



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado e Investigación

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**“SOBREVIDA GLOBAL Y PERIODO LIBRE DE
ENFERMEDAD EN PACIENTES MENORES DE 40 AÑOS
CON CÁNCER DE MAMA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO, DURANTE EL PERIODO DE 2005-2009”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA ONCOLOGICA.**

P R E S E N T A:

DRA. YOANA ROJAS NICOLAS

DR. XICOTENCALT JIMENEZ VILLANUEVA

ASESOR DE TESIS

FEBRERO 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**“SOBREVIDA GLOBAL Y PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD EN
PACIENTES MENORES DE 40 AÑOS CON CÁNCER DE MAMA EN EL
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, DURANTE EL PERIODO DE 2005-2009”**

DRA. YOANA ROJAS NICOLAS.

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

DIRECTORIO

Vo.Bo.

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

Jefe de Enseñanza

Vo.Bo

DR. XICOTENCALT JIMENEZ VILLANUEVA

Profesor Titular del Curso Universitario de Especialización
en Ginecología Oncológica
Asesor de Tesis

VoBo

DR. FRANCISCO MARIO GARCIA RODRIGUEZ

Jefe del Servicio de Oncología

DEDICATORIA

A Dios por la vida...

A mis padres Adrian y Micaela, porque un día tuvieron un sueño, una ambición: hacerme profesionista, que amara la vida y todo lo que ello significa, y al saber que esa meta se ha cumplido, no me queda más que darles las gracias y el reconocimiento que merecen por la dedicación invertida a mi persona, la cual se ha coronado con este título que sin duda también es suyo... los amo.

A mi hermana Jenny, por ser un apoyo incondicional en mi vida, por sus consejos y su amistad... te quiero mucho.

A mi hermano Adrian y su esposa Isabel por apoyarme en mi diario vivir y dar una enorme alegría a mi existencia: Aldrich Said... los quiero infinito.

A mis profesores, por su enseñanza teórico-práctica durante estos tres años. Al Dr. Armando Ramírez y a mis hermanos oncológicos José González, Hugo López, Salomón Serrano y Miguel Corres, por el conocimiento compartido, la convivencia y la amistad.

Al Dr. Octavio Pérez y el Dr. José Manuel Chong por creer en mí.

.A mi Pastor José Nicolás y su esposa Rosy Pérez, por su guía espiritual.

A mi tía Oralía Rojas, porque desde que nací ha procurado mi bienestar.

A mi familia y mis amigos por sus inagotables oraciones y sus palabras de aliento.

Al turno especial del CEAPS Nextlalpan, por su paciencia, tolerancia y amistad.

GRACIAS

Yoana

INDICE

Resumen	4
Marco Teórico	6
Limitación del problema	21
Pregunta de investigación	21
Justificación	22
Objetivos	22
Hipótesis	23
Tamaño de la muestra	23
Diseño del estudio	23
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	24
Metodología	24
Muestreo	24
Material y métodos	25
Consideraciones éticas	25
Análisis estadístico	26
Recursos humanos, materiales y financieros	26
Resultados	28
Descripción de la muestra	28
Análisis de la muestra	34
Discusión	41
Conclusiones	44
Referencia bibliográfica	45
Anexo 1 (Cronograma)	46

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la Sobrevida Global y el Periodo Libre de Enfermedad en pacientes menores de 40 años con Cáncer de Mama en el hospital Juárez de México, durante el periodo de 2005-2009. **MATERIAL Y METODOS:** Se realizo un estudio clínico, retrospectivo, transversal y descriptivo, donde se analizaron 129 expedientes de pacientes con Cáncer de Mama menores de 40 años durante el periodo de 2005-2009 que acudieron al servicio de Oncología del Hospital Juárez de México de la Secretaria de Salud, para conocer la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad. **RESULTADOS:** Se encontró un periodo libre de enfermedad fue de 49.8 meses con una $p=0.182$ y una sobrevida de 149.7 meses con una $p=0.70$. La edad de presentación de la enfermedad no mostro diferencia significativa en el periodo libre de enfermedad y la sobrevida al comparar tres grupos de edad (menores de 30 años, de 30-34 años y de 35-39 años). El Estadio Clínico de presentación mostro diferencia significativa en el periodo libre de enfermedad de 8.21 meses para el EC IV a 67.79 meses para el ECII, con un $p= 0.001$. La clasificación molecular también mostro diferencia significativa en el periodo libre de enfermedad, siendo de 61.57 meses para el Luminal A y 30.96 meses para el triple negativo, con una $p=0.270$. **CONCLUSION:** El cáncer de mama es un problema de salud pública en nuestro país no excluyendo a mujeres jóvenes, la edad no condiciona el pronóstico, el cual depende del Estadio Clínico de presentación, siendo este retrasado en estas pacientes, resultando en una Sobrevida Global y un Periodo Libre de Enfermedad menor que el reportado en la literatura.

PALABRAS CLAVE: cáncer de mama, menores de 40 años, periodo libre de enfermedad, sobrevida.

MARCO TEORICO

A pesar de los avances de la Oncología moderna del Cáncer de Mama, en el ámbito mundial esta enfermedad es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer, con más de un millón de casos nuevos cada año, de los cuales aproximadamente la mitad ocurren en países desarrollados y donde ocurren la mayoría de las muertes por esta causa. El riesgo de enfermar es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir es mayor entre las mujeres que habitan países pobres, debido a un menor acceso a los servicios de salud para su detección temprana.(2)

En México, el cáncer de mama es un importante problema de salud pública, ya que con el tiempo, la mortalidad y el número de casos se han incrementado paulatinamente. A partir del 2006, ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino. En ese mismo año se registraron 4,440 defunciones con una tasa de mortalidad de 15.8 fallecimientos por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento de 9.7% en relación con el 2000. (2)

Según la base de datos epidemiológicos de Estados Unidos, se estima que el 2.7% de los casos de Cáncer de Mama ocurren en mujeres menores de 35 años.

Esta información es limitada por la discordancia de los autores al definir paciente joven, que abarcan menores de 30, 35, 40, 45 o 50 años.(1)

Las mujeres diagnosticadas antes de los 35 años tienden a presentar cáncer mamario en etapas clínicas avanzadas y la supervivencia a 5 años es menor comparada con mujeres de mayor edad. Además de las consideraciones realizadas sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en pacientes jóvenes debe enfocarse también a las complicaciones sobre la fertilidad, la menopausia inducida y los efectos psicológicos sobre su sexualidad. (3)

En el 2006, existieron 274,900 nuevos casos de cáncer de mama y 40,970 muertes en Estados Unidos. Alrededor de 2.7% de los casos ocurrieron en mujeres menores de 35 años y 0.6% en menores de 30 años, lo cual constituye el 5-7% de muertes por cáncer en mujeres de 15-29 años. La Sociedad Americana de Oncología estima que en el 2005 fueron 1600 nuevos casos de cáncer in situ, 9,510 de cáncer invasor y existieron 1,110 muertes en mujeres menores de 40 años. Aunque el número absoluto de mujeres jóvenes menores de 40 años, se está elevando, la incidencia del cáncer de mama en esta categoría de edad se ha mantenido entre los años 1975-2000.(1)

La mayoría de los cánceres de mama que ocurren en mujeres jóvenes son invasivos, de estos aproximadamente el 70% son cánceres del tipo ductal. Las pacientes jóvenes con cáncer de mama se presentan en estadios clínicos avanzados, en comparación con mujeres mayores, incrementando así el mal pronóstico. Los

tumores de mama en mujeres jóvenes frecuentemente tienen receptores de estrógenos negativos, un alto grado nuclear y se ha demostrado invasión linfovascular, así como sobreexpresión de Ki 67 y p53. Más estudios demuestran la ausencia de sobreexpresión de HER-2/neu comparada con mujeres mayores, se estima que la incidencia en mujeres menores de 30 años es del 34%, comparado con la población general que alcanza el 14-16%. Las micrometástasis óseas, se considera un factor pronostico negativo frecuente en estas pacientes Recientemente se ha enfatizado que los tumores basaloides, comúnmente se encuentran asociados a BRCA1. Las mujeres jóvenes de raza negra se han vinculado con mayor frecuencia de cáncer de mama basaloide, con peor pronóstico comparado con mujeres blancas; siendo más frecuentes la recurrencia, a pesar de dosis adecuadas de radioterapia adyuvante. (4)

Factores de riesgo

En la actualidad existen herramientas para predecir el riesgo de cáncer de mama en mujeres jóvenes. El Modelo de Gail predice el riesgo de cáncer invasor basado en la edad de la paciente, la edad de la menarca, antecedente personal de cáncer, antecedente familiar de cáncer y edad del primer embarazo. Aunque el modelo de Gail tiene un rango de error debido a que no incluye antecedentes familiares de cáncer de mama en varones, ni alteraciones en el BRCA, es factible para todas las poblaciones, incluso en jóvenes. El Modelo de Gail recientemente se modifico para incluir densidad mamaria, un hallazgo claramente asociado con riesgo de cáncer de mama en pacientes jóvenes (5)

Historia familiar.

El antecedente familiar de cáncer de mama es un factor de riesgo importante para las mujeres jóvenes. Un estudio Sueco donde se estudiaron 262 mujeres menores de 40 años con cáncer mamario, el 48% de las pacientes tenían antecedente familiar de cáncer mamario u ovárico. Este alto porcentaje corrobora la importancia del antecedente de cáncer mamario como factor de riesgo. (6)

Raza

La raza es un factor de riesgo independiente en las pacientes jóvenes. Desde 1970 los estudios americanos epidemiológicos muestran que las pacientes de raza negra tienen menor incidencia de cáncer de mama que las pacientes blancas, así como mayor mortalidad. Los factores socioeconómicos, genéticos y la biología tumoral juegan un papel radical en la diferencia racial, que favorecen a la raza negra. (7)

Ambientales

El rol de los factores de riesgo ambientales del cáncer de mama sigue siendo controversial. El papel de los agentes carcinógenos ambientales en mujeres jóvenes es aun mas polémico, debido a que estas pacientes tienen un periodo de exposición muy breve, aunque surge una hipótesis de la exposición prenatal a carcinógenos como el DES fuertemente asociado a cáncer de mama. Otro factor de riesgo ambiental es el tabaquismo, aunque su mayor impacto es después de la menopausia. (8,9)

Enfermedad de Hodgkin

Las mujeres con Linfoma de Hodgkin deben comenzar el tamizaje para Cáncer de Mama a edad más temprana, debido a la exposición de radioterapia en tórax como parte del tratamiento, lo cual incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las pacientes que recibieron radioterapia a los 25 años de edad, tienen el 29 % de probabilidad de desarrollar cáncer de mama a los 55 años, comparada con el 3% de riesgo en población general. La mamografía debe ser anual, iniciando 5 años después de la radiación, pero nunca antes de los 20 años (10)

Factores Endocrinos

Ursin y colaboradores sugieren que el factor endocrino incrementa el riesgo de Cáncer de Mama, en mujeres que ingirieron anticonceptivos orales y esto depende del tiempo en que fueron ingeridos, se ha mostrado que un intervalo de tiempo corto incrementa más el riesgo. Se han analizado 4 estudios de los efectos de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de Mama en pacientes jóvenes: dos de ellos muestran reducción del riesgo, uno no muestra asociación y un estudio demostró incremento en el riesgo. Esta asociación de riesgo fue difícil de comparar, debido a que los diferentes estudios utilizan dosis y combinaciones de hormonales diferentes. (11)

El embarazo modifica el riesgo de Cáncer de Mama. Las mujeres incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de mama inmediatamente después del parto y 5 años posteriores, especialmente después del primer embarazo. Los factores relacionados con el embarazo que incrementan el riesgo de Cáncer de Mama es

un parto prematuro o desprendimiento prematuro de placenta, sin embargo el aborto inducido o espontáneo no incrementa el riesgo de Cáncer de Mama.(12)

El cáncer de mama en mujeres premenopausicas se ha asociado a factores prenatales. Mujeres con peso al nacer mayor de 4 kg, tienen un incremento del 20% de cáncer de mama siendo premenopausicas. La edad de la madre al momento del nacimiento es un factor de riesgo, probablemente se debe a mayor incidencia de mutaciones en el embrión (13)

La ventana estrogénica amplia es un factor de riesgo conocido, menarca temprana, menopausia tardía y nuliparidad.

El DES es un estrógeno sintético no esteroideo que se usaba entre 1938 a 1971 para prevenir pérdidas gestacionales. En 1971, se encontró asociación con adenocarcinoma de células claras en la vagina y cervix en mujeres expuestas en el periodo prenatal; además incremento la incidencia de cáncer de mama en pacientes que los ingirieron, y en sus hijas. La hipótesis sugiere que la exposición prenatal eleva los niveles de estrógenos séricos lo cual incrementa el número de células vástigas mamarias al nacimiento, incrementando así el riesgo de transformación maligna. El medicamento usado para inducir la ovulación como parte del proceso de fertilización in Vitro eleva el nivel de hormonas gonadales endógenas lo cual incrementa el riesgo de cáncer de mama. Salhab y colaboradores recientemente analizaron 15 estudios con una muestra de 60,050 mujeres, concluyendo que no hay evidencia que la inducción de la ovulación o la fertilización in Vitro incrementen el riesgo de cáncer de mama. (8)

Predisposición genética

La gran mayoría de los casos de cáncer de mama resultan de mutaciones espontáneas; las alteraciones del BRCA 1 y BRCA 2 únicamente representan el 5-10% de los cáncer de mama. Loman y colaboradores, reportan una incidencia familiar alta de mujeres jóvenes con cáncer de mama, donde únicamente el 9% se ha asociado con mutaciones del BRCA 1 y BRCA 2. Las mutaciones del BRCA 1 y BRCA 2 son mas comunes en mujeres jóvenes con Cáncer de Mama; en Cáncer de mama bilateral, Cáncer de mama- ovario, historia familiar de un varón con cáncer de mama y antecedente familiar de cáncer de mama y Ovario en primera línea. El cáncer de mama asociado a alteraciones con el BRCA se presenta una década antes que el cáncer de Mama sin asociación con BRCA. En un metanálisis reciente que incluye 22 estudios y contempla a 6,965 pacientes con cáncer de mama, nuestro promedio acumulado de riesgo en pacientes con mutación del BRCA 1 a los 70 años de 65%, y para BRCA2 fue de 45%. En pacientes con mutación BRCA1, el riesgo fue más alto para desarrollar Cáncer de Mama en pacientes menores de 40 años. Recientemente se ha asociado el Cáncer de Mama con el gen CHEK2 y mutaciones con la línea germinal lo que incrementa el riesgo de cáncer de mama contralateral después de radioterapia (14)

DETECCION

La mayoría de las pacientes jóvenes con Cáncer de Mama se diagnostica en estadios clínicos avanzados, en parte porque no se realiza tamizaje estricto en este grupo de pacientes, como en las mujeres de edad mas avanzada. La Asociación Medica Americana y el Colegio Americano de Radiología recomiendan

la Mamografía Bilateral anual apartir de los 40 años; además, la Sociedad Americana de Oncología recomienda la examinaciòn clínica mamaria cada 3 años y la autoexploración mamaria mensual apartir de los 20 años. Actualmente se recomienda en mujeres con historia familiar de cáncer de mama realizarse la mamografía 10 años antes de la presentación familiar (15)

Mamografía

La mujer joven tiene mayor densidad del parénquima glandular mamario, lo que dificulta diferenciar entre tumor y tejido mamario normal (tabla 1). Harris y Jackson estudiaron 625 mujeres jóvenes con tumor palpable quienes se realizaron la mamografía, y ningún estudio demostró malignidad. Houssami y colaboradores, muestra que el estudio sonografico es mas sensible que la mamografía para evaluar el tumor mamario en mujeres menores de 45 años, pero esta técnica es menos efectiva en las mujeres mayores de 50 años. Murrow y colaboradores demostró que cuando se realizan ambos estudios el 37% de las pacientes muestran alteraciones. Ante la sospecha de tumor palpable mamario debe realizarse biopsia, aunque los estudios serán negativos. La mamografía digital parece ser mejor estudio de tamizaje en pacientes jóvenes, comparada con la mamografía análoga. Las investigaciones demuestran una considerable ventaja entre las mujeres menores de 50 años de edad, perimenopausicas y con mamas densas. (15, 16,17)

Tabla 1: Mamografía en mujeres jóvenes	
Autor principal	
Houssami (61)	Sensibilidad general 77.6%; 61.2% en mujeres de 24-39 años
Kolb (114)	Sensibilidad de 82.7% en mujeres mayores de 50 años; 58% en mujeres menores de 50 años.
Mintzer (50)	Especificidad 55% in mujeres con cáncer de mama menores de 36 años

Resonancia magnética

En los últimos años, el papel de la Resonancia Magnética se ha definido mejor. En la actualidad se utiliza para el planeamiento quirúrgico en el tratamiento de Cáncer de Mama, para la detección multifocalidad, multicentricidad y enfermedad contralateral; además tiene una mejor correlación del tamaño del tumor con las medidas histológicas, comparada con la mamografía y el ultrasonido mamario. La Resonancia Magnética también se ha usado en la evaluación del riesgo elevado de Cáncer de Mama, ya que tiene una sensibilidad mayor que la mamografía para detectar cáncer en mujeres de alto riesgo (79.5% y 33.3% respectivamente). Además si ambas técnicas se combinan anualmente en mujeres portadoras de mutación BRCA1 aumenta la sensibilidad de 35 a 85%; además aumenta el diagnóstico de cáncer con ganglio negativo de 57 a 81%, potencialmente reduce la mortalidad por Cáncer de mama en 23%. La alta incidencia de hallazgos

indeterminados condiciona angustia en la paciente, además de evaluaciones radiológicas adicionales y frecuentemente biopsia innecesarias; estos factores, además del costo elevado, hacen de la Resonancia Magnética un estudio adicional a la mamografía, a cual sigue siendo el estudio de tamizaje del Cáncer de Mama. El Colegio Americano de Cirujanos publicó en 2007, las pautas para el tamizaje de Cáncer de Mama con Resonancia Magnética en mujeres portadoras de mutación de BRCA, antecedentes familiares de Cáncer, antecedente de Radiación en tórax anterior y varios síndromes genéticos como Li-Fraumeni, Cowden y Bannayan-riley-Rubalcaba.(18)

Nuevas modalidades de diagnóstico

El PET, la Escintimamografía (proyección de imagen gamma) y la Tomosíntesis se encuentran en investigación. El PET scan tiene resolución limitada. La Escintimamografía tiene exposición de la radiación a todo el cuerpo. La Tomosíntesis es un método de detección en imagen de 3 dimensiones que puede detectar los tumores mamarios, el volumen mamario se reconstruye con 11 imágenes de proyecciones tomadas en diferentes ángulos equidistantes a lo largo de un arco de 50 grados; sin embargo los algoritmos de la reconstrucción para esta modalidad no son optimizados por completo. (19)

Evaluación de tumor palpable

El estándar actual recomendado para evaluar un tumor palpable, es con un triple método de evaluación: examinación clínica del tumor, estudios radiológicos (mamografía, ultrasonido o ambos) y biopsia (por aspiración con aguja fina o por

mamotomo), teniendo una exactitud de 99%. Si existe discordancia en los hallazgos, debe realizarse biopsia excisional de la lesión y esperar el estudio histológico. Las dificultades en la detección del cáncer de mama en estadios clínicos tempranos no solo provienen de los métodos de escrutinio. Los carcinomas pueden confundirse con fibroadenomas en la exploración física. Un estudio de 30 mujeres jóvenes con cáncer de mama refirió que en la exploración física inicial, solo el 37% de los cánceres fue diagnosticado como maligno, el 20% fue indeterminado y el 43% como hallazgo benigno.

El 87% de las mujeres jóvenes con cáncer de mama se presenta con masa palpable. El carcinoma ductal invasivo es el más frecuente, seguido por el carcinoma lobular invasor. Aunque la detección temprana de cáncer de mama en pacientes jóvenes tiene mayor dificultad que en pacientes postmenopáusicas, es importante recordar que todo hallazgo sospechoso debe realizarse biopsia. Una mastografía o ultrasonido mamario negativo puede ser engañoso, y no se debe utilizar como evidencia de benignidad. Según lo mencionado previamente, las mujeres jóvenes tiene mayor probabilidad de que se detecte Cáncer de Mama en estadios clínicos avanzados. (20)

El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: estadio 0 y I, 7.4%, estadio II, 34.4%, estadio III y IV, 42.1%, no clasificable 16.1%. (2)

Reducción del riesgo de Cáncer de mama en población de alto riesgo

Las mujeres con riesgo elevado para esta patología deben tomar medidas correspondientes para reducir ese riesgo. Una opción es la quimioprevención.

Desde los resultados del estudio National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol P-1 en 1998, se ha usado un modulador selectivo de los receptores a estrógenos, el Tamoxifen para prevenir el Cáncer de Mama. En este estudio, el tamoxifeno reduce el riesgo relativo de Cáncer de Mama en 50% de la población y continua siendo el único tratamiento comprobado para este propósito. Debe mencionarse que el P-1 estuvo limitado a mujeres mayores de 35 años, y menos del 3% de la muestra correspondió a mujeres entre los 35 y 40 años. Las mutaciones genéticas mas estudiadas para el desarrollo de Cáncer de Mama son el BRCA 1 y BRCA 2. Aunque estas mutaciones genéticas son dominantes, no se encuentran en el 100% de las mujeres con Cáncer de Mama, y actualmente se sabe que aproximadamente el 55-85% de mas mujeres con mutación del BRCA 1 y el 37% con BRCA 2, desarrollan la enfermedad. Este factor de riesgo se modifica con el estilo de vida. King y colaboradores estudiaron a 1,008 mujeres con cáncer de mama, con las mutaciones del BRCA 1 y BRCA 2, que realizaban ejercicio y con peso corporal bajo, encontrando que estas variables retrasaban el inicio de la presentación del Cáncer de Mama.

Otra opción para reducir el riesgo de cáncer de Mama es la Ooforectomia bilateral, ampliamente usada en mujeres con mutación del BRCA 1 y BRCA 2; lo cual reduce el riesgo del 50% de cáncer de Mama y el 85-95% de cáncer de ovario; llevando a la paciente a menopausia inducida, por lo cual se debe administrar la terapia hormonal de reemplazo, sin aumentar esta el riesgo de Cáncer de Mama. Otra opción para disminuir el riesgo de Cáncer de Mama es la mastectomía profiláctica, la cual debe considerarse en caso de cáncer de mama familiar y es decisión de la paciente. Pueden existir complicaciones quirúrgicas y psicológicas

secundarias al efecto cosmético, lo lleva a disminución del deseo sexual y de la feminidad. Metcalfe y colaboradores concluyeron que el 50% de pacientes jóvenes menores de 50 años que se realizaron mastectomía bilateral tienden a disgustarse por su decisión. Otros estudios muestran el riesgo alto de estas mujeres a padecer depresión. (21,22,23)

Tratamiento

En muchos estudios clínicos, las poblaciones de pacientes se han dividido según su situación con respecto a la menopausia, o según la edad superior o inferior a 50 años. Prácticamente ningún estudio clínico publicado se ha centrado en los tratamientos para las mujeres jóvenes. Los estudios que documentan resultados de tratamientos en mujeres premenopausicas reflejan, fundamentalmente, resultados en pacientes de 40 a 50 años. Por lo tanto, los hallazgos de los estudios que consideran resultados medios para mujeres premenopausicas pueden no ser aplicables directamente a las pacientes muy jóvenes. (24)

El tratamiento del cáncer de mama en menores de 40 años no difiere del tratamiento estandarizado para esta patología, desafortunadamente en mujeres jóvenes con frecuencia se presenta en estadios clínicos avanzados, la decisión quirúrgica de realizar cirugía conservadora de mama contra mastectomía depende del tamaño del tumor, antecedente de Cáncer familiar de Mama, mutaciones del BRCA 1 y BRCA 2. El tratamiento Neoadyuvante depende en gran medida del patrón inmunohistoquímico del tumor. La adyuvancia se rige de los factores pronósticos y predictivos. La paliación depende del sitio de metástasis. (24)

Recurrencia local

Las mujeres jóvenes se han considerado como pacientes con riesgo elevado de recurrencia local. En un estudio, el 12% de las mujeres jóvenes menores de 40 años quienes se trataron el cáncer de mama con cirugía conservadora presentaron recurrencia, comparadas con el 9.7% de la población general. Voogd y colaboradores reportaron que las mujeres menores de 40 años con Cáncer de mama, tienen el riesgo nueve veces incrementado de recurrencia local posterior a cirugía conservadora, en comparación con mujeres mayores de 60 años; pero el riesgo de recurrencia a pared torácica se mantiene igual cuando son tratadas con mastectomía. En 2006, se publicaron los resultados de la Organización Europea, donde se estudiaron 3,602 pacientes y se concluyó que todas las pacientes jóvenes independientemente de la cirugía están predispuestas a recurrencia locoregional, por lo tanto se recomienda el monitoreo continuo, aun en estadios clínicos tempranos.(25)

Pronostico

A pesar de la relativamente escasa frecuencia del cáncer de mama en las mujeres jóvenes, se trata de la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres menores de 40 años, y los índices de sobrevida en este grupo son menores que los de las mujeres de mayor edad. El índice de supervivencia relativa a los 5 años en mujeres con cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años es del 82%, en comparación con el 89% observado en las pacientes diagnosticadas a partir de esa edad. Hasta la fecha, los estudios que investigan el cáncer de mama en mujeres jóvenes se ven limitados por el tamaño generalmente pequeño de las

muestras y la heterogeneidad de los umbrales para diferenciar entre mujer joven y mujer mayor. (26)

La sobrevida global a 5 años por Estadio Clínico se muestra en la siguiente tabla.

(26)

Estadio Clínico	Sobrevida Global a 5 años
I	100%
II	86.2%
III	57.2%
IV	19.9%
No Etapificable	83.4%
Total	87.1%

LIMITACION DEL PROBLEMA

El Cáncer de Mama esporádico es un problema de salud pública, convirtiéndose en la primera neoplasia de la mujer en México desde 2006, en nuestra institución la Clínica de mama tiene cada vez mayor afluencia de mujeres con este padecimiento, observándose que la edad de presentación una distribución diferente a lo encontrado en la literatura, presentándose frecuentemente esta neoplasia en mujeres jóvenes y premenopausicas, con un componente más agresivo y un pronóstico más sombrío, por esta razón es importante conocer la dimensión del problema en nuestro medio.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la sobrevida y el periodo libre de enfermedad en mujeres menores de 40 años con cáncer de mama esporádico en el Hospital Juárez de México a lo largo de 5 años (2005-2009)?

JUSTIFICACION

En la unidad de Oncología al igual que en el mundo el Cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres, presentándose cada vez con mayor frecuencia en menores de 40 años con un pronóstico pobre, sin embargo no contamos con estadísticas sobre este tema que describa lo anterior, es aquí donde nuestra necesidad de tener datos precisos sobre la Sobrevida Global y el Periodo Libre de Enfermedad nos impulsa a realizar el presente trabajo, lo que en lo subsiguiente nos dará bases precisas para conocer más sobre la biología molecular de la patología y probablemente intervenir en el curso natural de esta enfermedad.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la Sobrevida Global y el Periodo Libre de Enfermedad en las pacientes menores de 40 años con Cáncer de Mama, durante el periodo de 5 años (2005-2009) en el Hospital Juárez de México.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Determinar la incidencia de Cáncer de Mama en mujeres menores de 40 años en el servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.

- Conocer las características clínicas,
- Conocer periodo libre de enfermedad de las pacientes menores de 40 años con Cáncer de Mama en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México durante el periodo de 5 años (2005-2009)
- Conocer la sobrevida global de las pacientes menores de 40 años con Cáncer de Mama en la Unidad de Oncología del Hospital Juárez de México durante el periodo de 5 años (2005-2009)
- Comparar el Periodo libre de enfermedad y la Sobrevida Global en las pacientes menores de 40 años, subdividiendo a las pacientes en tres grupos (menores de 30 años, 30-34 años y 35-39 años).
- Comparar el periodo libre de enfermedad y la sobrevida dependiendo la clasificación inmunohistoquímica de los tumores.

HIPOTESIS

No aplicable al tipo de estudio a realizar.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No aplica al tipo de estudio a realizar.

DISEÑO DE ESTUDIO

- Por área de estudio: Clínico
- Por maniobra de intervención: Observacional

- Por análisis: Descriptivo
- Por temporalidad: Retrospectivo

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con cáncer de mama mayores de 18 años y menores de 40 años
- Cáncer de mama epitelial
- Expedientes completos
- Periodo 2005-2009

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años y menores de 40 años con diagnóstico de cáncer de Mama incompletos.
- Expedientes de pacientes con cáncer de mama mayores de 40 años.

METODOLOGIA

MUESTREO

- El estudio es de tipo no probabilístico de casos consecutivos históricos e incidentes.
- Los datos se obtuvieron de expedientes de pacientes que acuden al servicio de Oncología Mama del Hospital Juárez de México de la Secretaría de Salud.

MATERIAL Y METODOS

- Se revisaron los expedientes de Oncología de mujeres mayores de 18 años y menores de 40 años con Cáncer de Mama estirpe epitelial con inmunohistoquímica de los años del 2005-2009 y se buscaran las siguientes variables:
 - Edad de la paciente
 - Antecedente familiar de cáncer
 - Antecedentes personales patológicos
 - Tabaquismo
 - Obesidad (definido como Índice de Masa Corporal mayor de 27)
 - Antecedentes Gineco-obstetricos: Menarca, Gestas, Edad del primer embarazo, Lactancia, Uso de hormonales.
 - Estadio clínico del Cáncer de Mama
 - Tipo histológico del Cáncer de Mama
 - Clasificación inmunohistoquímica de los tumores de mama.
 - Periodo libre de enfermedad
 - Sobrevida Global

CONSIDERACIONES ETICAS

No aplica.

ANALISIS ESTADISTICO

- a. Para la incorporación de los datos de la planilla escrita a la planilla electrónica se utilizó un programa de Excel correspondiente a un sistema operativo Windows.
- b. Para los análisis estadísticos se utilizaron los siguientes softwares específicos: SPSS y SAS.
- c. Los análisis de la distribución estadística de los tiempos de “fallo” (sobrevida e intervalo libre de enfermedad) se llevaron a cabo usando el método de Kaplan-Meier, para el contraste univariado se utilizó el Log rank test y para el análisis multivariado se apeló al modelo de riesgos proporcionales de Cox.
- d. La proporcionalidad de riesgo fueron verificadas por métodos analíticos y gráficos

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

a) Recursos Físicos

- Se realizó la recolección de datos en el Archivo del Hospital Juárez de México, solicitando los expedientes de las pacientes estudiadas.

b) Recursos Humanos

- 1 Medico residente Ginecología Oncológica.
- 4 Trabajadores del Archivo Clínico.

c) Recursos materiales.

- Una computadora.
- Hojas blancas, 1 lápiz.
- 1 Programa estadístico de computadora.

d) Recursos Financieros

Costo aproximado: \$500.00 Papel (\$60.00), cartucho de impresión (\$300.00), Papelería varios (\$140.00)

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra fue integrada por 128 pacientes, con una edad promedio de 34.88 años de edad y una desviación estándar de 3.5 años, siendo la edad de la paciente más joven de 26 años y la edad de la paciente con mayor edad de 39.

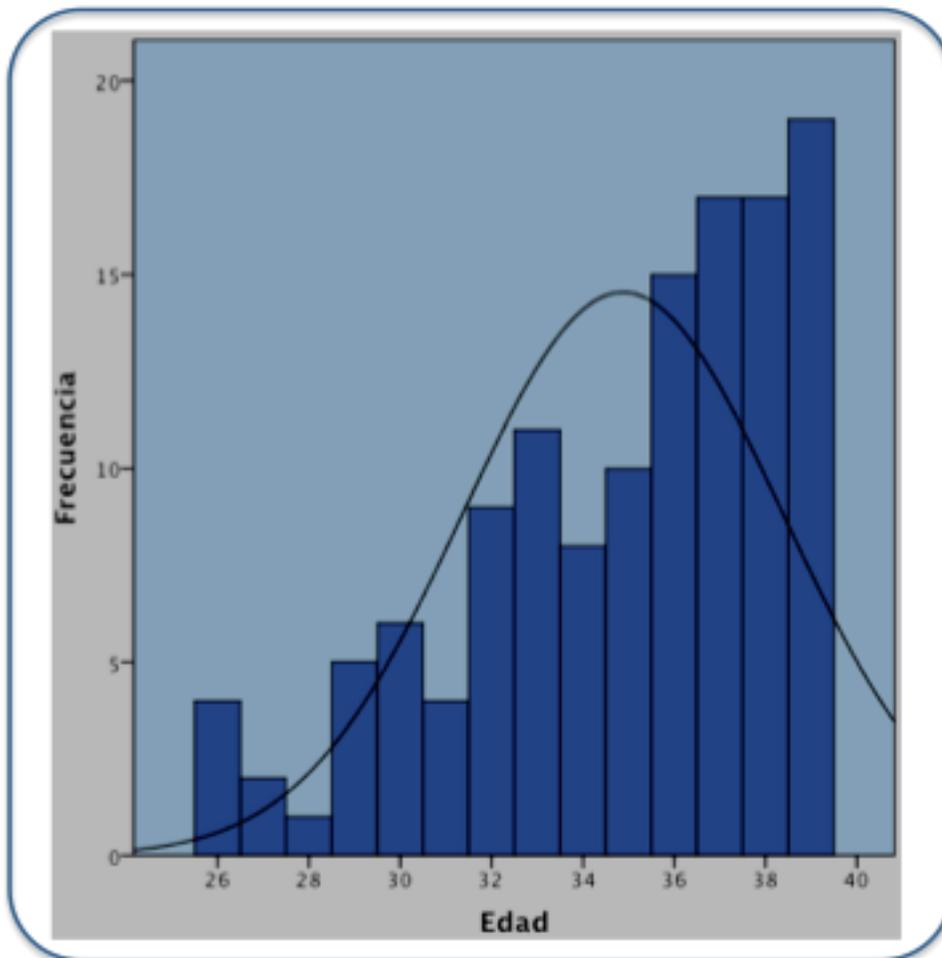


Grafico No.1. Distribución de las edades de las pacientes analizadas.

Los pacientes fueron divididos en tres grupos de edad los menores de 30 años con un 9.4%, las pacientes entre 30 y 34 años de edad (29.7%) y el grupo de mayor de tamaño fue el de 35 a 39 años este porcentaje fue de 60.9%.

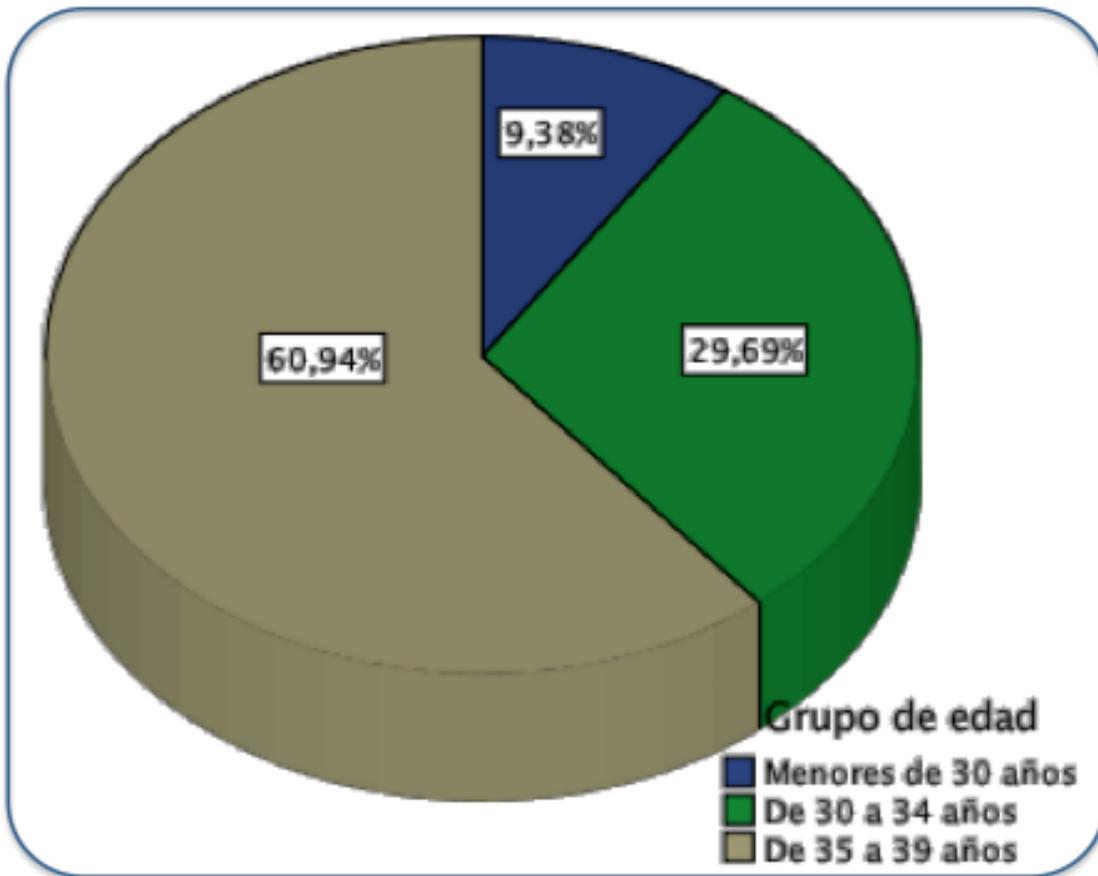


Grafico No.2. Distribución de las edades de acuerdo a al grupo de las pacientes analizadas.

En lo referente a los antecedentes heredofamiliares del paciente el 75% de las pacientes refirieron no tener antecedentes, solo se encontró un 25% de pacientes con antecedentes.

Un 3.1% de las pacientes presentaron antecedentes personales patológicos de importancia.

Un 53% de las pacientes presentaban obesidad, así como un 10.2% refirieron ser fumadoras.

En lo respectivo a los antecedentes gineco-obstétricos, las pacientes estudiadas presentaron una menarca promedio a los 13 años con una desviación de 1.4 años,

la edad más temprana a la que se presentó fue a los 9 años y la más tardía a los 17.

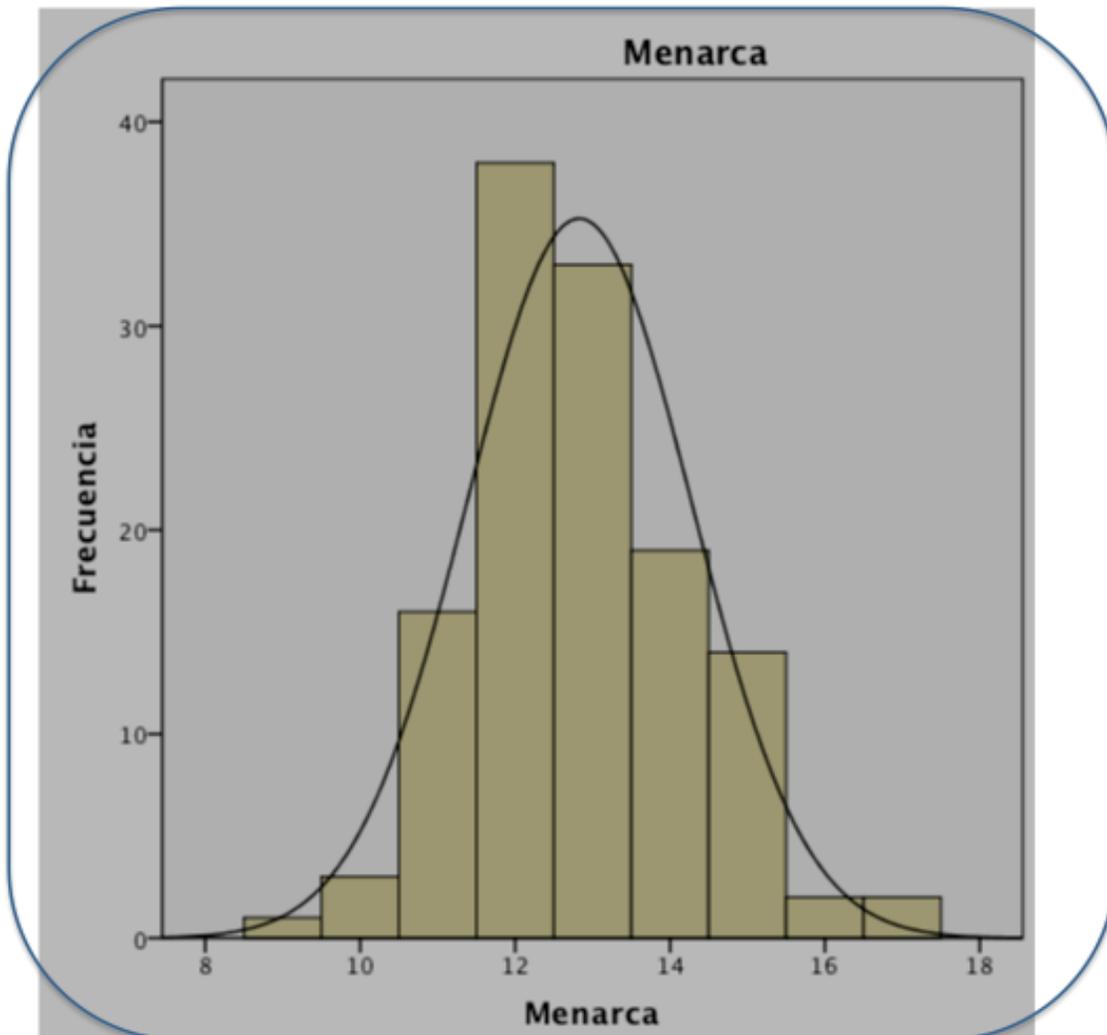


Grafico No.3. Distribución de las edades de presentación de la menarca en las pacientes analizadas.

Solo el 8.6% de las pacientes fueron nuligestas.

La edad promedio del primer embarazo fue a los 21.2 años con una desviación estándar de 4.3 años, siendo la paciente más joven de 14 años y la paciente con mayor edad a su primer embarazo fue a los 36 años.

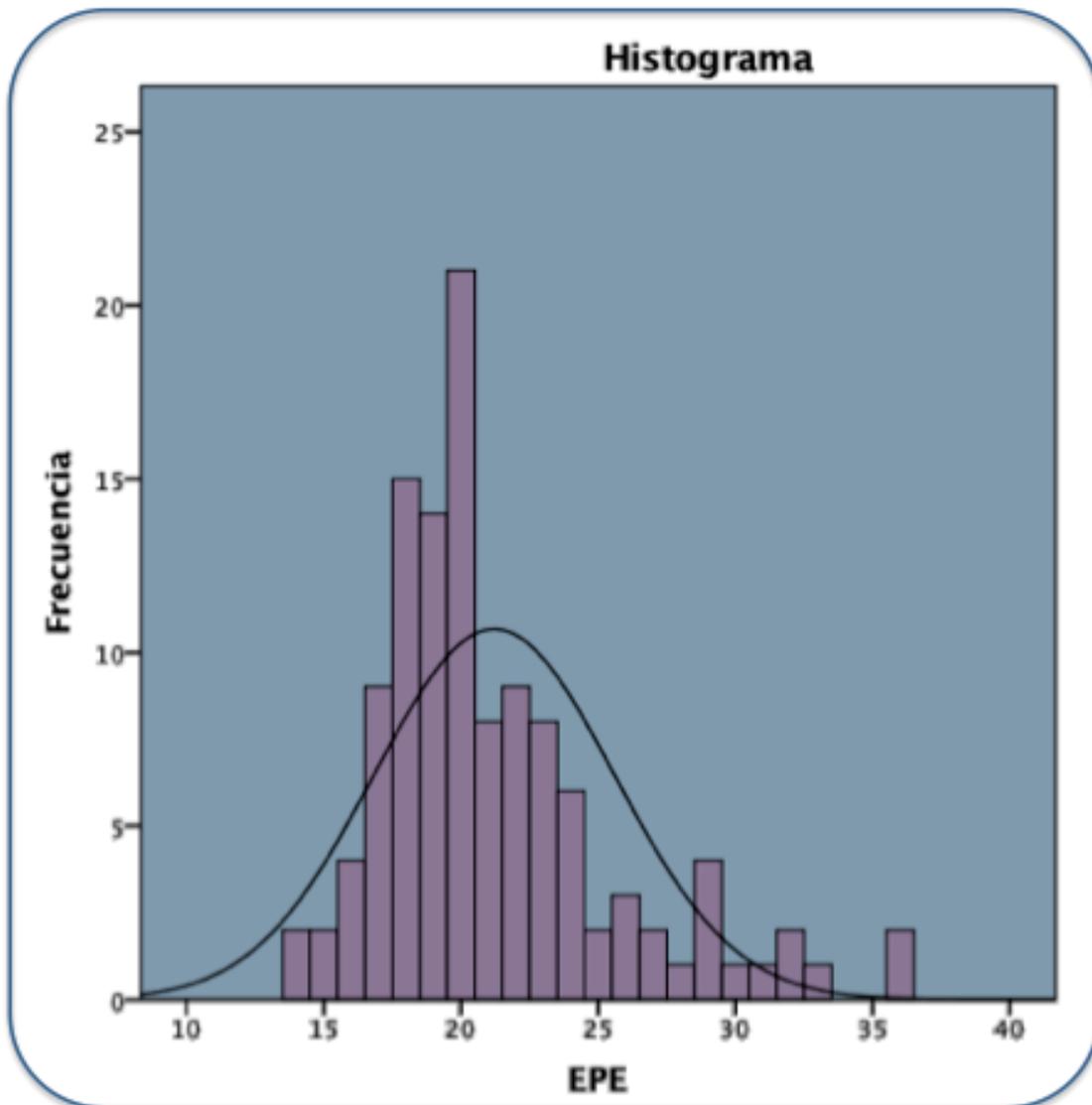


Grafico No.4. Distribución de las edades de presentación del primer embarazo en las pacientes analizadas.

Las pacientes que reportaron lactancia fueron un 7%.

El 90% de los pacientes dijeron no consumir hormonales.

La evolución del cuadro clínico oscilo entre 1 y 48 meses, en promedio transcurrieron 9.6 meses.

Respecto al estadio clínico encontramos que los estados IIA, IIB y IIIA representaron casi el 60% de los casos (59.4%)

Etapa	Frecuencia	Porcentaje
I	4	3,1
IIA	20	15,6
IIB	21	16,4
IIIA	35	27,3
IIIB	8	6,3
IIIC	4	3,1
IV	21	16,4
No Estadificable	16	12,5
Total	128	100,0

Tabla No.1 Distribución de la presentación del estadio clínico en pacientes analizadas

El tipo histológico mas encontrado fue el Carcinoma de conductos sin patrón específico correspondiendo a 86.7%, el resto correspondió a Carcinoma lobulillar, medular, sarcomas, linfomas, carcinosarcoma, entre otros.

Respecto a la clasificación molecular, las principales causas fueron la clasificación, Luminal A, Desconocida, Triple negativo como podemos ver en la siguiente tabla.

Clasificación Molecular	Frecuencia	Porcentaje
Luminal A	42	32,8
Luminal B	9	7,0
Her2 Positivo	17	13,1
Triple Negativo	27	21,1
Desconoce	33	25,8
Total	128	100,0

Tabla No.2 Distribución de la presentación de la clasificación molecular en pacientes analizadas

El tiempo de seguimiento de las pacientes tuvo un rango de 0 a 207 meses, con una media de 26.3 meses.

El tiempo promedio que presentaron las pacientes hasta antes de presentar defunción fue de 26.91 meses con una desviación estándar de 30.74 meses, fueron documentadas 7 defunciones en el periodo del estudio.

El periodo libre de enfermedad fue de 22.59 meses en promedio con una desviación estándar de 23.24 meses.

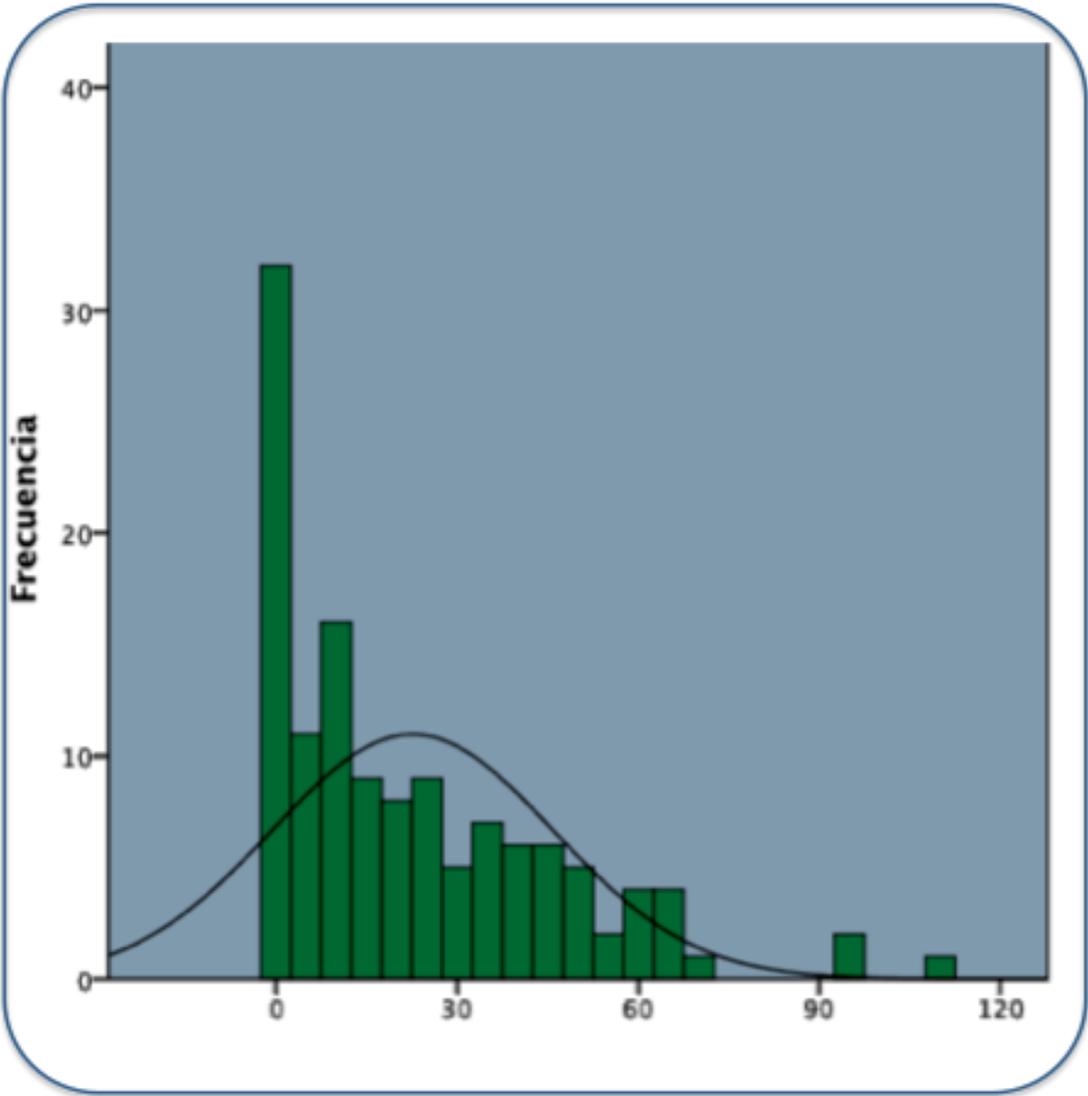


Grafico No.5. Distribución del periodo de tiempo antes de la presentación de una recaída en pacientes estudiadas.

ANÁLISIS DE LA MUESTRA

Construcción de la incidencia en el periodo.

Para la determinación de la incidencia de cáncer de mama se calculó determinando la población en riesgo sobre la consulta del servicio de oncología y el número de casos encontrados y estudiados, para la determinación de la letalidad esta se calculó basándose en los casos de defunciones documentadas sobre la base de pacientes estudiadas, encontrando para el año 2010 lo siguiente:

*población menor de 40 años

Casos	Población	Incidencia	IC 95%	
			Inf	Sup
128	28,482	4.4 casos por cada 1,000 consultas de oncología de primera vez	3.7 casos por cada 1,000 consultas de oncología de primera vez	5.3 casos por cada 1,000 consultas de oncología de primera vez

Casos	Población	Letalidad	IC 95%	
			Inf	Sup
7	128	5.4 defunciones por cada 100 casos	2.4 defunciones por cada 100 casos	10.5 defunciones por cada 100 casos

FACTORES DE RIESGO PARA MORTALIDAD

Fueron revisados los antecedentes de Tabaquismo, Obesidad, Ser o no nuligesta, haber lactado, consumo de hormonales previos Antecedentes heredofamiliares de importancia y antecedentes Personales patológicas sin embargo no fueron encontrados valores estadísticamente significativos.

Variable	OR	IC95%		P
		Inf	Sup	
Tabaquismo	1.32	0.0	30.27	0.72
Obesidad	1.14	0.22	6.35	0.86
Nuligesta	1.83	0.7	14.23	0.88
Lactancia	2.18	0.08	17.5	0.9
Hormonales	0.91	0.03	6.5	0.53
AHF	3.28	0.53	20.06	0.13
APP	7.04	0.23	84.3	0.49

ANÁLISIS DE PERIODOS LIBRES DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GLOBAL POR GRUPOS DE EDAD

La supervivencia global de las pacientes fue de 149.7 meses. Para la supervivencia por grupos de edad encontramos que se presentó la menor supervivencia en el grupo de los 30 a los 34 años con una sobrevida de 93.4 meses, seguido del grupo de los 35 a 39 años con una sobrevida de 100 meses y el grupo de menores de 30 años quien presentó la mejor sobrevida que fue a los 144 meses sin embargo, las diferencias entre los grupos no fueron significativas ya que el valor de Long rank presentó un valor de p de 0.70.

Grupo	Estimación	IC95%		Error Típico
		Inf	Sup	
Menores de 30 años	144.37	76.83	211.91	34.4
De 30 a 34 años	93.47	88.58	98.36	2.49
De 35 a 39 años	100.28	94.82	105,75	105.75
Global	149.79	84.28	215.30	33.42

Prueba	Chi- cuadrado	Gl	P
Long Rank (Mantel – Cox)	0.712	2	0.70

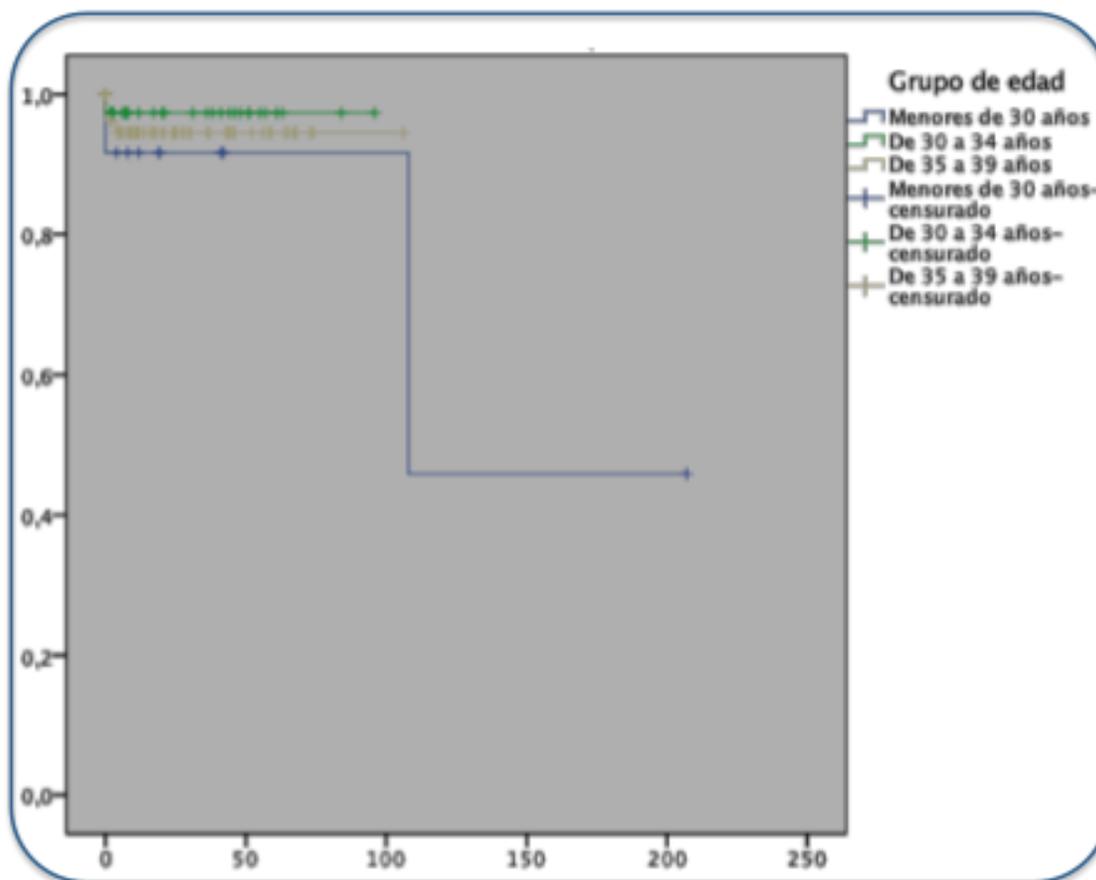


Grafico No. 6. Supervivencia por grupo de edad de pacientes con cáncer de mama estudiadas.

En lo respectivo al periodo libre de enfermedad por grupo de edad aquí observamos que el periodo libre global fue de 49.8 meses. El grupo donde se presentó el periodo libre de enfermedad menor fue el grupo de menores de 30 años seguido del grupo de 30 a 34 años y del grupo de 35 a 39 años sin embargo, aquí también esta diferencia no es significativa pues los valores de Long Rank no son significativos.

Grupo	Estimación	IC95%		Error Típico
		Inf	Sup	
Menores de 30 años	29.3	4.67	53.92	12.56
De 30 a 34 años	46.01	31.80	60.22	7.2
De 35 a 39 años	55.70	42.73	68.67	6.61
Global	49.84	40.28	59.41	4.88

Prueba	Chi- cuadrado	Gl	P
Long Rank (Mantel – Cox)	3.40	2	0.182

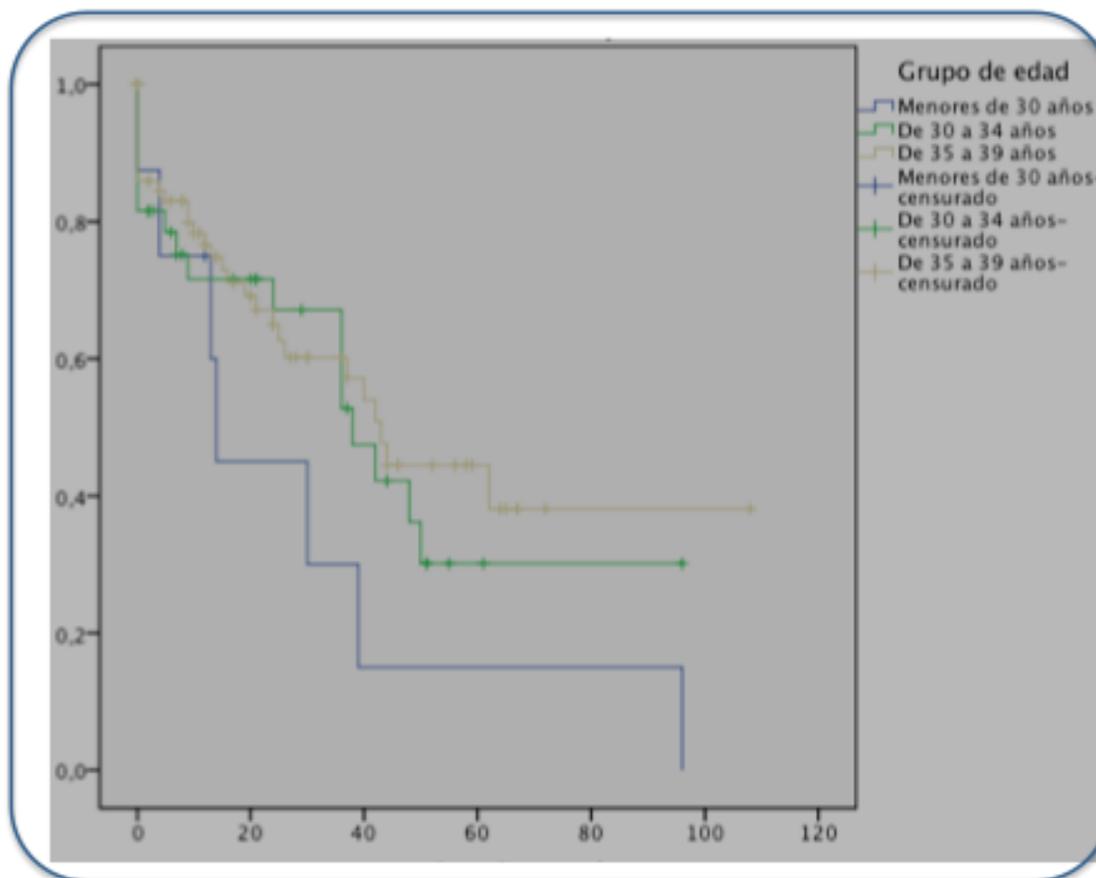


Grafico No. 7. Periodo libre de enfermedad por grupo de edad de pacientes con cáncer de mama estudiadas

Para el caso de la supervivencia de acuerdo a la etapa clínica se presentó censura de todos los casos ya que si se demostraron diferencias estadísticas, entre el grupo con clasificación III, respecto de los demás grupos ya que la significancia fue de 0.03

Prueba	Chi- cuadrado	GI	P
Long Rank (Mantel – Cox)	15.94	4	0.003

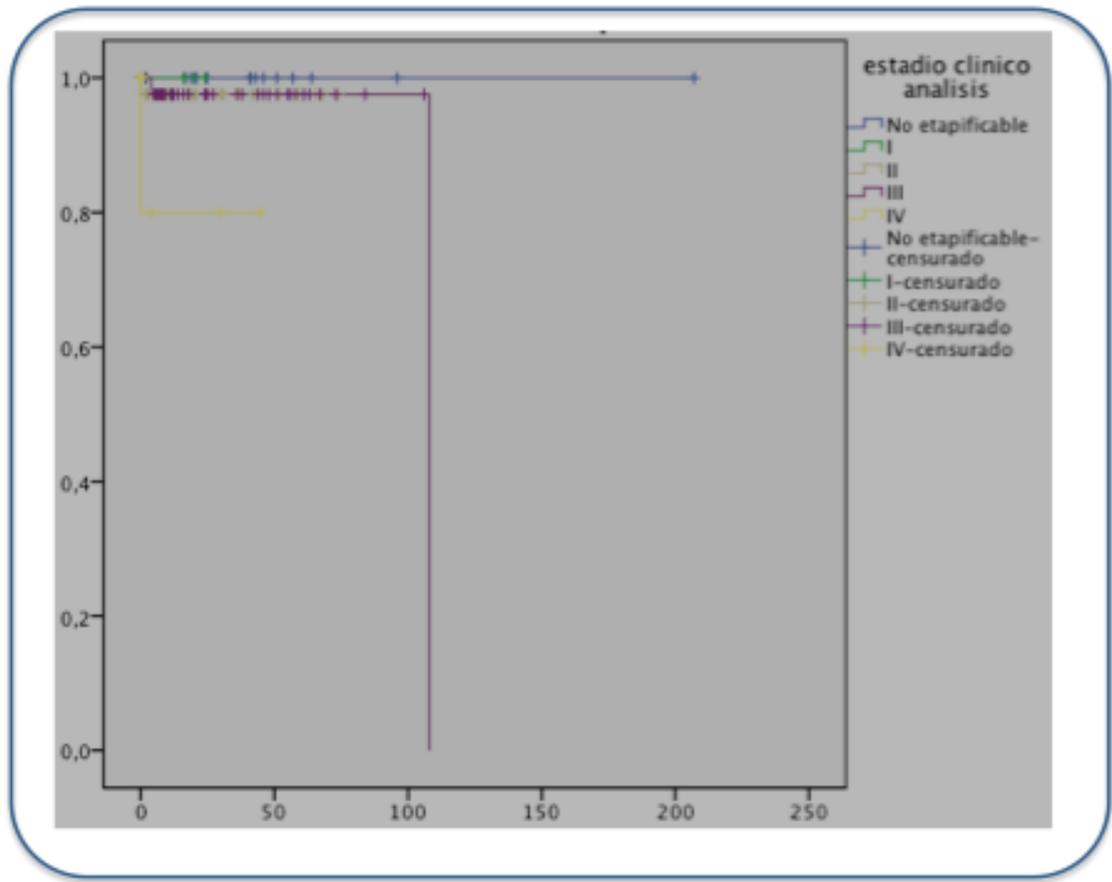


Grafico No. 8. Supervivencia de acuerdo a la etapa clínica de las pacientes con cáncer de mama estudiadas.

El periodo libre de enfermedad presentó un periodo global de 49 meses, siendo el grupo que menor periodo antes de la recaída presentó fueron los pacientes en etapa IV, seguidos de la etapa I, los que no fueron etapificables, III y quienes presentaron el máximo periodo para la recaída fueron los pacientes de la etapa II. Aquí también encontramos que estas diferencias son estadísticamente significativas, pues las etapas III y I no presentan diferencias pero las demás etapas y aun los no etapificables si las presentaron.

Grupo	Estimación	IC95%		Error Típico
		Inf	Sup	
No etapificable	51.09	31.12	71.07	10.19
I	21,33	17.06	25.60	2.17
II	67.79	48.95	86.62	9.60
III	48.03	34.73	61.41	6.80
IV	8.21	0.16	16.25	4.10
Global	49.84	40.28	59.41	4.88

Prueba	Chi- cuadrado	Gl	P
Long Rank (Mantel – Cox)	47.09	4	0.001

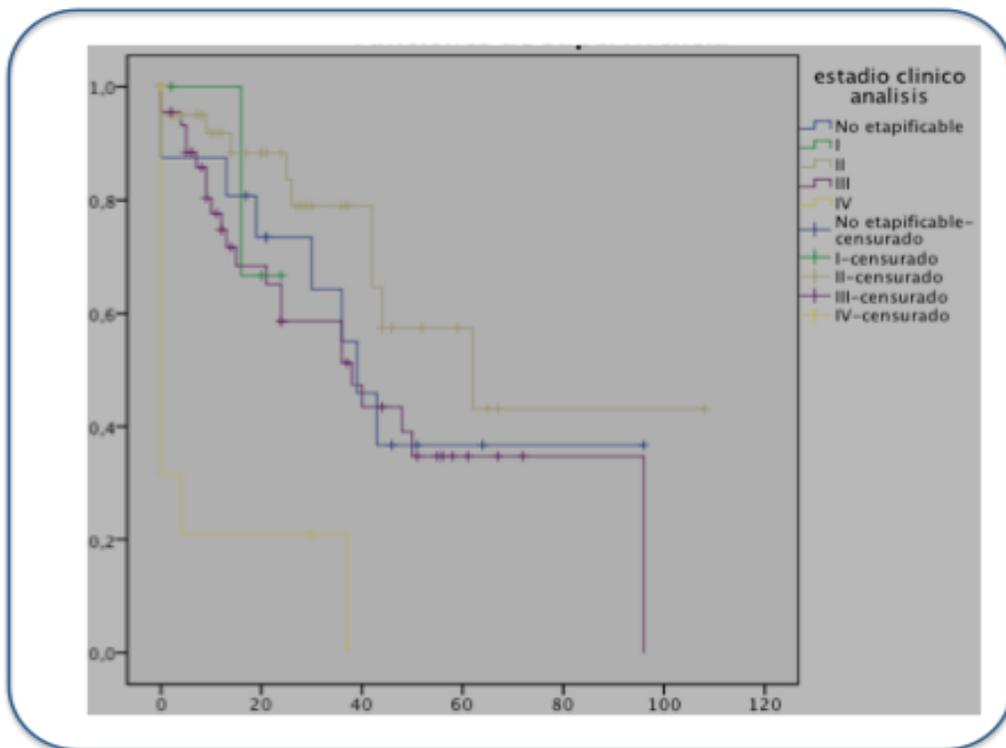


Grafico No. 9. Periodo libre de enfermedad de acuerdo a la etapa clínica de las pacientes con cáncer de mama estudiadas.

Para el caso de la supervivencia de acuerdo a la clasificación molecular se presentó censura de todos los casos sin embargo la diferencia estadística se presentó prácticamente en el frontera de la significancia.

Prueba	Chi- cuadrado	Gl	P
Long Rank (Mantel – Cox)	9.34	4	0.053

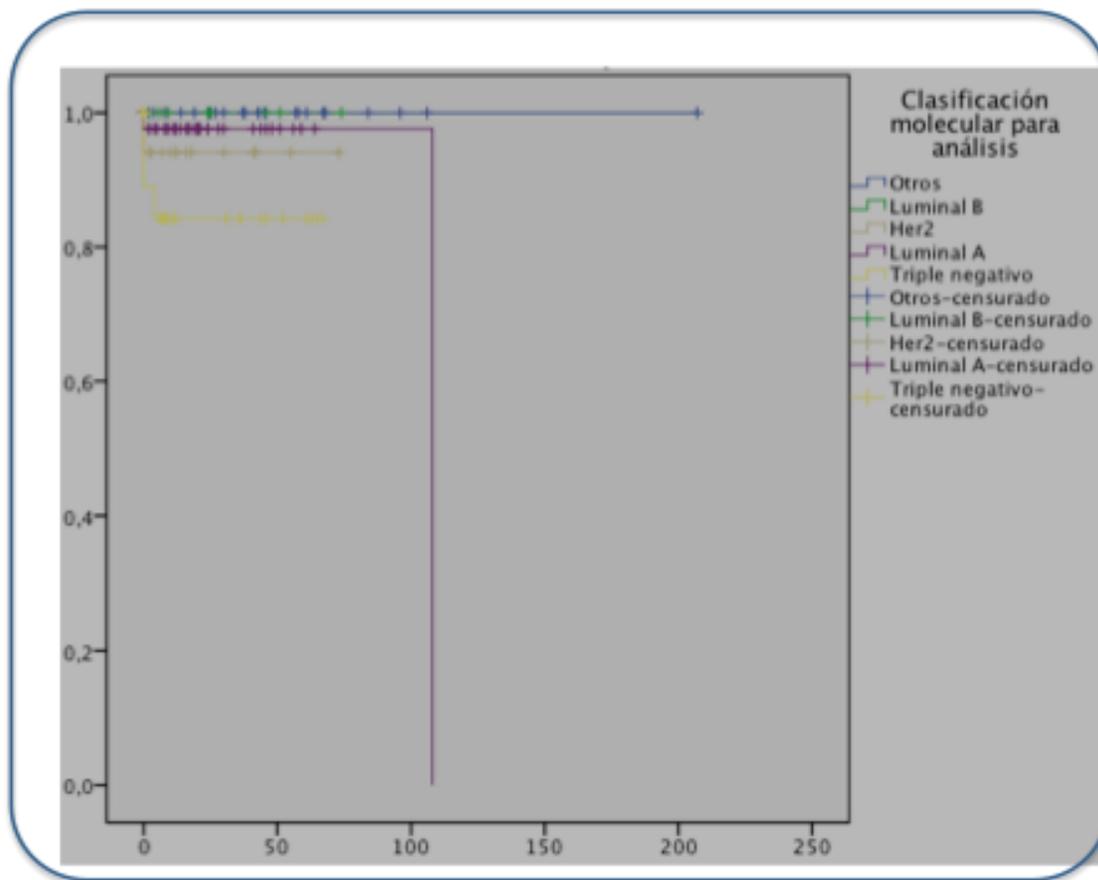


Grafico No. 10. Supervivencia para clasificación molecular de las pacientes con cáncer de mama estudiadas.

Para el periodo libre de enfermedad de acuerdo a la clasificación molecular el periodo global antes de la recaída fue de 49.84 meses. El grupo de paciente con menor periodo fueron los del grupo Triple negativo, seguidos del grupo Her2 positivo, Luminal B y los de mayor periodo libre de enfermedad fueron aquellos

con clasificación de Luminal A. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Grupo	Estimación	IC95%		Error Típico
		Inf	Sup	
Luminal A	61.57	45.03	78.103	8.43
Luminal B	45.66	41.3	50.03	2.22
Her 2	36.23	17.28	55.17	9.66
Triple negativo	30.96	19.19	42.73	6.00
Desconocido	41.44	26.91	55.97	7.41
Global	49.84	40.28	59.41	4.88

Prueba	Chi- cuadrado	Gl	P
Long Rank (Mantel – Cox)	4.177	4	0.270

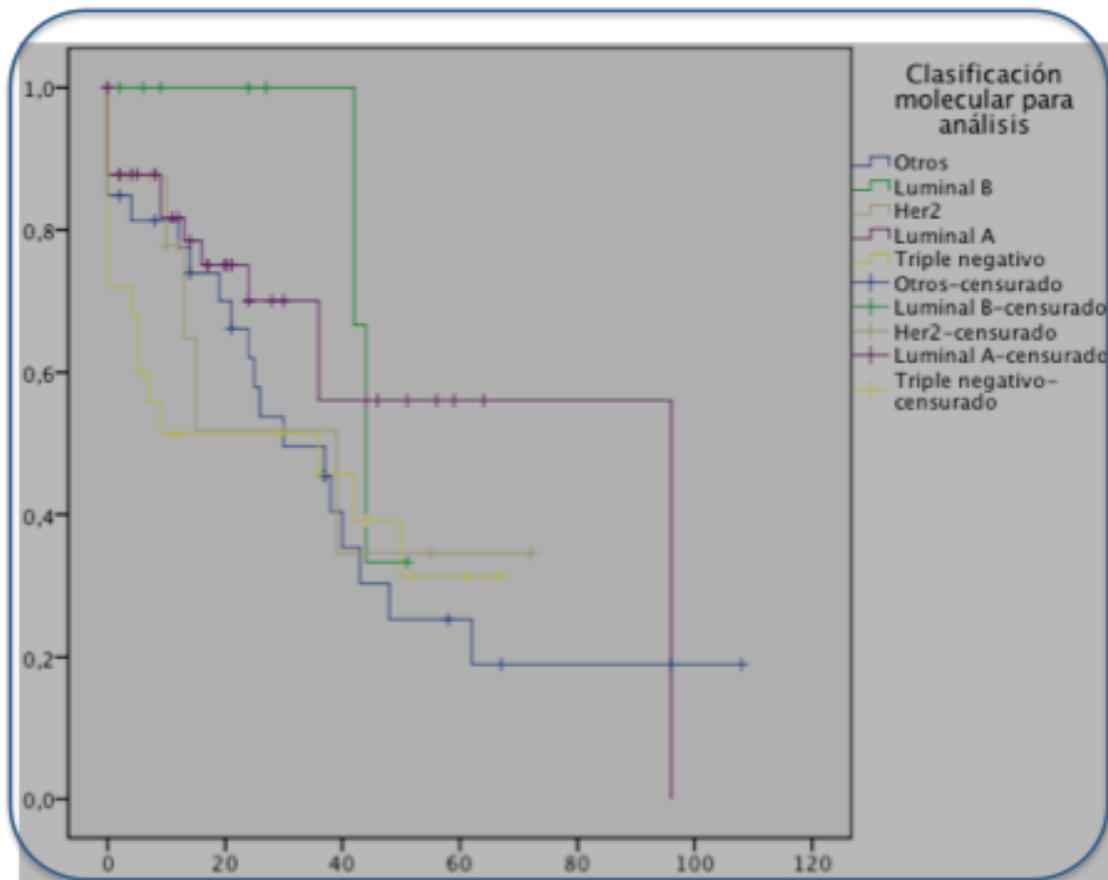


Grafico No. 11. Periodo libre de enfermedad de acuerdo a la clasificación molecular de las pacientes con cáncer de mama estudiadas.

DISCUSIÓN

La muestra fue intencionalmente dirigida a pacientes menores de 40 años con cáncer de mama por lo que podemos decir que nuestra muestra es representativa de éste grupo y aunque sabemos que los datos no son generalizables a otros grupos si podemos pensar que en este periodo de edad se encuentra un alto porcentaje de los pacientes con cáncer de mama en general.

Las pacientes fueron divididas en tres grupos para realizar un análisis mas específico y evitar la presentación de “artefactos” que pudieran causar confusión quedando de esta forma un grupo de menores de 30 años, un grupo de 30 a 34 y un grupo de 35 a 39 años, siendo este último el más frecuente en nuestra muestra.

Se construyó la incidencia y letalidad de los pacientes de acuerdo a los datos hospitalarios y del servicio observando una incidencia acumulada relativamente pequeña (menos del 1%) en la atención oncológica, misma situación que se presenta en la letalidad ya que esta es menor del 10%, entendiendo que cualquier diagnóstico de cáncer de mama y defunción es altamente importante y significativas también podemos decir que es posible que este efecto sea por el grupo de edad analizado y los valores propios del grupo sean verdaderamente altos lo que explicaría los valores encontrados.

Fueron analizados los factores de riesgo conocidos para la presentación de cáncer en las pacientes estudiadas enfocándose hacia la mortalidad de estas, respecto a sus riesgos de morir una vez ya diagnosticado el cáncer y conociendo sus factores de riesgo sin embargo, en ningun caso encontramos valores significativos, pero vale la pena mencionar que los antecedentes heredo familiares si presentaron un riesgo importante y a pesar de que el valor de p no fue significativo podemos pensar que este fue efecto del tamaño de muestra y que si lo aumentamos es posible determinar un riesgo mayor de morir.

Respecto al periodo de supervivencia para cada grupo de edad aquí no observamos diferencias estadísticas entre los grupos y encontrando que el periodo global de supervivencia “estimado” era de más de 10 años.

La misma situación se presentó para el periodo libre de enfermedad en donde lo que observamos es que la recaída se presentó en forma global antes de los 5 años pero no existió un grupo en particular diferente de otro.

Por lo anterior podemos concluir que la edad no es factor ni para la supervivencia ni para el periodo libre de enfermedad.

Diferente situación se presentó para la etapa clínica, ya que aquí si existieron diferencias significativas para las etapas tanto en la supervivencia como en el periodo libre de la enfermedad ya que el Grupo en etapa IV, I y II son estadísticamente diferentes en cuanto al periodo libre de la enfermedad y la supervivencia, lo que nos permite concluir que la etapa IV, I y II presentan menores valores de supervivencia y de periodo libre de enfermedad que la etapa III y los no clasificables.

Finalmente se realizó el análisis de acuerdo al diagnóstico molecular sin embargo, aquí tampoco encontramos diferencias en el periodo libre de la enfermedad, pero en el caso de la supervivencia si existe una diferencia que a pesar de que no fue estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con diagnóstico Luminal A, tiene mejor pronóstico que el triple negativo, probablemente debido al tamaño del grupo analizado por lo que podemos concluir que existen diferencias serán evidentes si se aumenta el tamaño de muestra de este grupo.

CONCLUSIONES

- El Cáncer de Mama continúa siendo la primera neoplasia que afecta a las mujeres en nuestro país.
- La mujer joven menor de 40 años también es víctima de esta neoplasia y su diagnóstico frecuentemente se encuentra retrasado por la ausencia de un cribado eficaz.
- La edad de presentación de la enfermedad no muestra diferencia significativa en el periodo libre de enfermedad y la supervivencia.
- El Estadio Clínico de presentación es avanzado en comparación con la mujer de mayor edad y en consecuencia el periodo libre de enfermedad y la supervivencia es menor.
- Las pacientes jóvenes con Cáncer de mama presentan un grado nuclear elevado, el tipo molecular triple negativo es más frecuente con una proliferación elevada y mayor invasión linfocelular condicionando un pronóstico más sombrío.
- Se observó una Supervivencia Global y un Periodo Libre de Enfermedad menor que lo reportado en la literatura.
- Debe promoverse educación y capacitación a Médicos de primer nivel y Médicos Gineco-Obstetras, para identificar datos sugestivos de Cáncer de Mama en pacientes jóvenes, para realizar una detección temprana y ofrecer tratamiento en etapas clínicas tempranas.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Surveillance Epidemiology and End Results Program. Surveillance, Epidemiology and End Results program public use CDROM. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2009.
2. Tercera revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario, 2008.
3. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women are different. *Br J Cancer* 1996;74: 1796–1800.
4. Kollias JEC, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer: histopathological and prognostic consideration. *Br J Cancer* 1997;75:1318–1323.
5. MacKarem G, Roche CA, Hughes KS. The effectiveness of the GailModel in estimating risk for development of breast cancer in women under 40 years of age. *Breast J* 2001;7:34–39.
6. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, et al. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 Mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2001;93:1215–1223.
7. Newman LA. Breast cancer in African-American women. *Oncologist* 2005;10:1–14.
8. Colton T, Geenberg ER, Noller L, et al. Breast cancer in Mathers prescribed diethylstilbestrol in pregnancy. Further followup. *JAMA* 1993;269:2096–3100.
9. Prescott J, Huiyan M, Bernstein L, Ursin G. Cigarette smoking is not associated with breast cancer risk in young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:620–622.
10. Wahner-Roedler DL, Petersen IA. Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women after treatment for Hodgkin's lymphoma. *Drugs Today* 2004;40:865–879
11. Cogliano V, Grosse Y, Baan R, et al. Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* 2005;6:552–553.
12. Innes KE, Byers TE. First pregnancy characteristics and subsequent breast cancer risk among young women. *Int J Cancer* 2004;112:306–311.
13. Ahlgren M, Sorensen T, Wohlfardt J, et al. Birth weight and risk of breast cancer in a cohort of 106, 504 women. *Int J Cancer* 2003;107:997–1000.
14. Antoniou A, Pharoah PD, Narod SA, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117–1130.
15. Harris VJ, Jackson VP. Indications for breast imaging in women under age 35 years. *Radiology* 1989;172:445–448.
16. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, et al. Sydney breast imaging accuracy study: comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. *Am J Roentgenol* 2003;180:935–940.
17. Murrow M, Wong S, Ventra L. The evaluation of breast masses in women younger than 40 years of age. *Surgery* 1998;124: 634–641.
18. Kriege M, Brekelmans CT, Obdeijn IM, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of screening mammography and MRI in women with inherited risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:109–119.
19. Reiser I, Nishikawa RM, Giger ML, et al. Computerized mass detection for digital breast tomosynthesis directly from the projection images. *Med Phys* 2006;33:482–491.
20. Skinner KA, Silberman H, Sposto R, Silverstein MJ. Palpable breast cancers are inherently different from nonpalpable breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2001;8:705–710.
21. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652–1662.
22. Domchek SM, Stopfer JE, Rebbeck TR. Bilateral risk-reducing oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 carriers. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:177–182.
23. Lostumbo L, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;October 18;(4):CD002748.
24. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:51–57.
25. Voogd AC, Nielsen M, Peterse JL, et al. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast conserving therapy or mastectomy for Stage I and Stage II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:1688–1697.
26. Harris, Jay et al. Enfermedades de la mama. 4ª ed. Lippincott Williams & Wilkins. EU 2010.

ANEXO 1.

CRONOGRAMA

Actividad	Jun10	Jul-Dic10	Ene-May11	Jun11	Jul11	Ago11
a. Elección del tema	xxx					
b. Recopilación bibliográfica		xxx				
c. Elaboración de protocolo		xxx	xxx			
d. Recolección de datos			xxx			
e. Análisis de resultados				xxx		
f. Elaboración informe final					xxx	
g. Envío a Publicación						xxx