



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"**

**"RECEPTORES ESTROGÉNICOS POSITIVOS COMO FACTOR DE  
MAL PRONÓSTICO, INDEPENDIENTE DEL ESTADIO EN  
PACIENTES JÓVENES CON CÁNCER DE MAMA"**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**DR. MORELOS VILLASEÑOR AGUIRRE**

**ASESORES:**

**DRA. LEILANIE ARIAS GONZALEZ**

**DR. BRAULIO MARTINEZ BENITEZ**

**DRA. MARÍA TERESA SILVIA TINOCO**

**D.C.B.C CARLOS CORTÉS PENAGOS**

**Morelia, Michoacán, México**

**Febrero 2017**



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.

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

**Dr. Raúl Leal Cantú / 3229800 / [sicalidad@hotmail.com](mailto:sicalidad@hotmail.com)  
Director del Hospital General “Dr. Miguel Silva” Morelia, Mich.**

---

**Dr. José Luis Zavala Mejía / 3172997 / [drjoseluiszm@gmail.com](mailto:drjoseluiszm@gmail.com)  
Jefe de Enseñanza del Hospital General “Dr Miguel Silva”**

---

**Dr. Jesús Villagrán Uribe / 4434332085  
Profesor titular del curso de Anatomía Patológica  
Médico Especialista Adscrito en el servicio de Patología del Hospital General Dr.  
Miguel Silva**

---

**Dra. María Leilainie Arias González / 4341039977 [laboratoriotatavasco@hotmail.com](mailto:laboratoriotatavasco@hotmail.com)  
Asesora de Tesis  
Médico Especialista Adscrito en el servicio de Patología del Hospital General Dr.  
Miguel Silva**

---

**Dra. María Teresa Silvia Tinoco / 4433370967 / [mtstz@hotmail.com](mailto:mtstz@hotmail.com)  
Maestría en Salud Publica  
Asesora de Tesis**

---

**Dr. Braulio Martínez Benítez / 5540852081 / [brauliomb77@yahoo.com.mx](mailto:brauliomb77@yahoo.com.mx)  
Asesor de Tesis  
Médico Especialista Adscrito en el Servicio de Patología del Instituto Nacional de  
Ciencias Médicas y Nutrición salvador**

---

**D.C.B.C Carlos Cortes Penagos / 4433182089 / [neocccs@yahoo.com](mailto:neocccs@yahoo.com)  
Asesor de Tesis  
Prof. Investigador Titular “C” Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo**

---

**Dr. Morelos Villaseñor Aguirre / 4431692063 / [morelos\\_2000@hotmail.com](mailto:morelos_2000@hotmail.com)  
Tesisista**

---

## **DEDICATORIA**

**Gracias a mis padres:**

**A quienes con sus desvelos y sacrificios me brindaron un hogar lleno de cariño, que con sus consejos y reproches me guiaron por buen camino. A ellos dedico todos mis éxitos, gracias por enseñarme a soñar.**

**Gracias a mi esposa:**

**Por tolerar mis ausencias, por ser paciente en mis horas de frustración, por ser mi cómplice, por enseñarme que los éxitos y así también los fracasos, siempre serán mejores cuando los compartes con las personas que amas.**

**Gracias a mis hermanos:**

**Por hacerme reír, por hacerme sentir que siempre estarán para mí de manera incondicional.**

**Gracias a la vida por tantas bendiciones...**

# Índice

<b>1.- RESUMEN</b> .....	7
<b>2.- MARCO TEÓRICO</b> .....	8
<b>2.1.- Epidemiología</b> .....	8
<b>2.2.- Examen de receptores hormonales</b> .....	13
<b>2.3.- Tratamiento</b> .....	16
<b>2.3.1.- Terapia hormonal</b> .....	16
<b>2.3.1.1.- Fármacos inhibidores de estrógenos</b> .....	16
<b>2.3.1.2.- Inhibidores de la Aromatasa</b> .....	16
<b>2.3.1.3.- Supresión ovárica</b> .....	16
<b>2.3.2.- Ablación ovárica</b> .....	17
<b>2.3.3.- Tratamiento quirúrgico</b> .....	17
<b>2.3.3.1.- Mastectomía</b> .....	19
<b>2.3.4.- Tratamiento Sistémico</b> .....	19
<b>2.3.5.- Terapias biológicas</b> .....	20
<b>2.4.- Enfermedad Metastásica</b> .....	20
<b>2.5.- Seguimiento de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama</b> ...	21
<b>3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	22
<b>4.- JUSTIFICACIÓN</b> .....	23
<b>5.- HIPÓTESIS</b> .....	24
<b>6.- OBJETIVOS</b> .....	24
<b>6.1.- Objetivo general</b> .....	24
<b>6.2.- Objetivos específicos</b> .....	24
<b>7.- MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	25
<b>7.1.- Universo o población</b> .....	25
<b>7.2.- Muestra</b> .....	25
<b>7.3. – Definición de las unidades de observación</b> .....	25
<b>7.4.- Definición del grupo control</b> .....	25
<b>7.5.- Criterios de inclusión</b> .....	25
<b>7.6. - Criterios de exclusión</b> .....	26
<b>7.7.- Criterios de eliminación</b> .....	26
<b>7.8.- Definición de variables y unidades de medida</b> .....	26
<b>7.9.- Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información</b> .....	28

7.10.- Prueba piloto .....	29
7.11.-Definición del plan de procesamiento y presentación de la información .....	29
7.12.- Organización de la Investigación .....	30
7.12.1.- Programa de trabajo.....	30
7.12.2.- Recursos humanos .....	30
7.12.3.- Recursos materiales .....	30
7.12.4.- Presupuesto .....	31
7.12.5.- Plan de difusión y publicación de resultados.....	31
7.13.-Aspectos éticos .....	31
8.- RESULTADOS.....	33
8.1.- Características de las 85 pacientes.....	33
8.2.- Supervivencia.....	37
9.- DISCUSIÓN .....	48
10.- CONCLUSIONES.....	50
11.- RECOMENDACIONES.....	51
12.- Referencias bibliográficas .....	52

## Índice de tablas

Tabla 8.1-1 GRUPOS ETARIOS .....	33
Tabla 8.1-2 MUJERES MENORES DE 35 AÑOS CON SOBRE EXPRESIÓN DE RECEPTORES ESTROGENICOS .....	34
Tabla 8.2-3 EDAD DE PRESENTACIÓN MENARCA.....	34
Tabla 8.2-4 GRUPOS ETARIOS POR EDAD DEL PRIMER EMBARAZO.....	Error! Bookmark not defined.4
Tabla 8.2-5 MORTALIDAD EN PACIENTE CON USO DE ANTICONCEPTIVOS .....	Error! Bookmark not defined.4
Tabla 8.2-6 ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES MENORES DE 35 AÑOS.....	Error! Bookmark not defined.5
Tabla 8.2-7 ANTECEDENTES FAMILIARES CON CÁNCER.....	Error! Bookmark not defined.5
Tabla 8.2-8 ESTADIO QUIRÚRGICO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.....	36
Tabla 8.2-9 DEFUNCIONES CON RESPECTO AL ESTADIO CLÍNICO .....	36
Tabla 8.2-10 PORCENTAJE DE PACIENTES VIVAS Y DEFUNCIONES.....	36

## Índice de figuras

<b>Figura 8.2-1.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación con antecedentes familiares de cáncer .....</b>	<b>37</b>
<b>Figura 8.2-2.- Sobre vida en pacientes de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la presencia de infiltración vascular.....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 8.2-3.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación con tratamiento Neoadyuvante .....</b>	<b>39</b>
<b>Figura 8.2-4.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la presencia de células neoplasia en bordes quirúrgicos .....</b>	<b>40</b>
<b>Figura 8.2-5.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a las pacientes que recibieron tratamiento con radio terapia.....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 8.2-6.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la sobre expresión de receptores estrogénicos positivos o negativos .....</b>	<b>42</b>
<b>Fig.8.2-7.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación al estadio quirúrgico al momento del diagnóstico.....</b>	<b>43</b>
<b>Fig.8.2-8.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la presencia de células neoplásicas en piel... </b>	<b>44</b>
<b>Fig.8.2-9.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a recibir tratamiento hormonal durante la enfermedad.....</b>	<b>45</b>
<b>Fig.8.2-10 Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la presencia de células neoplasias en musculo pectoral.....</b>	<b>46</b>
<b>Fig.8.2-11 Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la presencia de células neoplásicas en ganglios linfáticos .....</b>	<b>47</b>

## 1.- RESUMEN.

El cáncer de mama se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial y debe constituir una prioridad para toda la sociedad. En la actualidad, se ha detectado un incremento en la incidencia de cáncer de mama en pacientes jóvenes menores de 35 años, este grupo de pacientes presenta un comportamiento biológico más agresivo. En el Centro Estatal de Oncología de Morelia Michoacán, entre el 2010 y el 2015, se reportaron 106 pacientes jóvenes con 35 años o menos con diagnóstico de cáncer de mama, de los cuales se localizaron 85 expedientes. El objetivo fue caracterizar el cáncer de mama en pacientes menores de 35 años, sus factores de riesgo asociados, estimar el valor pronóstico de la sobreexpresión de receptores estrogénicos positivos, el estadio al momento del diagnóstico y los tratamientos aplicados que se puedan asociar a un mejor pronóstico, mayor sobrevida y/o un mayor periodo libre de enfermedad. Se realizó estudio descriptivo, observacional, comparativo, analítico, retrospectivo y longitudinal, de las pacientes con 35 años o menores diagnosticadas con cáncer de mama en el Centro Estatal de Oncología de Morelia Michoacán. Dentro de los resultados, este grupo etario, no se encontraron factores que aumenten el riesgo de presentar esta enfermedad, los receptores estrogénicos no revelaron una diferencia significativa que demuestre que influye en un peor pronóstico, en comparación del estadio quirúrgico en que se encuentra la paciente al momento del diagnóstico, ya que la mortalidad aumenta de manera considerable a partir de los estadios III en adelante.

## **2.- MARCO TEÓRICO.**

### **2.1.- Epidemiología.**

En la actualidad el cáncer de mama se ha convertido en un problema de salud pública, convirtiéndose en una gran amenaza para la mujer a nivel mundial. La evidencia reciente ha demostrado que el cáncer de mama hoy en día es una de las principales causas de muerte en países en vías de desarrollo.

En México, con una población mayor de 100 millones de habitantes, el cáncer de mama representa un desafío, actualmente se cuentan con clínicas que realizan estudios de tamizaje con apoyo de mastógrafos, además de unidades móviles que transportan estos mastógrafos a comunidades rurales con difícil acceso a este tipo de servicios, siendo referidos a las comunidades más alejadas, para promover la detección y diagnóstico oportuno de la enfermedad. Los datos disponibles sugieren que solo se detectan entre el 5 y 10% de los casos en las fases iniciales de la enfermedad. Esta situación de diagnóstico tardío dificulta en buena medida el tratamiento y lo vuelve más costoso e incierto para las mujeres, sus familias y las instituciones públicas.

Las tasas de mortalidad por cáncer de mama en México mostraron un aumento notorio en las últimas cinco décadas. Entre 1955 y 1960 se estimaba una tasa de 2 a 4 muertes por cada 100 000 mujeres, posteriormente se elevó de manera sostenida en las mujeres adultas de todas las edades, hasta alcanzar en la década de 1990 cifras cercanas a 9 muertes por cada 100 000 mujeres, cifras que se ha mantenido estables desde entonces.

El cáncer de mama ha representado una pesada carga de muertes prematuras, en la que el 60% de las mujeres que murieron tenían entre 30 y 59 años de edad. También existe cierta evidencia de que la edad promedio de inicio de la enfermedad es menor en los países en desarrollo que en los más desarrollados.

Para el año 2006, el cáncer de mama se había convertido en la segunda causa de muerte más común en México entre mujeres de 30 y 54 años y la tercera más frecuente entre el grupo de 30 a 59 años (después de la diabetes y cardiopatías).

Con respecto a las políticas, la Secretaría de Salud amplió y aumentó la normatividad y legislación relativa al control del cáncer de mama a través de las directrices técnicas de la Norma Oficial Mexicana. Se establecieron criterios más rigurosos para vigilar los servicios de salud públicos y privados en la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia de la enfermedad. Para promover la detección temprana, las directrices hacen énfasis en la autoexploración, el examen clínico y la mamografía. Se estableció un examen clínico anual realizado por personal capacitado para todas las mujeres que visitan un centro de salud a partir de los 26 años de edad. Se recomendó una mamografía anual o bianual para mujeres de 40 a 49 años con factores de riesgo específicos y una vez al año para todas las mujeres a partir de los 50 años. Si bien estas directrices son importantes para ofrecer un marco normativo que abarque a todo el sector salud, no garantiza los recursos ni la aplicación de las normas, por lo que la cobertura está muy lejos de ser la adecuada <sup>(1)</sup>

En las neoplasia malignas, el éxito de un tratamiento depende en muchos casos de su detección temprana, así como del grado histológico de diferenciación de la lesión y que el tratamiento farmacológico o quirúrgico sea el adecuado. Cuando se cubren estos aspectos de manera óptima, es posible garantizar la sobrevivencia de los pacientes. Sin embargo, al ser una enfermedad crónico-degenerativa, quien la padece debe tener revisiones constantes y periódicas para eliminar la posibilidad de una recidiva. Los egresos hospitalarios por tumores malignos permiten conocer el número de personas que han sido dadas de alta en un hospital por esta causa específica. Entre los tumores malignos, la leucemia concentró el mayor número de casos en 2007 (13.2% para las mujeres y 19.4%

para los hombres), en el caso del cáncer de mama se ubicó como la neoplasia número uno en mujeres con un 19.8%. Al analizar el comportamiento de los tumores de 2004 a 2007, se observa que algunos presentaron patrones estables, mientras que otros han disminuido, tal es el caso de los tumores de ovario, tráquea, bronquios y pulmón, así como de cuello del útero. Algunos otros no han mostrado grandes variaciones, como son los tumores de estómago, hígado, páncreas y esófago. Este comportamiento es similar en varones y mujeres. <sup>(2)</sup>

Al momento del diagnóstico cerca del 5% de las pacientes con cáncer de mama han sido pacientes menores de 35 años, este grupo de edad es de suma importancia ya que se ha descrito un comportamiento biológico más agresivo, asociado a un pronóstico menos favorable comparado con pacientes mayores. Algunos autores sugieren que esta diferencia se debe a que las pacientes jóvenes presentan neoplasias poco diferenciadas y un mayor porcentaje de infiltración vascular, comparadas con las pacientes de mayor edad; además en estas pacientes jóvenes (premenopáusicas) se encontraron mayor cantidad de casos con metástasis a ganglios axilares. <sup>(3)</sup>

La mayoría de las pacientes jóvenes han solicitado una mastectomía radical y reconstrucción mamaria, también han aceptado más la quimioterapia que la radioterapia. La literatura reportó en este grupo de pacientes que histológicamente es más frecuente el carcinoma infiltrante, que el *in situ*. El carcinoma medular y el carcinoma de tipo inflamatorio afectó más a las pacientes jóvenes, comparado con las pacientes mayores de 50 años. En un estudio pronóstico donde se realizó el seguimiento durante 15 años, con multivariantes que reportaba el tratamiento, la edad, el grado nuclear, la presencia de carcinoma ductal *in situ* y la presencia de linfocitos peritumorales, para predecir la posibilidad de recurrencia ipsilateral, se encontró que las pacientes que presentaron mayor índice de recurrencia fueron aquellas que eran de raza con ascendencia africana, menor de 40 años de edad, ganglios axilares positivos, tamaño tumoral mayor de 2.1cm, tumores poco diferenciados y pleomorfismo nuclear. <sup>(4)</sup>

Avances recientes en biología molecular y perfiles genéticos demostraron que en pacientes jóvenes con ganglios linfáticos negativos y receptores estrogénicos positivos se presenta un alto índice de recurrencia y un pronóstico reservado. La tasa de mujeres menores de 36 años diagnosticadas con cáncer de mama que presentan mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 es del 15-30% de los casos. La existencia de predisposición genética de desarrollar cáncer de mama o cáncer de ovario ha sido reconocida desde hace ya varios años, pero las bases genéticas para demostrarlo no fueron claras hasta el año de 1990. BRCA1 es un gen supresor tumoral, que fue detectado en el cromosoma 17, en el mismo momento se describió la susceptibilidad de BRCA2 en 13q12. <sup>(5)</sup>

En un artículo publicado en New England Journal Of Medicine por Langstone y colaboradores (1996), se reportaron 80 casos de pacientes menores de 35 años con carcinoma de mama, a los cuales se les practico estudio genético para BRCA1, de las cuales solo 6 pacientes presentaron la mutación (menos del 10%), 39 pacientes negaron antecedentes heredofamiliares para carcinoma de mama u ovario. Estos resultados sugieren que el carcinoma ductal de mama en pacientes jóvenes podría estar asociado a otra mutación que no sea BRCA1 y BRCA 2. <sup>(6)</sup>

En diversos estudios refieren que la mayoría de las pacientes menores de 36 años con cáncer de mama presentaron receptores estrógenos negativos, pero Walker y colaboradores (1996) encontraron que las pacientes entre 30 y 34 años presentaron una estadística del 57% para expresión de receptores estrogénicos en las células tumorales, contra un 44% en la pacientes de 25 a 29 años, en todos estos estudios realizados no se especifica cuál de estos grupos presentó mayor porcentaje de mortalidad. <sup>(7)</sup>

Es necesario identificar los factores de riesgo reales en las pacientes jóvenes, para poder intervenir de manera oportuna, ya que la gran mayoría se

diagnostica en estadios avanzados de la enfermedad, con lesiones palpables, contribuyendo de esta manera con un pronóstico menos favorable y mayor índice de mortalidad. K. Arleo y colaboradores, en un artículo publicado en 2013 de pacientes con cáncer de mama con edad de 30 años, observaron que un inicio de una menarca temprana, historia familiar de cáncer de mama y/o el uso de anticonceptivos orales podrían no significar factores de riesgo en este grupo de edad. Además de que varios estudios indicaron el factor protector de múltiples embarazos previos al momento del diagnóstico de cáncer de mama, reduciendo hasta en un 41% el índice de mortalidad. <sup>(8)</sup>

Otras publicaciones sugirieron que las pacientes muy jóvenes (<35 años) con receptores estrógenos negativos se beneficiaron más con la quimioterapia a diferencia de aquellas que presentaron sobreexpresión de receptores estrogénicos en las células tumorales, con base a que estas últimas evidenciaron un índice de supervivencia menor y una disminución importante en el período libre de enfermedad, ***sugiriéndonos a la sobreexpresión de receptores estrogénicos positivos como factor de mal pronóstico en paciente jóvenes premenopáusicas***, independientemente del tamaño tumoral, el grado histológico y la presencia de metástasis en ganglios axilares. En la actualidad se incluye un tratamiento hormonal en las pacientes con sobreexpresión de receptores estrogénicos en las células tumorales, el cual consiste en terapia anti-estrógenos, inhibidores de la Aromatasa (postmenopáusicas), ablación o supresión ovárica, dependiendo del estadio clínico en que se encuentren las pacientes. <sup>(9)</sup>

En Corea en junio del 2007 se realizó un meta-análisis con 9885 pacientes de las cuales 1444 fueron pacientes menores de 35 años, reportando que este tipo de pacientes no presentaron beneficios con la terapia adyuvante con Tamoxifen y que es posible que se haga una diferencia con supresores ováricos, tomando en cuenta los efectos secundarios. Mencionando también que es de suma importancia identificar un panel molecular para demostrar el comportamiento biológico de éste tipo de tumores en pacientes jóvenes menores de 35 años.

Encontraron sobreexpresión de receptores a estrógenos con mayor frecuencia, refiriendo que esto pudiera deberse al grupo étnico estudiado. <sup>(10)</sup>

Sin duda ha sido importante revisar en éste grupo de pacientes los efectos adversos que presentan al ser sometidas a terapias hormonales, afectando directamente al sistema endocrino, induciendo síntomas de menopausia, alteraciones en su vida sexual y directamente en entorno familiar. La decisión de tratamiento para éste grupo de pacientes afecta de manera emocional directamente a la familia. Tomando siempre en cuenta que las terapias endocrinas o agentes citotóxicos que pretendan suministrarse deberán ir apegadas a respetar el deseo de la paciente de preservar la fertilidad. <sup>(11)</sup>

Algunos autores han tratado de formular un índice pronóstico de comportamiento tumoral que resulte útil para gradificar o para la individualización pronóstica y terapéutica de las pacientes con 35 años o menores que presentaron afección por cáncer de mama, refiriendo que los receptores estrogénicos y de progesterona, determinados por Inmunohistoquímica, tienen un valor predictivo del período libre de enfermedad y la sobrevida de la paciente. <sup>(12)</sup>

Existe una clasificación molecular para intentar predecir el comportamiento biológico del tumor en base a los marcadores por Inmunohistoquímica, debido a esto se identificaron 4 subtipos: Luminal A, Luminal B, Her2 y el tipo Basaloide, este último considerado el más agresivo y pronóstico menos favorable. Con base en ésta clasificación biológica es importante determinar si las pacientes menores de 36 años que presentan características biológicas para Luminal A y Luminal B, ambas con receptores estrogénicos positivos, pudieran presentar un comportamiento diferente de las pacientes postmenopáusicas. <sup>(13)</sup>

## **2.2.- Examen de receptores hormonales.**

Los estrógenos y progesterona son hormonas femeninas que presentan un aumento en la pubertad, causando el crecimiento de la glándula mamaria. La mayoría de los estrógenos se produce en los ovarios, pero también en las

glándulas adrenales, el hígado y parte del tejido adiposo. La progesterona en su mayoría es producida por los ovarios. En algunos tipos de cáncer de mama, las células tumorales tienen receptores para estas hormonas que pueden estimular su crecimiento y división. Bloquear este tipo de hormonas puede ayudar a detener el crecimiento y proliferación tumoral. <sup>(14)</sup>

El estudio histopatológico de reacción de Inmunoperoxidasa para receptores hormonales es sumamente importante, porque de ello depende el tipo de quimioterapia que debe emplearse en el tratamiento de cada paciente, para detener el crecimiento tumoral. Para este estudio se analizaron las células tumorales en las biopsias, que se hacen evidentes con una reacción antígeno-anticuerpo y un cromógeno. Este tipo de reacción hacen evidentes el número de células neoplásicas con sobreexpresión a receptores estrogénicos o progesterona.

Según las guías del Colegio Americano de Patólogos US-CAP, (por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica ASCO (por sus siglas en inglés) refieren que las células epiteliales del tejido mamario normal presentan receptores estrogénicos y receptores a progesterona y que dichas células normales proliferan bajo la influencia de las fluctuaciones de estas hormonas. Es de recalcar que la mayoría de los carcinomas de mama también expresan estos receptores y su crecimiento también está influenciado por estas hormonas. Retirar la producción endógena de estas hormonas, ya sea con ooforectomía o bloqueo de la producción (ej. Tamoxifen o inhibidores de la Aromatasa) pueden disminuir el crecimiento tumoral, aumentando de manera directa el período libre de enfermedad, evitando recaídas y aumentando la sobrevida de las pacientes.

Relevancia clínica: el estatus de los receptores hormonales debe ser determinado para identificar a las pacientes que pudieran ser beneficiadas con terapia hormonal. Cerca del 75 al 80% de los carcinomas de la mama son positivos para estrógenos y progesterona, independientemente del grado de diferenciación de las células tumorales, existen estudios que demuestran el

beneficio directo sobre la sobre-vida de las pacientes que fueron sometidas a endocrino-terapia cuando presentaron sobre-expresión a receptores estrogénicos. Los carcinomas puros con expresión única de receptores hormonales para progesterona son muy poco frecuentes.

El método para medir el estatus hormonal de las células neoplásicas se realizó en tejido fijado con formol y sometido a un proceso de deshidratación con alcohol a diferentes concentraciones, posteriormente cubierto con parafina, para someterse a cortes seriados en un micrótopo. Se realizan cortes histológicos de la neoplasia, para posteriormente producir una reacción antígeno-anticuerpo, haciendo evidente dicha reacción con la aplicación de un cromógeno.

Según la ASCO y el US-CAP recomiendan que para que un caso pueda considerarse con valor pronóstico, debe marcar intensamente más del 1% de los núcleos celulares evaluados o débilmente más del 10%. Esta cuantificación se realiza con método de Allred, que evalúa el porcentaje de células tumorales positivas y la intensidad de la reacción en los núcleos enumerándolos del 1 al 3 (1 débil, 2 intermedio y 3 intenso) <sup>(15)</sup>

La estadificación del cáncer de mama proporciona información respecto al pronóstico y orienta el tratamiento. Los estudios de imagen en la actualidad son un complemento para evaluar el tamaño del tumor, la presencia de células neoplásicas de los ganglios y las metástasis en otros sitios.

La evaluación patológica del cáncer de mama debe incluir de manera indispensable tipo histológico, grado, permeación vascular, linfática y/o perineural, tamaño del tumor, estatus de los márgenes quirúrgicos, número de ganglios disecados con y sin datos de infiltración por células neoplásicas y tamaño de metástasis ganglionar.

## **2.3.- Tratamiento.**

### **2.3.1.- Terapia hormonal.**

#### **2.3.1.1.- Fármacos inhibidores de estrógenos.**

Son un tipo de fármacos que detiene el crecimiento tumoral. El Tamoxifen es un medicamento utilizado en los estadios 0 (*in situ*) I, II y III del cáncer de mama. Actúa atacando las células neoplásicas con receptores estrogénicos positivos, inhibiendo su crecimiento y división. Las pacientes que han tenido una lumpectomía o cirugía conservadora por presentar un carcinoma ductal *in situ* pueden ingerir Tamoxifen durante 5 años para disminuir las probabilidades de una recaída. Su administración es vía oral, una vez cada 24 horas.

#### **2.3.1.2.- Inhibidores de la Aromatasa.**

Es un medicamento que mantiene bajos los niveles de estrógeno, actúa bloqueando la proteína que produce estrógenos en mujeres post-menopáusicas, por esta razón este medicamento solo se usa en este grupo de edad. Es importante recalcar que en las pacientes premenopáusicas no puede disminuir la producción de estrógenos. Se administra vía oral y se ingiere de manera diaria.

#### **2.3.1.3.- Supresión ovárica.**

La supresión ovárica se refiere al uso de medicamentos que inhiben la producción de estrógenos como los agonistas de la hormona liberadora Luteinizante (LHRH), esta hormona regula la producción de estrógenos desde el cerebro a los ovarios. Los agonistas de la LHRH como el Gosereline y Leuprolide detienen la producción de estrógenos. Se aplican vía intramuscular, una dosis al mes.

Existen varios factores para decidir iniciar terapia hormonal. La hormonoterapia en el cáncer de mama está indicada en carcinoma de bajo riesgo

y alto riesgo, dependiendo del estadio clínico basados en el pTNM (tumor-nodo-metástasis), determinado por el tamaño tumoral y la presencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares, entre otros. <sup>(16)</sup>

### **2.3.2.- Ablación ovárica.**

Los ovarios son la principal fuente de producción de estrógenos y progesterona en las mujeres premenopáusicas, extraerlos detiene su producción, pero otra opción de ablación, es la radioterapia.<sup>7</sup> En el hospital “John Hopkins Oncology Center” en Baltimore, se realizó un estudio con 1800 mujeres menores de 50 años bajo el tratamiento de ablación ovárica y encontraron una disminución en la mortalidad del 25%, el problema que presenta este tipo de tratamiento en mujeres jóvenes es la pérdida de la fertilidad. <sup>(17)</sup>

Es importante recalcar que existen varias opciones para preservar la fertilidad en las pacientes jóvenes que sean sometidas a quimioterapia o ablación ovárica. La decisión del método a utilizar depende de varios factores entre ellos la edad, el tipo de tratamiento, el periodo en que será sometida a la quimioterapia y el tiempo que piense posponer la maternidad. La crio-preservación del Oocito es una buena opción para las pacientes premenopáusicas, por lo cual debe referirse inmediatamente a la paciente joven con cáncer de mama a un centro de reproducción asistida, para su orientación y tratamiento. <sup>(18)</sup>

### **2.3.3.- Tratamiento quirúrgico.**

El tratamiento quirúrgico del tumor primario en el cáncer de mama ha pasado por múltiples modificaciones, en la actualidad se divide en cirugía conservadora y mastectomía con sus múltiples variedades. El objetivo es obtener un mejor control oncológico y para lograr esto deben tenerse en consideración

factores propios del paciente (edad, género, comorbilidades, relación mamatumor, antecedentes de radioterapia), o factores biológicos del tumor (componente intraductal extenso >25%, multicentricidad, tamaño tumoral), así como factores externos como por ejemplo la disponibilidad de equipos de radioterapia. Parte fundamental en la toma de decisiones es indiscutiblemente la preferencia del paciente con el fin de ofrecer la mayor opción terapéutica en conjunto. Se ha demostrado en varios ensayos clínicos con seguimiento a 20 años, que la cirugía conservadora de mama combinada con radioterapia en comparación con la mastectomía, ofrecen los mismos porcentajes de supervivencia global. <sup>(19)</sup>

Otro aspecto fundamental en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es el manejo de los ganglios axilares, esto tiene fines pronósticos para la estadificación y terapéuticos con el fin de disminuir la recurrencia local. Por muchos años, la disección de la axila ha sido el estándar de tratamiento, sin embargo, el beneficio de este procedimiento en pacientes con ganglios clínicamente negativos es muy bajo y sus complicaciones son relativamente frecuentes.

El carcinoma ductal *in situ* puede tratarse con cirugía conservadora mientras se obtengan márgenes adecuados (>2 mm); la radioterapia adyuvante disminuye la recaída local; la mastectomía total es una opción de tratamiento en pacientes seleccionados que tengan un riesgo mayor para recaída local (alto grado, <40 años, multicéntrico, >2 cm); es controvertida la utilidad del ganglio centinela (GC) sin embargo este grupo de pacientes es el que tiene la mayor posibilidad de enfermedad con invasión por lo que se recomienda su uso. <sup>(20)</sup>

Las indicaciones para mastectomía incluyen:

- 1) Contraindicación para recibir radioterapia.
- 2) Enfermedad multicéntrica.
- 3) Dificultad para obtener márgenes adecuados y resultado cosmético desfavorable después de un intento de cirugía conservadora.

### **2.3.3.1.- Mastectomía.**

En la mastectomía total se extirpa la totalidad del tejido mamario incluyendo el complejo areola-pezón (CAP), mientras que en la mastectomía total preservadora de piel se realiza una incisión circundante a la areola y se remueve solo el CAP, la ventaja de esta modalidad es favorecer los resultados cosméticos de la reconstrucción inmediata, además, es posible en casos adecuadamente seleccionados, la preservación del CAP con mínimo riesgo de recurrencia local en la piel preservada.

La mastectomía radical modificada es un procedimiento realizado en nuestro país debido a los estadios localmente avanzados en los que realizamos el diagnóstico en nuestras pacientes e incluye la resección de la totalidad del tejido y piel mamaria así como la disección de los niveles ganglionares I y II.

Procedimientos más extensos como la mastectomía Halsted están reservados solo en casos seleccionados.

### **2.3.4.- Tratamiento Sistémico.**

Esta modalidad terapéutica se ha utilizado desde hace muchos años y se considera el estándar en los tumores localmente avanzados. Se recomienda un esquema basado en Taxanos y Antraciclenos durante seis a ocho ciclos. El objetivo principal es facilitar las diferentes modalidades quirúrgicas. En tumores operables la quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo identificar a los pacientes respondedores, con base en la expresión de receptores hormonales, proliferación celular (Ki67) y grado nuclear. El éxito de la quimioterapia está basado en la obtención de una respuesta patológica completa. En los pacientes con sobreexpresión de HER2 está indicada se agregue Trastuzumab a la quimioterapia. En caso de presentarse tumores hormonosensibles con baja tasa

de proliferación y bajo grado nuclear se recomienda terapia endocrina neoadyuvante, la duración óptima de este tratamiento es de seis meses o hasta obtener la máxima respuesta. Se prefieren los inhibidores de la Aromatasa. <sup>(21)</sup>

### **2.3.5.- Terapias biológicas.**

Como se comentó anteriormente en los casos de tumores con sobreexpresión de HER2-neu, el tratamiento de elección es Trastuzumab. Algunos casos que presenten falla al manejo con trastuzumab pueden recibir lapatinib o la combinación de ambos fármacos. Bevacizumab combinado con quimioterapia, ya sea en primera o en segunda línea de tratamiento, incrementa la supervivencia libre de progresión. <sup>22</sup>

### **2.4.- Enfermedad Metastásica.**

En términos generales, la enfermedad metastásica puede clasificarse como visceral (pulmón, hígado y sistema nervioso central) y no visceral (incluye hueso, tejidos blandos y derrame pleural), con supervivencia global para el primer grupo de 12 meses y para el segundo de tres a cinco años.<sup>22</sup> Se recomienda la confirmación histológica de la metástasis así como el perfil molecular, siempre considerando riesgos y beneficios del procedimiento confirmatorio. La enfermedad metastásica se clasifica en bajo y alto riesgo. Se define bajo riesgo a los casos que presentan receptores hormonales positivos, HER2 negativo, periodo libre de enfermedad >1 año, enfermedad metastásica limitada a tejidos blandos y hueso. En estos casos el tratamiento de primera elección es el hormonal. Se define alto riesgo los casos que presentan receptores hormonales negativos, HER2 positivo, intervalo libre de enfermedad <1 año, enfermedad metastásica extensa o afectación visceral. El tratamiento de elección es con quimioterapia, terapias endocrinas y/o biológicas. La elección del tratamiento depende del grupo de riesgo en el que se encuentre el paciente y sus condiciones generales así como el tratamiento previo. Actualmente existen múltiples fármacos activos en el

tratamiento del cáncer de mama metastásico, se debe elegir la combinación más activa y menos tóxica buscando el mayor tiempo libre de progresión y mejorar la calidad de vida.

## **2.5.- Seguimiento de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.**

Consiste en valoración clínica periódica (trimestral los primeros dos años, del año 3 al año 5 es semestral, y posteriormente, anual), los objetivos son: detectar recaída local, regional o sistémica y la presencia de un segundo primario. Se debe realizar una mastografía y tele de tórax anuales así como densitometría ósea semestral (en posmenopáusicas o tratadas con inhibidores de Aromatasa). El abordaje clínico debe ser completo con énfasis en sitios probables de recaída o complicaciones de tratamiento previo, según los hallazgos se realizan estudios de laboratorio y gabinete intencionados. Es importante recomendar a la paciente realizar ejercicio aeróbico, evitar sobrepeso así como medidas de protección para linfa-edema ya que esto puede afectar su calidad de vida. Se debe proveer información y soporte psicosocial al paciente y familiares. <sup>(23)</sup>

### **3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En el Centro Estatal de Oncología de la ciudad de Morelia Michoacán, se ha detectado una incidencia de 1950 pacientes con cáncer de mama, entre 2010 y el 2015, cerca del 5% son pacientes jóvenes, menores de 35 años. Actualmente, en la literatura existe controversia sobre el pronóstico en la sobrevida global y el período libre de enfermedad de las paciente menores de 35 años con cáncer de mama que presentan sobreexpresión de receptores de estrógenos, en este rango de edad, fueron atendidas 106 pacientes en el Centro Estatal de Oncología, en un período de cinco años (2010-2015), las cuales requirieron tratamientos individualizados tales como tratamiento quirúrgico, quimioterapia adyuvante-neoadyuvante y/o radioterapia según el estadio y resultado del estudio de Inmunoperoxidasa, pero aún no había sido evaluada la supervivencia, ni el período libre de enfermedad, para estandarizar el tratamiento integral de los pacientes.

¿Cuál fue frecuencia con que se presenta el cáncer de mama en pacientes menores de 35 años y los factores de riesgo asociados como receptores estrogénicos positivos?

¿Cuál fue estadio quirúrgico al momento del diagnóstico y los tratamientos aplicados que se puedan asociar a un mejor pronóstico, aumentando tanto la sobre vida y/o periodo libre de enfermedad?

#### **4.- JUSTIFICACIÓN.**

Actualmente el cáncer de mama es un problema de salud pública considerándose una de las principales causas de mortalidad en mujeres.

En Michoacán se reportaron 106 casos de cáncer de mama en pacientes menores de 35 años en el Centro estatal de Oncología y el Hospital General Dr. Miguel Silva, entre los años 2010 y 2015, de los cuales fueron localizados 85 expedientes completos.

En el presente trabajo se pretendió demostrar un comportamiento biológico más agresivo en las pacientes con sobreexpresión de receptores estrogénicos en las células tumorales en este grupo de edad, para considerar tomar medidas más enérgicas como la ablación ovárica, esperando mejores resultados, que aumentaran de manera significativa la supervivencia global, con menores índices de recaídas.

Fue factible realizar éste estudio ya que como ex residente de Anatomía Patológica del Hospital General Dr. Miguel Silva y previa autorización por parte de las autoridades del dicho Hospital y colaboración del Centro Estatal de Oncología tengo acceso a los expedientes clínicos de dichas paciente, siendo asesorado por un experto en estadística para realizar el análisis estadístico y evaluar el valor predictivo de los receptores estrogénicos positivos, así como identificar variables que causen confusión. Dichos hospitales se verán beneficiados en un futuro al identificar éstas pacientes y se optimizaran recursos con un tratamiento dirigido al comportamiento biológico.

## **5.- HIPÓTESIS.**

Las mujeres menores de 35 años con cáncer de mama y sobreexpresión de receptores estrogénicos en las células tumorales tienen mayor índice de mortalidad, en comparación con las que no presentan esta sobreexpresión.

## **6.- OBJETIVOS.**

### **6.1.- Objetivo general.**

Caracterizar el cáncer de mama en pacientes menores de 35 años, sus factores de riesgo asociados, estimar el valor pronóstico de la sobre expresión de receptores estrogénicos positivos, el estadio al momento del diagnóstico y los tratamientos aplicados que se puedan asociar a un pronóstico más favorable, aumento en la sobre vida y/o un mayor periodo libre de enfermedad.

### **6.2.- Objetivos específicos.**

1. Identificar a las pacientes con 35 años o menores, con diagnóstico de cáncer de mama en el periodo de 2010 a 2015 con sobreexpresión de receptores hormonales positivos por método de Allred.
2. Estimar el valor predictivo de los receptores hormonales en la sobrevida de este grupo de pacientes.
3. Conocer los factores de riesgo gineco-obstétricos y familiares asociados a cáncer de mama y el estadio TNM al momento del diagnóstico en pacientes con y sin sobre expresión de receptores hormonales.

## **7.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

- Estudio descriptivo, observacional, comparativo, analítico, retrospectivo y longitudinal.

### **7.1.- Universo o población.**

- Expedientes completos de pacientes con cáncer de mama menores de 35 años o menores. Estudio histopatológico y estudio de Inmunoperoxidasa en el expediente.

### **7.2.- Muestra.**

- No probabilística, a conveniencia, por periodo de 2010 – 2015.

### **7.3. – Definición de las unidades de observación.**

- Expediente clínico que contenga:
- Estudio histopatológico.
- Estudio de Inmunoperoxidasa.
- Historia clínica.
- Laminillas para revisión.
- Seguimiento clínico.

### **7. 4.- Definición del grupo control.**

- Pacientes con cáncer de mama sin sobreexpresión de receptores hormonales en células tumorales.

### **7.5.- Criterios de inclusión.**

- Expediente clínico completo.
- Mujeres de 35 años y/o menos.
- Diagnóstico de cáncer de mama por biopsia.
- Estudio de Inmunoperoxidasa.

### 7.6. - Criterios de exclusión.

- Expedientes incompletos.

### 7.7.- Criterios de eliminación.

- Expedientes no localizables.

### 7.8.- Definición de variables y unidades de medida.

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
Identificar las pacientes con 35 años o menos con diagnóstico de cáncer de mama 2010-2015.	1. Edad al momento del diagnóstico.	Cuantitativa discreta	Años Cumplidos
	2. Frecuencia en porcentaje por grupos de edad	Cuantitativa discreta	3 años de diferencia por edad
	3. Mujeres con sobre expresión de receptores estrogénicos.	Dicotómica	Si No

Conocer los factores de riesgo gineco-obstétricos asociados a cáncer de mama, con análisis de grupos	1. Edad de la primera menstruación.	Cuantitativa discreta	Años Cumplidos Menarca
	2. Edad de primer embarazo.	Cuantitativa discreta	Años Cumplidos Al 1er Embarazo
	3. Uso anticonceptivos hormonales.	Dicotómica	Si No
	4. Índice de masa corporal	Cualitativa nominal	Delgadez severa Delgadez moderada Delgadez aceptable Normal Sobre peso Obesidad 1 Obesidad 2 Obesidad 3 Mórbido
	5. Antecedentes heredo familiares a cáncer de mama, ovario y/o colon.	Dicotómica	Si No Tipo específico
Estadio (TNM) al momento del diagnóstico.	1. Estatus quirúrgico al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal	1. Etapa I 2. Etapa II 3. Etapa III 4. Etapa IV
	2. Invasión vascular	Cualitativa Dicotómica	Si No
	3. Ganglios con Metástasis.	Cualitativa dicotómica	Si No
	4. Infiltración a piel.	Cualitativa Dicotómica	Si No
	5. Infiltración musculo.	Cualitativa Dicotómica	Si No
	6. Estatus de los bordes quirúrgicos.	Cualitativa Dicotómica	Con infiltración Sin infiltración

Conocer el manejo otorgado por el servicio de oncología y sobrevivencia en pacientes con sobre expresión de receptores estrógenos en células tumorales	1. Neoadyuvancia.	Cualitativa Dicotómica	Si – No
	2. Radioterapia.	Cualitativa Dicotómica	Si – No
	3. Tratamiento hormonal.	Cualitativa dicotómica	Si –No
	4. Pacientes agrupadas por cada 10 meses con la enfermedad.	Cuantitativa discreta	Número
	5. Porcentaje de pacientes vivas y muertas	Cuantitativa discreta	Número

### 7.9.- Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

- Se solicitaron al departamento de informática del Centro Estatal de Oncología de Morelia los nombres de las pacientes con 35 años o menores, con diagnóstico de cáncer de mama.
- Con base a los nombres fueron solicitados los expedientes de las pacientes en el archivo del hospital.
- Fueron revisados los expedientes de las pacientes identificadas por el departamento de informática, para ver si cumplen con los criterios de inclusión.
- Fue utilizada la hoja de recolección de datos.
- En el expediente, se localizó el número de estudio histopatológico y de Inmunoperoxidasa realizados en el departamento de Patología del Hospital General "Dr. Miguel Silva".
- Se almaceno la información en hoja Excel.
- Procesamiento, análisis y redacción del reporte final.
- Entrega por escrito y presentación en PowerPoint para exponer resultados.

### **7.10.- Prueba piloto.**

- *No aplica.*

### **7.11.-Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.**

Se utilizaron estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, así como proporción y porcentajes.

Las pacientes se dividieron en positivas y negativas para la presencia de receptores a estrógenos en las células tumorales, se realizó una subdivisión por estadio quirúrgico al momento del diagnóstico según la clasificación pTNM y se realizó el estudio comparativo entre el periodo libre de enfermedad y la sobre vida de estos grupos de pacientes. Aplicamos el método de regresión de Cox (regresiones múltiples) para investigar la relación que existe entre los tiempos de supervivencia y variables pronósticos.

Se exploró la experiencia de supervivencia de un grupo de pacientes relacionándola con una o más variables explicativas, como lo pueden ser en un estudio de supervivencia de cáncer con variables como edad, desarrollo del cáncer y con particular interés de la presencia de receptores estrogénicos en células tumorales, entre otras. Podemos decir que el análisis se centró en el riesgo o fallo de muerte en cualquier tiempo después del origen del estudio.

Además se revisó el tipo de tratamiento al que fueron sometidas las pacientes con Receptores de estrógenos positivos en este grupo de edad y se valoró si algunos de los tratamientos proporcionan mayor sobrevida.

## 7.12.- Organización de la Investigación.

### 7.12.1.- Programa de trabajo.

#### DIAGRAMA DE GANTT

Actividades	TIEMPO DE DURACIÓN								
	MES	DIC 2016	ENE 2016	FEB 2016	MAR 2016	ABRIL 2016	MAY –DIC 2016	ENE 2017	FEB 2017
Planificación del proyecto									
Recepción del PROYIN por parte del comité									
Recolección de Expediente									
Análisis estadístico de resultados									
Redacción de tesis									
Entrega y presentación de resultados									

### 7.12.2.- Recursos humanos.

Médicos anatomopatólogos.

Actuarios para métodos estadísticos.

### 7.12.3.- Recursos materiales.

Computadoras.

Impresoras.

Microscopios.

Reactivos para Inmunoperoxidasa.

Hojas papel bond.

Tinta impresoras.

#### **7.12.4.- Presupuesto.**

Impresora (\$5000)

Papel Bond 500 Hojas (\$250)

Costo Por Estudio De Inmunoperoxidasa (\$600 Por Paciente)

Microscopio (\$60 000)

#### **7.12.5.- Plan de difusión y publicación de resultados.**

Publicar los resultados en revista indexada.

#### **7.13.-Aspectos éticos.**

El código de Núremberg y la declaración de Helsinki regulan a la comunidad médica en lo relativo a los preceptos de ética en la investigación, donde el principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a tomar decisiones una vez que se le ha informado claramente los riesgos y beneficios de su participación o no en un estudio de investigación médica, el aceptar participar debe ser de manera libre, sin presiones de ninguna índole y con compromiso de que puede retirarse de la investigación cuando así lo decida. Otro precepto es que el bienestar del sujeto siempre debe estar por encima de los intereses de la ciencia y de la sociedad.

La presente investigación contempló únicamente el uso de bases de datos, expedientes clínicos y revisión de laminillas de los Hospitales (Hospital General Dr. Miguel Silva y el Centro Estatal de Oncología), sin requerir la intervención de individuos en el estudio, por lo que fue considerado de un riesgo mínimo, según lo estipulado en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, por tal motivo y con base en el artículo 23 del reglamento antes mencionado, no es necesario el otorgamiento del consentimiento informado por

parte de las pacientes incluidas en este estudio, aclarando que siempre se respetará el anonimato y no serán revelados los nombres de las pacientes.

A través del tiempo se modificó la manera legal de abordar el expediente clínico de los pacientes, en los últimos años en el Centro estatal de Oncología y el Hospital de Civil Dr. Miguel Silva de Morelia, únicamente se solicitaba consentimiento informado para realizar el procedimiento quirúrgico, como por ejemplo en la obtención de la biopsia, se sugiere que dicho consentimiento informado abarque los procesos en investigación que puedan suscitarse en un futuro. En ese mismo momento se debe proveer información a los pacientes de los diferentes estudios que pudieran realizarse con el material obtenido en las biopsias y que pueden ser de utilidad en diferentes áreas de la investigación, explicando los beneficios que pueden obtenerse a corto, mediano y a largo plazo.

En la presente investigación se tuvo como propósito un bien social y la investigación se diseñó basándonos en resultados previos en otros países, nunca se realizara algún daño a las pacientes implicadas en el estudio, promoviendo un ambiente de investigación que proteja a todas las pacientes.

## 8.- RESULTADOS.

### 8.1.- Características de las 85 pacientes.

La edad media de las pacientes incluidas en el estudio fue de 31.2 años (rango de 20-35). Setenta y cinco pacientes (88%) tenía una edad de 28 a 35 años al momento de ser diagnosticada con cáncer de mama. La edad de presentación de la menarca se presentó con una media de 12.4 años, con respecto a la edad del primer embarazo el 80% de las pacientes se embarazó antes de los 24 años. La gran mayoría de las no utilizaban método anticonceptivo hormonal oral. En referencia al dato de la obesidad como factor de riesgo, encontramos que el 75% de las pacientes presentaron un peso normal y sobrepeso al momento del diagnóstico. Los antecedentes heredofamiliares como se esperaba, se encontró mayor frecuencia en la presentación del carcinoma de ovario (29%), además se reportó un 27% el antecedente de carcinoma de pulmón en familiares de las pacientes, esto pudiera deberse a la alta incidencia de esta neoplasia en ambos sexos. Con respecto al estadio al momento del diagnóstico se encontró mayor prevalencia en los estadios del IIA al IIIB (72%) y siendo los estadios más avanzados los que presentaban mayor índice de mortalidad a partir del estadio IIIA hasta el estadio IV sumando hasta el (91% de las pacientes finadas). El 58% de las pacientes presentaron sobreexpresión de receptores estrogénicos positivo, sin embargo el mayor número de defunciones no presentaron esta sobreexpresión. Actualmente el 87% de las pacientes están vivas y el 13% fallecieron.

**Tabla 8.1-1 GRUPOS ETARIOS CANCER DE MAMA MENORES DE 35 AÑOSCEO MORELIA**

	N=85
Edad, media (rango)	27 (20-35)
Grupo etario	20-23 años (5%) 24-27 años (7%) 28-31 años (30%) 32-35 años (58%)

**Tabla 8.1-2 MUJERES MENORES DE 35 AÑOS CON SOBRE EXPRESIÓN DE RECEPTORES ESTROGENICOS CEO MORELIA**

Frecuencia en porcentaje de pacientes con receptores estrogénicos positivos	Positivos 58% Negativos 42%
---	--------------------------------

**Tabla 8.2-3 EDAD DE PRESENTACIÓN MENARCA CANCER DE MAMA MUJERES MENORES DE 35 AÑOS CEO MORELIA**

Edad de presentación de menarca	9 años (4%) 10 años (4%) 11 años (15%) 12 años (29%) 13 años (26%) 14 años (14%) 15 años (7%) 16 años (1%)
---------------------------------	---

**Tabla 8.2-4 GRUPOS ETARIOS POR EDAD DEL PRIMER EMBARAZO CANCER DE MAMA MENORES DE 35 AÑOS CEO MORELIA**

Frecuencia en porcentaje de grupos etarios por edad del primer embarazo	15-19 años (41%) 20-24 años (39%) 25 a 29 años (14%) 30-35 años (6%)
---	---

**Tabla 8.2-5 MORTALIDAD EN PACIENTE CON USO DE ANTICONCEPTIVOS CANCER DE MAMA MENORES DE 35 AÑOS CEO MORELIA**

Pacientes que usaron anticonceptivos	Si (33%) – No (67%)
Pacientes que fallecieron y usaron anticonceptivos	Si usaban (18%) No usaban (82%)

**Tabla 8.2-6 ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES MENORES DE 35 AÑOS CEO MORELIA**

<p>Frecuencia en porcentaje del Índice de masa corporal de las pacientes</p>	<p>Delgadez severa (0%)                  Delgadez moderada (0%)                  Delgadez aceptable (3%)                  Normal (33%)                  Sobrepeso (42%)                  Obeso tipo 1 (14%)                  Obeso tipo 2 (8%)                  Obeso tipo 3 (3%)</p>
--	---

**Tabla 8.2-7 ANTECEDENTES FAMILIARES CON CÁNCER EN CEO MORELIA**

<p>Frecuencia en porcentaje de antecedentes familiares de cáncer</p>	<p>Cáncer de mama (5%)                  Cáncer de ovario (29%)                  Cáncer de colon (7%)                  Cáncer cervicouterino (13%)                  Carcinoma de pulmón (27%)                  Carcinoma de próstata (7%)                  Carcinoma gástrico (4%)                  Carcinoma de vesícula (4%)                  Neoplasia maligna en cerebro (2%)                  Carcinoma renal (2%)</p>
--	--

**Tabla 8.2-8 ESTADIO QUIRÚRGICO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO  
CANCER DE MAMA MENORES DE 35 AÑOS CEO MORELIA**

Frecuencia en porcentaje de pacientes respecto al estadio al momento del diagnostico	IA 7%
	IB 4%
	IC 4%
	IIA 21%
	IIB 29%
	IIIA 19%
	IIIB 13%
	IIIC 1%
	IV 4%

**Tabla 8.2-9 DEFUNCIONES CON RESPECTO AL ESTADIO CLÍNICO  
MUJERES MENORES DE 35 AÑOS CANCER DE MAMA CEO MORELIA**

Frecuencia en porcentaje de pacientes respecto a defunciones y al estadio al momento del diagnostico	IA 0%
	IB 0%
	IC 0%
	IIA 0%
	IIB 9%
	IIIA 36%
	IIIB 46%
	IIIC 0%
	IV 9%

**Tabla 8.2-10 PORCENTAJE DE PACIENTES VIVAS Y DEFUNCIONES EN  
MUJERS MENORES DE 35 AÑOS CANCER DE MAMA CEO MORELIA**

Porcentaje de pacientes vivas y defunciones	Vivas 87% Fallecieron 13%
---	------------------------------

## 8.2.- Supervivencia.

Con respecto a sobrevida de las pacientes no se encontraron diferencias significativas en los grupos con antecedentes heredofamiliares de cáncer, invasión vascular, presencia de tumor en bordes quirúrgicos, neoadyuvancia, radioterapia, ni en la sobre expresión de receptores estrogénicos siendo este último, el motivo principal del presente trabajo (Figura 8.2 / 1 - 7).

### SOBREVIDA CON RESPECTO ANTECEDENTES DE CÁNCER

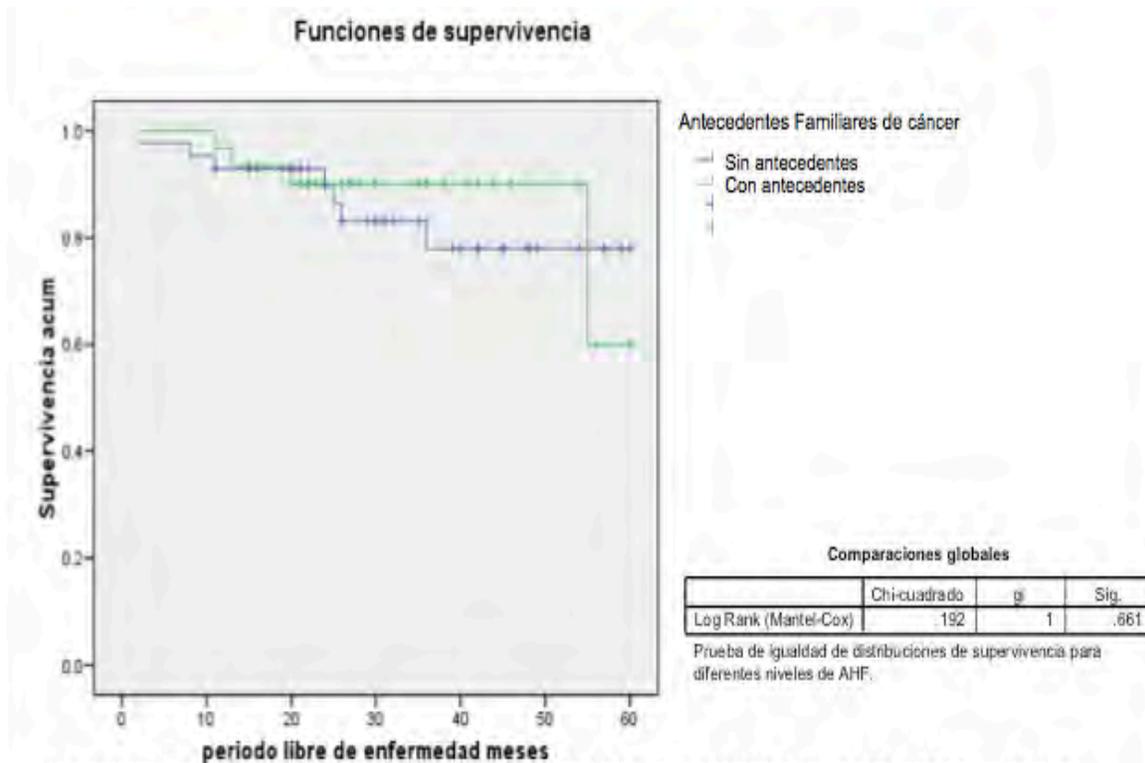


Figura 8.2-1.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación con antecedentes familiares de cáncer. Centro Estatal de Oncología de Morelia, Michoacán 2010-2015. Las pacientes con antecedentes de cáncer en la familia no presentaron diferencias significativas respecto al grupo de pacientes que no refirieron antecedentes familiares con algún tipo de cáncer (P=0.661).

## SOBREVIDA CON O SIN INFILTRACIÓN VASCULAR

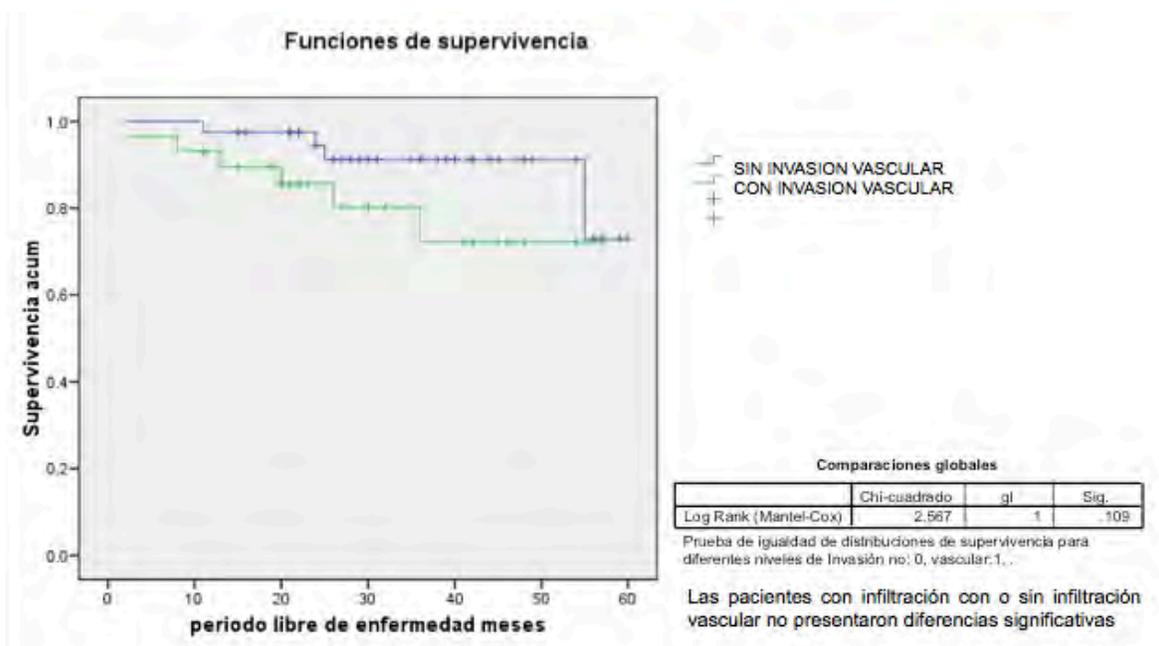


Figura 8.2-2.- Sobre vida en pacientes de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la presencia de infiltración vascular. Centro Estatal de Oncología de Morelia, Michoacán 2010 -2015. Las pacientes que con infiltración vascular por células neoplásicas no presentaron diferencias significativas con respecto al grupo de pacientes que no presento infiltración vascular (P=0.109).

## SOBREVIDA CON O SIN NEOADYUVANCIA

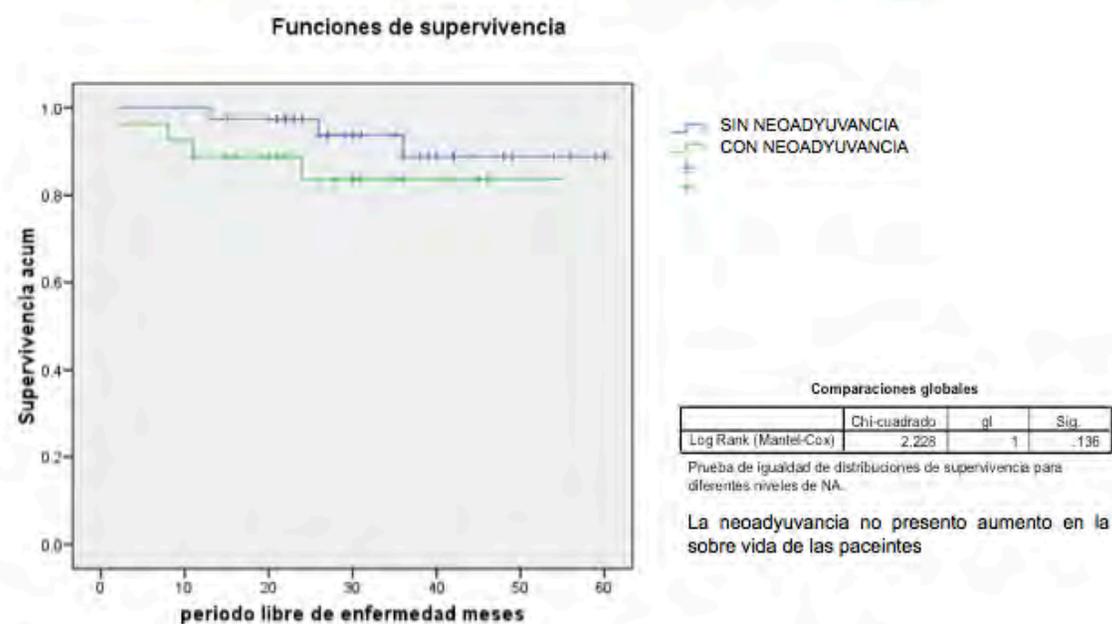


Figura 8.2-3.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación con tratamiento Neoadyuvante. Centro Estatal de Oncología de Morelia, Michoacán. No se observaron diferencias significativas en las pacientes con tratamiento neoadyuvante en relación con las pacientes que no se les aplico dicha terapia (P=0.136)

## SOBREVIDA CON O SIN INFILTRACIÓN DE BORDES QUIRÚRGICOS

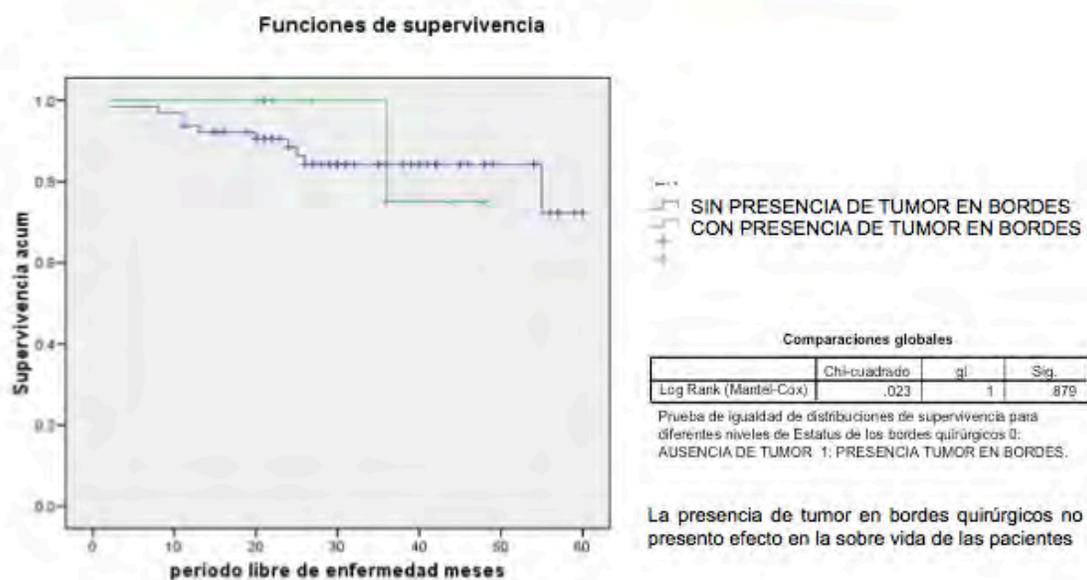


Figura 8.2-4.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la presencia de células neoplasia en bordes quirúrgicos. Centro Estatal de Oncología de Morelia, Michoacán. Estadísticamente no se encontraron diferencias significativas en relación con la presencia de células neoplásicas en bordes quirúrgicos (P=0.879)

## SOBREVIDA EN PACIENTES CON O SIN RADIOTERAPIA

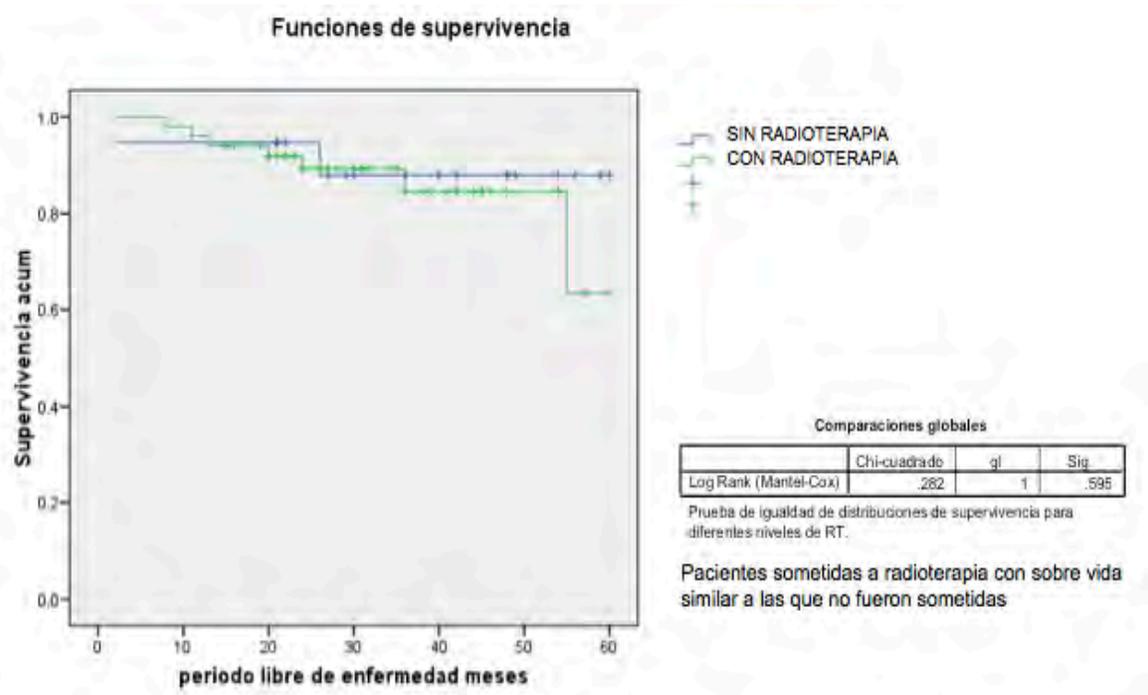


Figura 8.2-5.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a las pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia. Centro Estatal de Oncología de Morelia, Michoacán. No se reportaron diferencias significativas entre las pacientes que fueron sometidas a tratamiento de radioterapia y las pacientes sin radioterapia ( $P=0.595$ ).

## SOBREVIDA EN PACIENTES CON SOBRE EXPRESIÓN DE RECEPTORES ESTROGENICOS POSITIVOS

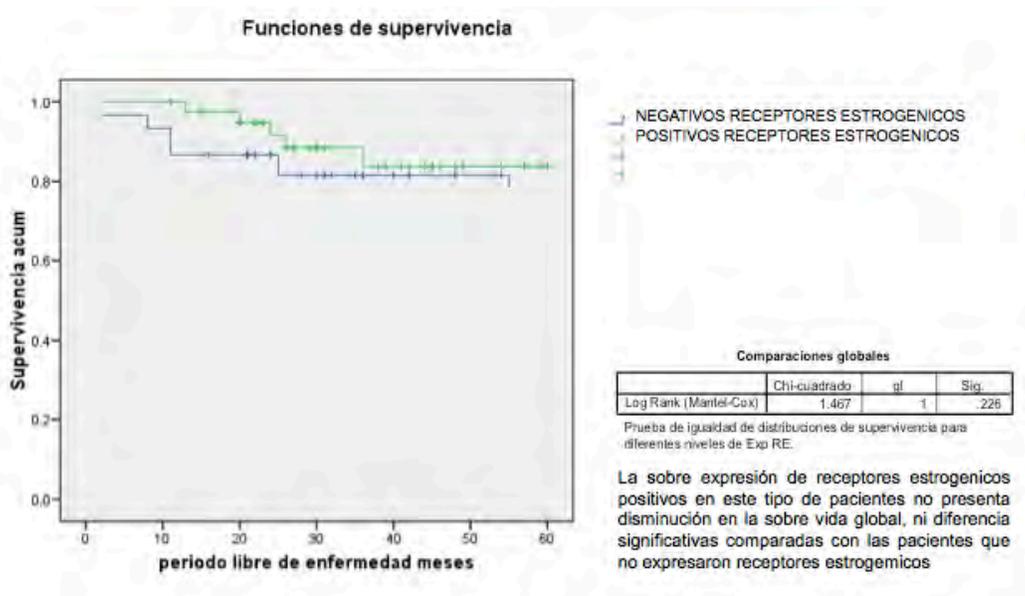


Figura 8.2-6.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la sobre expresión de receptores estrogénicos positivos o negativos. Centro Estatal de Oncología de Morelia, Michoacán. No se encontraron diferencias significativas entre las pacientes que presentaban sobre expresión de receptores estrogénicos en las células tumorales y las pacientes que carecían de esta características (P=0.226)

El tratamiento hormonal en estas pacientes presenta una diferencia significativa en un aumento en la sobrevida de las pacientes con receptores estrogénicos positivos. Y como era de esperarse la infiltración a ganglios ipsilaterales, la infiltración a musculo y la presencia de tumor en piel, presenta disminución en la sobrevida. (Fig. 8.2 / 8 - 11)

## SOBREVIDA CON RESPECTO AL ESTADIO QUIRÚRGICO AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO

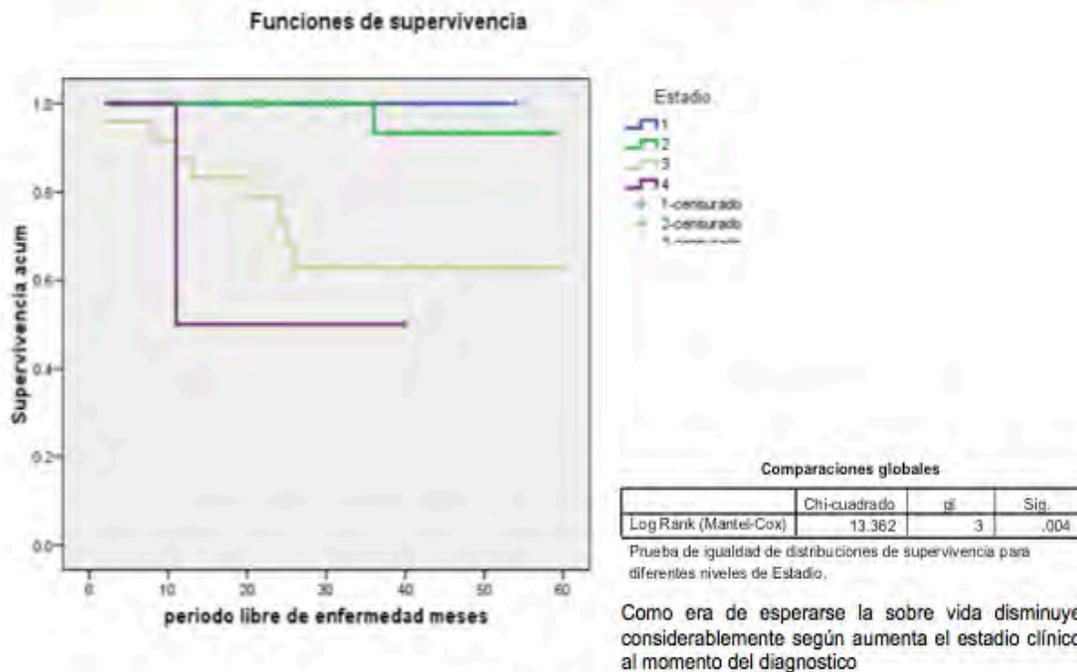


Fig.8.2-7.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación al estadio quirúrgico al momento del diagnóstico. Centro Estatal de Oncología de Morelia, Michoacán. El estadio quirúrgico refleja una diferencias significativas, entre mayor fue el estadio quirúrgico al momento del diagnóstico y a partir del estadio III la mortalidad se incrementa considerablemente (P=0.004).

## SOBREVIDA EN PACIENTES CON O SIN INFILTRACIÓN A PIEL

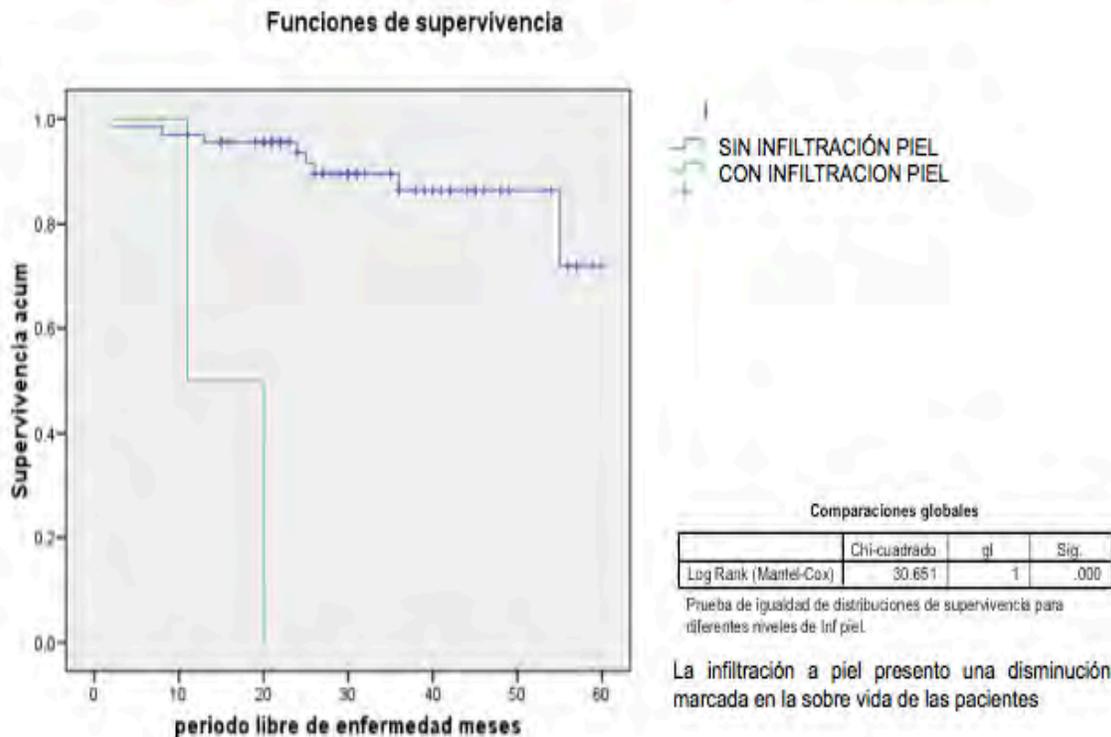


Fig.8.2-8.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la presencia de células neoplásicas en piel. Se apreció una diferencia significativa en la sobre vida de las pacientes que presentaron afección a piel a diferencia de las que no presentaron células neoplásicas en la dermis (P=0.000).

## SOBREVIDA CON O SIN TRATAMIENTO HORMONAL

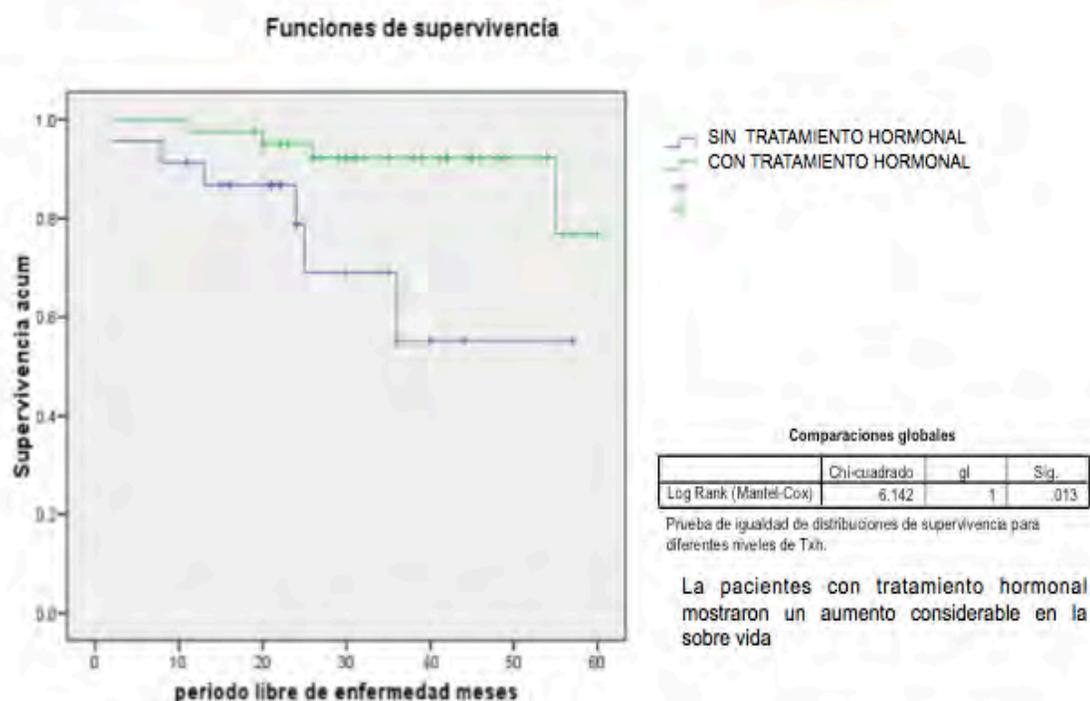


Fig.8.2-9.- Sobrevida en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a recibir tratamiento hormonal durante la enfermedad. Se encontraron diferencias significativas entre estos grupos (P= 0.013).

## SOBREVIDA CON O SIN INFILTRACIÓN A MUSCULO PECTORAL

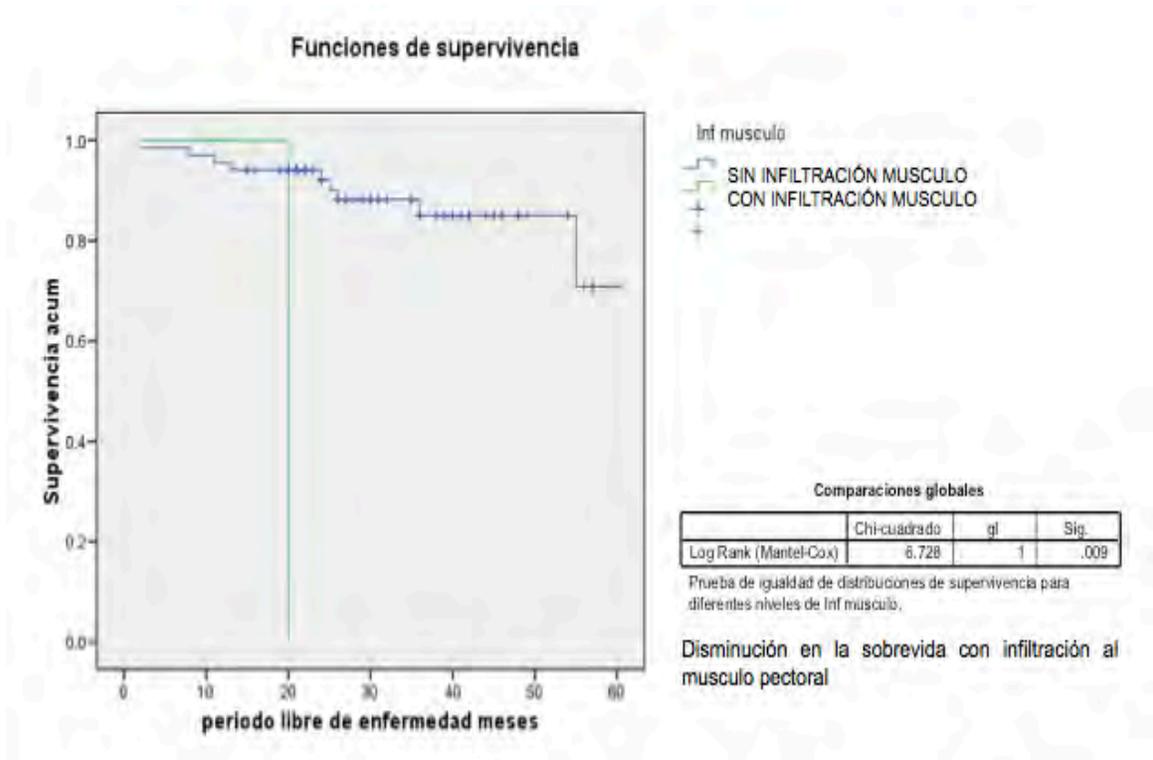


Fig.8.2-10 Supervivencia en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la presencia de células neoplásicas en músculo pectoral. En el estudio estadístico estos grupos presentaron diferencias significativas, con una mortalidad mayor de las pacientes que presentaban afección muscular pectoral ( $P=0.009$ ).

## SOBREVIDA EN PACIENTES CON Y SIN INFILTRACIÓN GANGLIONAR

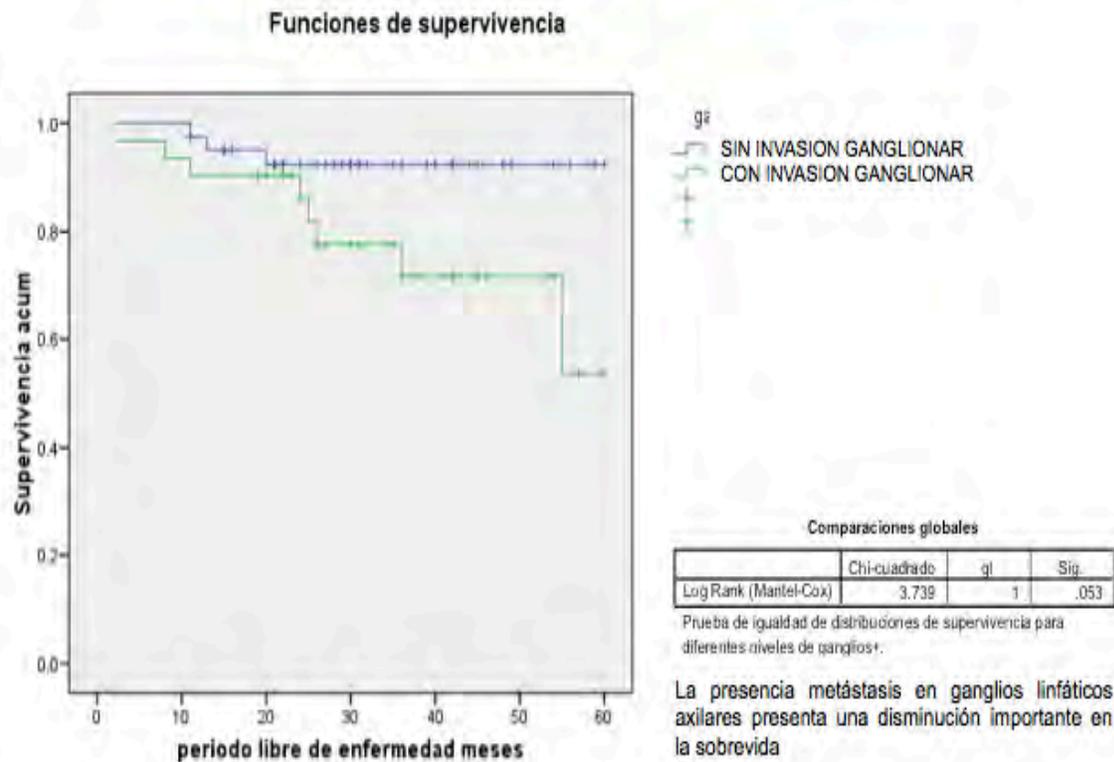


Fig.8.2-11 Supervivencia en mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama en relación a la presencia de células neoplásicas en ganglios linfáticos. Se presentó diferencia significativa entre las pacientes con infiltración por neoplasia en ganglios linfáticos ( $P=0.053$ ).

## 9.- DISCUSIÓN.

En este estudio se encontró que dentro de los archivos del Centro Estatal de Oncología de Morelia, Michoacán, existe un número importante de pacientes jóvenes con 35 años de edad o menores con diagnóstico de cáncer de mama. En los diferentes estudios revisados, se reportó una modesta disminución en la mortalidad de las pacientes mayores de 40 años de edad, asociado al frecuente tamizaje que son sometidas, a diferencia del aumento en la mortalidad en pacientes jóvenes,<sup>24</sup> debiendo destacar, en el presente estudio, un porcentaje mayor de pacientes con edades que oscilaban entre los 32 y 35 años de edad. Se confirmó lo mencionado por K. Arleo en su artículo publicado en 2013<sup>(8)</sup> el inicio de una menarca temprana, historia familiar de cáncer de mama y/o el uso de anticonceptivos orales podrían no significar factores de riesgo en este grupo de edad, a diferencia de lo que se menciona en diferentes publicaciones <sup>(4)</sup> <sup>(25)</sup>. No se demuestra que el embarazo antes de los 24 años de edad presente un factor de protección en este grupo de edad.

Dentro de los antecedentes familiares relacionados a Cáncer se esperaba encontrar que las pacientes presentaran una relación con cáncer de ovario, ya que se sabe de la asociación de este tipo de neoplasias con alteraciones genéticas como BRCA1 y BRCA2 <sup>(26)</sup> además de encontrar un porcentaje elevado de pacientes con antecedentes familiares de cáncer de pulmón, se supuso que esto se debe a que el cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente en ambos sexo a nivel mundial. <sup>(27)</sup>

Es importante destacar que no se presentaron diferencias significativas entre las poblaciones con antecedentes familiares de cáncer y las que no tenían antecedentes. Además los resultados encontrados correspondientes al estadio clínico de las pacientes, presentan importante relación y trascendencia con la supervivencia, no importando la presencia o ausencia de la sobreexpresión de receptores estrogénicos en las células tumorales. Como era de esperarse la

infiltración de células neoplásicas a piel, ganglios linfáticos o infiltración a musculo pectoral afecta directamente sobre el pronóstico y sobrevida de las pacientes. La neoadyuvancia y radioterapia no presentaron diferencias significativas, pero es de resaltar que se presentó un comportamiento más favorable en las pacientes que fueron sometidas a algún tratamiento de inhibición hormonal.

## 10.- CONCLUSIONES.

- Se demostró hipótesis nula y que la sobre expresión de receptores estrogénicos positivos no represento un factor de mal pronóstico
- Se consideró que el estadio quirúrgico (basado en el pTNM), implicando un aumento significativo en la mortalidad de las pacientes que reportaban estadios más avanzados de la enfermedad.
- Respecto al tratamiento, la neoadyuvancia basada en quimioterapia no presenta incremento en la sobrevida, ya que la mayoría de los tumores de Luminal A o B no responde favorablemente a quimioterapia a diferencia del tratamiento de bloqueo estrogénico en el que si observamos diferencias significativas y altamente sensibles a tratamiento.
- No fue posible valorar el índice de Ki67, ni la expresión de p53, ya que estos marcadores no se realizaban de rutina.
- En este estudio no se logró identificar factores de riesgo asociados a la presentación de cáncer de mama en este grupo etario.
- En el Centro Estatal de Oncología de Morelia, Michoacán, donde se localizaron 85 expedientes completos de pacientes de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama, de las cuales el 58% presento sobreexpresión a receptores estrogénicos, dicha característica no presenta diferencia significativa en el análisis estadístico, por lo que se consideró que no representa un factor de mal pronóstico.
- Se investigaron antecedentes como edad del primer embarazo, uso de anticonceptivos hormonales orales, obesidad, antecedentes de cáncer en la familia, dichos antecedentes no representan factores que aumenten el riesgo de padecer esta enfermedad.

## 11.- RECOMENDACIONES.

- Disminuir la edad de tamizaje para diagnóstico oportuno de cáncer de mama, ya que se encontró que la mayoría de las pacientes de este estudio pertenecían al grupo etario de 32 a 35 años, pudiendo diagnosticarse en estadios más tempranos, impactando de manera directa en la disminución en la mortalidad.
- Realizar de rutina pruebas de Inmunoperoxidasa para Ki67 y P53 en todas las pacientes, ya que la presencia o ausencia de mutaciones en P53 afecta directamente el pronóstico de esta enfermedad.
- Valorar la posibilidad de aplicación de un estudio prospectivo con tratamiento de Tamoxifeno en pacientes con edad de 35 años o menores, aun teniendo reporte de receptores estrogénicos negativos, ya que encontramos una mayor sobre vida en las pacientes que fueron sometidas a este tratamiento.
- Realizar un estudio estadístico con pacientes que presenten diagnóstico histopatológico de cáncer de pulmón y familiares con diagnóstico cáncer de mama, para descartar relación entre estas patológicas. Sugiriendo realizar pruebas moleculares de EGFR, ya que encontramos un mayor número de casos con antecedentes familiares de cáncer de pulmonar.

## **12.- Referencias bibliográficas:**

Listado de las fuentes documentales, citadas en orden de aparición en el contenido, que apoyan la propuesta de la investigación estilo Vancouver.

1.- Kanaul FA, Nigenda G, Lozano R, arreola H, Langer A, Frenk J, “Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante”, Salud Publica México 2009 , vol 51, 335-344.

2.- Instituto nacional de estadística y geografía 2010, disponible en línea, [http://www.inegi.org.mx/prod\\_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integración/sociodemográfico/mujeresyhombres/2010/MyH\\_2010.pdf](http://www.inegi.org.mx/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/integración/sociodemográfico/mujeresyhombres/2010/MyH_2010.pdf)

3.- Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G et al, “Very Young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation”, Annals of Oncology 2002, vol13, 273-279.

4.- Bonnie C. Yankaskas, Epidemiology of breast cancer in young women, Breast Disease, 2006, Vol 23, 3-8.

5.- Nancy Klauber - DeMore, Tumor Biology of Breast Cancer in Young Women, Breast Dease, 2006, vol 23, 9-15.

6.- Langston AA, Malone KE, Thompson JD, Daling JR, Ostrander EA, Mutations in a population-based sample of young women with breast cancer, The New England Journal Of Medicine, 1996, vol; 334, 134-142.

7.- Walker RA, Lees E, Carcinomas Occurring in Young Women (<35 years) are Different, British Journal Of Cancer, 1996, vol 74: 1796-1800

- 8.- Kagan Arledo E, Richman M, Zadek Dashevsky, Babagben K, Drotman M, "Breast Cáncer in Women in Thirties 2007-2013: A restrospective review", Breast Desease 2015, vol; 35, 87-93
- 9.- Aebi S, Gelber s, Castiglione-Gertsh, Gelder RD, Collins J, Thürlimann B et al, "Is Chemotherapy Alone Adequate for Young Women With Oestrogen-Receptor-Positive Breast Cancer", Lancet 2000, vol 355, 1869-1874
- 10.- Sei Hyun Ahn, Byung Ho Son, Seok Won Kim, Joon Jeong, Seung-Sang Ko and Wonshik Han, "Poor ocutcome of hormone receptor-positive breast cancer at very youngage is due to tamoxifen resistance: Nationwide survival data in Korea", Journal Cronical Oncology, 2007, vol; 25 2360-2368
- 11.- Goldhrish A, Gelber RD, Yothrs G, Gray RJ, Green S, Bryant J et al, "Adjuvant therapy for very young women with breast cancer", Journal of the National Cancer Institute, 2001, vol 30, 44-51.
- 12.- Guerra I, Pelayo A, "Carcinoma de mama en 108 mujeres jóvenes. Un nuevo índice pronostico inmunohistoquímica", disponible en línea [www.congnat.org /3congreso/cvhap/comunicaciones /058/index.htm](http://www.congnat.org/3congreso/cvhap/comunicaciones/058/index.htm)
- 13.- Gieranch GL, Burke A, Anderson WF, Epidemiology of Triple negative breast cancer, Breast Disease 2011, vol 32: 5-24
- 14.- Shead D, Hanish L, Marlow L, Kumar R, Kidney S, Clark R, "NCCN Guidelines for patienets / Breast Cáncer / **stage III**", National Comprehensive Cancer Network, 2014, pp 47

- 15.- Lester SC, Bose S, Chen YY, Baca ME, Fitzgibbons P, Hayes D et al, "Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Breast", College of American Pathologists, 2014, 1-37
- 16.- Shead D, Hanish L, Marlow L, Kumar R, Kidney S, Clark R, "NCCN Guidelines for patients / Breast Cáncer / **stage 0**", National Comprehensive Cancer Network, 2014, pp19
- 17.- Davidson NE, "Ovarian Ablation Treatment for Young Women With Breast Cancer", Journal of the National Center Institute, 1994, vol 16: 95-99
- 18.- Sonmezer M, Oktay K, "Fertility Preservation in young women undergoing breast cancer therapy", The Oncologist, 2006, vol 11: 422-434
19. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher E et al, "Twenty-Year Follow-Up of a Randomized Trial Comparing Total Mastectomy, Lumpectomy, and Lumpectomy Plus Irradiation For the Treatment of Invasive Breast Cancer", The New England Journal Of Medicine, 2002, vol; 347, 1233-1241
20. Cutuli B, Lemanski C, Fourquet A, Lafontan B, Giarda S, Meunier A, Pioud-Martigny et al, "Breast conserving surgery with or without radiotherapy vs mastectomy for ductal carcinoma in situ: French survey experience". British Journal of Cancer, 2009, Abril, vol 100; 1048-1054
21. Ellis MJ, Coop A, Singh B, Mauriac L, Llombert –Cussac A, Jänicke F et al, "Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1-and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial". J Clin Oncol. 2001, Sept, 19: 3808
22. Mauri D, Polyzos NP, Salanti G, Pavlidis N, Loannidis JP, "Multiple-treatments meta-analysis of chemotherapy and targeted therapies in advanced breast cancer",

*J Natl Cancer Inst*, 2008, Dic, 24; 1780-91.

23.- Aebi S, Davidson T, Gruber G, Castiglione M, “Primary breast cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Annals of Oncology*, 2010, mayo, 21; 9-14.

24.- Brinton L, Sherman E, Carreon DJ, Anderson WF, “Recent Trends in Breast Cancer Among Younger Women in the United States”, *Journal of the National Cancer Institute*, 2008, nov, 100(22), 1648-1648.

25.- Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W et al, “Oral Contraceptive Use and Breast Cancer: A Prospective Study of Young Women”, *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2010, Oct, vol 19; 2496-2502.

26.- Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, Shaphiro C, Hammond LS, Miller J et al, “The prevalence of BRCA1 mutation among Young women with triple – negative breast cancer”, *BMC Cancer*, 2009, marzo, vol;19, 9:86.

27.- Portal Globocan 2012 World Health Organization, disponible en línea [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)