

Cáncer de mama en la Maternidad “Concepción Palacios”. 1984-1996

Drs. Fernando Duque C, Jasmín Morales R, Carmen Álvarez, Franklin Sánchez, Senaide Paiva, Edgar Jiménez V.

Maternidad “Concepción Palacios”. Caracas, Venezuela

RESUMEN

Objetivo: Conocer la experiencia de 13 años con el cáncer de mama, en la Maternidad “Concepción Palacios”.

Ambiente: Maternidad “Concepción Palacios”, Caracas.

Método: Estudio retrospectivo desde enero de 1984 hasta diciembre de 1996. Los datos obtenidos fueron tabulados y sometidos a análisis estadísticos mediante la determinación de frecuencias absolutas y relativas

Resultados: Se encontró que la incidencia global de cáncer de mama es de 1 x 279 pacientes ginecológicas. Entre los factores de riesgo observamos historia familiar, menarquía temprana, edad del primer embarazo después de los 30 años, ingesta de anticonceptivos orales por más de 5 años en 6,45% de las pacientes. Los métodos diagnósticos fueron la mamografía en 58,62% y la biopsia por aspiración con aguja fina en 62,5% de los casos. El 93,55% de los cánceres eran epiteliales. El tratamiento quirúrgico se realizó en el 93,5% de las pacientes y como coadyuvante se utilizó radioterapia (54,83%), quimioterapia (48,38%) y hormonoterapia (12,9%). Cinco pacientes cursaban con embarazo (16,12%), tres de las cuales tuvieron resolución obstétrica satisfactoria.

Conclusiones. El diagnóstico de cáncer de mama debe realizarse en forma precoz, su búsqueda sistemática con programas de detección y métodos complementarios como el autoexamen, la exploración física y la mamografía tienen como meta identificar la neoplasia en etapa más temprana y disminuir la mortalidad.

Palabras clave: Cáncer de mama. Embarazo. Factores de riesgo.

SUMMARY

Objective: To present the 13 years experience in breast cancer at the Maternidad “Concepción Palacios”.

Setting: Maternidad “Concepción Palacios”, Caracas.

Method: Retrospective study from January 1984 to December 1996. Data were tabulated and statistically analyzed by determination of absolute and relative frequencies.

Results: A global incidence of breast cancer of 1 x 279 gynecological patients was found. The following risk factors were found: family history, early menarche, first pregnancy after 30 years of age, oral contraceptives consumption for more than 5 years in 6.45% of patients. The 93.55% of cancer was epithelial. Surgical treatment was performed in 93.5% of patients and as coadjuvant was used radiotherapy (54.83%), chemotherapy (48.38%) and hormonotherapy (12.9%). Five patients were pregnant (16.12%), three of whom have satisfactory obstetrical outcome.

Conclusions. Diagnosis of breast cancer should be early performed, and screen detection program with complementary methods like self-examination, physical exam and mamogram, in order to identify neoplasias in early stages and reduce mortality.

Key words: Breast cancer. Pregnancy. Risk factors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en Estados Unidos ha rebasado al cáncer pulmonar como causa principal de muerte en mujeres; cada 13 minutos se diagnostican tres casos nuevos y una mujer fallece por la enfermedad. El riesgo “permanente”, es decir, durante toda la vida, según lo ha señalado la *American Cancer Society*, es de 1:9 (1).

La etiología del cáncer de mama es sumamente compleja; algunos de los factores que aumentan el riesgo incluyen la menarquía a una edad temprana, menopausia tardía, edad avanzada en el momento del primer embarazo (con protección conferida por un embarazo de término antes de los 20 años de edad), nuliparidad, obesidad, antecedentes perso-

nales de una biopsia mamaria benigna con rasgos histológicos de hiperplasia atípica epitelial, la presencia de un carcinoma lobulillar *in situ* y carcinoma intraductal, indicios mamográficos de displasia severa, ingestión de una dieta con un elevado contenido de grasas y proteínas animales y, por último, antecedentes familiares positivos de cáncer de mama (2).

Los métodos de búsqueda sistemática o detección oportuna se han vuelto rutina y diversas organizaciones médicas como el *American College of Obstetricians and Gynecologists* han preparado diversas pautas o guías. Es tratamiento corriente la terapéutica coadyuvante, la manipulación hormonal, administración de quimioterápicos, o los tres métodos juntos. Otros tratamientos han sustituido a la mastectomía radical. Diversas organizaciones, que incluyen la *Society of Surgical Oncology*, *American Cancer Society* y *National Cancer Institute* han aceptado el tratamiento de conservación mamaria como el procedimiento estándar para mujeres con lesión en etapa I, y algunas escogidas de etapa II. Existe mayor probabilidad de que se señale a las mujeres lo referente a la reconstrucción mamaria y se preste atención a preocupaciones psicosociales/sexuales (3).

Menos del 20% de los cánceres de mama se desarrollan durante el período de fecundidad; en consecuencia la coincidencia de cáncer de mama y embarazo o lactancia es relativamente rara (4).

Pérez Marrero y col., publican 11 casos en la Maternidad "Concepción Palacios" (MCP) para el año 1988, de los cuales 10 fueron diagnosticados en puerperio y 1 al final del embarazo, concluyendo la necesidad de programas de pesquisa en embarazo, púrpura y lactante por parte del obstetra (5).

En 1990, Ayala y col., reportan un carcinoma epidermoide primario de mama o carcinoma de células escamosas, entidad extremadamente rara (6).

Sin ser un centro oncológico, hemos querido publicar la experiencia de 13 años en la MCP con el cáncer de mama, debido a los cambios en su manejo que ha rodeado a dicha patología en los últimos 30 años.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas con diagnóstico de cáncer de mama del archivo de la Consulta de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios" (MCP), desde enero de 1984 hasta diciembre de 1996. Confirmados los diagnósticos por el servicio

de anatomía patológica se evaluaron los siguientes parámetros: edad, factores de riesgo, motivo de consulta, métodos diagnósticos, biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), mamografía, y tratamientos, así como cáncer de mama y embarazo.

Los datos obtenidos fueron tabulados y sometidos a análisis estadístico mediante la determinación de frecuencias absolutas y relativas y representados en cuadros.

RESULTADOS

Durante el lapso que comprendió el estudio, se atendieron 8 634 pacientes en la Consulta de Ginecología y se encontraron 31 casos de cáncer de mama, lo que da una incidencia de 1 por cada 279 pacientes ginecológicas (0,36%). La mayor incidencia estuvo en los años 90 y 91 (1 x 86 y 1 x 72 pacientes ginecológicas, respectivamente).

La edad para el momento del diagnóstico osciló entre 25 y 79 años con un promedio de 44,2 años. En cuanto a los factores de riesgo encontramos historia familiar en dos casos (6,45%) en primera línea consanguínea (hermanas). La menarquía osciló entre 9 y 19 años, con un promedio de 12,7 años y la menopausia se encontró en 9 de ellas (29,03%), entre los 32 y 51 años, con un promedio de 45,8 años. La edad del primer embarazo en 27 pacientes (87,09%) estuvo entre los 16 y 35 años, con promedio de 21,9 años, en sólo dos casos (7,4%) fue después de los 30 años, 21 pacientes (77,77%) lactaron durante un tiempo promedio de dos meses. En 7 pacientes (22,58%) existía el antecedente de enfermedad benigna previa de las mamas, una con condición fibroquística y seis (85,72%) con tumorectomía sin histopatología. El antecedente de uso de anticonceptivos orales (ACO) o terapia hormonal sustitutiva (THS) fue referido en 8 mujeres (25,80%) dos con THS y seis con ACO con un tiempo entre 1 y 12 años, promedio de 5,3 años. Sólo 2 de ellas (6,5%) refirieron ingesta de ACO por más de cinco años. La ingesta de alcohol se encontró en 5 pacientes (16,1%) referida de una manera ocasional.

El motivo de consulta en todas fue masa palpable en mama, 13 casos (41,93%) con localización en mama derecha y las 18 restantes (58,06%) en mama izquierda.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) se realizó en 24 casos (77,41%) de los cuales 15 (62,5%) resultaron positivos para células neoplásicas, 8 (33,3%) sospechosos de malignidad y un caso (4,2%) no evaluable. La mamografía se realizó

en 29 pacientes, 17 de ellas (58,62%) presentaron signos radiológicos directos sugestivos de malignidad para cáncer de mama. El diagnóstico histopatológico en 29 cánceres fue de tipo epitelial (93,55%), de los cuales 28 (96,55%) fueron ductal infiltrante (entre ellos uno de tipo medular y otro de tipo tubular) y uno (3,4%) ductal *in situ* (tipo comedocarcinoma), los dos restantes (6,89%) fueron tumores phillodes malignos (Cuadro 1).

Cuadro 1

Distribución de pacientes según la histopatología del cáncer de mama

Histopatología	Paciente	%
Ductal	28	90,32
Infiltrantes		93,55
Lobulillar		
Epiteliales		
Ductal	1	3,23
No infiltrantes		
Lobulillar		
Tumores phillodes	2	6,45
Total	31	

El tratamiento quirúrgico se realizó en 29 pacientes (93,5%) y consistió en: mastectomía segmentaria oncológica (resección amplia del tumor + vaciamiento axilar + radioterapia coadyuvante) en 15 de ellas (51,72%) y mastectomía radical modificada en 14 casos (48,3%). La radioterapia se indicó como coadyuvante en 17 casos (54,83%) y quimioterapia en 15 pacientes (48,38%), solamente en un caso fue recibida como terapia inicial (3,22%) y la hormonoterapia con tamoxifen en 4 casos (12,9%).

Los receptores hormonales fueron evaluados en 10 pacientes (34,48%) con tratamiento quirúrgico, de los cuales seis resultaron positivos para receptores estrogénicos (RE), uno intermedio y tres negativos. Recibieron tamoxifen solamente 4 de las 6 pacientes positivas para RE, las otras 2 recibieron quimioterapia coadyuvante por tratarse de carcinomas ductales infiltrantes poco diferenciados. Las pacientes con RE positivos se encontraban en un rango de edad entre 36 y 79 años con un promedio de 53,3 años, tres de las cuales eran posmenopáusicas.

Cinco pacientes cursaban con embarazo

(16,12%), de las cuales tres (60%) prosiguieron su gestación, en una se interrumpió a las 17 semanas por cáncer de mama *in situ* tipo comedocarcinoma y la otra no acudió a los controles sucesivos. De las tres pacientes que prosiguieron el embarazo a dos se les realizó tratamiento quirúrgico (mastectomía radical modificada) y recibieron quimioterapia coadyuvante, una durante el embarazo y la otra posparto, la otra recibió solamente tres ciclos de quimioterapia durante el embarazo. Las tres embarazadas tuvieron resolución obstétrica satisfactoria, dos obtuvieron productos a término y una pretérmino.

DISCUSIÓN

En los últimos 20 años ha cambiado, de modo impresionante, el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, hecho que quizás no haya sido apreciado en toda su magnitud por muchos médicos de atención primaria, a pesar de innumerables publicaciones científicas sobre el tema y la amplia atención que han prestado los medios masivos de comunicación. Hace 25 años no existían programas de detección oportuna o búsqueda sistemática, no se contaba con un tratamiento coadyuvante y la medida terapéutica principal era la mastectomía radical, situación totalmente diferente de la que priva hoy día, cuando se cuenta con programas de esa índole perfectamente organizados, terapéutica coadyuvante eficaz, y la posibilidad de contar con otros tratamientos (7).

El factor de riesgo más importante de cáncer de mama es la senectud. El cáncer mamario afecta con mayor frecuencia clases sociales altas, y a las blancas más que a las negras. Al parecer, lo anterior es válido únicamente entre mujeres de más de 45 años de vida. Los factores identificados de riesgo, solos o en combinación, explicarían sólo 21% del peligro en mujeres de 30 a 54 años y 29% en mujeres de 55 a 84 años (8). Por todo lo comentado, y desde el punto de vista práctico, 80% de las mujeres con cáncer de mama no tienen algunos de los factores de riesgo identificados actualmente y el clínico debe suponer que todas ellas están en peligro, en particular las que tienen más de 35 años (7).

Un componente importante de los antecedentes de mujeres a quienes se somete a métodos de detección oportuna de cáncer mamario, es la influencia de los antecedentes o "historia" familiar.

Los estudios genéticos sugieren que una fracción importante del cáncer mamario de origen familiar

podiera deberse a uno o más genes predisponentes que se heredan por un mecanismo dominante. En el caso del gen BRCA 1, se identificó la susceptibilidad al cáncer mamario después de estudios intensivos y se hizo un mapa genético en el cromosoma 17, aunque no se le aisló, y la probabilidad de que las portadoras presentaran cáncer de mama, ovarios o ambos sitios, se acerca a 60% para los 50 años de vida, y puede llegar a 85% cuando la persona tiene unos 70 años (9). Sin embargo, es importante recordar que en estas familias cada persona tiene una probabilidad de 50% de no portar el alelo susceptible y las no portadoras tienen un riesgo permanente de cáncer mamario (durante el ciclo de vida), semejante al de mujeres en la población general de 70% aproximadamente para los 70 años (10). Algunos estudios se han ocupado de la mutación del gen BRCA 1 no identificado, en el cromosoma 17q. Sin duda, no todo cáncer mamario hereditario se debe a alteraciones en el gen mencionado y, la neoplasia en cuestión ha guardado relación con otros cánceres familiares, como el síndrome de Li-Fraumeni. Este se ha relacionado con mutaciones en el gen p 53 en el cromosoma 17p 13. El gen p 53 es aquel que muestra mutación más frecuente en cánceres del ser humano, y a menudo guarda relación con casos esporádicos de cáncer mamario (11,12).

La búsqueda sistemática de cáncer tiene como meta disminuir la mortalidad al identificar la neoplasia mamaria en etapa más temprana y curable, que la que surge cuando no se hace la detección precoz. Entre los métodos complementarios de detección oportuna están la mamografía, la exploración física y el autoexamen de las mamas; cada uno debe detectar cánceres que no sean identificados por cualquiera de las dos modalidades restantes o ambas. La detección por la exploración física o el autoexamen de las mamas depende de la apreciación táctil de diferencias entre el tumor y los tejidos vecinos (13) y dichas características táctiles no indican obligatoriamente que existirá un signo mamográfico visible y correspondiente, en especial en mamas fibroglandulares densas en la mamografía (14). Sin embargo, los tumores de menor tamaño con tasas mayores de supervivencia, quizás sean detectados mejor por mamografías que por la exploración física o autoexamen de las mamas (15). Ante las variaciones habidas de la calidad de la mamografía, de la exploración física y del autoexamen de las mamas, y el hecho de que la sensibilidad relativa de cualquiera de ellas variará con las características tisulares de las glándulas mamarias de la mujer e

incluso con el sitio, el tamaño y la profundidad de la lesión por debajo de la superficie de la piel (16), sería prudente someter a todas las mujeres de 40 años y más a las tres modalidades.

El hecho más trascendente en el campo del cáncer mamario en los últimos 18 años ha sido el perfeccionamiento y aceptación de la mamografía como método sistemático de detección: es un procedimiento que puede detectar cánceres no palpables de milímetros de diámetro; capaz de revelar lesiones ocultas en mujeres asintomáticas, años antes que se transformen en cánceres palpables. La mamografía tiene la posibilidad de hacer con el cáncer mamario lo que ha hecho el frotis de Papanicolaou con el cáncer cérvicouterino, es decir, disminuir la cifra de mortalidad (17).

Suele aceptarse que el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario obligan a la participación de múltiples disciplinas médicas y que la biopsia no solamente confirma el diagnóstico histológico, sino también puede representar el tratamiento quirúrgico definitivo. En lo que se refiere a una lesión palpable, la aspiración por medio de aguja fina a menudo corroborará el diagnóstico histopatológico definitivo (18,19). Dicho método, en la MCP tiene una sensibilidad de 83,33%, especificidad de 78,4% y un valor predictivo positivo y negativo de 100%, mejorando la exactitud diagnóstica preoperatoria (20).

En la actualidad se acepta que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica y que en algunas mujeres no curará, incluso con el tratamiento local más extenso y radical. El criterio anterior ha dado como consecuencia la adopción de un método más conservador y también la participación de la enferma en la planificación del tratamiento. Métodos quirúrgicos de menor magnitud han sustituido a la mastectomía radical clásica de Halsted. Diversos factores influyen en el tratamiento quirúrgico definitivo del cáncer mamario. Entre las consideraciones importantes están el tamaño y la composición histológica de la lesión, la habilidad y experiencia del grupo multidisciplinario y los deseos de la enferma (21).

La conservación de la glándula mamaria como forma de tratamiento comprende la eliminación del tumor macroscópico, seguido de radioterapia en el tejido residual. La combinación de cirugía conservadora y radiación de la glándula mamaria se basa en el conocimiento de anatomía patológica del cáncer de mama. Los datos de Holland y col. (22) son muy importantes porque demuestran que en el resto del

tejido mamario, después de eliminar el tumor macroscópico, queda cáncer residual microscópico. La importancia clínica de estos datos la destaca el hecho de una tasa aproximada de 40% de recidiva en mujeres tratadas por "lumpectomía" sola, en el estudio NSABP B-06 (23). La radiación de las mamas en dosis moderada para conservar el buen aspecto de las glándulas ha tenido gran eficacia para erradicar el cáncer microscópico residual (24).

El tratamiento conservador, a pesar de todo, atrae a muchas pacientes, pero las estadísticas actuales señalan con toda claridad que muchas tienen que ser tratadas con la mastectomía radical modificada, operación que ha sustituido a la técnica de Halsted (21).

La preocupación mayor en mujeres con cáncer mamario es saber si la neoplasia se ha diseminado a sitios distantes como pulmones, hígado o hueso. El tratamiento coadyuvante tiene trascendencia positiva en las premenopáusicas y las posmenopáusicas con cáncer primario de mama.

Se han planteado algunos principios generales que pueden utilizarse en las decisiones terapéuticas. Sin embargo, no se ha dilucidado en muchos medios clínicos la utilidad exacta del tratamiento coadyuvante en el cáncer de mama (25).

El carcinoma mamario y embarazo se observa en el 3% de las mujeres con dicha neoplasia (26). La relación es de tres casos por cada 10 000 embarazos (27). La madre y el feto son unidades separadas que reciben el efecto individual de las decisiones diagnósticas y terapéuticas. Las respuestas independientes en el feto y la madre justifican prestarles atención especial. La definición corriente de "cáncer de la glándula mamaria acompañada de embarazo" denota el diagnóstico del cáncer mencionado, de manera simultánea con el embarazo o en términos de un año de haber acaecido éste. El enfoque general para tratar el cáncer de mama durante el embarazo y la lactancia debe ser el mismo que se utiliza en mujeres no embarazadas (28).

Muchos médicos retrasan el diagnóstico porque las pacientes son jóvenes y piensan que los nódulos palpables no son malignos y lo atribuyen a cambios fisiológicos del embarazo o la lactancia; otras causas de retraso es no examinar las mamas de las pacientes en forma apropiada. Las glándulas mamarias en el embarazo se caracterizan por una gran proliferación vascular, linfática, edema leve del estroma y cambios fisiológicos en los lobulillos para la producción del calostro o leche. Las glándulas mamarias se presentan muy congestivas y en muchos casos con

sensibilidad aumentada (5,29).

Las indicaciones para la biopsia por aspiración con aguja fina y la biopsia escisional son las mismas que en una paciente no embarazada. La práctica de la mamografía simple y bilateral en una paciente que presente un embarazo o una lactancia no trae ningún riesgo de radiación sobre el feto, pero el edema y la congestión mamaria dificultan mucho su exactitud diagnóstica y recomendamos la práctica de la ecosonografía mamaria con equipos lineales y transductores de alta frecuencia (7,5 MHz) puesto que los resultados diagnósticos son de mayor exactitud (4).

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Facts and Figures, 1994.
2. Lynch HT, Marcus JN, Watson P, Lynch J. Cáncer de mama familiar, síndromes familiares de cáncer y predisposición al cáncer de mama. En: Bland KI, Copeland EM, editores. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 1ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1993.p.342-377.
3. Marchant DJ. Prefacio. Clín Ginecol Obstet 1994;4:538.
4. Hernández MG. Cáncer de mama y embarazo. En: Hernández GA, editor. Avances en mastología. 2ª edición. Santiago de Chile: Editorial Universitaria, SA; 1992.p.177-185.
5. Pérez E, Meinhardt S, Kovacs A, Vidal J, Ayala V, Prieto H, et al. Pesquisa de cáncer de mama en embarazo y puerperio. Rev Obstet Ginecol Venez 1988;98:99-103.
6. Ayala V, Jiménez E, González U, Guevara E, Rojas R. Carcinoma epidermoide de mama. Unidad de patología mamaria. Maternidad "Concepción Palacios". Rev Obstet Ginecol Venez 1990;50(4):213-215.
7. Marchant DJ. Tratamiento actual del cáncer mamario. Clín Ginecol Obstet 1994;4:539-544.
8. Seidman H, Stellman S, Mushinski. A different perspective on breast cancer risk factors: Some implications of the nonattributable risk. Cancer 1982;32:301-313.
9. Weber BL, Garber JE. Family history and breast cancer probabilities and possibilities. JAMA 1993; 270:1602-1603.
10. Marchant DJ. Factores de riesgo. Clín Ginecol Obstet 1994;4:545-569.
11. Bischoff FZ, Hansen MF. Genetics of familial breast cancer. Cancer Bull MD Anderson Cancer Center 1993;45:476-482.
12. Holstein M, Sidransky D, Vogelstein B. p53 mutations in human cancers. Science 1991;253:49-53.
13. Foster RS. Limitations of physical examination in the

- early diagnosis of breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am* 1994;3:55-62.
14. Jackson VP, Hendrick RE, Feig SA, Shaber GS. Imaging the radiographically dense breast. *Radiology* 1993;188:297-307.
 15. Senie RT, Lesser M, Kinne DW, Rosen PP, Braun DW, Harris JR, et al. Method of tumor detection influences disease-free survival of women with breast carcinoma. *Cancer* 1994;73:1966-1996.
 16. Feig SA, Shaber GS, Patchefsky AS, Hendrick RE. Analysis of clinically occult and mammographically occult lesions. *Am J Roentgenol* 1977;128:403-412.
 17. Silverstein MJ. Cáncer mamario no invasor: el dilema de los noventa. *Clín Ginecol Obstet* 1994; 4:623-643.
 18. Marchant DJ. Diagnóstico. *Clín Ginecol Obstet* 1994;4:593-606.
 19. Maccarone B, Gass H, Medina A, Serra E. Utilidad de la citología por punción en la evaluación diagnóstica de tumores mamaros. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1981;34:62-67.
 20. Haratz N, Pagés G, Jaimes J, Gramcko V, González M. Biopsia mamaria por aspiración con aguja fina. *Gac Méd Caracas* 1995;103(2):178-181.
 21. Marchant DJ. Cáncer mamario invasor. Alternativas del tratamiento quirúrgico. *Clín Ginecol Obstet* 1994;4:645-664.
 22. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Tinnemans GM, Wobbes T, Hendrick JHCL, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas: Implications for clinical trials of breast conserving treatment. *Cancer* 1985;56:979-990.
 23. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerman L, et al. Eight year results of randomized trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-828.
 24. Wazer DE. Utilidad de la radiación en las medidas de conservación de la glándula mamaria. *Clín Ginecol Obstet* 1994;4:665-675.
 25. Robert NJ. Tratamiento coadyuvante en el cáncer mamario. *Clín Ginecol Obstet* 1994;4:677-691.
 26. White TT, Whitte WC. Breast cancer and pregnancy: A report 40 cases followed 5 years. *Ann Surg* 1956;144:384-388.
 27. White TT. Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women: Analysis of 1 413 cases. *Surg Gynecol Obstet* 1955;100:661-668.
 28. Fiorica JV. Problemas especiales: cáncer mamario y embarazo. *Clín Ginecol Obstet* 1994;4:705-716.
 29. Hernández MG. Cáncer de mama y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1976;36(1):131-141.