

Revista Médica del Hospital General de México

Volumen
Volume 65

Número
Number 2

Abril-Junio
April-June 2002

Artículo:

Frecuencia de alteraciones tiroideas en pacientes con cáncer de mama

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Médica del Hospital General de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.medigraphic.com



Frecuencia de alteraciones tiroideas en pacientes con cáncer de mama

Raquel Gerson,* Alberto Serrano O,** Ivonne Álvarez,*** Alberto Villalobos***

RESUMEN

Antecedentes: En México, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar entre las neoplasias de la población femenina. Diversos factores se relacionan con riesgo para desarrollar el cáncer mamario. Se ha informado sobre una posible asociación entre el cáncer de mama y enfermedades tiroideas. **Objetivo:** Analizar las características de una serie de pacientes con cáncer mamario y alteraciones tiroideas que han sido detectadas en consulta oncológica. **Pacientes y métodos:** Se incluyeron pacientes con cáncer mamario en etapas clínicas I, IIA y IIB, antecedente de patología tiroidea o con desarrollo de alteraciones funcionales detectadas durante el seguimiento. Se midió T3, T4, TSH y T4 libre basal y a los 12 meses. Se registró edad, estadio clínico, terapia oncológica empleada, nivel sérico basa y a los 12 meses de T3, T4, TSH y T4 libre, tiempo transcurrido entre el cáncer de mama y las alteraciones tiroideas, estado de los receptores hormonales y tiempo de seguimiento. **Resultados:** Fueron evaluadas 469 pacientes con cáncer mamario, de las cuales 23 (4.9%) presentaron alteración tiroidea previa al tumor mamario, cinco (1.6%) desarrollaron disfunción tiroidea durante el seguimiento y dos (0.4%) tuvieron diagnóstico simultáneo. Edad promedio 50 ± 12.05 años, rango 23 a 82. Se observaron 10 (33.3%) casos de hipotiroidismo, nueve (30%) de hipertiroidismo, ocho (26.6%) de nódulos tiroideos benignos, dos (6.6%) de carcinoma papilar tiroideo y uno (3.3%) de tiroiditis viral. El tiempo desde la aparición de la alteración tiroidea y el carcinoma mamario fue 211.3 ± 115.7 meses, mediana 192 y rango 36 a 504; mientras que el lapso entre la neoplasia mamaria y presencia de enfermedad tiroidea fue 22.8 ± 21.7 meses, mediana 18 y rango 3 a 60. De estas últimas pacientes cuatro (80%) recibieron quimioterapia con FAC; tres (60%) radioterapia y tres (60%) tamoxifen. No se evidenciaron diferencias significativas en T3, T4, TSH y T4 libre, $p > 0.05$. El tiempo de seguimiento fue 7.29 meses, rango 12 a 216, mediana 28 meses. Se observaron tres (10%) casos de recurrencia sistémica. **Conclusiones:** La frecuencia de la asociación entre enfermedades tiroideas, antes y después del cáncer mamario es baja. Hipotiroidismo, hipertiroidismo y nódulos tiroideos benignos, son las principales entidades observadas en cáncer mamario. Las enfermedades tiroideas pueden preceder el diagnóstico de cáncer hasta por 15 años, mientras que la disfunción de la glándula después de la neoplasia se observa en un periodo más corto, dos a tres años. Se requiere de estudios a largo plazo y con población grande que permitan evaluar el impacto real de las alteraciones tiroideas sobre la incidencia del cáncer mamario así como las alteraciones tiroideas observadas después de la detección de la neoplasia de mama.

Palabras clave: Cáncer de mama, tiroides.

ABSTRACT

Background: In Mexico breast cancer represents the second most frequent tumor among the female population. Several factors are considered like risk for developing breast cancer. It has been informed about a possible relationship between breast cancer and thyroid diseases. **Objective:** To analyze the characteristics that show breast cancer patients serie who have thyroid diseases or that were detected on an oncologic consult. **Patients and methods:** Women with breast cancer in stages I, IIA and IIB with a thyroid disease history or thyroid dysfunction detected during follow-up were included. T3, T4, TSH and free T4 basal and at 12 months were estimated. Age, clinical stage, oncologic treatment, T3, T4, TSH y free T4, time between breast cancer and thyroid disease, hormonal receptor status and follow-up time were registered. **Results:** Out of 469 patients 23 (4.9%) women had thyroid disease before diagnosis of breast cancer, and 5 (1.6%) who developed thyroid dysfunction during follow-up, and 2 (0.4%) with simultaneous diagnosis. Mean age 50 ± 12.05 years, range 23 to 82. Ten (33.3%) cases of hypothyroidism, 9 (30%)

* Unidad de Oncología, Hospital General de México.

** Servicio de Oncología, Centro Médico ABC.

*** Servicio de Medicina Interna, Centro Médico ABC.

hyperthyroidism, 8 (26.6%) benign thyroid nodules, 2 papillary carcinoma and one of viral thyroiditis, 3.3% were observed. Mean time from thyroid disease to breast cancer 211.3 ± 116.7 months, median 192 and range 36 to 504, while the lapse from breast cancer to thyroid dysfunction 22.8 ± 21.7 months, median 18 and range: 3 to 60. From those last patients four patients received CAF, 80%; 3 radiation therapy, 60% and 3 tamoxifen, 60%. Differences among T3, T4, TSH and free T4 serum levels did not were seen, $p > 0.05$. Mean follow-up 7.29 months, range 12 to 216, median 28. Three cases of systemic recurrence, 10%. **Conclusions:** The frequency of thyroid diseases detected before or after breast cancer diagnosis is low. Hypothyroidism, hyperthyroidism and benign thyroid nodules are mean entities observed in breast cancer. Thyroid diseases could anticipate breast cancer up to 16 years, while thyroid dysfunction after mammary malignancy it could see earliest, 2 to 3 years. It is necessary a long study with wide population for evaluating real impact of thyroid diseases over the breast cancer incidence.

Key words: Breast cancer, thyroid.

INTRODUCCIÓN

En México, durante 1998, el cáncer de mama ocupó el segundo lugar entre las neoplasias de la población femenina con 9,490 mil nuevos casos, 16.7%, y representó la tercera causa de muerte por cáncer con 3,045 defunciones, tasa 10.5×100 mil habitantes.¹ En otros países, como Estados Unidos de Norteamérica, el cáncer mamario ocupa el primer lugar de incidencia y se ha calculado una probabilidad para desarrollar esta enfermedad en una de cada seis a ocho mujeres.²

El cáncer de mama es un modelo de neoplasia que ejemplifica la importancia de la actividad endocrina en el desarrollo del cáncer; dicha actividad hormonal ejerce efectos estimulantes de crecimiento y proliferación.³ Algunos reportes han informado una posible asociación entre cáncer de mama e hipo o hipertiroidismo, tiroiditis y el empleo de suplemento hormonal con tiroxina.⁴

Varios han sido los elementos mostrados para considerar dicha relación. Gianni y colaboradores⁵ detectaron un alto porcentaje de pacientes con enfermedad tiroidea y cáncer mamario, 46% vs 14% en sujetos controles; además, se ha registrado mayor incidencia de carcinoma mamario en áreas geográficas donde el bocio es endémico.⁶ así mismo, en Japón, donde hay elevada incidencia de tiroiditis de Hashimoto, se ha observado mayor incidencia de carcinoma mamario.⁷ Un estudio demostró que existe aumentada prevalencia de anticuerpos antitiroideos en mujeres con cáncer de mama.³ Por otra parte, un trabajo que evaluó el tamaño tiroideo, medido por ultrasonido, detectó crecimiento tiroideo mayor de 18 mL en 415 de los casos de tumor maligno mamario.⁸ También se ha documentado que la ingesta de dietas suplementadas con yodo resulta en la reducción de la enfermedad fibroquística mamaria.⁴

Los mecanismos a través de los cuales se ha intentado explicar esta posible asociación no son totalmente claros. Se consigna que la influencia de las hormo-

nas de tiroides es capaz de crear un efecto estimulador del crecimiento del epitelio mamario, sistema ductal y del tejido adiposo. Inicialmente se consideraba que las hormonas tiroideas podrían alterar el metabolismo estrogénico. Se observó que la baja concentración de hormonas tiroideas creaban retroalimentación negativa en el eje hipotálamo hipófisis, lo que producía aumento en la secreción de prolactina y de hormona estimulante de la tiroides. Mitra y colaboradores⁹ mostraron que los niveles séricos de hormona estimulante de la tiroides, tanto basal como medida posterior a la estimulación hormona liberadora de tirotrofina, de las pacientes con carcinoma mamario resultaron mayores con relación a los sujetos control.

Las alteraciones del funcionamiento tiroideo también han sido observadas después de que se establece el diagnóstico de cáncer de mama. Se considera que la radioterapia, aplicada en quienes tienen factores de riesgo para recurrencia local, puede desequilibrar el funcionamiento de esta glándula e inciden en las anomalías observadas después de recibir esta terapia.¹⁰ Se ha informado que la terapia con tamoxifen es capaz de trastornar el comportamiento sérico de diversas hormonas, entre ellas las tiroideas y los niveles séricos de la globulina fijadora del tiroides, por lo que puede asociarse con hipotiroidismo.¹¹

El objetivo de este trabajo fue analizar las características de una serie de pacientes con cáncer mamario y alteraciones tiroideas que han sido detectadas en consulta oncológica.

PACIENTES Y MÉTODOS

En estudio retrospectivo, clínico, observacional, realizado en el Hospital General de México y en el Hospital ABC entre enero de 1990 y enero del 2001 se incluyeron pacientes del Distrito Federal, con diagnóstico confirmado de cáncer mamario en etapa clínica I, IIA y IIB, con antecedente de patología tiroidea o que desarrollaron alteraciones del funcionamiento

tiroideo durante el seguimiento y en quienes se determinó la concentración sérica de triyodotironina (T3), tiroxina (T4), hormona estimulante tiroidea (TSH) y T4 libre al menos en dos ocasiones distintas. Se excluyeron los pacientes con etapa clínica III y IV, segundas neoplasias, embarazo concomitante a la neoplasia y con seguimiento menor a seis meses.

Las determinaciones séricas de T3, T4, TSH y T4 libre se realizaron mediante un aparato AXFYM – Abbot, USA y se consideraron valores de normalidad para T3: 0.8 a 2.0 ng/mL; T4: 4.5 a 12 mg/dL; TSH: 0.46 a 4.46 MUI/mL y T4 libre: 6.3 a 12.4 UA. Se registró edad al diagnóstico de la neoplasia, estadio clínico, terapia oncológica empleada, nivel sérico de T3, T4, TSH y T4 libre, tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cáncer de mama y la enfermedad tiroidea, así como el estado de los receptores estrogénicos y progestacionales y tiempo de seguimiento.

Análisis estadístico

Se emplean los métodos de la estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación de variables se realizó con la prueba de T de Student no pareada y la de Ji-cuadrada.

RESULTADOS

Durante el lapso de estudio fueron evaluadas 469 mujeres con cáncer mamario etapas I, IIA y IIB, en 30 de ellas se encontró disfunción tiroidea; 25 de las cuales tuvieron alguna alteración tiroidea antes (5.3%) y cinco después del diagnóstico de cáncer mamario (1.1%).

La edad promedio fue 50 ± 12.05 años, rango 23 a 82. Los datos generales de las pacientes estudiadas se muestran en el *cuadro I*. Las alteraciones tiroideas detectadas fueron: 10 (33.3%) casos de hipotiroidismo, nueve (30%) hipertiroidismo, ocho (26.6%) nódulos tiroideos benignos, dos (6.6%) carcinoma papilar y un caso (3.3%) de tiroiditis viral. El tratamiento para la enfermedad tiroidea que recibieron las pacientes fue: reemplazo hormonal 17 (56.6%); resección quirúrgica nueve (30%); aplicación de yodo 131 radiactivo tres (10%) y tiamazol una (3.3%). Veintitrés pacientes (4.9%) presentaron alguna enfermedad tiroidea antes del diagnóstico de cáncer mamario, 13 (56%) de ellas recibían terapia hormonal tiroidea suplementaria; en dos el diagnóstico del binomio fue simultáneo (0.4%) y cinco mujeres (1.6%) desarrollaron enfermedad de la glándula tiroidea después de la neoplasia mamaria. De estas últimas pacientes se observaron dos con nódulos

tiroideos benignos y tres con hipotiroidismo; de ellas, cuatro (80%) recibieron quimioterapia con esquema fluorouracilo + adriamicina + ciclofosfamida; tres (60%) radioterapia y las tres (60%) restantes tamoxifen.

El tiempo transcurrido desde la aparición de las alteraciones tiroideas y el desarrollo del carcinoma mamario fue 211.3 ± 116.7 meses, mediana 192 y rango de 36 a 504; mientras que el lapso entre la neoplasia y el desarrollo de enfermedad tiroidea registró mediana de 18 meses, 22.8 ± 21.7 y rango de tres a 60.

Cuadro I. Datos generales.

	Pacientes	%
<i>Pacientes</i>	30	100.0
<i>Etapas clínicas</i>		
I	9	30.0
IIA	10	33.3
IIB	11	36.6
<i>Terapia oncológica</i>		
Cirugía	30	100.0
Quimioterapia	22	73.3
Radioterapia	14	46.6
Hormonoterapia	9	30.0
<i>Receptores estrógeno</i>		
Positivo	15	50.0
Negativo	8	26.6
Desconocido	7	23.4
<i>Receptores progesterona</i>		
Positivo	9	30.0
Negativo	7	23.3
Desconocido	14	46.6

Cuadro II. Patología tiroidea detectada y tratamiento.

	Pacientes	%
<i>Patología detectada</i>		
Hipotiroidismo	10	33.3
Hipertiroidismo	9	30.0
Nódulo benigno	8	26.6
Cáncer papilar	2	6.6
Tiroiditis viral	1	3.3
<i>Tratamiento</i>		
Reemplazo hormonal	17	56.6
Resección tiroidea	9	30.0
Yodo 131	3	10.0
Tiamazol	1	3.3

Los niveles séricos de las hormonas tiroideas se muestran en el *cuadro III*; al inicio del estudio T3, T4 y T4 libre se encontraron en cifras normales mientras que TSH se observó por encima de los valores de normalidad (8.8 MUI/mL); durante el seguimiento del estudio T4 y T4 libre no sufrieron modificaciones, T3 aumentó (9.15 ng/mL) y TSH tendió a normalizar sus valores (1.7 MUI/mL), las diferencias no alcanzaron significancia estadística, $p > 0.05$. El tiempo de seguimiento fue 46.8 ± 47.29 meses, rango 12 a 216, mediana 28 meses. Se observaron tres casos de recurrencia, todos a nivel sistémico (10%).

DISCUSIÓN

En este estudio se detectó frecuencia de relación entre el cáncer mamario y las alteraciones tiroideas en 6.4% de las pacientes; el hipo e hipertiroidismo y los nódulos benignos fueron las entidades asociadas a la neoplasia. Además, se observó que T4 y T4 libre no se modifican durante el seguimiento del estudio, pero T3, TSH varían sus concentraciones tanto en forma ascendente o descendente. Los resultados de este estudio son comparables con aquéllos descritos en otros reportes. Adamapoulos y asociados⁶ evidenciaron mayor incidencia de crecimiento tiroideo entre 97 pacientes griegas con cáncer mamario y 61 enfermas de edad similar con mastopatía fibroquística, 47 y 49% respectivamente, en comparación con mujeres sanas, 22%; también se evidenció nivel sérico de TSH y anticuerpos microsomaes tiroideos más altos entre aquéllas con enfermedad mamaria. Hallazgos similares han sido reportados por Smyth y colaboradores⁸ respecto a la asociación entre crecimiento tiroideo y cáncer de mama, cuando se realizaron mediciones del tamaño tiroideo asistidas por ultrasonido; en este estudio se evidenció que el tamaño tiroideo mayor a 18 mL se asocia con mayor riesgo de desarrollar la neoplasia. Giani y asociados,⁵ en 102 pacientes con cáncer mamario, detectó prevalencia de alteraciones tiroideas de 46%, predominantemente bocio no tóxico, 24.7%, y tiroiditis de Hashimoto, 13.7%; además, se evidenció mayor incidencia de anticuerpos contra tiroperoxidasa, por lo que los autores postularon que la participación de un mecanismo autoinmune puede ser determinante entre los factores predisponentes al desarrollo de esta neoplasia.

En 1975, se registró la incidencia de cáncer mamario y su relación con la tiroiditis de Hashimoto en 12 de 1,810 mujeres japonesas.⁷ En el presente trabajo no se realizó determinación de la concentración sérica de la globulina fijadora del tiroides ni de los niveles séricos de anticuerpos antitiroideos.

Cuadro III. Nivel sérico de hormonas tiroideas

	Basal	12 meses	p
T3	1.12 ± 0.48 (0.99)	9.15 ± 29.7 (1.22)	NS
T4	9.64 ± 3.9 (8.4)	9.98 ± 2.88 (9.45)	NS
TSH	8.80 ± 17.6 (0.7)	1.70 ± 2.01 (0.9)	NS
T4 libre	8.32 ± 5.16 (8.4)	7.38 ± 6.38 (7.6)	NS

Abreviaturas: T3 = Triyodotironina, ng/mL. T4 = Tiroxina, mg/dL. TSH = Hormona estimulante del tiroides MUI/mL.

T4 libre = Tiroxina libre, UA. NS = No significativo. () = Mediana.

El hipotiroidismo ha sido considerado como un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama; en un estudio¹² realizado en Detroit, entre 635 mujeres que se realizaron una mastografía y que estaban bajo terapia con suplemento tiroideo, se detectó que aquellas que ingirieron el suplemento hormonal durante menos de cinco años la incidencia de neoplasia mamaria fue 10%, entre las que lo tomaron por cinco a 15 años fue de 9.42% y en quienes recibieron el suplemento por más de 15 años fue de 19.48%; también, se notó que entre mujeres nulíparas que tomaron suplemento hormonal por más de 15 años, la incidencia incrementó a 33%.¹² Pese a las limitaciones que se imponen en este estudio por su carácter retrospectivo, se pudo apreciar que los padecimientos tiroideos se presentaron con mediana de 192 meses, 16 años, antes del diagnóstico del cáncer de mama y fue frecuente el diagnóstico de hipotiroidismo, lo que es compatible con los hallazgos de otros estudios.

Aquí se observó que, después de 12 meses de seguimiento, las alteraciones tiroideas, registradas a través de las pruebas de funcionamiento, tendieron a regresar a niveles de normalidad; además, se notó una posible asociación entre las alteraciones tiroideas desarrolladas después del diagnóstico del cáncer y el tratamiento con radioterapia y tamoxifen en 60% de los casos; estos resultados son similares a los descritos por otros autores. El agente antiestrogénico, tamoxifen, es capaz de alterar la concentración sérica de diversas hormonas, entre ellas, se ha informado la disminución de la fracción libre de T4 y T3 y reducción o aumento de los niveles de TSH.¹³ En un estudio¹³ realizado en Israel entre 45 mujeres con cáncer mamario etapa clínica I y II, quienes después del tratamiento quirúrgico recibieron tamoxifen

20 mg diarios, se determinaron los niveles séricos de T4 libre, T3 total y TSH; aquí se evidenció que, durante los primeros tres meses, la TSH aumenta significativamente su concentración y posteriormente se reduce; la T4 libre y la T3 total no sufre modificaciones significativas. Sin embargo, en el estudio de Mamby y colaboradores,¹⁴ realizado en Wisconsin entre 14 mujeres posmenopáusicas tratadas con tamoxifen, 20 mg por día, como terapia adyuvante en quienes se midieron los niveles séricos de T4 libre, captación de T4, índice de T4, TSH y globulina fijadora de tiroides, se observó que a los tres meses de la terapia con el antiestrógeno aumentaron las cifras de captación de T4, T4 y globulina fijadora, mientras que no se modificaron los niveles de TSH; resultados similares han sido informados por otros autores.¹¹ Athanassiou y asociados,¹⁵ en un estudio que involucró 42 mujeres posmenopáusicas tratadas con este fármaco a dosis de 20 mg por día, han informado resultados similares a los antes descritos, pero agregan que las evaluaciones realizadas para la fracción libre de T4 y T3 no se modifican, por lo que las pacientes permanecen eutiroideas.

Diversos mecanismos han sido involucrados para explicar la presencia de alteraciones del funcionamiento tiroideo asociadas al cáncer de mama. El desarrollo del cáncer mamario se ha vinculado con la actividad endocrina de diversas hormonas, principalmente los estrógenos, que inducen acciones biológicas sobre el epitelio mamario, sistema ductal y tejido adiposo. Inicialmente se consideró que los niveles séricos de hormonas tiroideas podían alterar el metabolismo de los estrógenos; sin embargo, cuando se detectó que el nivel sérico de estrógeno libre no correlacionaba con los de T4 libre, se postuló que las alteraciones hormonales tiroideas podían ser independientes a las del metabolismo estrogénico.¹⁶ Sellitini y colaboradores¹⁷ ha demostrado que las hormonas tiroideas pueden fijarse a los receptores de las células mamarias benignas o malignas.

CONCLUSIONES

La frecuencia de asociación entre enfermedades tiroideas y cáncer mamario es baja. Hipotiroidismo, hipertiroidismo y nódulos tiroideos benignos, son las principales entidades observadas en cáncer mamario. Dichas patologías tiroideas pueden preceder el diagnóstico de cáncer mamario hasta por 16 años; mientras que la disfunción de la glándula después de la neoplasia se observa en un periodo más corto, uno a dos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro histopatológico de neoplasias en México. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, 1998: 1-38.
2. Winer EP, Morrow M, Osborne CK et al. Malignant tumors of the breast. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 6a ed. Philadelphia, USA: Lippincott-Williams and Wilkins, 2001: 1651-1726.
3. Dueñas GA. El gen del receptor de estrógenos en el cáncer de mama. Amigo o enemigo? *Rev Inst Nal cancerol* 1999; 45: 38-42.
4. Smyth P. The thyroid and breast cancer: A significant association? *Ann of Med* 1997; 29: 189-191.
5. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R et al. Relationship between breast cancer and thyroid disease: Relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 990-994.
6. Adamopoulos DA, Vassilaros S, Kapolla N et al. Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy. *Cancer* 1986; 57: 125-128.
7. Kurland LT, Annegers JF. Breast cancer and Hashimoto thyroiditis. *Lancet* 1976; april 10: 808.
8. Smyth PPA, Smith DF, McDermott EWM et al. A direct relationship between thyroid enlargement and breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 937-941.
9. Mitra I, Hayward JL. Hypothalamic-pituitary axis in breast cancer. *Lancet* 1974; 11: 885-888.
10. Hellman S. Principles of cancer management: Radiation therapy. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6a ed. Philadelphia, USA: Lippincott-Williams and Wilkins, 2001: 265-288.
11. Gordon D, Beastall GH, McArdle CS et al. The effect of tamoxifen therapy on thyroid function tests. *Cancer* 1986; 58: 1422-1425.
12. Kapdi CC, Wolfe JN. Breast cancer: Relationship to thyroid supplements for hypothyroidism. *JAMA* 1976; 236: 1124-1127.
13. Zidan J, Bubenstein W. Effect of adjuvant tamoxifen on thyroid function in postmenopausal women with breast cancer. *Oncology* 1999; 43-45.
14. Mamby C, Love RR, Lee KE. Thyroid function test changes with adjuvant tamoxifen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 854-7.
15. Athanassiou IK, Ntalles K, Markopoulos C et al. Thyroid function in postmenopausal women with breast cancer on tamoxifen. *Eur J Gynaec Oncol* 1998; 2: 150-154.
16. Takatani O, Okumoto T, Kosano H et al. Relationship between the levels of serum thyroid hormones or estrogen status and the risk of breast cancer genesis in Japanese women. *Cancer Res* 1989; 49: 3109-3112.
17. Sellitini DF, Tseng YL, Latham KL. Nuclear thyroid hormone receptors in CH3/HeN mouse mammary glands and spontaneous tumors. *Cancer Res* 1983; 43: 1030-1038.
19. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogen in breast cancer: prognostic factor, predictive factor and target for therapy. *The Oncologist* 1998; 3: 237-252.

Dirección para correspondencia:

Dra. Raquel Gerson
Hospital General de México
Unidad de Oncología
Dr. Balmis 148
Col Doctores
06720 México D.F.