



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

**“PREVALENCIA DE CANCER DE MAMA EN MUJERES MENORES DE
CUARENTA AÑOS EN EL HOSPITAL DE LA MUJER DEL DISTRITO FEDERAL”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE

ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

RICARDO LÓPEZ RUBIO

ASESORES:

DR. ALFREDO GUTIERREZ BAEZ
MTRO. NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO

CIUDAD DE MEXICO

ENERO 2016



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.

M. en C. MARIA DE LOURDES MARTÍNEZ ZÚÑIGA
DIRECTORA

MTRA. DENISSE ARIADNA ORTEGA GARCÍA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO

DR. ALFREDO GUTIERREZ BÁEZ
ASESOR

MTRO. NILSON AGUSTIN CONTRERAS CARRETO
ASESOR

AGRADECIMIENTOS

Durante la vida existen pocos momentos de realización total y el terminar una Especialidad Médica es uno de esos momentos difícilmente comparables.

Quiero agradecer a mi familia, que paso a paso siempre me han acompañado tanto en momentos difíciles como en los de mayor dicha.

A mis padres, la Dra. Eustolia Rubio Rodríguez y al Dr. Salvador López de la Rosa porque honor a quien honor merecen, ya que con su ejemplo me permitieron conocer desde una corta edad la carrera que me apasionaría durante toda mi vida.

Gracias a mi hermano el Dr. Salvador López Rubio, quien también con su ejemplo y dedicación me enseñó que todo en la vida se puede lograr con la disposición de aprender todos y cada uno de los días

Gracias a mi esposa la Dra. Angélica Rodríguez Baca quien en mi vida a sido mi apoyo incondicional tanto personal como académicamente, gracias a ella se sobrellevaron años de cansancio y en ocasiones fastidio. Gracias por José Ricardo

Gracias a mis maestros, por su esfuerzo incansable por siempre buscar nuestra superación personal y profesional. En especial a los asesores de esta tesis, quien pacientemente me guiaron y orientaron para realizar este trabajo.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. MARCO TEORICO	8
1.1 Introducción	8
1.2 Epidemiología del cáncer de mama en mujeres jóvenes	9
1.3 Factores de riesgo	12
1.4 Diagnostico temprano	13
1.5 Evaluación por imagen	14
1.5.1 Mastografía	14
1.5.2 Ultrasonido mamario (USG)	17
1.5.3 Resonancia magnética (RM)	18
1.5.4 Tomografía por emisión de positrones (PET)	20
1.6 Lesión sospechosa no palpable	21
1.7 Indicación de biopsia. Lesiones categorizadas como BIRADS 4 y 5	21
1.7.1 Biopsias con aguja	22
1.8 Inmunohistoquímica	24
1.9 Clasificación molecular del carcinoma mamario y su aproximación con inmunohistoquímica	25
1.10 Cáncer de mama triple negativo	26
II. JUSTIFICACION	27
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
IV. HIPOTESIS	29

V. OBJETIVOS	30
5.1 Objetivos Generales	30
5.2 Objetivos específicos	30
VI. MATERIAL Y METODOS	31
6.1 Población de estudio	31
6.2 Diseño	31
6.3 Criterios de inclusión	31
6.4 Criterios de exclusión	31
6.5 Método y análisis	31
6.6 Variables	32
VII. RESULTADOS	33
VIII. DISCUSION	39
IX. CONCLUSIONES	41
X. BIBLIOGRAFIA	42

RESUMEN

Incidencia: en México, a partir del año 2006, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia en mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cérvicouterino. En el año 2013 el INEGI reporto un total de 38,345 mujeres finadas por tumores malignos, de lo cuales 5 548 fueron tumores de mama. La edad es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama, pero también se ha sugerido que la edad al momento del diagnóstico esta relacionado con la supervivencia del cáncer de mama, de igual manera se ha propuesto que en pacientes jóvenes y mayores pueden ser factores pronósticos adversos. El cáncer de mama presenta una serie de retos para la salud en nuestro país, tanto nacional como internacionalmente, se reporta un aumento en la prevalencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. Ya que estas pacientes tienen un peor pronóstico ya que no responden a terapia hormonal. **Material y método:** se realizó un estudio replicativo, transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama menores de 40 años en el Hospital de la mujer dentro del periodo del 1 de marzo del 2010 al 31 de diciembre del 2015. **Resultados:** e obtuvo como resultados que el promedio de edad fue de 35 años. Dentro de los resultados se obtienen 46 pacientes de las cuales llama la atención el bajo porcentaje de pacientes con antecedentes familiares para cáncer de mama. Solo el 71% de las pacientes se les realizó estudio de inmunohistoquímica. Se obtuvo que de estas pacientes el 48% corresponde a pacientes del grupo luminal A/B, Her2/neu negativo. **Conclusiones:** La mayoría de las pacientes atendidas en el Hospital de la Mujer presentan un mejor pronóstico ya que responden de manera adecuada a terapia hormonal.

Palabras clave: Cáncer de mama, mujeres menores de 40 años.

ABSTRACT

Incidence: since 2006, breast cancer is the most common cancer related death in Mexico. It affects women 25 years and older. Breast cancer has replaced cervical cancer as the first cause of cancer related death in Mexico. In 2013, the "INEGI" reported a total of 38,345 women' deaths related to malignant neoplasms. Of these 5,548 cases were breast cancer tumors. It is known that age is an important risk factor for breast cancer, as well as the age at the moment of the diagnosis. Younger age at the moment of diagnosis is related to worst survival in breast cancer. Breast cancer imposes several challenges for healthcare nationally and internationally. It is well known that it has been an increase in the prevalence of breast cancer in patients under 40 years. This is important because these patients do not respond to hormonal therapy and carry a worst prognosis. For this reason it is very important the investigation of the prevalence of breast cancer in women under 40 years. This investigation must be done in our Institution. **Methods and materials:** a replicative, transverse, descriptive, retrospective and observational study was realized. The objective was to describe the prevalence of breast cancer in patients under 40 years in "Hospital de la Mujer". **Results:** this study included patients from March 1 2010 to December 31 2015. 46 patients were recorded. The median age at diagnosis was 35 years. It is worth noticing the low percentage of patients with family history of breast cancer. Only the 71% of the samples had immunohistochemistry. 48% of these samples corresponded to molecular group Luminal A/B, Her2/neu negative. **Conclusions:** according to the results of this study, the majority of the patients have a better prognosis than the one reported on the literature, because they could respond to hormonal therapy.

Key words: Breast cancer, women under 40 years.

I. MARCO TEORICO

1.1 Introducción

Después del cáncer de piel, el cáncer de mama es el mas común entre las mujeres americanas. El riesgo de presentar cáncer de mama aumenta con la edad, sin embargo el centro de control de enfermedades (CDC, por sus siglas en ingles), reporta que el 0.43% de las mujeres de 30 años desarrollaran cáncer en algún momento de los próximos 10 años, en otras palabras, aproximadamente 4 de 1,000 mujeres quienes tienen 30 años al día de hoy, desarrollaran cáncer de mama a la edad de 40 años ³. En México, a partir del año 2006, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia en mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cérvicouterino.¹³ En el año 2013 el INEGI reporto un total de 38,345 mujeres finadas por tumores malignos, de lo cuales 5,548 fueron tumores de mama.¹⁶

Recientemente se ha demostrado un aumento en la incidencia de cáncer de mama en edades tempranas en muchos países alrededor del mundo. En las mujeres menores de 40 años, el cáncer de mama es la forma de cáncer más frecuente, representando entre un 30 a 40% de todos los tumores malignos presentes a esa edad. En este grupo de edad, el cáncer de mama tiene una incidencia de 4 - 7 % en diferentes poblaciones.⁶

El cáncer de mama en edades tempranas se ha visto asociado a peor pronóstico, en parte porque generalmente presentan un estado mas avanzado y una naturaleza mas agresiva que en el cáncer de mama que se presenta en mujeres

mayores. Muchos estudios han revelado que el cáncer de mama antes de los 40 años se asocia al aumento en la proporción de tumores de alto grado, rápidamente proliferativos y acompañados de invasión vascular, así como involucro de nódulos linfáticos a nivel regional.⁶

Estudios genéticos sugieren una entidad biológica diferente con menor hormosensibilidad y mayor dependencia a HER2/neu.⁶

1.2 Epidemiología del cáncer de mama en mujeres jóvenes

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer a nivel mundial con cerca de 500,000 decesos cada año, de las cuales, 705 mil ocurren en países en desarrollo. El riesgo de padecer esta enfermedad es superior en las mujeres de países con nivel socioeconómico alto, pero el riesgo de morir por ella es mayor entre las mujeres que habitan en países pobres, debido a menor acceso a los servicios de salud para la detección temprana, tratamiento y control.⁴

En una evaluación de la capacidad de detección en México, realizada en el año 2010 en varias instituciones de salud, la mayor deficiencia identificada es el diagnóstico tarde relacionado con la ausencia de servicios especializados y dedicados a la evaluación diagnóstica, sin estos servicios las acciones de detección por datos clínicos o mastografía no tendrán un efecto en la reducción de la mortalidad.⁴

Debido al reto que representa el diagnóstico de cáncer de mama en mujeres jóvenes, la evaluación de imágenes de lesiones de mama debe ser realizada por profesionales experimentados. En caso de una fuerte sospecha de cáncer de

mama, se debe realizar una triple evaluación (examinación clínica, imagen, y confirmación citológica o histológica). Cuando una masa palpable esta presente y el ultrasonido reporte BIRADS 3-5, el seguimiento a realizar es la toma de una biopsia de tipo “core” o por aspiración a aguja fina.¹²

El uso de la mastografía se debe basar en el resultado de la biopsia, en caso de malignidad, su uso esta indicado para para determinar la extensión de la enfermedad, y se debe realizar un ultrasonido de mama y axila bilateral.¹²

La edad es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama, pero también se ha sugerido que la edad al momento del diagnostico esta relacionado con la supervivencia del cáncer de mama, de igual manera se ha propuesto que en pacientes jóvenes y mayores pueden ser factores pronósticos adversos. El cáncer de mama es la malignidad mas común en mujeres menores de 40 años de edad y aproximadamente un tercio del cáncer de mama es diagnosticado en mujeres mayores de 70 años.⁵

El principal factor pronóstico es el estado ganglionar (numero de ganglios afectados, carga metastásica y extensión extracapsular). En cuanto a la edad, las mujeres menores de 40 años tienen peor pronostico en supervivencia global y en periodo libre de enfermedad.¹³

El riesgo de morir por cáncer de mama se incrementa conforme la enfermedad se diagnostica a mas temprana edad, identificándose un riesgo relativo de 1.7 para las mujeres entre 30-34 años y un riesgo relativo de 1.8 para las menores de 30 años, al tomar como grupo de referencia el de 40-45 años.¹³

Esta reportado que la peor tasa de supervivencia a 10 años en mujeres con cáncer de mama y enfermedad ganglionar positiva es la correspondiente al grupo de menores de 35 años. Asimismo, la edad se ha relacionado con mayor afectación ganglionar: 37% en mujeres menores de 40 años en comparación con 25% de mujeres mayores de 40 años.¹³

La proporción de tumores de invasión linfática disminuye progresivamente con el incremento de la edad: 43% en mujeres menores de 40 años, 23% entre 20-50 años, 20% entre 50-70 años y 11% en mujeres mayores de 70 años.¹³

Otras causas atribuibles al mal pronostico del cáncer en mujeres menores de 40 años ademas de la mayor invasión linfática, son el carcinoma ducal in situ extenso en asociación con componente invasivo, receptores de estrógeno negativos y grado histológico alto.¹³

En población mexicana se identificó que el cáncer de mama aparece diez años antes en comparación con lo reportado en mujeres europeas y anglosajonas, pues la edad promedio de la aparición del cáncer de mama en Estados Unidos es de 60 años, mientras que en México es a los 50 años.¹³

El cáncer de mama en mujeres jóvenes usualmente tiene un peor pronóstico, con patrón histológico mas agresivo y recurrencia mas frecuente. Además, los factores de riesgo en pacientes pre y post menopausicas, pueden variar. La obesidad, por ejemplo, en un factor de riesgo bien conocido en la mujer post - menopausicas, pero puede ser un factor protector en mujeres jóvenes. En contraste, la multiparidad es un factor protector después de la menopausia pero se puede considerar un factor de riesgo en mujeres de edad reproductiva, por el riesgo elevado de presentar cáncer de mama durante el embarazo: hasta el 6% de

pacientes con ca de mama esta relacionado con mujeres menores de 45 años y asociados con embarazo. Además, múltiples factores de riesgo parecen tener mayor influencia en mujeres jóvenes, como historia familiar de cáncer de mama (aunque solo el 11 a 15% de casos de mujeres jóvenes tiene confirmado una mutación en el gen BRCA), alcoholismo y exposición in útero o a edades jóvenes.⁸

1.3 Factores de riesgo

Existen factores de riesgo debidamente identificados con repercusión en el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global y la respuesta del tratamiento de paciente con cáncer de mama: ^{7, 13, 14, 15.}

- Estado ganglionar.
- Tipo histológico.
- Permeación vascular y linfática.
- Tamaño tumoral.
- Estadío clínico.
- Proliferación celular.
- Grado histológico y nuclear.
- Estado de los receptores hormonales para estrógeno y progesterona.
- Edad.
- Función ovárica (pre y menopáusica).
- Expresión de HER2-neu.
- Variedad molecular.

1.4 Diagnostico temprano

Recomendaciones generales:⁴

- Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años.
- Examen clínico mamario a partir de los 25 años.
- Mastografía anual de tamizaje en mujer asintomática a partir de los 40 años.
- El USG mamario es el estudio de elección inicial en mujeres menores de 35 años. con patología mamaria.⁴

1.5 Evaluación por imagen

Con el uso de estudio de imagen como la mastografía, ultrasonido, resonancia magnética y mas recientemente los estudios moleculares, es posible detectar y evaluar lesiones mamarias. El diagnóstico de certeza se realiza mediante la biopsia con estudio histopatológico; por las ventajas que representan, las biopsias percutaneas con aguja de corte y sistemas de corte aspiración con guía por imagen son el método indicado para la evaluación de lesiones palpables con sospecha de malignidad y mas recientemente de las lesiones palpables.⁴

1.5.1 Mastografía

Es el único método de imagen que ha demostrado disminución en la mortalidad por cáncer de mama de un 29 a 30% en la población estudiada, al permitir un

diagnostico temprano, lo que ocurre siempre y cuando se realice con periodicidad y se realicen un estudio de control de calidad.⁴

Mastografía de escrutinio o tamizaje. Se realiza en mujeres asintomáticas. Escrutinio anual a partir de los 40 años.⁴

Debe incluir 2 proyecciones para cada mama:

- Cefalocaudal.
- Medio lateral oblicua.
- El resultado se reporta en clasificación BIRADS.

Mastografía diagnóstica. Se efectúa en caso de una malignidad de tamizaje anormal y en las siguientes situaciones:⁴

- Mama densa.
- Masa o tumor que requieran caracterización.
- Antecedente personal de cáncer mamario.
- Masa o tumor palpable.
- Secreción sanguinolenta de pezón.
- Cambios en la piel del pezón o la areola.
- Hallazgos en mamografía de detección como:
 - Asimetría en la densidad.
 - Distorsión de la arquitectura.
 - Microcalcificaciones sospechosas.
 - Ectasia ductal asimétrica.

La mastografía diagnóstica incluirá proyecciones convencionales, USG y en caso necesario radiografías adicionales, RM o estudios moleculares.⁴

*Indicaciones especiales de mastografía:*⁴

- Mujer joven con sospecha clínica de cáncer mamario, independientemente de su edad.
- Historia de cáncer familiar en edades más tempranas de presentación, mastografía anual iniciando a los 30 años, o 10 años antes de la edad del familiar mas joven con cáncer, nunca antes de los 25 años y deberá considerarse RM como complemento en este grupo de riesgo.
- Antecedentes de biopsia mamaria con reporte histológico de riesgo para cáncer de mama.

El reporte mastográfico debe concluirse con BIRADS incluyendo tipo de patrón mamario así como las recomendaciones (tabla 1).⁴

Mastografía digital: Representa un avance tecnológico ya que utiliza un detector digital, en lugar del sistema de pantalla película de la mastografía análoga; debe incluir monitores de alta resolución que permitan una adecuada interpretación.⁴

La adquisición, el procesamiento y la visualización de la imagen se manejan de forma independiente, lo cual representa una mayor ventaja en relación con el sistema análogo, así mismo se reduce el porcentaje de repeticiones debido al constante control de calidad de la imagen, lo cual reditúa en una mayor productividad y menor dosis de radiación ionizante.⁴

Otras ventajas de la mastografía digital es la capacidad de aplicaciones avanzadas como la telemastografía, la sustracción digital con aplicación de medio de contraste y la tomosíntesis que consiste en en una serie de imágenes obtenidas en diferentes ángulos de la glándula mamaria, originando una imagen.

Tabla 1: Clasificación BIRADS		
Categoría	Interpretación	Recomendaciones
0	Insuficiente para diagnóstico. Existe 13% de posibilidad de malignidad.	Se requiere evaluación con imágenes mastográficas adicionales u otros estudios (ultrasonido y resonancia magnética), así como la comparación con estudios previos.
1	Negativo. Ningún hallazgo que reportar.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
2	Hallazgos benignos.	Mastografía anual en mujeres a partir de los 40 años.
3	Hallazgos probablemente benignos. Menos del 2% de probabilidad de malignidad.	Requiere seguimiento por imagen, unilateral del lado con hallazgos dudosos, de manera semestral por 2 o 3 años.
4	Hallazgos de sospecha de malignidad. Se subdivide en. 4a - Baja sospecha de malignidad. 4b - Sospecha intermedia de malignidad. 4c - Hallazgos moderados de sospecha de malignidad pero no clásicos.	Requiere biopsia.
5	Clásicamente maligno.	Requiere biopsia.
6	Con diagnóstico histológico de malignidad.	En espera de tratamiento definitivo o valoración de respuesta a tratamiento.
Fuente: Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario 2015.		

tridimensional; es útil en mama densa, áreas de distorsión de la arquitectura y asimetrías, ya que evita la superposición de estructuras y delimita mejor los bordes de una lesión con disminución de bordes positivos y de biopsias

innecesarias así como el rellamado en programas de tamizaje. Actualmente es posible realizar biopsias a través de este sistema.⁴

En resumen, los beneficios de la tomosíntesis incluyen una mejor detección de lesiones malignas, sus dimensiones y caracterización así como para valorar la respuesta al tratamiento, En esta última indicación, la mastografía con tomosíntesis tiene sensibilidad similar a la RM y superior a la mastografía digital sola y el USG.

1.5.2 Ultrasonido mamario (USG)

Es una valiosa herramienta complementaria de la mastografía diagnóstica, no útil como método de tamizaje para cáncer. Se requieren equipos de alta resolución, además de experiencia y conocimiento de la anatomía y la patología mamaria y su evaluación ecográfica.⁴

El USG debe realizarse con transductor lineal de alta frecuencia, mayor a 7.5MHz, banda ancha y zona focal variable (ideal entre 12 y 18 MHz).⁴

Indicaciones de ultrasonido: ⁴

- Mujeres menores de 35 años con signos y síntomas de patología mamaria (dolor, módulo palpable, secreción, eritema o retracción de pezón y piel).
- Mujeres menores de 35 años y aquellas con sospecha de cáncer que cursen con embarazo o lactancia (método inicial de estudio).
- Mama densa por mastografía, ya que disminuye la sensibilidad radiográfica

- Caracterización de una tumoración visible en la mastografía y determinación de su naturaleza, solida o líquida.
 - Implantes mamarios y sus complicaciones.
 - Valoración de lesiones sospechosas en la mastografía, o bien en caso de primario conocido, para descartar lesiones multifocales, multicéntricas o bilaterales.
-
- Guía de procedimiento invasivos: Aspiración de quistes, drenaje de accesos, biopsia con aguja fina o de cont en lesiones sospechosas mamarias y ganglios; marcaje con arpón previo a biopsia escisiones y para tratamiento con radiofrecuencia, crioterapia, terapia térmica, etc.

La elastografía es una técnica que evalúa la consistencia o dureza de los tejidos. Su aplicación clínica fundamental se centra en las lesiones BIRADS 3 (probablemente benignas), en las que puede detectar aquellas que se beneficiaran con una biopsia por sus características de comprensibilidad.⁴

Doppler color: Otra herramienta del USG mamario que permite evaluar los trayectos vasculares, así como medir las velocidad y los índices de resistencia; tiene una utilidad notable en el sistema circulatorio, pero limitada en la valoración de lesiones mamarias.⁴

1.5.3 Resonancia magnética (RM)

Método de imagen complementario de la mastografía y USG mamario, que no utiliza radiación ionizante y proporciona información no solo morfológica sino también funcional, a través de la inyección endovenosa de una sustancia

paramagnética (gadolinio); es necesario contar con un resonador por lo menos de 1.5 tesla y antena dedicada a la glándula mamaria. Para la obtención de las imágenes se manejan múltiples secuencia y curvas de percusión (dinámico).⁴

La curva de tipo IA e de lento ascenso y representa patología benigna en el 100% de los casos; las curva IB es una variante de la anterior en la que el 94% de las lesiones son benignas.⁴

La curva II o en meseta es de tipo indeterminado y se relaciona con malignidad en mas de la mitad de los casos (64%).

La curva tipo III tiene rápido ascenso y lavado inmediato, esta presente en la mayoría de los cánceres mamarios (87%).⁴

La RM tiene mayor número falsos negativos en tumores menores de 3 mm, así como en el carcinoma in situ de bajo grado y en el lobulillar, por lo que que para un diagnóstico certero es fundamental la integración de las características morfológicas y funcionales, aunadas a los hallazgos de la mastografía y el USG; la conclusión y recomendaciones debe efectuarse con el sistema BIRADS.⁴

La especificidad de este método se incrementa con la técnica de la espectroscopia (biopsia virtual), que permite la cuantificación de colina, marcador tisular de proliferación celular, que brinda información bioquímica del tejido.⁴

Otra técnica es la difusión, la cual se basa en el movimiento de las moléculas de agua en los tejidos y es útil en la diferenciación de lesiones benignas y malignas.⁴

*Indicaciones de la resonancia magnética contrastada.*⁴

- El uso preparatorio de la RM de mama para evaluar la extensión de la enfermedad no ha demostrado mejorar la supervivencia global o disminuir las tasas de rescisión ni reduce los costos, por lo que no se recomienda para este fin.
- Valoración de márgenes después de la escisión de tumor primario, recurrencia local, respuesta al tratamiento, búsqueda de primario oculto con metástasis maxilares, embarazo y sospecha de cáncer mamario, tamizaje en paciente con alto riesgo y mama densa, alternando con mastografía y USG; guía de biopsias en caso de lesiones visibles solo a través de este método y no corroboradas en la segunda revisión intencionada por USG.
- La RM no contrastada está indicada en la valoración de la integridad de implantes mamarios, particularmente con sospecha de ruptura intracapsular y otras complicaciones.

1.5.4 Tomografía por emisión de positrones (PET)

Imagen diagnóstica que combina tomografía computarizada (TC) con medicina nuclear (PET) y permite en forma simultánea un estudio no solo morfológico sino también molecular y permite en forma simultánea un estudio no solo morfológico sino también molecular (metabólico) con la localización precisa de una lesión metastásica, previa inyección endovenosa con radiotrazador, generalmente 18-fluorodesoxiglucosa (FDG).⁴

La PET/TC es una alternativa en la detección de recurrencia locorregional y metástasis a distancia, evaluación de respuesta a la terapia y seguimiento de paciente con cáncer.⁴

1.6 Lesión sospechosa no palpable

En un hallazgo mastográfico, ultrasonográfico o de RM sospechoso de malignidad (BIRADS 4 o 5) en una mujer asintomática o en quien el examen físico de las glándulas mamarias es normal, requiriéndose correlación histológica. Hasta hace algunos años, la biopsia escisional, previo marcaje con aguja percutánea, era la única herramienta de diagnóstico en lesiones clínicamente no palpables.⁴

La biopsia con aguja de corte en lesiones no palpables de la mama se ha convertido en una herramienta de evaluación diagnóstica que evita biopsias escisionales en los casos benignos, abatiendo costos y reduciendo riesgos para la paciente, con mínimos cambios del tejido mamario que pueden alterar el seguimiento en mastografías posteriores. En los casos de neoplasias malignas permite al cirujano planear en conjunto con la paciente las alternativas terapéuticas. Debe elegirse el método guía en el el cual la lesión se visualice mejor (microcalcificaciones mediante rayos X, masa o nódulo por USG y RM).⁴

La biopsia guiada por imagen aumentara la precisión diagnostica, incluidos aquellos casos de tumor palpable.

1.7 Indicación de biopsia. Lesiones categorizadas como BIRADS 4 y 5.⁴

- Tumor o masa.
- Microcalcificaciones.

- Asimetría en la densidad mamaria.
- Neodensidad o cambios en una ya existente en el seguimiento mastográfico.
- Distorsión arquitectónica.

1.7.1 Biopsias con aguja

Biopsia por aspiración (citología): La citología por aspiración con aguja fina tiene grandes limitantes; requiere una gran experiencia tanto del radiólogo que la realiza como del citólogo que la interpreta. Sin embargo, es importante considerar la utilidad del resultado para la decisión en un enfoque multidisciplinario, ya que se trata de un procedimiento que puede ayudar en la evaluación de ganglios con morfología sospechosa.⁴

Biopsia con aguja de corte y corte aspiración (histológica). Es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables. Se realiza bajo anestesia local; además de contar con el equipo necesario y el entrenamiento adecuado, es importante mencionar que su principal aplicación se encuentra en la biopsia de calcificaciones.⁴

En las lesiones categorías de BIRADS 4 y 5, sean nódulos o microcalcificaciones, existe la alternativa de biopsia guiada por USG o esterotaxia con pistola automática con aguja de corte o de corte asistido por vacío, este último indispensable en microcalcificaciones; en caso de reseca toda la lesión es necesario colocar un clip metálico en el sitio de la biopsia. La corroboración de la extracción de las microcalcificaciones se lleva a cabo con la radiografía de los fragmentos, previamente al estudio histopatológico.⁴

Tabla 2: Criterios de elección de biopsia				
Tipo de Biopsia	Tipo de lesión	Calibre de aguja	Indicaciones	Limitaciones
BAAF.	Quistes. Ganglios axilares. No se recomienda en tumor primario de mama.	22-25 g.	Método rápido y fácil de realizar con mínimas complicaciones no deja cicatrices.	Dependiente del operados. Se requiere un alto grado de entrenamiento en la toma y lectura de la muestra. Cuando se trata de una lesión sólida, el material es de un área muy reducida, lo que puede dar lugar a diagnósticos incorrectos.
Aguja de corte.	Lesiones solidas.	11 y 14 g las más utilizadas.	Permite establecer diagnósticos histológicos. Mínima cicatriz.	Múltiples inserciones, aunque con el uso de las agujas coaxiales el número disminuye.
Corte aspiración automático.	Biopsia de calcificaciones.	9,11,14 g piel 5 a 8 g muestras.	Muestras de mayores dimensiones con una sola inserción de la aguja. Mínima cicatriz.	Se encuentra limitada en pacientes con lesiones muy superficiales o muy posteriores cercanas a pared del tórax y mama pequeña Deben colocarse matadores en la lesión, ya que es posible extraerla en su totalidad.
Biopsia quirúrgica.	Lesiones que no pueden ser biopsias de manera percutanea, múltiples biopsias. Biopsias previas con aguja no concordantes.		Es el metodo diagnóstico mas certero, cercano al 100%.	Requieres anestesia general. Alto costo. Deja cicatriz.

Fuente: Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario 2015

Se requiere biopsia quirúrgica con fines diagnósticos y terapéuticos cuando en el resultado histopatológico de la biopsia con aguja de corte y/o sistema de corte aspiración no exista correlación de imagen con patología o el estudio histopatológico considere la escisión. Es necesario efectuar un control radiológico de la mama intervenida en un lapso de 6 meses.⁴

En todos los casos, la correlación entre la imagen y los resultados de patología debe ser la pauta para el tratamiento; los grupos multidisciplinarios de manejo del cáncer mamario deberían tener un método de trabajo sistemático, que permita la correlación del clínico, el radiólogo y el patólogo. En la tabla 2, se describen los criterios para la elección del tipo de biopsia.⁴

1.8 Inmunohistoquímica

Los receptores hormonales (de estrógeno y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER-2 son factores pronósticos y predictivos indispensables en cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este diagnóstico.⁴

Por medio de estos marcadores de inmunohistoquímica se ha podido realizar nuevas clasificaciones, las cuales permiten definir un pronóstico en relación a los subtipos moleculares, los cuales se mencionan en la tabla 3.⁴

Tabla 3: Subtipos moleculares de cáncer de mama y su aproximación por IHQ según este consenso	
Luminal A	RE + RP > 20%, GH 1 o 2 y HER 2
Luminal B	RE + RP < 20%, GH 3 y HER2 + o -
HER 2	HER 2 +, RE y RP -
Triple negativo	RE -, RP - y HER 2 -
Fuente: Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario 2015	

1.9 Clasificación molecular del carcinoma mamario y su aproximación con inmunohistoquímica

El trabajo de medicina traslacional sobre los 4 fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y normal breast-like) definidos inicialmente mediante genómica, ha permitido aproximarse a esta clasificación a través de metodologías más accesibles como la IHQ, empleando marcadores rutinarios como RE, RPr, HER-2. En población mexicana la frecuencia en promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: Receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4%, y triples negativos 23.1%.⁴

Para fines de protocolo, además de los marcadores rutinarios antes comentados es posible realizar citoqueratinas basales, EFGR y receptores de andrógenos porque favorece el avance en la identificación de bio-marcadores y subgrupos de pacientes.⁴

1.10 Cáncer de mama triple negativo

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) y el basal-like no se deben considerar sinónimos ya que sólo 49% a 71% de los CMTN son basal-like, y el 77% de los basal-like son triples negativos. Los CMTN se han subclasificado por expresión génica de diferentes maneras: 1) HER-2 neu enriquecido, basal-like y Claudin low 2) basal 1, basal 2 (BL1 y BL2), inmunomodulador y tipo luminal asociado a andrógenos (LAR).⁴

II. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama presenta una serie de retos para la salud en nuestro país. A nivel internacional y nacional se reporta un aumento en la prevalencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años³. Existe literatura internacional que reporta un comportamiento más agresivo y con dificultad en el tratamiento. Existe evidencia reportada que menciona que el cáncer de mama en mujeres jóvenes, presentan una entidad biológica diferente presentando menos sensibilidad hormonal y mayor dependencia a Her2/neu.⁶

Por lo anterior es de suma importancia realizar estudios en la población mexicana para conocer y clasificar en subtipos moleculares para mejorar el diagnóstico y tratamiento de nuestras pacientes.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad el cáncer de mama se ubica en el primer lugar de incidencia dentro de la población femenina, de igual manera la incidencia en mujeres menores de 40 años se ha visto elevada, presentando un peor pronóstico que aquellas pacientes mayores de 40 años. Por lo que es de suma importancia realizar una revisión de la prevalencia en nuestra institución, clasificarlas y comparar los resultados con literatura internacional.

¿Cuál es la prevalencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años en el Hospital de la Mujer?

IV. HIPOTESIS

El tipo de cáncer de mama en mujeres mexicanas atendidas en el Hospital de la Mujer menores de 40 años, tiene comportamiento clínico patológico similar al reportado en bibliografía internacional.

V. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

- 1) Determinar la prevalencia de pacientes menores de 40 años con cáncer de mama en el Hospital de la Mujer.

5.2 Objetivos específicos

- 1) Comparar la prevalencia obtenida con la reportada en la literatura.
- 2) Clasificar los casos analizados en base a grupo molecular
- 3) Realizar búsqueda de factores de riesgo clínicos

VI. MATERIAL Y METODOS

6.1 Población de estudio

Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Hospital de la Mujer del D.F. en el periodo del 1º de marzo de 2010 al 31 de diciembre de 2015.

6.2 Diseño

Se realizó un estudio replicativo, transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama durante el periodo ya mencionado.

6.3 Criterios de inclusión

- 1) Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama menores de 40 años.

6.4 Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes con expediente clínico incompleto
- 2) Pacientes sin reporte histopatológico

6.5 Método y análisis

Se procedió a la obtención de datos de los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el departamento de patología y archivo clínico del periodo de 1 de marzo de 2010 al 31 de diciembre del 2015.

El análisis estadístico se realizó utilizando un software computacional para realizar análisis estadísticos (SPSS® V.22.0 y Excel®). Para aquellas variables cuantitativas se utilizan medidas descriptivas como media, mediana y desviación estándar. En el caso de las variables categóricas, se usaron proporciones.

Para la asociación entre variables, se realizaron tablas de contingencia (X^2). Para la comparación en la evaluación de variables cuantitativas, se utilizó la T de student. Para el caso de la prevalencia (binario), se utilizaron intervalos de confianza que permiten determinar si hay semejanza entre el grupo de estudio y los estándares internacionales.

6.6 Variables

Variables del Estudio		
Demográficas	Histopatológica	Inmunohistoquímica
Edad (años)	In situ (Ductal / Lobulillar)	RE + o RP +
Menarquia (en años)	Invasivo (Ductal / Lobulillar / Mixto)	Triples negativos
Menarquia menor de 12 años		HER2-neu (+)
Nuligesta		
Lactancia presente		
Anticonceptivos orales		
Antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama		
Tabaquismo		

VII. RESULTADOS

Se obtuvieron 4,252 pacientes internadas en el servicio de Oncológica, de las cuales 486 (11%) pacientes cuentan con el diagnóstico de cáncer de mama. De éstas, 62 (12.75%) pacientes correspondieron a mujeres menores de 40 años con cáncer de mama. Se eliminaron 16 expedientes ya que no cumplían con los criterios de inclusión propuestos en este estudio por lo que se obtuvieron 46 (74%) pacientes con todos los criterios de inclusión. Se calculó una prevalencia de 12.7/1000 pacientes de cáncer de mama en mujeres menores a 40 años

La media de edad de las pacientes fue de 35.59 ± 3.91 años con un rango de entre 27 - 40 años (Fig.1). La media de edad de la menarca fue de 12.5 ± 1.26 años, con un rango 11-16 años. Las pacientes que tuvieron su menarca a los 11 años fueron de 23% (n=11), 12 años (n=12) de 26%, 13 años de 23.91% (n=11), 14 años de 21.74% (n=10), 15 años de 2.17% (n=1) y 16 años de 2.7% (n=1). En este estudio el 23.91% (n=11) presentó menarca en una edad menor a los 12 años.

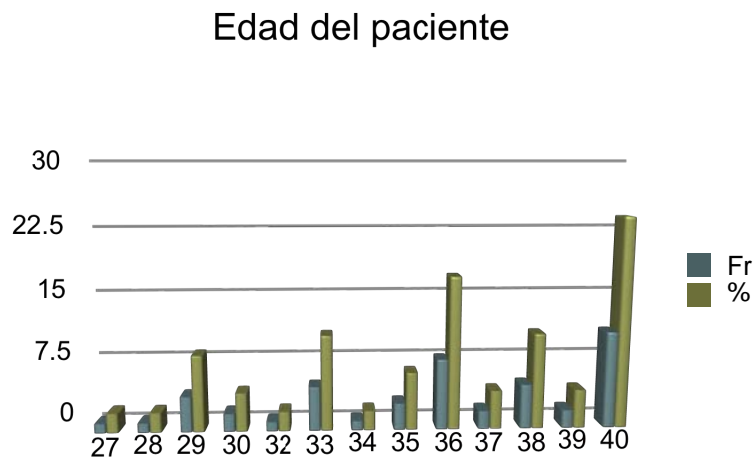


Fig. 1: Se describe la edad de las pacientes

La media de edad de la menarca fue de 12.5 ± 1.26 años, con un rango 11-16 años. Las pacientes que tuvieron su menarca a los 11 años fueron de 23% (n=11), 12 años (n=12) de 26%, 13 años de 23.91% (n=11), 14 años de 21.74% (n=10), 15 años de 2.17% (n=1) y 16 años de 2.7% (n=1). En este estudio el 23.91% (n=11) presentó menarca en una edad menor a los 12 años. (Fig. 2)

Edad de menarca

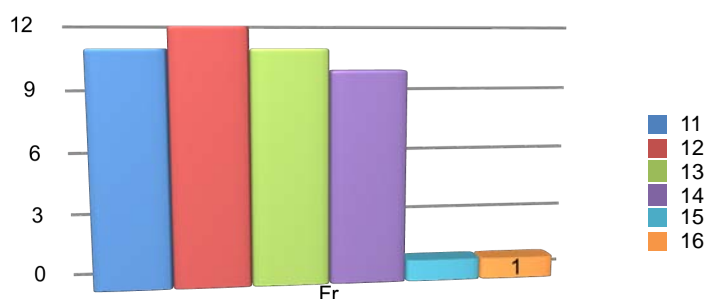


Fig. 2 : Se menciona las edades de menarca

De la muestra estudiada, el 19.6% (n=9) fueron nuligestas y el 80.4% (n=37) presentaron al menos 1 embarazo (Fig. 3).

Nuligesta

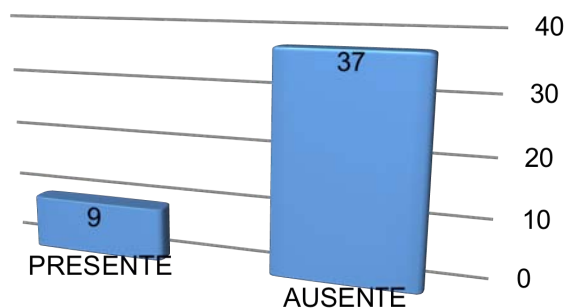


Fig. 3: Pacientes sin embarazos

En este estudio la lactancia estuvo presente en el 76.1% (n=35) de las pacientes y ausente en el 19.6% (n=11) (Fig. 4).

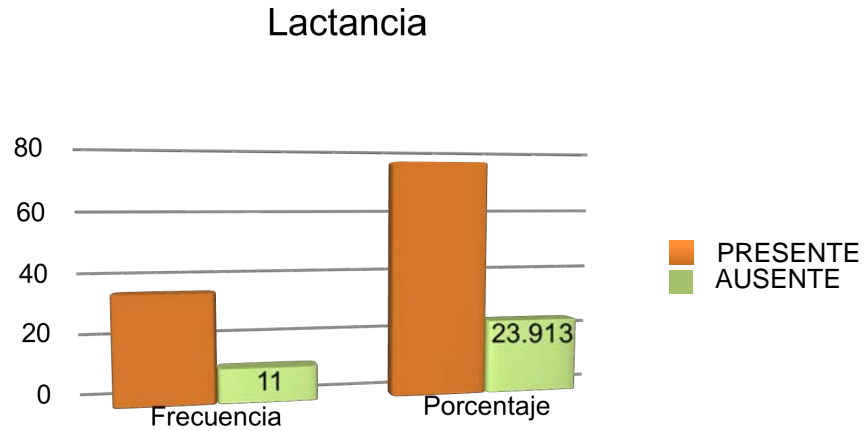


Fig. 4: Pacientes con lactancia presente

El uso de anticonceptivos orales represento un 19.6% (n=9) y el 80.4% (n=37) no refirieron su uso (Fig. 5).

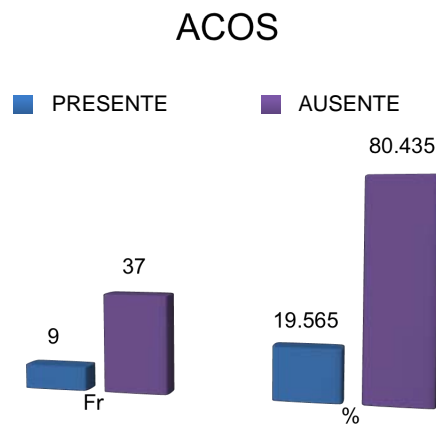


Fig. 5: Pacientes con uso de anticonceptivos orales

El 21.74% (n=10) presento tabaquismo positivo mientras que el 80.4% (n=36) negó el uso de tabaco (Fig. 6). De nuestras pacientes, el 4.3% (n=2) presenta antecedentes familiares de cáncer de mama, mientras que el 95.7% (n=44) no presenta antecedentes familiares para este padecimiento.

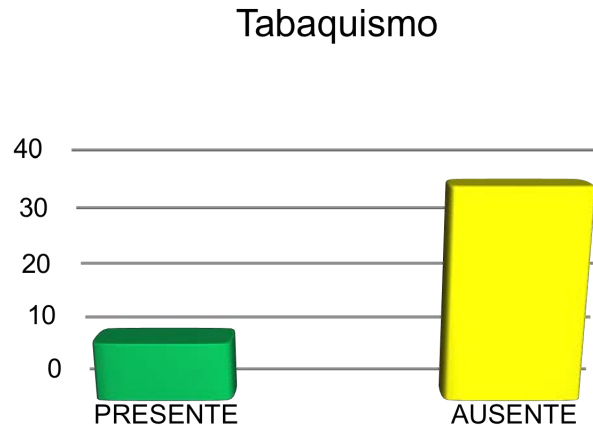


Fig. 6: Pacientes con consumo de tabaco

De los tumores de mama estudiados, el 91.3% (n=42), fueron cáncer de tipo invasor; de los cuales el 91.3% (n=41) fue ductal y el 9.7% (n=1) de tipo lobulillar. Del tipo in situ se reporto en un 8.7% (n=4) del total de la muestra, de los cuales el 100% fueron de tipo ductal (Fig. 7).

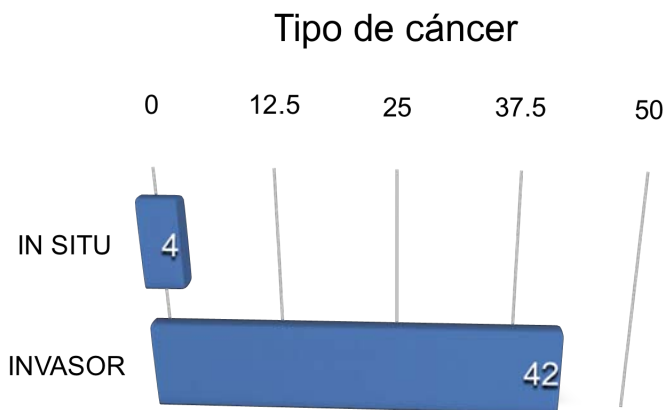


Fig. 7: Se numera los tipo de cáncer obtenido en el estudio y su frecuencia

En este estudio al 71% (n=33) de las muestras se les realizó de inmunohistoquímica. El 60% (n=20) contó con receptores para estrógeno positivo y 40% (n=13) de las pacientes con receptores para estrógeno negativo (Fig. 8).



Fig. 8: Frecuencia de receptores de estrógeno

El 51.51% (n=17) reporta positivo para receptores de progesterona y 48.48% (n=16) negativo para receptores de progesterona (Fig. 9).



Fig. 9: Frecuencia de receptores de estrógeno

El 24.24% (n=8) presentó Her2/neu positivo y el 76.75% (n=25) reportó Her2/neu negativo (Fig. 10).

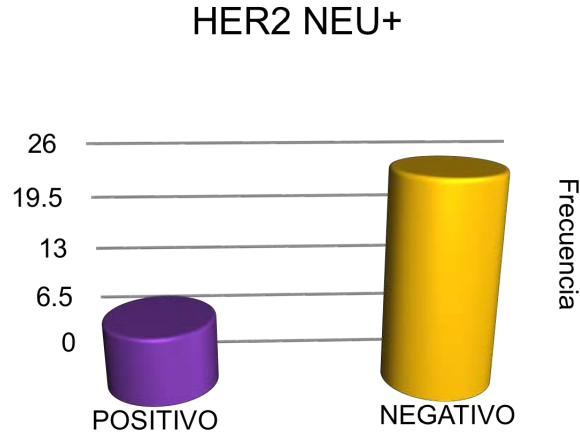


Fig. 10: Frecuencia de HER2/neu

Con los resultados de inmunohistoquímica previos, se clasificaron a las pacientes por grupo molecular. El 48.48% (n=16) corresponde al grupo luminal A/B - Her2/neu negativo al, el 12.12% (n=4) a luminal A/B - Her2/neu positivo, Her/2 neu positivo 12.12% (n=4) y triple negativo el 27.27% (n=9) (Fig. 11).

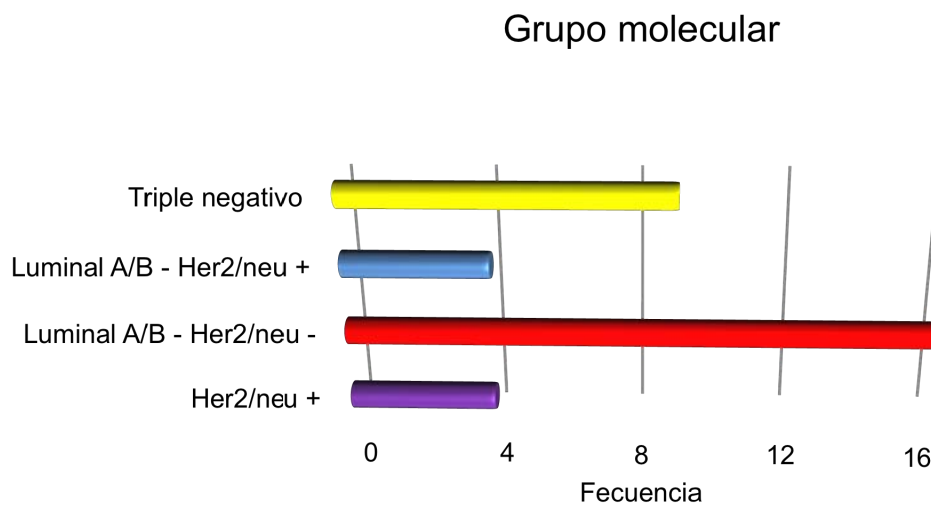


Fig.11: División obtenida en base al grupo molecular

VIII. DISCUSION

En este estudio se identificaron 46 pacientes con diagnóstico para cáncer de mama menores de 40 años lo que corresponde al 10% de la población diagnosticada en el Hospital de la Mujer, el cual resulta menor en la bibliografía nacional en centro oncológicos de referencia (16.4%-18.7%).¹³ En esta institución una gran cantidad de nuestras pacientes acuden por presentar resultados de estudios de imagen alterados. En Estados Unidos el cáncer de mama presenta una prevalencia de un 5%, según lo reporta la CDC (Centro para el Control y Prevención de enfermedades por sus siglas en inglés) en 2012.¹⁷

La edad media de las pacientes fue de 35.59 años con un rango de entre 27 y 40 años. Existe una relación de la edad con un peor pronóstico para las pacientes menores de 40 años; ya que se ha demostrado que las pacientes jóvenes presentan tumores de mayor tamaño y con receptores hormonales negativos.⁵ En este estudio el 23.91% presentó menarca en una edad menor a los 12 años, el cual se conoce como factor de riesgo para presentar cáncer de mama.⁵

En este estudio la prevalencia de factores de riesgo varía ya que solo el 2.7% presenta, edad de menarca menor a los 12 años, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo, ausencia de gestaciones o lactancia. Se menciona que el uso de anticonceptivos orales es un factor de riesgo para presentar cáncer de mama en mujeres menores de 40 años,¹ en nuestra población representa el 19.6%.

Se reporta que existe una relación estrecha entre el cáncer de mama en mujeres menores de 40 años y el antecedente familiar de cáncer de mama,¹ sin embargo en nuestra población se presentó solo en el 2.3%. Se reportan como otros factores de riesgo, pacientes que no han tenido embarazo que representó el 19.6%, la

ausencia de lactancia el cual se presento en un 19.6% y el tabaquismo que represento el 21.74%.

De los tumores de mama estudiados, el 91.3%, fueron cáncer de tipo ductal invasor lo cual representa una mayor porcentaje en relación a lo reportado con literatura mexicana que reporta un 65% en la serie de Robles y colaboradores.⁴ El resto de los tipos histológicos fue lobulillar invasor con un 10.9%.

En las revisiones realizadas dentro de los estudios para pacientes con cáncer de mama se recomendó que a todas se les realice estudio de inmunohistoquímica,⁴ sin embargo en este estudio solo al 71% se les realizó. Estudios genéticos sugieren una entidad biológica diferente con menor hormosensibilidad y mayor dependencia a HER2/neu.⁶ Sin embargo en este estudio se obtuvo que el 60% de pacientes presentan receptores para estrógeno positivo y el 51.51% para receptores negativos, así como el 24.4% para Her2/neu positivo.

Según el Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento para el cáncer mamario del 2015, con los resultados de inmunohistoquímica se puede realizar una clasificación que permite realizar un pronóstico de la enfermedad. En el presente estudio se obtuvo un 48% para el grupo luminal A/B - Her2/neu negativo al, un 12.12% de luminal A/B - Her2/neu positivo, un 12.12% para el grupo Her/2 neu positivo y un 27.27% para el grupo de triple negativo. Este último grupo se relaciona con el resultado reportado por el grupo de Robles y colaboradores que reporta un 26% de triples negativos.⁴ Pero difiere de lo reportado con la literatura anglosajona.

IX. CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos se concluye que la prevalencia de mujeres con cáncer de mama en mujeres menores de 40 años es de 12.7/1000. Esta cifra representa un número considerable de casos diagnosticados en nuestra institución.

Las pacientes con este padecimiento presentan diferencias con la literatura internacional ya que no presentan como factor de riesgo el antecedente de cáncer de mama en la familia.

El comportamiento histopatológico también difiere, ya que la prevalencia de receptores hormonales positivos fue del 51% y la prevalencia de triples negativos fue de 26%, lo que permite inferir que presentan un comportamiento diferente al reportado con literatura internacional.

Además el tipo de pacientes que se atendieron en esta institución presentan mejor pronóstico ya que responden de manera adecuada al tratamiento hormonal.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol*. 2010;36(3):237–49.
2. Appleton D, Hackney L, Narayanan S. Ultrasonography alone for diagnosis of breast cancer in women under 40. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2014;96(3): 202–6. Available from: <http://publishing.rcseng.ac.uk/doi/10.1308/003588414X13824511649896>
3. Arleo EK, Reichman M, Dashevsky BZ, Babagbemi K, Drotman M. Breast cancer in women in their thirties (2007-2013): A retrospective review. *Breast Dis* [Internet]. 2015;35(2):87–93. Available from: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/BD-150400>
4. Cárdenas J, Bargalló JE, Erazo AA, Al E. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Sexta revisión. 2015
5. Brandt J, Garne J, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2015;13(1): 33. Available from: <http://www.wjso.com/content/13/1/33>

6. Dobi Á, Kelemen G, Kaizer L, Weiczner R, Thurzó L, Kahán Z. Breast Cancer under 40 Years of Age: Increasing Number and Worse Prognosis. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 2011;17(2):425–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12253-010-9305-3>.
7. Hulka BS, Moorman PG. Breast cancer: hormones and other risk factors. *Maturitas* [Internet]. 2001;38(1):103–13. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512200001961>
8. Leclère B, Molinié F, Trétarre B, Stracci F, Daubisse-Marliac L, Colonna M. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries: A GRELL cooperative study. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2013;37(5): 544–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782113000775>
9. Liu Y, Wang O, Chen E, Cai Y, Pan C, Yang F, et al. Unexpected features of breast cancer subtype. *World J Surg Oncol* [Internet]. *World Journal of Surgical Oncology*; 2015;13(1):249. Available from: <http://www.wjso.com/content/13/1/249>
10. McAree B, O'Donnell ME, Spence a., Lioe TF, McManus DT, Spence R a. J. Breast cancer in women under 40 years of age: A series of 57 cases from Northern Ireland. *The Breast* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;19(2):97–104. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096097760900174X>
11. Peppercorn J, J P. Breast Cancer in Women Under 40. *Oncology* [Internet]. 2009;23(6). Available from: <http://www.cancernetwork.com/cme/article/10165/1413886>

12. Ribnikar D, Ribeiro JM, Pinto D, Sousa B, Pinto a C, Gomes E, et al. Breast cancer under age 40: a different approach. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2015;16(4):16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25796377>

13. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79(8):482–8.

8

14. Tavani a, Gallus S, Vecchia C La, Negri E, Montella M, Maso LD, et al. Original Paper Risk Factors for Breast Cancer in Women Under 40 Years. *Science* (80-). 1999;35(9).

15. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Heal Med* [Internet]. 2006;3(1):8–14. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174418700600117X>.

16. INEGI. Mexico: INEGI, 18 de septiembre 2015; 20 de diciembre 2015. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo125&s=est&c=23589>

17. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Heal Med* [Internet]. 2006;3(1):8–14. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S174418700600117X>