



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

SERVICIOS DE SALUD DE MICHOACÁN

ESTUDIO CLINICO PATOLOGICO DE 18 CASOS DE CARCINOMA MAMARIO BILATERAL

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

ANATOMÍA PATOLÓGICA

P R E S E N T A

DRA. CAMELIA GARCÍA TAPIA

ASESORES:

DR. JESÚS ANGEL VILLAGRÁN URIBE

DRA. ROSA MARÍA SILVA LÓPEZ

DRA. LEILANIE ARIAS GONZÁLEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DIRECTORIO

DR. RAFAEL GARCIA TINAJERO PEREZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA.”

DR. JOSE LUIS ZAVALA MEJIA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL
“DR. MIGUEL SILVA”.

DR. JESUS ANGEL VILLAGRAN URIBE
ASESOR: JEFE DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA
PATOLOGICA DEL HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD.

DRA. ROSA MARIA SILVA LOPEZ
ASESORA: MEDICO ANATOMOPATOLOGO ADSCRITO AL HOSPITAL
GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”.
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD.

DRA. CAMELIA GARCIA TAPIA
MEDICO RESIDENTE ASPIRANTE AL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
ANATOMIA PATOLOGICA

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es gracias al apoyo desinteresado de todas y cada una de las personas que voy a mencionar, que han hecho posible llegar a este momento importante en lo profesional y en lo personal.

Agradezco a mi familia, a mi esposo Carlos Álvarez Reyes, a mis hijos Carlos Daniel Álvarez García y Miguel Ángel Álvarez García, que fueron mi apoyo en todo momento y que con su amor incondicional me dieron el impulso para continuar.

A mis padres, hermanos, suegros, cuñados por el cariño brindado a mis hijos en mi ausencia y por el apoyo para terminar una especialidad médica.

A mis maestros, un ejemplo a seguir: Dr. Jesús Ángel Villagrán Uribe, Dra. Rosa María Silva López y Dra. Leilanie Arias González, por la enseñanza, experiencia y dedicación a los residentes.

Agradezco a todo el personal que conforma el Departamento de Anatomía Patológica, ya que el trabajo en equipo es lo que ha hecho del Departamento un lugar agradable de trabajo y estudio, a los Químicos, Esperanza, Verónica y René, a las secretarías Laura, Flor, Xochitl y Yaneth, a Alejandro que con su famoso mañana, hace del hoy un día diferente.

Alguien importante en esta etapa son los compañeros y amigos que siempre están en el momento oportuno para apoyar incondicionalmente en todo momento, a todos y cada uno de ellos gracias. En especial a mi gran amiga Jazmín que durante tres años compartimos parte de nuestras vidas y experiencias, a mi amiga Kena y Javier que siendo un año el convivido, fue suficiente para recordar que hay mucha gente que con poco tiempo de conocer se le quiere mucho.

INDICE

1. INTRODUCCION

1.1 Historia y definición	1
---------------------------	---

2. ANTECEDENTES

2.1 Epidemiologia	3
2.2 Etiopatogenia del cáncer de mama	5
2.3 Clasificación molecular del cáncer de mama	8
2.4 Riesgo de cáncer de mama	10
2.5 Manifestaciones clínicas	10
2.6 Mamografía y ecografía	12
2.7 Clasificación BIRADS	13
2.8 Clasificación histológica OMS	14
2.9 Grado histológico (sistema Bloom Richardson)	15
2.10 Sincrónico, metacrónico y metastásico	17

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General	25
3.2 Objetivos específicos	25

4. JUSTIFICACION

26

5. MATERIAL Y METODOS	27
5.1 Criterios de inclusión	28
5.2 Criterios de exclusión	28
5.3 Recursos humanos	28
5.4 Recursos materiales	29
5.5 Revisión de casos	29
6. RESULTADOS	30
7. DISCUSION	39
8. CONCLUSIONES	43
9. REFERENCIAS	45

1. INTRODUCCION

CARCINOMA BILATERAL DE MAMA

1.1 HISTORIA Y DEFINICION

El cáncer de mama es uno de los tipos de cáncer que se conoce desde épocas remotas. La primer descripción que existe de cáncer (aunque sin utilizar el término cáncer), proviene de **Egipto**, del 1600 a.C aproximadamente, en donde las lesiones se cauterizaban o se retiraban con objetos cortantes.

En 1945, *Foote y Stewart* plantearon que “el factor de riesgo más importante de cáncer en un seno es haber tenido una neoplasia en el seno contrario”. La presencia de un tumor maligno primario independiente en cada glándula mamaria es conocida como cáncer de mama bilateral, el cual puede ser sincrónico o metacrónico.

A través del tiempo se han planeado varios criterios para designar carcinoma de mama sincrónico y metacrónico, en las series publicadas con anterioridad se menciona que el cáncer de mama bilateral sincrónico, es el que se diagnostica simultáneamente, el cáncer de mama bilateral metacrónico es el que se detecta en la mama contraria en cualquier momento posterior al diagnostico del primero, actualmente se han modificado las definiciones para designar sincrónico, metacrónico y metastásico.

Pack en 1951 estima que un 7% de las pacientes con cáncer de mama desarrollaran una lesión en la mama contralateral. El propuso mastectomía simple profiláctica en mama opuesta a la de la neoplasia primaria. Posteriormente a su propuesta fue aceptada la mastectomía profiláctica solo en dos situaciones, cuando la

paciente tenga historia familiar de cáncer de mama o en segundo lugar cuando en la mama contralateral por estudio histopatológico se demuestre atipia en el epitelio mamario.

En 1963 se demostró una alta incidencia de bilateralidad en pacientes con carcinoma lobular in situ. (12)

El carcinoma de mama, es considerado una enfermedad sistémica por la capacidad de metastatizar, existe proliferación anormal, desordenada, de las células del epitelio (conductos, lobulillos) y en menor frecuencia del estroma.

Es una patología en la cual no es suficiente el diagnóstico y tratamiento oportunos para anticipar que está curado, porque al existir sobrevida a los 5, 10 y 15 años, la enfermedad se encontrará latente, por lo que debe realizarse seguimiento a las pacientes y así diagnosticar oportunamente recidivas locales, carcinoma contralateral y metástasis ocultas.

El diagnóstico y tratamiento temprano mejoran el pronóstico, pero debe realizarse mamografía de cribado, realizada anualmente reduce la mortalidad en 25-35% en mujeres de 50 años o más.

En mujeres con antecedentes familiares se recomienda rastreo 5 años antes, si la aparición de la enfermedad fue antes de los 45 años, si está documentado el riesgo genéticamente, se realiza anual a partir de los 25 años(8)

2. ANTECEDENTES

2.1 EPIDEMIOLOGIA

El 60% del carcinoma bilateral se ha atribuido a factores como edad, reproductivos, antecedentes personales y familiares y 40% no se ha determinado la causa.

En general las neoplasias malignas representan la segunda causa de muerte en México y el carcinoma de mama la segunda causa de cáncer en el país, por lo que se han realizado algunos estudios utilizando diferentes métodos en busca de factores pronósticos y predictivos de esta patología. (22)

El cáncer de mama, es la segunda causa de muerte en mujeres de acuerdo a estadísticas en Estados Unidos y países europeos, en varones representa menos de 1% del total de casos, en las estadísticas mundiales, incluyendo las de nuestro país, se ha documentado de 0.5-1%.(25)

Representa 32% del total de cáncer en mujeres, el riesgo de presentar cáncer de mama es de 8-12% y el de morir por esta causa es de 3.6-4%. Un 10-15% de cáncer de mama pueden ser neoplasias familiares, en países en donde se realiza un perfil genético se ha demostrado que un 30% son atribuibles a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, en pacientes que aun no presentan la neoplasia, pero cuando se detecta mutación en estos genes el riesgo de desarrollar cáncer es de 56-85%, además se ha comprobado en la literatura la relación existente entre la

mutación de los genes antes mencionados con el incremento en el riesgo de cáncer de ovario entre otros.(18)

En EUA y Europa se diagnostican 150000 casos por año, de los cuales 50 000 mujeres fallecen, del total de los casos a nivel mundial.

El 31% se encuentran en países en desarrollo.

Es la principal causa de mortalidad en mujeres de 35-64 años de edad, en los últimos años la incidencia ha aumentado en 5%.

El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en la incidencia global, sobre cualquier registro sobre cáncer, en algunos países representa la primera localización de cáncer femenino (10)

2.2. ETIOPATOGENIA DEL CANCER DE MAMA

La Biología molecular del cáncer permite estudiar el DNA y así explorar la naturaleza del daño causado a la célula. El cáncer de mama es consecuencia de múltiples cambios genéticos, diferentes a otros tipos de cáncer y confieren a este su fenotipo característico. Uno de los genes perdidos es un gen supresor tumoral, los genes antiapoptóticos se traducen como inmortalización de la célula, el cual da cambios genéticos adicionales y la presentación de un cáncer, la pérdida de genes preapoptóticos produce cambios similares.

En 2004 Valladares y cols. Reportaron los cambios cromosómicos encontrados por hibridación genómica comparativa en el cáncer de mama, hicieron mención de algunas deleciones. (27)

Los receptores de estrógenos y progesterona inducen la expresión de la Ciclina D1, demostrado en estudios recientes describen la amplificación en un tercio del cáncer de mama. Hay inactivación de p16 y mutación de p53.

El factor antiapoptosico bcl-2 se sobreexpresa en cáncer de mama con Receptores de estrogénos positivos. El receptor de progesterona está presente en 50% de tumores Receptores de estrogénos positivos, su presencia depende de la expresión de RE funcional. Una mutación o ausencia de E-Cadherinas, da lugar a un desprendimiento de las células, un aumento de la motilidad e invasibilidad y la liberación de B cateninas, lo que regula al alza la expresión de c-myc.

La sobreexpresión de c-myc, es una alteración de las más frecuentes, produce proliferación e inestabilidad cromosómica. Se asocia con mal pronóstico y una fase S alta.

Los receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico: c-erb-B2 (HER2), c-erb-B3 y c-erb-B4, interaccionan con muchos ligandos, y la unión de un ligando-receptor da como resultado hemodimerización o heterodimerización seguido de autofosforilación y activación catalítica intrínseca. La expresión de TGF-beta aumenta y se correlaciona con la progresión de la enfermedad. En el gen BRCA1 se han descrito más de 500 mutaciones (17q21) y en el gen BRCA2 se han descrito 250 (13q12-13), las mutaciones en cualquiera de los extremos de BRCA1 se asocia con tumores más agresivos, los que ocurren en el extremo 5´ se asocian con cáncer de mama y ovario, y las que se producen cerca del extremo 3´ solo con cáncer de mama. (4)

La mutación o ausencia de BRCA1, produce fracaso de la reparación de las lesiones de ADN y el ciclo celular continua acumulando mutaciones, provocando tumorigenesis. (3)

MICROARREGLOS DE DNA.

Son un conjunto ordenado de genes en una pequeña superficie (100000 muestras cm²), los microarreglos de DNA son una herramienta en la biología molecular y las ciencias genómicas que permite analizar en un solo procedimiento todos los genes del organismo.

En el carcinoma de mama igual que en otras neoplasias permite analizar con pequeñas cantidades y al realizar innumerables copias de material genético, ha permitido una clasificación del carcinoma mamario en base a los mismos, lo que tiene una implicación en el pronóstico.

2.3. Clasificación molecular del carcinoma de mama.

Se ha demostrado que el carcinoma de mama puede ser clasificado de acuerdo a la expresión genética en comparación con las células normales.

Los subtipos del carcinoma de mama se determinan por microarreglos de DNA que se diferencian en su patrón de expresión genética.

- **Semejante a mama normal**
- **Tipo basal** Triple negativo(RE, RP, Her 2)
- **Luminal A** RE +, RP+
- **Luminal B** RE+, RP -
- **Luminal C** RE+, RP+ Her2 +
- **Her2 positivo** RE-, RP-

El tipo de cáncer triple negativo expresa queratinas de alto peso molecular CK 5/6, CK 4 y p 63, representan el 15% del total de carcinoma de mama, se consideran de peor pronóstico, carecen de terapéuticas diana específicas, mayor tendencia a desarrollar metástasis a distancia (pulmón y cerebro), la afección a ganglios linfáticos axilares no está en relación con el tamaño tumoral.

Los subtipos luminales se consideran de mejor pronóstico, expresan RE+, queratinas de bajo peso molecular (7, 8 y 18) Luminal A, es el más frecuente (67%)
Luminal B, se considera de alto grado

El subtipo Her2 neu +, por la sobreexpresión a este gen, tiene agentes blanco moleculares, como el anticuerpo monoclonal Traztuzumab.

RE negativo, semejante a mama normal.

Tiene expresión de genes de tejido adiposo y otros tipos celulares no epiteliales, fuerte expresión de genes de células epiteliales basales y baja expresión a genes epiteliales luminales.

2.4. RIESGO DE CANCER DE MAMA (8)

EDAD (años)	Riesgo de presentar cáncer de mama o de morir por el mismo %		
	En 10 años	En 20 años	En 30 años
30	0.4 (0.1)	2 (0.6)	4.3(1.2)
40	1.6(0.5)	3.9(cl.)	7.1(2)
50	2.4(0.7)	5.7(1.6)	9(2.6)
60	3.6(1)	7.1(2)	9.1(2.6)
70	4.1(1.2)	6.5(1.9)	7.1(2)
El porcentaje de morir es igual al de presentarlo, dividido entre 3.5			

2.5. MANIFESTACIONES CLINICAS

Nódulo, primera manifestación por autoexploración o mamografía de cribado, único o múltiples con uno dominante, bordes irregulares, adherencia a planos profundos, fijo o móvil, con diferente forma, retracción de piel o pezón, ante la sospecha clínica la posibilidad de que sea maligno oscila entre 70-92%.

Dolor de mama, 7% como síntoma inicial.

Aumento de tamaño, es variable incluso sin aumento del mismo.

Secreción, menos de 10%, la cual puede ser hemática, unilateral y espontáneo.

Cambios cutáneos, eritema, costras, escamas, en 50% tienen tumor palpable, por retraso en el diagnóstico.

Carcinoma inflamatorio, inflamación, eritema en piel y aumento de tamaño, con frecuencia sin nódulos, estadio III o IV, similar a una mastitis, no es detectado por ecografía ni mamografía.

Cáncer de mama avanzado, se presenta como un nódulo fijo a la pared torácica o a la piel, úlcera, linfedema (piel de naranja), afección de ganglios axilares o vascular, linfadenopatías supra e infraclaviculares.

La Enfermedad metastásica, se manifiesta como fracturas en terreno patológico, afección pulmonar, 50% afectan el esqueleto, especialmente columna vertebral, costillas o pelvis, 25% pulmonar y pleural, 10% abdominales (hepática y ovárica), menos frecuente cerebral, orbita y piel de cabeza. Puede afectar riñón páncreas, tiroides e intestino. (8)

2.6. MAMOGRAFIA Y ECOGRAFIA

INDICACIONES DE MAMOGRAFIA	INDICACIONES DE ECOGRAFIA
<ul style="list-style-type: none">▪ <De 30 años con síntomas no aclarados por clínica, ni ecografía.▪ >De 30 años con clínica no aclarada▪ Cualquier edad con diagnóstico de cáncer por otros métodos que no cuentan con mamografía▪ A cualquier edad con metástasis sin tumor primario conocido.▪ Cada año, con antecedentes personales de cáncer.▪ En HOMBRES sintomáticos y tumor palpable.	<ul style="list-style-type: none">▪ Menor de 30 años con sintomatología mamaria.▪ Hallazgos mamográficos; mama densa, nódulo, densidad asimétrica.▪ Mastitis o abscesos▪ Embarazo con síntomas mamarios.▪ Útil para adenopatías axilares.

La sensibilidad global de la mastografía para detectar tumores palpables es de 80%, varía con la edad, densidad del tejido mamario, tamaño tumoral, aumenta en pacientes afebles, mamas adiposas y tumores mayores de 2cm. (4)

2.7 CLASIFICACION BI-RADS (Breast imaging reporting and data system).

Esta clasificación radiográfica se hace con la finalidad de optimizar y estandarizar el reporte de los estudios mamográficos, cada categoría tiene un valor predictivo positivo con implicación diagnóstica y terapéutica. (8)

Bi-Rads 0: Estudio incompleto	Ecografía y comparar previas
Bi-Rads 1: mama normal (ningún hallazgo).	Revisión rutinaria
Bi-Rads 2: Apariencia benigna	Revisión rutinaria
Bi-Rads 3: Hallazgo probablemente benigno Probabilidad de malignidad menor 2%.	Mamografía cada 6 meses por 2 años. Si la lesión es estable el control es cada año
Bi-Rads 4, 2-80% probabilidad de malignidad.	Se sugiere biopsia
Bi-Rads 5: probabilidad de malignidad mayor a 80%	Indispensable estudio histopatológico
Bi-Rads 6: Confirmación histológica de malignidad por biopsia previa	

2.8 CLASIFICACION HISTOLOGICA DE CANCER DE MAMA (OMS) (23)

Tumores **epiteliales** 90%

Carcinoma ductal

Carcinoma lobulillar

Carcinoma tubular

Carcinoma medular

Carcinoma mucinoso

Carcinoma neuroendocrino

Carcinoma papilar

Carcinoma apócrino

Carcinoma metaplásico

Carcinoma oncocítico

Carcinoma secretor

Carcinoma inflamatorio

Carcinoma adenoideo quístico

Tumores **no epiteliales** 10%

Mioepitelioma maligno

Liposarcoma

Angiosarcoma

Rabdomiosarcoma

Leiomiosarcoma

Linfoma

2.9 VALORACION DEL GRADO HISTOLOGICO DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE EN MAMA (SISTEMA DE BLOOM RICHARDSON): (14)

El grado histológico es útil para clasificar el carcinoma de mama en grados I, II o III y de acuerdo a los puntos sumados en bien diferenciado, moderadamente o poco diferenciado y se considera un factor pronóstico.

Se valora:

- ⊙ Formación de túbulos
- ⊙ Pleomorfismo nuclear
- ⊙ Numero de mitosis

Diferenciación Glandular

- ⊙ Formación de túbulos en el 75% o más del tumor **1**
- ⊙ Formación de túbulos en el 10- 75% del tumor **2**
- ⊙ Formación de túbulos en menos del 10% del tumor **3**

Pleomorfismo Nuclear

- ⊙ Variabilidad escasa en forma y tamaño respecto a las células epiteliales normales **1**
- ⊙ Variabilidad moderada en forma y tamaño respecto a las células epiteliales normales **2**
- ⊙ Variabilidad marcada en forma y tamaño respecto a las células epiteliales normales **3**

Índice Mitótico

- ⊙ De 0 a 6 mitosis por 10 campos (40X) **1**
- ⊙ De 7 a 10 mitosis por 10 campos (40X) **2**
- ⊙ -Más de 10 por 10 campos (40X) **3**

GRADO I Bien diferenciado 3-5 puntos

GRADO II Moderadamente diferenciado 6-7 puntos

GRADO III Poco diferenciado 8-9 puntos

2.10. SINCRONICO, METACRONICO Y METASTASICO

Existen informes relacionados con la incidencia de carcinoma de mama bilateral, los cuales tienen una frecuencia de presentación muy amplio 1-20%.⁽¹⁹⁾

El carcinoma bilateral de mama puede ser simultaneo o sincrónico, no simultaneo o metacrónico y metastásico o secundario.

Simultáneo o sincrónico, aparece al mismo tiempo en ambas mamas o cuando el carcinoma contralateral se detecta dentro del primer año del diagnóstico inicial.

Es poco frecuente, la incidencia es de 1-2.6%, tienen una sobrevida global peor, un riesgo mayor para las metástasis a distancia y una disminución en el control local. Entre más corto es el periodo de presentación entre una neoplasia y la segunda la sobrevida es más corta.

No simultáneo o metacrónico, es un tumor en la mama opuesta que aparece tardíamente, mayor a un año del primero. El riesgo de desarrollar una segunda lesión en la mama contralateral es de 2-6 veces mayor que la población general. La incidencia de enfermedad metacrónica tiene un rango de 1 a 12% (promedio 7%).

Metastásico o secundario, este término se refiere a la extensión del tumor mamario primario a la otra glándula, puede ser precoz o tardío.

Existen algunas características que son útiles para diferenciar segundo primario o metastásico.

I. Tipo histológico, cuando el segundo cáncer es de otro tipo histológico, se trata de un segundo primario, en más del 70% corresponden al mismo tipo histológico del tumor inicial.

II. Localización del tumor, las metástasis son más frecuentes en la grasa de la prolongación axilar de la mama (cola de Spencer), son múltiples y crecen de manera expansiva. El tumor primario es un foco único, espiculado y de crecimiento infiltrante.

III. Grado de diferenciación tumoral, en las metástasis el grado tumoral en general es similar respecto al tumor primario.

IV. Hiperplasia epitelial, los tumores primarios presentan áreas de hiperplasia epitelial o carcinoma in situ, los que alternan con zonas de carcinoma infiltrante, los metastásico carecen de esos focos.

V. Tiempo de aparición, la presentación de un tumor en mama contralateral después de 5 años es llamado segundo primario.

En presencia de un segundo tumor puede haber signos de recurrencia o metástasis.

Con la realización de la mamografía, no se ha podido establecer patrones radiológicos que separen las lesiones metastásicas, de las primarias.

El carcinoma de mama contralateral, es el segundo primario más común, con una incidencia alta hasta 12%.

El carcinoma bilateral sincrónico es un evento poco común, con una frecuencia de 0.3-12%, se considera sincrónico menor a un año del diagnóstico de cáncer de mama. Algunos autores mencionan

que sincrónico es menor a un mes y se presenta en una incidencia de 2%. (22)

Los tumores sincrónicos son neoplasias independientes, una característica importante para diferenciarlos es la presencia de carcinoma in situ, las anomalías cromosómicas de acuerdo a diferentes artículos son diferentes en ambos tumores, aun con su presentación al mismo tiempo. Solo una minoría son considerados tumor metastásico del primario contralateral y solo se diagnostica metastásico cuando las anomalías clonales son iguales en ambos tumores, las anomalías clonales similares es el origen en una célula madre y en las influencias endógenas y exógenas que afectan ambas mamas simultáneamente. En una paciente con cáncer de mama se incrementa el riesgo de presentar cáncer en la otra mama en 0.5-0.8% en el primer año. El primer tumor es diagnosticado por palpación y en estadios avanzados, a diferencia del segundo tumor diagnosticado con mamografía, ultrasonido o RM. En un estudio prospectivo 18% de pacientes presentaron cáncer de mama bilateral. (11)

Tradicionalmente muchos médicos clínicos aprueban que el carcinoma de mama bilateral es más agresivo que el carcinoma de mama unilateral. En otros artículos apoyan que el carcinoma bilateral tiene el mismo pronóstico que el carcinoma de mama unilateral (9)

Algunos autores mencionan que entre un 5 - 15% de mujeres con carcinoma de mama desarrollaran un cáncer bilateral. Manfred J. y cols. estudiaron pacientes de 1992-1997, en total 14 443 pacientes con carcinoma de mama, 60 con neoplasia bilateral que representan 4.2%, sincrónica en 39 casos (65%) y metacrónica en 21 casos (35%). En promedio entre ambas neoplasias es de 80 meses, no hay diferencias histológicas entre las neoplasias sincrónicas y metacrónicas, la supervivencia es mejor en las neoplasias metacrónicas.

En pacientes que se diagnóstica la primera neoplasia cuando son jóvenes y con antecedente familiar de cáncer tienen mayor riesgo de desarrollar una segunda neoplasia, por lo que se debe realizar un seguimiento meticuloso para detectar la segunda lesión en etapa pre clínica. (15)

Un estudio realizado por Johnson Nicchola, en la predicción del riesgo de cáncer en pacientes con historia familiar se documento que 9 pacientes tuvieron una tercer neoplasia, en 3 sincrónicas y 6 metacrónicas.

Las pacientes con neoplasia sincrónica 7 (33.3%) eran pre menopáusicas, en el metacronico 51.3% eran premenopausicas, a la detección del segundo tumor solo 12 (30%) eran premenopausicas. (1)

Se revisaron 231 pacientes con cáncer de mama de 1995 a 1999, de las cuales 8 pacientes presentaron bilateralidad, con una edad media de presentación de 58 años, el estado pos menopáusico fue la forma frecuente de su presentación. El seguimiento con

mamografía y BAAF se debe realizar de 1-30 años posterior al diagnóstico de cáncer de mama con una media de 10 años. (6)

El concepto de multicéntrico fue dado en 1940 por Muir, en donde inequívocamente se demostró que la gran mayoría de los tumores de mama son multicéntricos, se realizó un meticuloso trabajo en donde se correlacionaron las imágenes mamográficas con la histopatología, posterior a la mastectomía, se realizaron múltiples cortes y realización simultánea de RX para examen histopatológico. (20)

El mayor reporte conocido de presentación de carcinoma de mama bilateral es de 1945, que estuvo en relación con historia familiar de cáncer de mama, en pacientes con cáncer lobular, eran pacientes jóvenes, con cáncer localizado, buen pronóstico y larga supervivencia.

Robbins y Berg estiman que la presentación de segundo primario en mama tiene una frecuencia de presentación de 1-9%, dependiendo de la población estudiada y del seguimiento en años. La biopsia en lesiones que se presenten localmente en el área de la cicatriz, de la mama contralateral o en otro sitio es indispensable para detección de una segunda neoplasia en la paciente. (12)

Los criterios histológicos tienen limitaciones para determinar cáncer de mama sincrónico como dos tumores primarios o metástasis de la mama contralateral. En este estudio el análisis molecular del cáncer de mama sincrónico, incluye 17 pacientes, 12

con presentación sincrónica y un grupo control de 5 carcinoma ductal infiltrante con metástasis en ganglios linfáticos regionales, las mutaciones fueron determinadas cuantitativamente o detección de pérdida de heterogocidad o alteraciones microsatelites con un panel de 15 marcadores, incluyendo 10 cromosomas con PCR, los carcinomas fueron llamados de Novo o metastásicos, basados en tres niveles de concordancia: marcadores afectados, numero de copias de genes y secuencia temporal de una mutación. En las pacientes estudiadas con cáncer de mama sincrónica, todos los casos no presentaron concordancia en la mutación, con esto apoyaron el diagnostico de cáncer de Novo en mama contralateral. En pacientes con metástasis en ganglios linfáticos regionales, el cáncer de mama primario y las metástasis presentaron las mismas mutaciones. Concluyen que la aplicación de la genética, juega un papel importante para diferenciar entre dos neoplasias primarias con un cáncer de mama metastásico, aun en casos sincrónicos, se determinó que el cáncer de mama corresponde a dos neoplasias independientes. (22)

Mas del 75% son metacrónicos o secuenciales y los carcinoma de mama sincrónicos detectados clínicamente o por mamografía juntos a los 6 meses del primero ocurre en pocas pacientes.

Estudios retrospectivos y prospectivos caso-control han encontrado que la sobrevida global no está comprometida por el desarrollo de un cáncer de mama contralateral, pero la segunda lesión contribuye al aumento de la mortalidad, cuando son diagnosticados en estadios más avanzados que el primario, debido a que el pronóstico de la enfermedad está determinado por el carcinoma en estadio más avanzado. (5)

En un estudio realizado en un Hospital Privado en la comunidad de Córdoba, se dio seguimiento a 758 pacientes con carcinoma de mama, 33 pacientes presentaron carcinoma de mama bilateral, correspondiendo a un 4%, en 7 pacientes se encontró cáncer de mama simultáneo 22%, y 26 casos cáncer de mama metacrónico corresponde a un 78%, con un promedio de 59 meses entre el primero y segundo tumor. 14 pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer (42%), a diferencia del carcinoma de mama unilateral solo un 21% tenían antecedente familiar de cáncer.

Todos los carcinomas sincrónicos fueron infiltrantes y de los metacrónicos 24 casos fueron cáncer infiltrante y 2 casos carcinoma in situ. En el seguimiento con mamografía comparan el porcentaje de T1 diagnosticados en el segundo carcinoma, en un 71%. Nueve pacientes desarrollaron metástasis a distancia durante el seguimiento. (20)

El carcinoma de mama con mutación en BRCA1 se asocia frecuentemente con receptor de estrógenos negativo, representados por el fenotipo RE (-), Her2 (-), EGFR (+). El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante 87%. Un 75% fueron triples negativos El cáncer de mama bilateral presenta mayor porcentaje de mutación en BRCA1, lo que se asocia con ineffectividad con Tamoxifen, en un estudio de 48 pacientes fue corroborado con PCR, lo que hace ineffectivo un tratamiento profiláctico para una segunda lesión en mama contralateral. (3)

El carcinoma bilateral se ha reportado de 1.4-12%, en un estudio de 2498 pacientes con cáncer de mama de 2000-2006, la mayoría fue metacrónico. Con mamografía y ultrasonido se detectó un segundo primario en un promedio de 12 meses, se demostró que el 3% de las pacientes con RM se detectó un segundo primario en estadios preclínicos. Los autores concluyen que en un 14% de los segundos primarios son detectados durante el seguimiento de las pacientes con estudios de gabinete, y en pacientes con mama densa se debe realizar RM. (9)

En 10 años de experiencia en el manejo del cáncer de mama bilateral, en la Unidad de Oncología del hospital Juárez de México, se aplicó una prueba estadística paramétrica para la captación de medias entre grupos independientes. Se revisaron 550 expedientes de pacientes con cáncer de mama tratadas en la Unidad de Oncología, con seguimiento de 1994 a 2004 se estudiaron 16 pacientes, con carcinoma de mama bilateral, la incidencia observada fue de 2.9%, la presentación metacrónico fue la más frecuente 10 pacientes, representan el 62.5% y presentación sincrónica en 6 pacientes, (37.5%), el tipo histológico más observado en ambos grupos fue el carcinoma ductal infiltrante (81.1%), las etapas clínicas avanzadas estuvieron presentes en los dos grupos. (21)

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar características clínico patológicas de los casos de carcinoma bilateral de mama en nuestro medio de junio de 2000 a junio de 2010.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- A. Analizar características clínico patológicas del carcinoma bilateral
- B. Determinar edad de presentación y factores hereditarios.
- C. Observar características morfológicas.
- D. Analizar frecuencia de presentación en relación al total de casos diagnosticados.
- E. Analizar estadio clínico inicial.
- F. Analizar intervalo de presentación en meses.

4. JUSTIFICACION.

El cáncer de mama es la primera causa de muerte en países europeos y en Estados Unidos.

El carcinoma bilateral de mama de acuerdo a la presentación clínica, se le asigna sincrónico, metacrónico y metastásico.

Las pacientes con carcinoma de mama actualmente tienen mayor sobrevivencia con lo que se ha incrementado el riesgo de carcinoma bilateral.

A diferencia de lo esperado la frecuencia de carcinoma bilateral ha disminuido por el tratamiento sistémico e individualizado de cada paciente.

La frecuencia de presentación de bilateralidad en el carcinoma de mama es variado, depende de la población estudiada, de los años de seguimiento y los métodos de estudio.

5. MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y observacional.

En el archivo de Anatomía Patológica del Hospital general Dr. Miguel Silva, de la Secretaria de Salud y del archivo del Centro Estatal de atención oncológica, se identificaron pacientes con diagnóstico de cáncer de mama realizado en trucut, nodulectomía, cuadrantectomía y mastectomía, se practico vaciamiento de datos en hoja de recolección de información, el estudio fue de un periodo de 10 años, de junio del 2000 a junio de 2010, se incluyeron hombres y mujeres de 20-93 años, se identificaron pacientes diagnosticadas en el Departamento de Anatomía Patológica con carcinoma de mama y fueron separadas las que tenían presentación bilateral, se revisaron los expedientes clínicos del centro Estatal de Atención Oncológica, se corroboró que todas las pacientes con un total de 18, contaran con expediente completo, para recabar datos clínicos , como edad, intervalo de presentación, diagnostico histológico en primer tumor, diagnostico histológico en segunda neoplasia, seguimiento de las pacientes, presencia de metástasis. Se vaciarón datos de hoja de recolección en hoja de cálculo Excel, para la realización de graficas y medias, de los datos obtenidos, con revisión de artículos relacionados en la literatura médica para comparar lo ya descrito, con lo que se presenta en nuestro medio.

5.1. CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama en un periodo de tiempo de junio de 2000 a junio de 2010, hombres y mujeres de 20-93 años, se identificaron pacientes con diagnóstico de carcinoma bilateral de mama que contaran con expediente clínico y laminillas portaobjetos.

5.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.

Se excluyeron todas las pacientes con carcinoma mamario unilateral.

5.3. RECURSOS HUMANOS

Se contó con la participación de 3 médicos Anatomopatologos adscritos al departamento de Anatomía Patológica del Hospital general Dr. Miguel Silva, una Dra. del departamento de Investigación del Hospital General Dr. Miguel Silva, dos Químicas Farmacobiologos del mismo hospital y un residente de Anatomía Patológica encargado del proyecto.

5.4 RECURSOS MATERIALES

Archivo clínico

Archivo de Patología

Laminillas y bloques de parafina

Procesador de tejidos

Batería de tinciones

Microscopio de luz

Computadora

Expedientes clínicos.

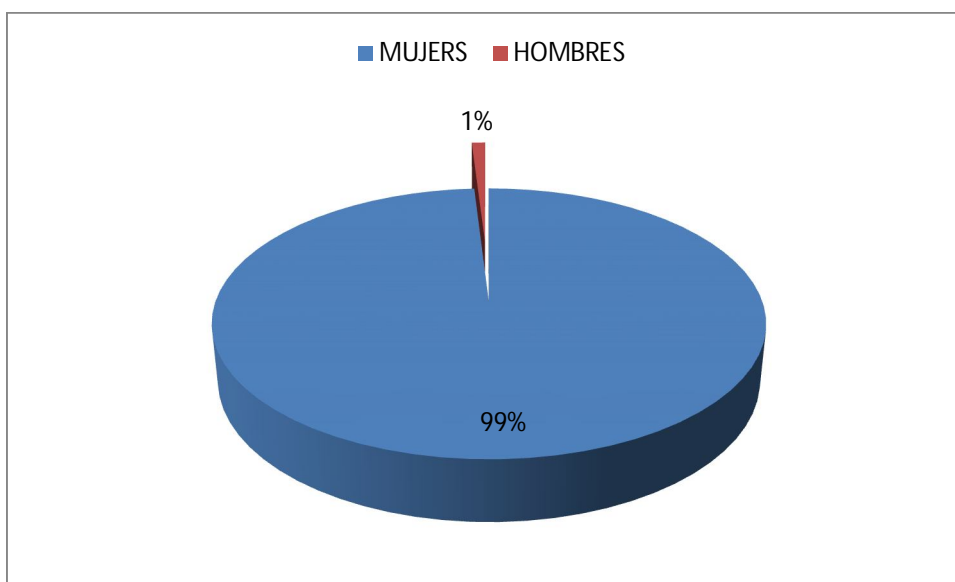
5.5. REVISION DE CASOS.

Se documentaron los casos de carcinoma bilateral de mama, hombres y mujeres, analizando edad, intervalo de presentación entre primera y segunda neoplasia, metástasis a distancia, seguimiento y tratamiento.

6. RESULTADOS

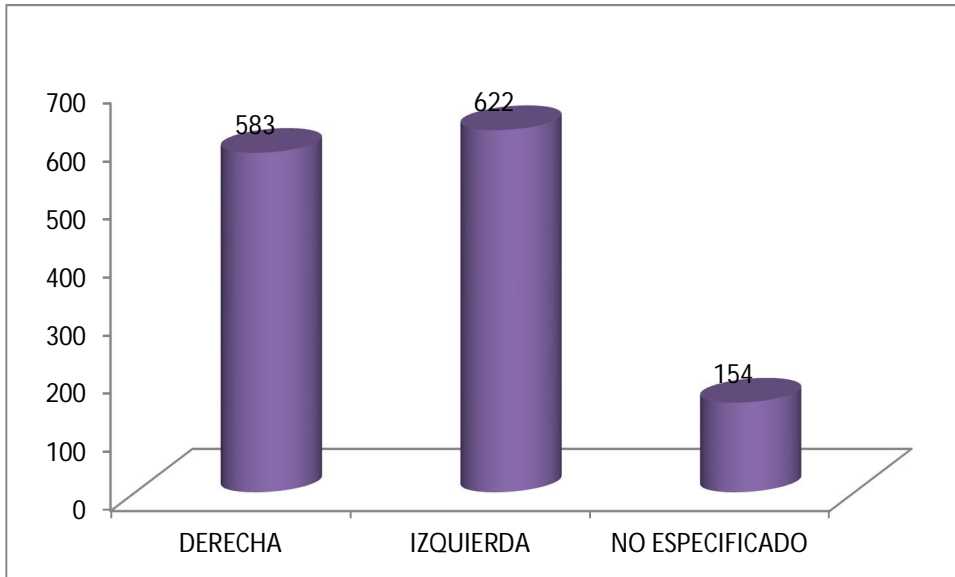
Se recabaron datos en el Archivo del Departamento de Anatomía Patológica y Archivo clínico del Centro Estatal de Atención Oncológica de Junio de 2000 a Junio de 2010, con diagnóstico de carcinoma de mama, en trucut, nodulectomía, cuadrantectomía y mastectomía.

En un periodo de 10 años (junio de 2000-junio de 2010), se diagnosticaron 1342 pacientes con cáncer de mama: 1328 mujeres y 13 hombres. Las mujeres representan un 99% y los hombres con diagnóstico de carcinoma de mama 1%. (grafica 1)



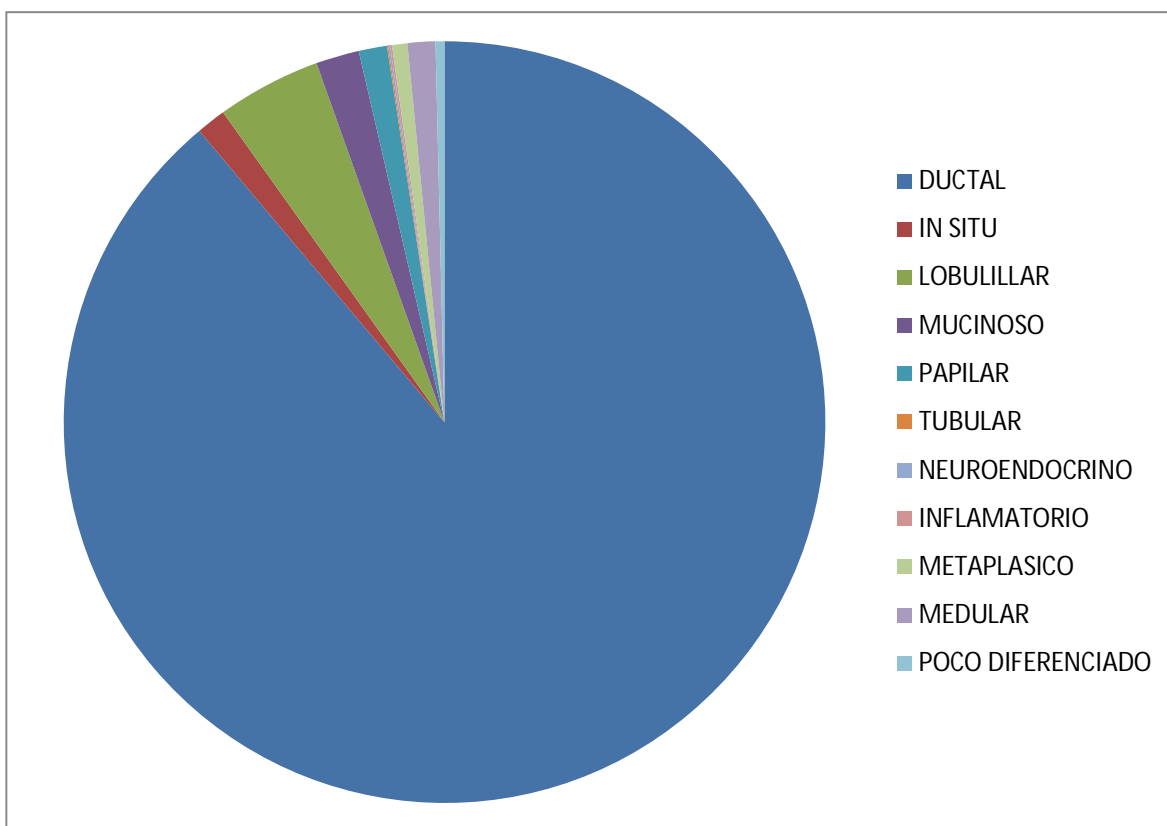
Gráfica 1

Del total de pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, 622 pacientes se diagnosticó en mama izquierda, 583 pacientes en mama derecha y 154 en mama de lado no especificado. (grafica2)



Grafica 2

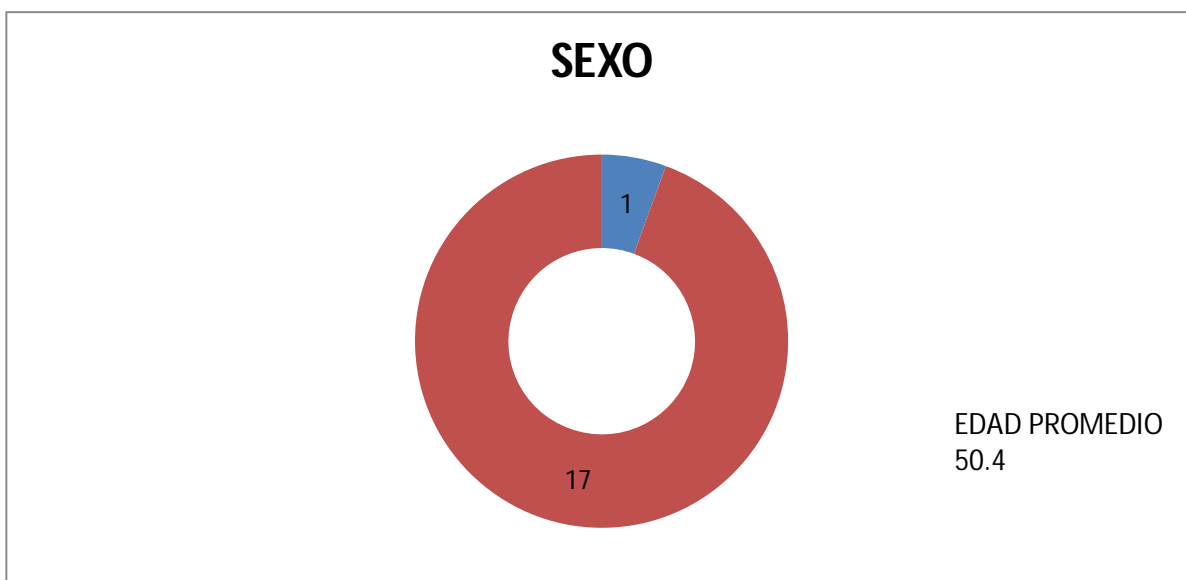
El tipo histológico con mayor porcentaje de presentación es el carcinoma ductal infiltrante; 1189 (88.5%), seguido del carcinoma lobulillar; 60 (4.47%) y en tercer lugar el carcinoma mucinoso; 25(1.8%) y en menor frecuencia los diferentes subtipos mencionados en la grafica 3.



Grafica 3

La bilateralidad se documento en 18 pacientes, lo que representa el 1.34% del total incluido, de estos 17 se presentaron en mujeres y 1 en un hombre (grafica4).

La edad de presentación es de 26 a 78 años de edad, con una edad media de 50.4 años.



Grafica 4

EL subtipo histológico que predomina en el presente estudio es el carcinoma ductal infiltrante, por otro lado el estadio clínico más frecuente es el IIIb. (grafica 5).

El carcinoma sincrónico se presentó en 6 pacientes (33.3%), el carcinoma metacrónico en 12 pacientes (66.6%).

Las metástasis extraganglionares, se presentaron en 6 pacientes, con mayor frecuencia óseas y pulmón (grafica 6).

EDAD	TIPO HISTOLOGICO	ESTADIO CLINICO INICIAL	INTERVALO PRESENTACION(meses)
46	DUCTAL	IV	12
70	Lobulillar/ Ductal	I	72
46	DUCTAL	IIIb	60
53	DUCTAL	IIIb	62
48	DUCTAL	IIIb	120
49	DUCTAL	IIIa	0
65	DUCTAL	IIIb	0
27	INFLAMATORIO/DUCTAL	IIIb	21
26	DUCTAL	IIIa	24
39	DUCTAL	IV	1
52	DUCTAL	IIIb	21
55	DUCTAL	IIa	0
32	DUCTAL	IIb	3
78	DUCTAL	IIIb	10
76	DUCTAL	IIIa	144
62	DUCTAL	IIIb	48
31	DUCTAL	IIIa	36
53	DUCTAL	IV	0

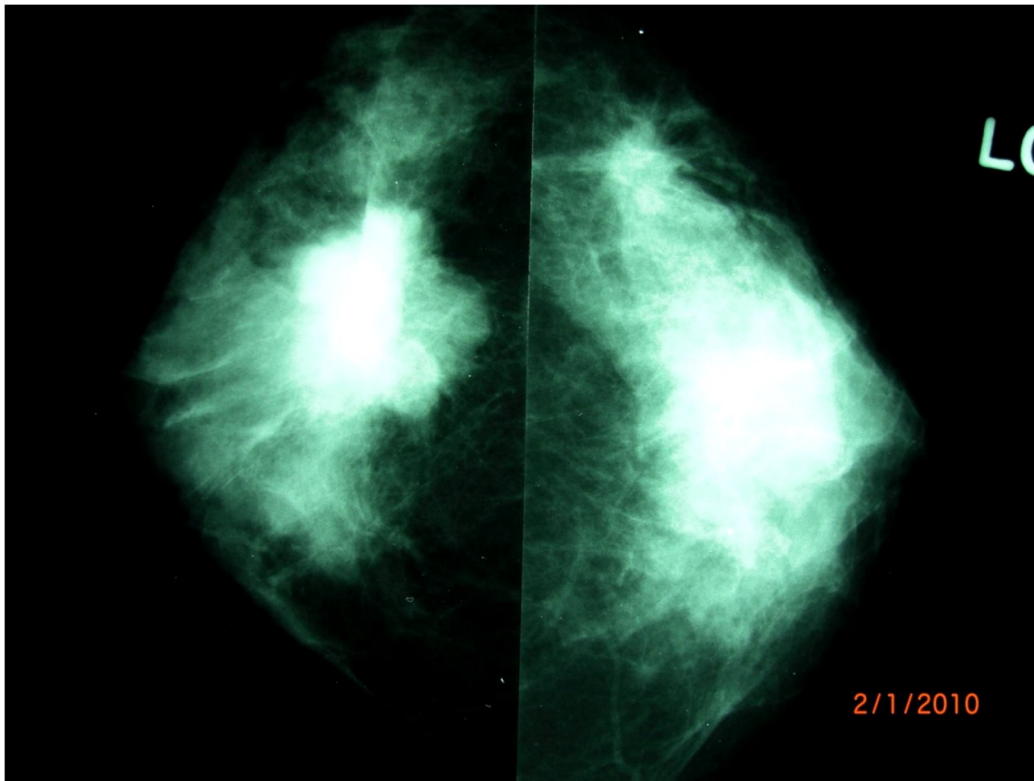
Grafica 5

TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO	METASTASIS
QT,HT,RT	36	Columna lumbar
QX, TMX	96	
RT,QT	72	
QT,QX,RT	91	pulmón, cerebro
QT,QX	121	
QX	4	
QT,QX,RT	108	
QT,RT	23	SNC, oseas,pulmón
QT,RT,QX	82	
QT	10	
QT,QX,RT,HT	81	piel, hígado
QX,QT	48	
QX,QT,RT,HT	97	
QX,QT,RT,HT	12	
QX,QT,RT	168	óseas
QX,QT	52	
QX,QT,RT,HT	60	Columna dorsal
QX,RT	3	

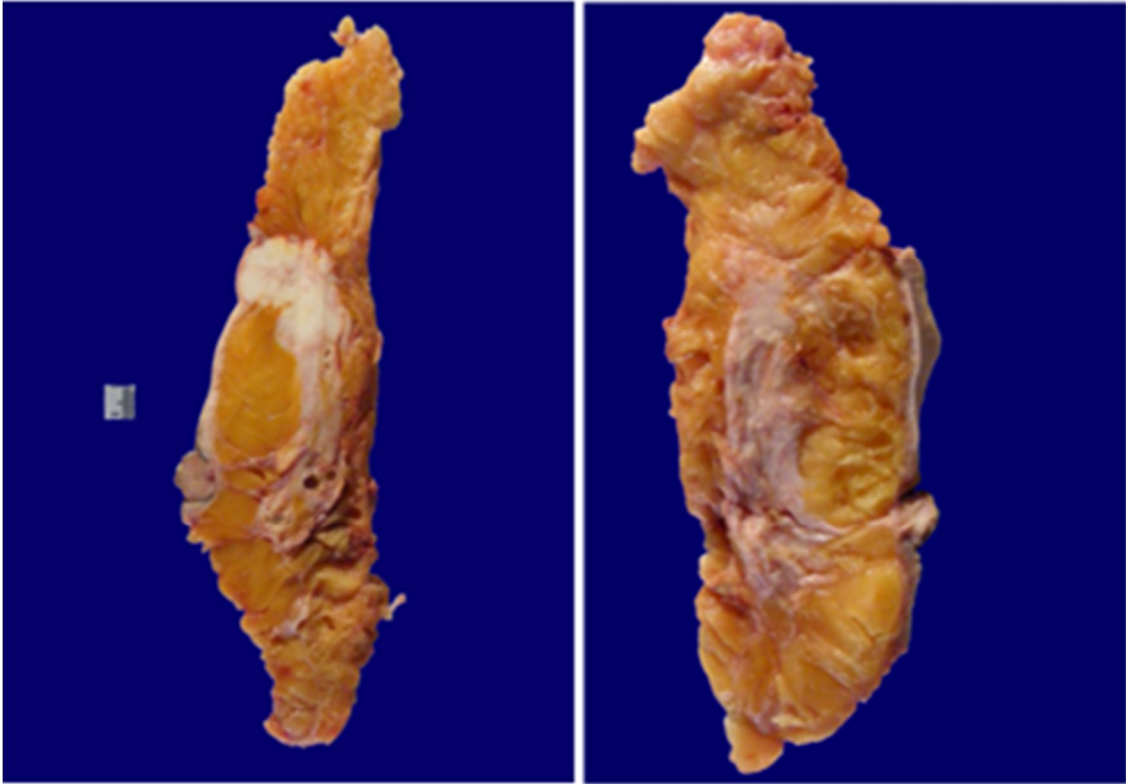
Grafica 6

En las siguientes imágenes se muestra un ejemplo de carcinoma de mama bilateral con la correlación clínica, mamografica, macroscópica y microscópicamente.

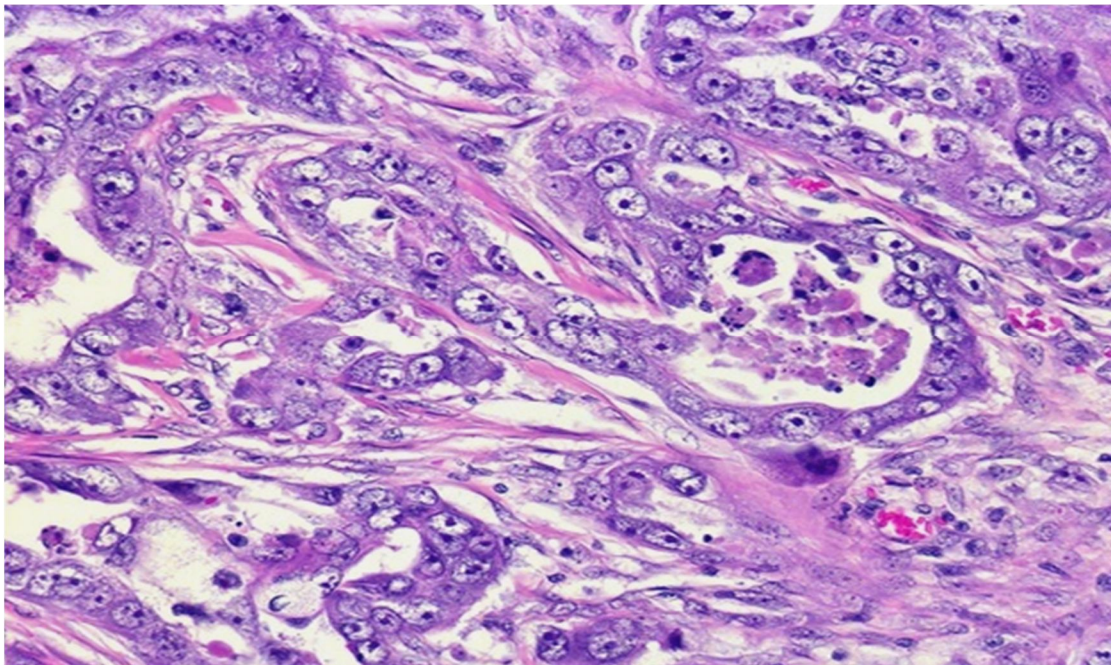
Mujer de 49 años de edad, con nódulo en mama derecha de un año de evolución, 4 meses antes de su diagnóstico con aumento de tamaño en nódulo de mama derecha, se realiza mamografía, con reporte de datos de malignidad en ambas mamas, se realiza BAAF de lesiones con diagnóstico de células de carcinoma en mama derecha e izquierda, posteriormente se realiza mastectomía bilateral y estudio histopatológico mastectomía derecha e izquierda.



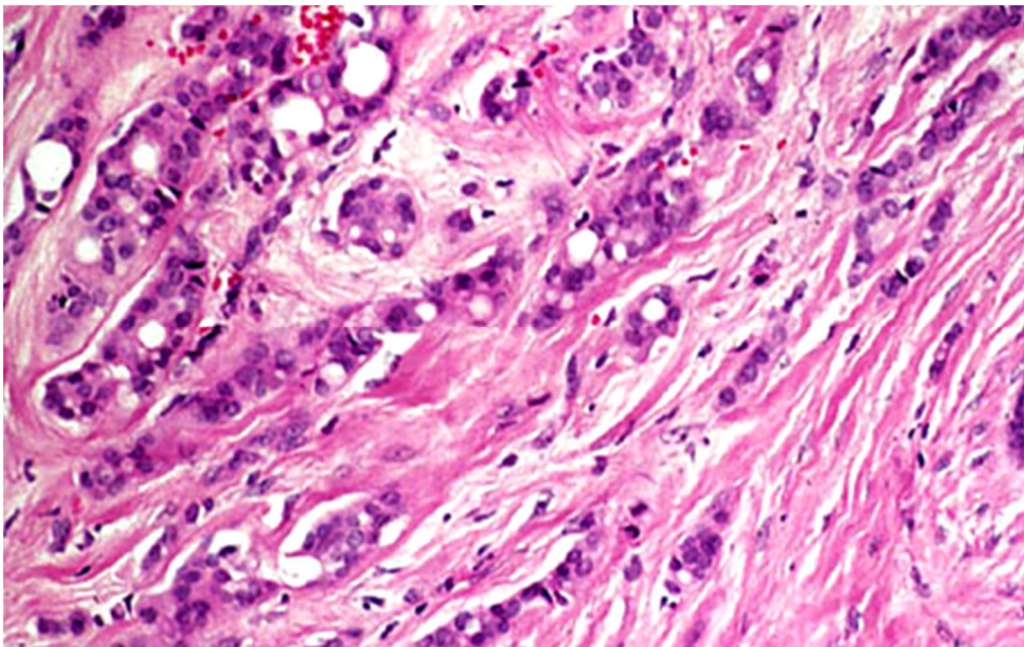
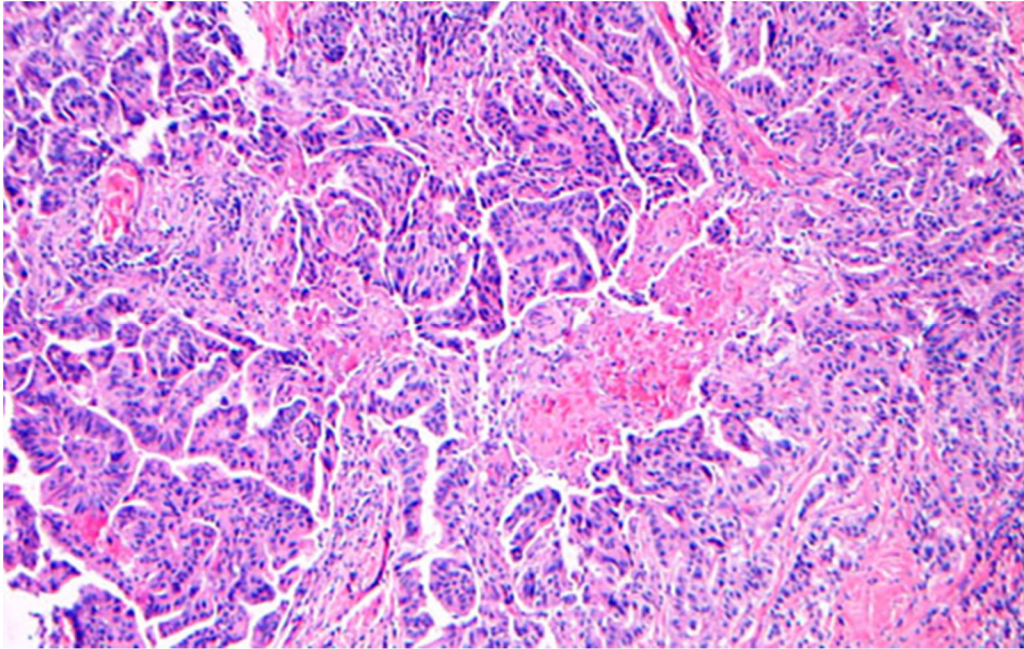
En la mamografía se aprecian lesiones bilaterales, en mama derecha nódulo de mayor tamaño, con bordes infiltrantes, en mama izquierda lesión estelar, densa.



En mama derecha lesión nodular solida, mal delimitada, color blanco, con infiltración a piel. En mama izquierda lesión estelar, con bordes infiltrantes y consistencia firme.



En la fotomicrografía se muestra proliferación de células con pleomorfismo nuclear, nucleolo evidente, formación de ductos y areas de necrosis.



El carcinoma ductal infiltrante microscópicamente presenta proliferación de células con pleomorfismo nuclear, formación de tubulos y mitosis, a mayor aumento se observan los detalles nucleares.

7. DISCUSION

La glándula mamaria es un órgano par, ambas mamas constituyen globalmente un sistema único, por lo que tienen anatómicamente las vías vasculares, linfáticas semejantes y los mismos estímulos hormonales y genéticos, de lo anterior se deduce que aun después de la mastectomía persisten los mismos factores que actuaron o dieron origen a la primer neoplasia y que teóricamente persisten o pueden interactuar en la glándula mamaria contralateral.

Por ser un órgano par, la presencia de carcinoma en esta glándula puede ser multicentrico, lo que se sustenta que después de algunos años de sobrevida por un carcinoma previo pueda aparecer en la mama contralateral. Según Robins y berg, la mama contralateral tiene un riesgo 5 veces mayor que la población que no tiene esta neoplasia. El riesgo de un segundo metacrónico en la mama contralateral ha oscilado hasta 9 veces reportado por Burns en Canadá. (10)

El estudio cuidadoso en pacientes con carcinoma de mama hacen posible el diagnostico de una segunda neoplasia en pacientes en control, pero si no se modifican los factores de riesgo que propiciaron la primer neoplasia, la paciente tiene el riesgo de desarrollar un segundo tumor, ya que no se modifican los factores iniciadores o promotores que hacen que se desarrolle una neoplasia maligna. La importancia de la mamografía es la detección

de neoplasias en estadios precoces con una mejor opción de tratamiento a la primer lesión, de acuerdo a diferentes autores no se modifica la sobrevida en las pacientes, pero si la segunda neoplasia se encuentra en estadios avanzados por abandono en el seguimiento de las pacientes es lo que influye en un peor pronóstico y menor sobrevida.

El porcentaje mayor de presentación fue para el carcinoma ductal infiltrante, en este estudio a diferencia de otros en donde el lobulillar es el que se presenta de manera bilateral.

Bernstein et al, demuestran que el tratamiento del primer carcinoma con quimioterapia se asocia de manera estadística con menor posibilidad de desarrollar una segunda neoplasia, teóricamente por la posibilidad que el tratamiento para el primer carcinoma actué sobre un posible segundo carcinoma incipiente, con lo que retrasa o incluso evita su aparición. (11)

El carcinoma bilateral o presencia de una neoplasia maligna primaria e independiente en cada mama, es una entidad poco frecuente, pero debido a una mayor sobrevida de las mujeres con cáncer de mama, esa frecuencia se ha visto en aumento.

La mamografía es el estudio mediante el cual se detecta una neoplasia contralateral al primario, pero de acuerdo a los diferentes artículos revisados, se encuentra en estadio más temprano que el primero. (9)

La bilateralidad se ha incrementado drásticamente por la terapia más eficiente que reciben las pacientes, la cual aumenta la sobrevida.

En relación con los diferentes estudios, el estadio clínico del tumor primario es el principal factor para que una paciente desarrolle un segundo primario. Solo un pequeño porcentaje de presentación es sincrónico o simultáneo, y el segundo primario se detecta generalmente por la mamografía de control a las pacientes, al realizar biopsia de la segunda lesión se ha observado que se encuentra en estadios menos avanzados que el primero, en porcentajes similares a lo descrito en los artículos en promedio la presentación de bilateralidad es de un 8.8%, con un periodo medio de intervalo de presentación de 6 años.

En nuestro estudio realizado, el periodo de intervalo de presentación fue de 35.6 meses, la bilateralidad representa 1.34% del total de pacientes.

El principal factor de riesgo de desarrollar carcinoma de mama es haber tenido cáncer de mama en la otra mama, esto fue descrito hace más de 50 años por Foote y Stewart, hoy continúa con la misma validez. La edad y los antecedentes familiares de primer grado han demostrado un factor de riesgo para el desarrollo de una neoplasia contralateral, otros factores es el estadio al momento del diagnóstico del primario, la multicentricidad y el tipo histológico.

Pacientes jóvenes con diagnóstico de carcinoma de mama o con antecedente familiar de carcinoma de mama están en mayor

predisposición de presentar una segunda neoplasia. La mayoría se presentó en mujeres de 25-49 años, por lo que proponen que la presentación de cáncer de mama en pacientes jóvenes es un factor de riesgo para desarrollo de una segunda neoplasia por la mayor sobrevivencia de las mismas, la mutación en BRCA1 a los 50 años se presentó en 48% y de 70 años en 64%. Concluyen que las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 influyen en la bilateralidad del cáncer de mama, asociado con pacientes postmenopausicas, jóvenes, en donde se vio que 20% desarrollan un segundo primario.

El carcinoma de mama es una neoplasia infrecuente en el hombre, representa menos del 1% de todos los cánceres de mama y menos del 1% de todas las neoplasias malignas en el varón, la edad promedio al momento del diagnóstico es de 60-70 años.

El carcinoma de mama en hombre y mujer tienen una sobrevivencia similar, el carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más frecuente en el hombre 92%, seguido del papilar 2% y el mucinoso 2%.⁽²⁵⁾

La correlación clínica, mamográfica, macroscópica y microscópica han hecho de la patología mamaria un reto, ya que el tratamiento debe ser multidisciplinario, un tratamiento individualizado y confiable por médicos especializados en el área, con la contribución de médicos patólogos, radiólogos, quimioterapeutas, radioterapeutas, oncólogos, psicólogos, etc., en conjunto es para ofrecer mejor beneficio de cada paciente en particular.

8. CONCLUSIONES.

En los últimos años se espera un incremento en la frecuencia del carcinoma bilateral la expectativa de vida de la mujer con carcinoma de la glándula mamaria ha mejorado, la sobrevida a 10 años es de 66%.

A diferencia de lo reportado por diversos autores, en donde se describe que el carcinoma lobulillar es el tumor que se presenta mayormente como bilateral, en el presente estudio el subtipo histológico bilateral es el carcinoma ductal infiltrante. Recientemente existen artículos que concluyen que el tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, y se comenta que en la actualidad el uso de la inmonohistoquímica es fundamental en algunos casos para corroborar el tipo histológico de una forma más precisa.

Un dato importante en el estudio histopatológico de las neoplasias bilaterales, si se encuentra carcinoma in situ en ambas, de acuerdo a lo reportado en los artículos, nos traduce dos neoplasias primarias.

La correlación clínica, radiológica e histopatológicamente han hecho de la patología mamaria un reto para optimizar el adecuado

manejo de las pacientes, individualizando cada tratamiento y diagnosticando cada vez con mayor frecuencia estadios clínicos más tempranos para ofrecer una mejor calidad de vida y mejor pronóstico a las pacientes.

Las mujeres cuyo primer carcinoma se diagnostica a una edad relativamente joven y con antecedentes familiares de cáncer de mama tienen mayor riesgo de desarrollar un segundo carcinoma mamario. Es preciso un seguimiento meticuloso para detectar cánceres bilaterales en fase preclínica.

9. REFERENCIAS

1. Fletcher O, Johnson Nicchola, et. al. Family History genetic Testing, and Clinical Risk Prediction. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2009; 18(1), January 2009.
2. Tassapong Raiyawa MD, et al. Late effects and Cosmetic results of Simultaneous integrated Boost Versus Sequential Boost after Conventional Irradiation in Breast Conserving Therapy. *J Med Assoc Thai* 2009; 92 (3): 390-7.
3. Litwiniuk Maria M, Roznowski K, et. al. Expression of receptor beta in the breast carcinoma of BRCA1 mutation carriers. *BMC cancer* 2008; 8: 100.
4. Shahedi Katarina, et. al. High Risk of contralateral Breast carcinoma in Women whit hereditary/Familial Non- BRCA1/BRCA2 Breast carcinoma.
5. Nicolini Giorgia, Clivio A, et. al. Simultaneous integrated boost radiotherapy for bilateral breast: a treatment planning and dosimetric comparison for volumetric modulated arc and fixed intensity modulated terapy. *Radiation oncology* 2009, 4:27
6. Jung K. M., et al. Role of Sonografy in the Detection of Contralateral Metachronus Breast cancer in an asian Population. *AJR*: 190, February 2008

7. Rosen Paul. Peter, Patología mamaria de Rosen, Segunda Edición, tomo I, pag. 327-330
8. Elías Sonia, et, al. Cáncer o carcinoma de mama. Rev. Paceaña Med. Fam 2008; 5(7): 14-23
9. Tousimis E, et al, Synchronous bilateral invasive breast cancer, Medical college de Cornell University, New York, 2005; 8(4)
10. González Ortega J. M, et al. Cáncer de mama bilateral, estudio clínico patológico de 30 años, Hospital universitario "Dr. Mario Muñoz" CUBA, 2005.
11. Rebas P, et al, cáncer bilateral de mama. Revisión de las características clínicas e histológicas. Cir Esp. 2001; 70: 65-6
12. Urban J.A. et al, Bilateral breast cancer. Primary Tumors, New York, 1977; 265-287.
13. McDonald MW, et al, Three- year outcomes of breast intense-modulated radiation therapy whit simultaneous integrated boost. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Jun 1; 77(2): 523-30
14. Ackerman, Breast cancer, Surgical Pathology, ninth edition, Volume one, p. 1788-1824.
15. Manfred, J, et, al. Cáncer de mama multifocal y multicentricos. ¿Son realmente de mal pronóstico? Rev. Chilena de Cirugía. Vol. 61 - N° 2, Abril 2009; pág. 125-130
16. Del Val J.M. et al. Cáncer de mama bilateral. Cir Esp. 2003; 73(6):347-50.

17. Frances P.O Malley, Breast Pathology, fundation in diagnostic pathology, 2006, 241-247.
18. Mozhgan et al, Bilateral Invasive Ductal carcinoma in woman whit Neurofibromatosis type 1. Arch. Iranian Med 2009; 12(4):412-414.
19. Heron et. al. Bilateral Breast carcinoma Risk factors and Outcomes for patients with Synchronous and Metachronous Disease. Cáncer June 15, 2000 vol. 88;12:2740-2750.
20. Palomba, et. al. Carcinoma bilateral simultáneo y sucesivo en el tratamiento conservador por carcinoma de mama. Hospital privado de la comunidad de Córdoba, Diciembre 2002
21. Bermejo Zapatero, et al. Cáncer de mama bilateral, Experiencia de 10 años en la unidad de Oncología del Hospital Juárez de México. Cir. General 2007; 29(4): 283-288
22. Saad et al. Diagnostic and prognostic utility of markers in synchronous bilateral breast carcinoma. Modern Pathology (2008)21, 1200-1207
23. Albarracin Marín Antonio. Historia del tratamiento del cáncer de mama. Hospital Universitario de Murcia España
24. Peter A. Humphrey, et. al, The Washington Manual of Surgical Pathology, 2008: 256-257.
25. Botet Javier, et al Neoplasia bilateral de mama en un varón, Cirugía General, Barcelona España, pag. 221-222.
26. Kirby et al. The Breast, second Edition. Vol. 1 p 1-13.

27. Zepeda Castilla Ernesto José, Cirugía y Cirujanos, 2008, p 87-93.