1201-1224
27. Miranda H., Villalba C.
FACTORES DE RIESGO EN 1,228 MUJERES MEXICANAS CON
CANCER MAMARIO
Revista de Cirugía del Colegio de Cirugía General y Gastroenterología.
Vol. 4 Num. 3. Jul - Sept 1995.
pp- 81- 85
28. Sanchez B; Sanchez FE; Gerson R.
TRATADO DE LAS ENFERMEDADES DE LA GLANDULA
MAMARIA
Edit. Manual Moderno
1er edición, 2003.
pp 141 -148