



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO
HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

TÉSIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
CIRUGÍA GENERAL

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE
MAMA EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS.**

PRESENTA: JUAN CARLOS GARCÍA ZAMORA

ASESOR DE TESIS:

ASESOR METODOLÓGICO Y CONCEPTUAL: DR. SANTOS OLIVARES PINEDA

ACAPULCO, GUERRERO. JUNIO DE 2018.



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



TÍTULO

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE
MAMA EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS.**



Ficha catalográfica

García. 2018. Características clínicas y patológicas del cáncer de mama en mujeres de menores de 40 años/ Juan Carlos García Zamora. p.46.

Nombre del asesor. Santos Olivares Pineda

Disertación académica en: Especialidad de Cirugía General-UNAM 2018

ÍNDICE DE GRÁFICOS		Pag.
Gráfico 1.	Relación de número de pacientes por grupos de edad.	27
Gráfico 2.	Relación de número de pacientes por Estadio clínico	27
Gráfico 3.	Relación de número de pacientes según receptores que presentan	28
Gráfico 4.	Relación de vida sexual activa y recurrencia	28
Gráfico 5.	Relación Etapa clínica y recurrencia	29
Gráfico 6.	Relación números de ganglios afectados y recurrencia	29
Gráfico 7.	Relación tipo de receptores y recurrencia	30
Gráfico 8.	Relación entre el tamaño de tumor y progresión	30
Gráfico 9.	Relación de etapa clínica y defunción	31
Gráfico 10.	Relación entre número de ganglios afectados y defunción	31

ÍNDICE DE TABLAS		Pag,
Tabla 1	Mastografía en la mujer joven	13
Tabla 2	Efecto de la edad en las características de presentación del cáncer de mama	16



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

IECAN	Instituto estatal de cancerología
Ca	Cáncer
BRCA	Breastcancer
HER2 neu/ c-erbB-2	Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
AO	Anticonceptivos orales
RM	Resonancia magnética
UCLA	Universidad de California en Los Ángeles
NSABP-1	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
NC	No clasificables
Valor P	Probabilidad
IVSA	Inicio de vida sexual activa
REES	Receptores de estrógenos
EC	Etapa clínica
REPG	Receptores de progesterona



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



DR. CARLOS DE LA PEÑA PINTOS

SECRETARIO DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO

DRA. MARIBEL OROZCO FIGUEROA

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DE LA SECRETARIA DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



DR. FELIX EDMUNDO PONCE FAJARDO

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

DR. MARCO ANTONIO ADAME AGUILERA

JEFE DE ENSEÑANZA

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

DR. ALEJANDRO MARTÍNEZ BELLO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



AGRADECIMIENTOS

A mis padres por todo el apoyo que he recibido durante toda mi vida, en especial May que siempre está ahí cuando la necesito. A mis hermanas Marcela, Arte y amigos que me han echado todas las porras del mundo. A mi novia Gisela por estar conmigo.

A mis profesores de la especialidad que gracias a ellos el día de hoy puedo decir que soy Cirujano General, en especial a mi maestro el Dr. Santos Olivares Pineda por el apoyo en la realización de esta tesis.

A mis compañeros residentes e internos que se convierten en tu segunda familia hospitalaria y hacen más llevadera la ardua tarea de ser residente.

INDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	3
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
3	JUSTIFICACIÓN.....	7
4	HIPÓTESIS.....	8
5	FUNDAMENTO TEÓRICO (Antecedentes).....	9
6	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN (General y específicos).....	20
7	METODOLOGÍA.....	21
a)	Definiciones operacionales (Operacionalización).....	21
b)	Tipo y diseño general del estudio.....	23
c)	Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis de observación.....	24
d)	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	24
e)	Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.....	24
g)	Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos.....	24
8	PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	25
9	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



10	CRONOGRAMA.....	39
11	PRESUPUESTO.....	40
12	ANEXOS.....	41

RESUMEN

El cáncer de mama es una enfermedad cada vez más común en mujeres jóvenes premenopáusicas menores de 40 años. Estas neoplasias tienden a ser poco diferenciadas y más agresivas que en mujeres de mayor edad asociado a mal pronóstico. Muchos son los factores de riesgos para progresión y recurrencia de la enfermedad, sin embargo, actualmente no se cuenta con tamizaje adecuado por las características clínicas y patológicas del cáncer de mama en mujeres jóvenes.

Materiales y métodos: Tipo de estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y analítico. Se revisaron 162 expedientes de pacientes menores de 40 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en el período comprendido entre octubre de 2012 y marzo de 2017, con el objetivo de evaluar los factores clínicos y patológicos que influyen en la sobrevida global y libre de enfermedad por cáncer de mama en mujeres menores de 40 años.

Resultados: Se analizaron 162 expedientes, la edad mínima de presentación fue 23 años el grupo de edad más afectado de 36 a 40 años con 81 pacientes (50%); La EC de mayor presentación con 45 casos (27.7%); Uso de AO en 6 (3.7%); El diagnóstico se realizó por biopsia con trucut en 117 (72.2%) presentándose carcinoma ductal infiltrante en 152 (93.8%). Fueron intervenidas quirúrgicamente 159 (98.1%) siendo la mastectomía radical modificada tipo Madden la más usada en 157 (96.9%).

El tamaño del tumor en el postquirúrgico de 3 a 4 cm en 68 (41.9%) con una recurrencia de 18 (11.1%); Se encontraron de 3-5 ganglios positivos en 45 (27.7%) con una recurrencia de 18 (11.1%). Presentaron REES y REPG 58 (35.8%) con una recurrencia de 12 (7.4%); Tumores con receptores hormonales triple negativo en 52 (32.0%) Mortalidad general de 13 (8,0%).

Conclusión: El cáncer de mama en mujeres jóvenes es todo un reto tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de éste. Debido a la presentación agresiva en mujeres jóvenes se deben estudiar más los factores clínicos y patológicos que intervienen para realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno y así disminuir la progresión y recurrencia de la enfermedad.

ABSTRACT

Breast cancer is an increasingly common disease in young women. This neoplasm is poor differentiated and more aggressive than in older women and associated to bad prognosis. Many risk factors are related to progression and recurrence of the disease, however, actually we don't count with an appropriate screening.

Materials and methods: This is a retrospective, descriptive, observational and analytical study. In this study, records of 162 women under 40 years old with breast cancer diagnosis were reviewed in the period from October of 2012 to march of 2017, with the objective of evaluating the clinical and pathological factors that influence in the global survival and disease-free.

Results: 162 files were analyzed, the minimum age of presentation was 23 years old, the most affected age group was 36 to 40 with 81 patients (50%); The most common clinical stage was IIIa 45 cases (27.7%); Oral anticonception in 6 (3.7%); the diagnosis was made by trucut biopsy in 117 (72.22%), infiltrating ductal carcinoma in 152 (93.8%). The surgical management was performed in 158 (97.5%), the Madden modified radical mastectomy was the most used 157 (96.9%).

Size of tumor was 3 to 4cm in 68 (41.9%) with a recurrence of 18 (11.1%). We found 3 to 5 positive nodes in 45 (27.7%) with a recurrence of 18 (11.1%). Tumors with estrogen and progesterone receptors were in 58 (35.8%) with a recurrence of 12 (7.4%); Triple negative receptors in 52 (32.09%); General mortality 13 (8.0%).

Conclusions: Breast cancer in young women is a challenge both for the diagnosis and for the treatment of this disease. Due to the aggressive presentation in young women we have to consider the clinical and pathological factors that interfere in the timely diagnosis and treatment and consequently decrease the progression and recurrence of the disease.



1. INTRODUCCIÓN

EL cáncer de mama es una enfermedad cada vez más frecuente en pacientes jóvenes, sin embargo, los datos epidemiológicos son difíciles de precisar debido a que no existe una definición estándar del término.

La incidencia de cáncer varía con la edad entre las adolescentes y las mujeres jóvenes, sin embargo, parece existir ventaja en la supervivencia en pacientes mayores de 40 años [1]. Es por ello que el análisis se centra en pacientes menores de 40 años, lo que brinda un panorama más específico del cáncer de mama en la mujer joven.

Muchos de los factores de riesgo para cáncer de mama en pacientes mayores también afectan a pacientes jóvenes. Además, las mujeres menores de 40 años se encuentran fuera del sistema de tamizaje. La mayoría de los casos diagnosticados es por la presencia de signos y síntomas o por escrutinio temprano en pacientes con riesgo familiar [2]. A este respecto, debido a la alta densidad del parénquima mamario y a la baja prevalencia de cáncer en estas pacientes, la mastografía tiene una sensibilidad baja, detectando 76% de pacientes con cáncer de mama menores de 35 años y 69% en mujeres de 36 a 40 años [2].

Tradicionalmente, estos cánceres han sido considerados particularmente agresivos y asociados con un mal pronóstico (3,4), en especial las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama en mujeres jóvenes tiende a ser pobremente diferenciado, con un alto índice de proliferación, y una alta incidencia de invasión linfovascular. Corresponden con mayor frecuencia a tumores basales o “triples negativos”, un subgrupo de carcinomas ductales invasivos negativos a receptores de estrógenos y progesterona y a HER2-neu, los cuales han sido reconocidos como un subtipo separado, asociado especialmente con un mal pronóstico (4,5).

Las mujeres diagnosticadas antes de los 40 años tienden a presentarse en estadios más avanzados y con menor supervivencia a 5 años, comparadas con mujeres mayores (3).

Además de las morbilidades asociadas al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, las pacientes jóvenes afrontan problemas especiales relacionados con la edad, fertilidad, menopausia inducida por el tratamiento y el efecto del diagnóstico en la familia. El concepto de autoimagen y la sexualidad pueden ser pasados por alto, aunque también debe ponerse atención especial al respecto.

Epidemiología.

A nivel mundial para el 2015 se reportó una incidencia de 1,383,523 de casos nuevos de cáncer de mama, que corresponde a un 22.3% del total de tumores malignos en la mujer y la coloca como la neoplasia más frecuente en la mujer. La mortalidad reportada para este año fue de 458,367 decesos, es decir un 13.7% de las muertes por tumores malignos en la mujer, ocupando también el primer lugar en este rubro (6).

Según datos de la Sociedad Americana del Cáncer, se estima que para el 2015 se diagnosticaron 11,110 (5%) casos nuevos de cáncer de mama en pacientes menores de 40 años en los Estados Unidos, de los cuales 1600 (14%) serán de casos in situ y



9510 (86%) de casos invasores de lo anterior se estima quemorirán por esta enfermedad aproximadamente 1110 pacientes menores de 40 años, que corresponde a un 2.7% de las muertes por Cáncer de mama entre todas las mujeres [7].

En México, para el 2015 se estimaron 13,939 casos nuevos de cáncer de mama (21.2%), y 5217 muertes por dicha enfermedad (13.3%), ocupando el primer lugar tanto en incidencia como en mortalidad por tumores malignos en la mujer (7).

Patología

La mayoría de los casos de cáncer de mama que ocurren en mujeres jóvenes son invasivos. De éstos, aproximadamente el 70% son carcinomas ductales infiltrantes. Es más frecuente se presenten con estadios avanzados que las pacientes mayores. Estadio por estadio, las mujeres jóvenes tienen peores resultados comparadas con las de mayor edad. Esto puede explicarse, al menos en parte, a las diferencias en la biología tumoral. Se han utilizado estudios con múltiples genes para determinar las probabilidades de recurrencia y la respuesta a la quimioterapia y terapia endocrina (Oncotype DX y MammaPrint) (8).

Este patrón de expresión genética ha mostrado que los tumores con ganglios linfáticos negativos y receptores para estrógenos positivos, tienen una mayor tasa de recurrencias y un peor pronóstico que las mujeres de mayor edad (9,10).

Los tumores en pacientes jóvenes son comúnmente negativos para receptores de estrógenos, son de alto grado, con invasión linfovascular, y una alta expresión de K1-67 y p53. La mayoría de los estudios no muestran diferencias en la expresión de HER2-neu. Las micrometástasis a médula ósea, un factor de mal pronóstico, se observa más frecuentemente en pacientes jóvenes (9,11).

Se han realizado diferentes perfiles moleculares que se correlacionan con el pronóstico y los resultados, particularmente en pacientes jóvenes. Se ha prestado especial interés



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



en los tumores del subtipo basal, comúnmente encontrados en pacientes con cáncer de mama asociado a mutaciones en el BRCA1. Las mujeres afro-americanas con cáncer de mama también expresan más frecuentemente el subtipo Basal, lo cual está en relación con el pronóstico adverso en comparación con las mujeres caucásicas (5).

El estatus de los receptores hormonales también se ha asociado con el resultado final en estas pacientes (12).



3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama se presenta con mayor frecuencia en la postmenopausia, por lo que su incidencia en pacientes menores de 40 años es menor en comparación a las de mayor edad. Por lo anterior, la mayoría de los estudios ha centrado su investigación en pacientes de mayores de 40 años, siendo los ensayos clínicos y epidemiológicos escasos en la población joven, sobre todo en nuestro medio.

El cáncer de mama constituye la neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial, y en nuestro país no es la excepción, además ocupa el primer lugar de mortalidad por tumores malignos en la mujer.

La mujer joven con cáncer de mama representa un reto para su adecuado manejo, tanto desde el punto de vista médico, quirúrgico y psicológico, estos tumores generalmente presentan una biología tumoral agresiva, con mayores tasas de recurrencia, y con un pobre pronóstico, por lo que es preciso conocer la experiencia en nuestra población y determinar los factores pronósticos y epidemiológicos asociados a esta neoplasia, para poder ofrecer un manejo integral.



4. HIPÓTESIS

Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama menores de 40 años tienen factores de riesgo clínicos y patológicos para progresión de la enfermedad distintas a las pacientes de mayores de 40 años, lo que dificulta el diagnóstico temprano y conlleva a un peor pronóstico y mayor riesgo de recurrencia.



5. FUNDAMENTO TEÓRICO (ANTECEDENTES)

Actualmente no existe un método adecuado para predecir el riesgo de Cáncer de mama en pacientes jóvenes. El modelo de Gail evalúa el riesgo basado en la edad, menarca, historia personal de la enfermedad y edad del primer embarazo. Sin embargo, no incluye la historia familiar paterna ni el estado del BRCA, por lo que este modelo es insuficiente para mujeres jóvenes (13). Recientemente este modelo se ha modificado para incluir la densidad mamaria, un hallazgo claramente asociado con riesgo para cáncer mamario y encontrado comúnmente en estas pacientes (14).

Historia Familiar

Es un importante indicador de riesgo en pacientes jóvenes. En un estudio Suizo de 262 mujeres de 40 años o menores, con cáncer de mama, 48% de las pacientes tuvieron historia familiar de cáncer de mama o de ovario (15). Este alto porcentaje resalta la importancia de la historia familiar como factor de riesgo en estas mujeres.

Raza

La raza es un factor de riesgo independiente en mujeres jóvenes. Se ha demostrado que, aunque el cáncer de mama es menos frecuente en mujeres afroamericanas que las caucásicas, en las primeras se presenta a menor edad con una mayor tasa de mortalidad. Los factores socioeconómicos, falta de acceso a los servicios de salud, la genética, y la biología tumoral contribuyen a estas diferencias raciales importantes (15).

Medio Ambiente

El rol de la exposición ambiental es controversial. Se cree que las mujeres de 15 a 30 años generalmente no se han expuesto el tiempo suficiente para el desarrollo de un cáncer de mama, aunque está documentado que la exposición prenatal a carcinógenos como el Dietilestilbestrol, claramente incrementan el riesgo para esta neoplasia (3).



Los estudios epidemiológicos han sido inconsistentes en cuanto a la relación del tabaquismo con el cáncer de mama, y se ha sugerido que el efecto de este no sería evidente hasta después de la menopausia (15).

Enfermedad de Hodgkin

Las mujeres que han sido tratadas previamente por un linfoma de Hodgkin, deben empezar su tamizaje a una edad más temprana, ya que la radioterapia en manto aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama. El riesgo para una mujer de 25 años que ha recibido esta terapia, es de 29% a los 55 años, comparada con 3% en la población general (16).

El estudio con mastografía anual debe iniciarse 5 años posterior al término de la radioterapia, 8 años después de finalizar el tratamiento, a los 40 años, o lo que suceda primero, pero no antes de los 20 años.

Factor Endocrino

El efecto de los anticonceptivos orales (AO) como factor de riesgo para cáncer de mama en mujeres jóvenes, no es claro. Cuatro estudios que analizaron el uso de anticonceptivos orales en mujeres con historia familiar, mostraron varios efectos: dos con disminución del riesgo, uno sin asociación y el otro incrementó el riesgo con el uso de los mismos (17).

Es difícil realizar un estudio comparativo adecuado debido a las variaciones en las dosis de AO y combinaciones.

El embarazo altera el riesgo para cáncer de mama. Las mujeres tienen un riesgo incrementado durante 5 años después del parto, así como inmediatamente antes del mismo, especialmente en el primer embarazo. Los factores relacionados al embarazo, como la prematuridad extrema, y desprendimiento de placenta han sido relacionados con el incremento del riesgo materno para cáncer de mama (18). De acuerdo con una

revisión sistemática de 53 estudios, el aborto no incrementa el riesgo de esta neoplasia (19).

Se ha reportado que las mujeres con productos de 4000 gramos o más tienen un 20% de incremento de riesgo para cáncer mamario en la premenopausia (15).

La edad materna es otro factor adicional: a mayor edad materna, mayor probabilidad de cáncer de mama en su descendencia, esto debido probablemente a una mayor incidencia de mutaciones en los óvulos de estas mujeres (18). Así mismo se tiene la hipótesis de que la exposición prenatal a altas dosis de estrógenos incrementa el número de células madre al nacimiento, y por tanto el riesgo de transformación maligna también aumenta.

La duración de ciclos menstruales ininterrumpidos está relacionada con el cáncer de mama, reflejado en el incremento del riesgo en pacientes con menarca temprana, menopausia tardía y nuliparidad.

Los fármacos utilizados para la inducción de la ovulación incrementan los niveles endógenos de hormonas gonadales, por lo que existe la preocupación de que estos tratamientos puedan incrementar el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, Salhab y cols., recientemente analizaron 15 estudios que comprendieron 60,500 mujeres, concluyendo que no existe evidencia del aumento de riesgo con en las pacientes tratadas con inducción de la ovulación (20).

Predisposición genética

La mayoría de los casos de cáncer de mama resultan de mutaciones espontáneas somáticas y las mutaciones en la línea germinal, como BRCA-1 y BRCA-2 comprenden del 5% al 10% de estas neoplasias.

Loman y cols., reportaron una mayor incidencia de historia familiar en mujeres jóvenes, aunque sólo el 9% se asociaron a mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 (15).



Las mutaciones en estos genes son más frecuentes en mujeres jóvenes, cáncer de mama bilateral, cáncer de ovario, historia de cáncer de mama en mujeres y hombres, así como de cáncer de ovario en familiares de primer grado. El cáncer de mama asociado con los genes BRCA 1 y 2, típicamente aparece una década antes que en las pacientes sin estas mutaciones (21).

Un metaanálisis reciente, que incluyó 22 estudios y 6,965 pacientes con cáncer de mama mostró que el riesgo promedio acumulativo de padecer cáncer de mama en mujeres de 70 años portadoras de una mutación en el gen BRCA-1 era del 65%, y para el BRCA-2 fue del 45%. El riesgo es mayor en portadoras de una mutación del BRCA-1, si el caso índice ocurrió antes de los 40 años. Esto comparado con el riesgo de 11% a la edad de 85 años para desarrollar cáncer de mama en la población general (15, 21).

Detección

Tamizaje

Comúnmente las pacientes jóvenes con cáncer de mama se presentan con estadios avanzados, en parte debido a que esta población no es sujeta a un tamizaje estricto como las mujeres mayores. El Colegio Americano de Radiología recomienda realizarse una mastografía anual a partir de los 40 años. Así mismo, la Sociedad Americana del Cáncer sugiere el examen clínico de la mama cada 3 años y la autoexploración mensual de forma opcional, para las mujeres de 20 a 30 años.

Actualmente se recomienda, aunque no específicamente con soporte en la literatura, que las mujeres con historia familiar de cáncer de mama premenopáusico deben iniciar el tamizaje 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado (3).

Mastografía

Las mujeres jóvenes muestran una gran densidad del parénquima mamario, lo que dificulta el diferenciar tumores del tejido normal (22). (Tabla 1).

Harris y Jackson (23) demostraron la baja sensibilidad de la mastografía en 625 mujeres con tumores mamarios palpables. Ninguno de los estudios evidenció malignidad. Houssani y cols. (2), reportaron que la sonografía es más sensible que la mastografía para evaluar tumores mamarios en mujeres menores de 45 años, aunque aún esta técnica es menos eficaz que en mujeres mayores de 50 años.

Tabla 1. Mastografía en la Mujer Joven (2,24)

Autor	Edad	Sensibilidad
Houssami	24-39 años	61.2%
Kolb	Menores de 50 años	58%
Mintzer	Menores de 36 años	55%

Murrow y cols. (25), mostraron que cuando se realizan mastografía y ultrasonido, el 37% de los estudios revelan alteraciones en pacientes con masas palpables. Por lo que ante cualquier lesión sospechosa se debe tomar biopsia a pesar de contar con estudios de imagen negativos.

Mastografía digital

La mastografía digital al parecer es un mejor método de tamizaje en las mujeres jóvenes, comparada con la mastografía análoga. El estudio de Tamizaje con imagen de Mastografía digital mostró una considerable ventaja en las mujeres menores de 40 años, perimenopáusicas y con mamas densas (26).

Resonancia Magnética

El uso de la resonancia magnética (RM) se ha definido cada vez más en los últimos años. Actualmente se utiliza en la planeación quirúrgica, para evaluar la extensión, detectar multifocalidad, multicentricidad y patología en la mama contralateral. Se ha visto que el diámetro tumoral medido por RM se correlaciona más estrechamente con el

tamaño histopatológico, comparada con la mastografía y el ultrasonido (27). También se utiliza en la evaluación de las mujeres de alto riesgo. La RM detecta más neoplasias en mujeres de alto riesgo que la mastografía, con una sensibilidad del 79.5% contra el 33.3% respectivamente. El sumar la RM a la mastografía anual en portadoras de mutaciones en el gen BRCA-1, incrementa la sensibilidad del tamizaje del 35% a un 85%, y aumenta también el diagnóstico de cáncer de mama con ganglios negativos de 57% al 81%, reduciendo potencialmente la mortalidad por esta enfermedad en un 23%. Sin embargo, la alta incidencia de hallazgos indeterminados provoca ansiedad en la paciente, estudios de control adicional e incluso biopsias (15).

Además, la localización y las biopsias guiadas por RM, aún no son universalmente disponibles. Estos factores, aunado al costo, hacen de la RM un candidato poco probable para reemplazar a la mastografía como estudio estándar en el tamizaje del cáncer de mama.

Evaluación

La evaluación estándar de una mujer con una masa en la mama debe incluir el examen clínico, estudio de imagen (Mastografía y ultrasonido), y una biopsia (de Corte y/o con aguja fina), con los cuales se tiene una exactitud del 99% al 100% en el diagnóstico, aunque esto ha sido cuestionado en pacientes jóvenes (3). La dificultad para el diagnóstico temprano de cáncer de mama en las mujeres jóvenes no sólo radica en la falta de tamizaje. Puede haber confusión con tumores benignos, como fibroadenomas. Un estudio de 30 mujeres jóvenes con cáncer de mama reportó que únicamente el 37% de los tumores fueron inicialmente diagnosticados correctamente: 20% se consideraron indeterminados y 43% se catalogaron como tumores benignos. Debido a que los fibroadenomas son más comunes en esta población, no es infrecuente un diagnóstico incorrecto. En un estudio de la UCLA, de 542 pacientes menores de 30 años con tumores palpables, sólo el 1% fueron malignos (28).

Debido a que la mayoría del cáncer de mama en mujeres jóvenes se presenta como una masa palpable (87%), el tipo de neoplasia también influye para realizar un diagnóstico temprano (25). El carcinoma ductal infiltrante es detectado más comúnmente que el lobulillar infiltrante, ya sea por exploración física o estudios de imagen, esto debido a la reacción desmoplásica asociada. Desafortunadamente, el cáncer de mama que se presenta como una masa palpable tiene un pronóstico más desfavorable. En una revisión de 1263 casos de cáncer de mama clasificados como T1, el 68% fueron palpables. Esto se correlacionó con mayor potencial metastásico y un peor pronóstico (15).

Aunque la detección temprana en mujeres jóvenes es más complicada que en mujeres mayores, es importante reconocer que cualquier lesión sospechosa debe realizarse una biopsia, aún con estudios de imagen negativos.

Reducción del riesgo

Desde que se presentaron los resultados del estudio NSABP-1, se han utilizado los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, como el tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo. En este estudio el tamoxifeno tuvo reducción en el riesgo relativo de cáncer de mama en un 50%, aunque es de notar que estuvo limitado a mujeres mayores de 35 años y sólo el 3% fueron de 35 a 40 años (29).

Las mutaciones genéticas más ampliamente estudiadas son las que afectan a los genes BRCA 1 y 2. Aunque son altamente penetrantes, no lo son al 100% y el cáncer se desarrolla en aproximadamente 55% a 85% de las mujeres con la mutación en BRCA-1 y en 37% a 85% de las portadoras de mutaciones en el gen BRCA-2 (21). Este riesgo puede modificarse por cambios en el estilo de vida. King y cols. (30) demostraron que el ejercicio y el mantener un peso adecuado, substancialmente retrasó la enfermedad.

Otra alternativa es la ooforectomía bilateral reductora de riesgo, en pacientes con mutaciones del BRCA 1 y 2. La reducción del riesgo para cáncer de mama es del 50% y para cáncer de ovario es del 85% al 95%. Sin embargo, los síntomas menopáusicos pueden ser abruptos y severos. Existe evidencia preliminar de que la terapia de reemplazo hormonal, después de la ooforectomía bilateral, no resulta en aumento del riesgo del cáncer de mama (31).

La mastectomía profiláctica, en el escenario del cáncer de mama familiar es intensamente personal. Metcalfe y cols. (32), concluyeron que las pacientes menores de 50 años sometidas a mastectomía bilateral fueron más propensas a estar insatisfechas con el manejo, que las pacientes mayores. Alternativamente, otros estudios han mostrado en estas pacientes una disminución de la ansiedad y depresión.

Manejo quirúrgico

Desafortunadamente, como ya se mencionó, el cáncer de mama en mujeres jóvenes se presenta en etapas avanzadas (4). (Tabla 2).

Tabla 2. Efecto de la Edad en las características de presentación del Cáncer de Mama

Característica	Edad menor de 36 años (%)	Edad Mayor de 36 años (%)
Estadio II	47	40
Estadio III	14	4
Ganglios Positivos	51	35
Márgenes positivos	21	16
Componente Intraductal extenso	83	77
Pobre diferenciación	80	44

La decisión quirúrgica, específicamente del rol de una cirugía conservadora o una mastectomía, es afectada por la presencia de tumores grandes, pacientes no

candidatas a la preservación del órgano. Además, una historia familiar positiva o la presencia de mutaciones germinales, BRCA 1 y 2, influyen de la misma manera para optar por una cirugía radical.

Recurrencia local

Se considera que las mujeres jóvenes tienen un riesgo mayor de recurrencia local. En un estudio, 12% de las mujeres menores de 40 años tratadas con cirugía conservadora tuvieron una recurrencia local (34), en comparación del 9.7% para la población general (33). Voogd y cols. (15) reportaron que las mujeres menores de 35 años sometidas a cirugía conservadora tenían un riesgo de recurrencia local de nueve veces mayor en relación a pacientes mayores de 60 años. Aunque las mujeres jóvenes tratadas con mastectomía radical mostraron una recurrencia local comparable con las mujeres mayores. De acuerdo con los estudios del EORTC, que comprendieron 3,602 pacientes, la edad joven y la cirugía conservadora son predictores independientes para recurrencia locoregional (35).

Recientemente, Van der Leest y cols. (36), informaron que el riesgo de recurrencia local en mujeres menores de 40 años puede reducirse en un 50% en mujeres que han recibido tratamiento sistémico adyuvante. Por lo que el histórico mal pronóstico en estas pacientes, puede reflejar actualmente un tratamiento no adecuado, más que biología tumoral.

Las Mutaciones genéticas no documentadas son un factor de riesgo adicional para recurrencia local en mujeres jóvenes. Golshan (21), evaluó a 89 mujeres menores de 39 años tratadas con cirugía conservadora y encontró que en el 9% de las pacientes eran portadoras no reconocidas de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2. Las mujeres con este tipo de mutaciones tienen un riesgo aumentado de recurrencia local y en la mama contralateral, comparadas con pacientes de mayor edad y las mismas mutaciones.

En general se puede afirmar que la cirugía conservadora es una opción viable en las mujeres jóvenes con cáncer de mama, teniendo en cuenta que existe un probable incremento en la recurrencia local con este manejo.

Tratamiento Sistémico

Debido a que sólo el 6% de los casos nuevos de cáncer de mama se presentan en mujeres menores de 40 años, estas pacientes pueden no estar representadas adecuadamente en los ensayos clínicos. Es claro que la quimioterapia adyuvante es efectiva para reducir las recurrencias en mujeres menores de 40 años (36). Esto puede ser explicado, en parte, por la alta proporción de tumores negativos para receptores hormonales en estas pacientes, aunque también existen diferencias en la biología. Los tumores con receptores hormonales positivos y ganglios negativos en mujeres menores de 40 años tienden a mostrar altos índices de recurrencia en el Oncotype DX, comparadas con mujeres de mayor edad (9)

La terapia hormonal adyuvante se recomienda para las pacientes de cualquier edad con tumores que expresen receptores hormonales. Algunas de las toxicidades por el tamoxifeno incluyen el cáncer de endometrio, fenómenos tromboembólicos y sarcomas uterinos. El Raloxifeno, otro modulador selectivo de los receptores estrogénicos, no ha probado ser equivalente al tamoxifeno en estas pacientes jóvenes premenopáusicas (15). Los inhibidores de aromatasa se utilizan principalmente en postmenopáusicas, ya que no suprimen de forma efectiva la función ovárica.

La menopausia inducida en mujeres jóvenes, seguido de tratamiento con inhibidores de aromatasa puede ser superior al manejo con tamoxifeno. La inducción de la falla ovárica mediante Hormona liberadora de gonadotropinas, ooforectomía o radioterapia, pueden ser comprables a reducción del riesgo de recurrencia con quimioterapia. La amenorrea inducida por quimioterapia se ha considerado un mecanismo de acción en las mujeres jóvenes con tumores que responden al manejo endocrino.

En un reporte de pacientes jóvenes tratadas con Ciclofosfamida, metotrexato, y 5-Fluoracilo, la amenorrea inducida por este tratamiento fue un fuerte factor predictivo para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global (37).

Aspectos ginecológicos

Aunque el 25% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama son premenopáusicas, su estatus menstrual habitualmente cambia una vez que recibe el tratamiento. El riesgo reportado de menopausia temprana inducida varía del 53% al 89%. A mayor edad, disminuyen tanto el número de folículos ováricos como su sensibilidad al estímulo por las gonadotropinas. Las mujeres más jóvenes tienen menor riesgo de sufrir una menopausia inducida por la quimioterapia. Los síntomas menopáusicos afectan de forma importante la calidad de vida de estas pacientes. Además estos síntomas en las pacientes tratadas por cáncer de mama tienden a ser severos, secundarios al uso de antiestrógenos o supresión de la función ovárica o ambos (38).

Aspectos Psicosociales

Las pacientes jóvenes con cáncer de mama pueden tener una menor calidad de vida y una percepción de imagen corporal negativa, posterior al tratamiento, en comparación con mujeres postmenopáusicas. Además de los cambios físicos y funcionales relacionados al manejo, se asocian una baja autoestima y dificultad para mantener relaciones interpersonales.

Así mismo, una preocupación importante en estas pacientes es el futuro reproductivo. Es importante, cuando establezca el diagnóstico y planeen distintas intervenciones médicas o quirúrgicas, cuando sea el caso, contar con el apoyo de la pareja, más que intervenciones individuales, ya que pueden ser más efectivas para el soporte durante el diagnóstico y tratamiento de la mujer joven con cáncer de mama (39)

6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general:

Conocer la experiencia de la unidad de tumores mamarios en el manejo de las pacientes menores de 40 años con diagnóstico de cáncer de mama en el período comprendido entre octubre de 2012 y marzo de 2017.

Objetivos específicos:

- Evaluar los principales factores pronósticos que influyen en la supervivencia global y libre de enfermedad por cáncer de mama en mujeres menores de 40 años.
- Conocer los datos epidemiológicos del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años.
- Evaluar la relación entre algunos aspectos clínicos y patológicos como son el Estadio clínico, tipos de receptores hormonales, inicio de vida sexual activa, número y tamaño de ganglios afectados, con la recurrencia de la enfermedad.
- Determinar la relación entre los aspectos previos y la mortalidad en pacientes con cáncer de mama.

7. METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio.

Éste es un estudio retrospectivo, que tiene como característica ser descriptivo y observacional.

b. Lugar y fecha.

Se llevó a cabo en la unidad de tumores mamarios del Instituto Estatal de Cancerología en Acapulco, Guerrero, México. Con expedientes de pacientes comprendidos en el periodo de octubre de 2012 a marzo de 2017.

c. Universo de trabajo.

Se obtuvo la lista de pacientes a través de la base de datos de la unidad de tumores mamarios del Instituto Estatal de Cancerología, con los datos para la búsqueda: Mujeres con cánceres de mama, menores de 40 años y diagnosticados durante el período comprendido de octubre del año 2012 a Marzo del año 2017.

d. Unidad de análisis.

Expedientes de pacientes menores de 40 años que cuenten con el diagnóstico clínico e histopatológico de cáncer de mama en el Instituto Estatal de Cancerología en el periodo de tiempo establecido.

e. Selección y tamaño de la muestra.

Se revisaron los expedientes clínicos del archivo de la unidad de tumores mamarios del Instituto Estatal de Cancerología, de las pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, diagnosticadas en el periodo de octubre de 2012 a marzo de 2017. Se encontraron 189 pacientes, de los cuales se logró obtener el expediente completo en 162 de los casos. Los 27 restantes, no se incluyeron debido a que no se encontró el expediente, el expediente se encontraba incompleto, o presentaba un diagnóstico distinto. Posteriormente se recopilaron los datos de los 162 expedientes mediante una hoja de base de datos para el sistema SPSS.

f. Método de selección de muestras.

La muestra será no probabilística, por medio del método a conveniencia. Se incluirán todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión.

g. Criterios de selección.

Criterios de inclusión.

- Mujeres con diagnóstico Histopatológico de cáncer de mama.
- Pacientes premenopáusicas menores de 40 años.
- Contar con reporte histopatológico de cáncer de mama.
- Contar con el reporte de inmunohistoquímica para receptores hormonales de estrógeno, progesterona, proteína HER2-neu, ki 67 y p 53.
- Tener seguimiento en el servicio de tumores mamarios posterior al tratamiento.

Criterios de exclusión.

- Mujeres Mayores de 40 años
- Sexo masculino
- Sarcomas mamarios
- Expediente incompleto

h. Variables incluidas en el estudio.

Variables dependientes:

- Etapa clínica al momento del diagnóstico.
- Uso de anticonceptivos orales.
- Diagnóstico histopatológico.
- Tamaño de tumor.
- Número de ganglios positivos.
- Tipo de receptores hormonales expresados.
- Inicio de vida sexual activa.

Variables independientes.

- Incidencia.
- Edad menor de 40.
- Sexo femenino.
- Tipo de cirugía realizada.
- Tipo de toma de biopsia.

i. Procedimientos.

Los datos serán obtenidos del expediente clínico de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Previamente se solicitó un oficio a las autoridades correspondientes del IECAN, para tener acceso a los expedientes en el archivo clínico donde se tomaron los datos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama menores de 40 años, y se registraron en un Instrumento para Recolección de Datos.

j. Técnica e instrumento de medición.

En el instrumento de recolección de información que se utilizó durante la revisión de expedientes clínicos, se encuentran los ítems a evaluar, los cuales son referentes a aspectos clínicos como lo son la edad, etapa de presentación clínica al momento de diagnóstico, uso de anticonceptivos orales, inicio de vida sexual activa, antecedente de lactancia, muerte; Así como de patológicos y quirúrgicos como tipo de manejo quirúrgico realizado, método de obtención de biopsia, diagnóstico histopatológico, tipos de receptores hormonales expresados, tamaño del tumor, número de ganglios positivos.

k. Análisis estadístico.

En el caso de las variables cuantitativas, los datos se resumirán con media \pm desviación estándar (DE) o mediana (percentiles 25 a 75); las variables nominales



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



se resumirán con frecuencia o porcentajes. El análisis de datos se realizará con el Software Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 22 para Windows.

I. Consideraciones éticas.

Los aspectos éticos de este proyecto de investigación se han establecido en los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud, se refiere (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 2 de abril de 2014), cumpliendo con los artículos 13 y 14 (fracción I a V, VII, VIII) del TÍTULO SEGUNDO correspondiente a los aspectos éticos de la Investigación en Seres Humanos. De acuerdo con el artículo 17 de este mismo título, esta es una investigación con Riesgo Menor al Mínimo, pues sólo consistirá en la revisión de expedientes clínicos, por lo que no se requiere la firma de un documento de Consentimiento Informado. Sin embargo, los autores de esta investigación se comprometen a mantener el anonimato de los participantes. El protocolo será presentado ante el Comité de Investigación y Ética del Hospital General de Acapulco para su revisión y aprobación.

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El presente estudio tiene como característica analizar a pacientes las menores de 40 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de mama en el periodo comprendido de octubre 2012 a marzo del 2017. Se incluyeron un total de 162 pacientes, las edades de presentación fueron la mínima de 23 años, por grupos de edad el más afectado fue de 36 a 40 años con 81 casos (50%); la etapa clínica de mayor presentación al momento del diagnóstico fue la IIIA con 45 casos (27.7%). Teniendo AHF para Ca de Mama en 10 casos (6.1%). El uso de anticonceptivos orales se presentó en 6 pacientes (3.7%). Pacientes sin antecedentes de lactancia en 48 casos (29.6%), y núbiles en 45 pacientes (27.7%). El diagnóstico por biopsia por trucut fue la utilizada en 117 pacientes (72.2%). Dentro de los diagnósticos histopatológicos se encontró al carcinoma ductal infiltrante en 152 casos (93.8%). En cuanto al manejo fueron intervenidas quirúrgicamente 159 pacientes (98.1%), siendo la Mastectomía Radical Modificada Tipo Madden la más usada en 157 casos (96.9%). El Tamaño del Tumor en el postquirúrgico también influye en la presentación del cáncer de mama y la recidiva siendo de 3 a 4 cm en 68 casos (41.9%), con una recurrencia en 18 pacientes (11.1%); Los ganglios resultaron positivos a malignidad en 91 de los casos (56.1%), donde el grupo de 3 a 5 ganglios se presentó con mayor frecuencia con 45 pacientes (27.7%) con una recurrencia de 18 (11.1%). En cuanto a los receptores hormonales los que expresan receptores para estrógenos y progesterona se presentaron en 58 pacientes (35.8%), con una recurrencia de 12 (7.4%), y triple negativo en 52 casos (32.1%), con una recurrencia de 14 (8.6%). Del total de pacientes 157 (96.9%) recibieron adyuvancia. Se presentó una mortalidad general de 13 pacientes (8.0%), en relación con las defunciones éstas estaban relacionadas con la etapa clínica IIIB al momento del diagnóstico. En relación a las defunciones y número de ganglios positivos, se observó que del total de pacientes 91 (56.1%) tenían ganglios positivos y de éstos 11 (6.79%) fallecieron, siendo el grupo más afectado el de 3 a 5 ganglios en 42 pacientes (25.9%) y de éstos 8 muertes (4,93%).

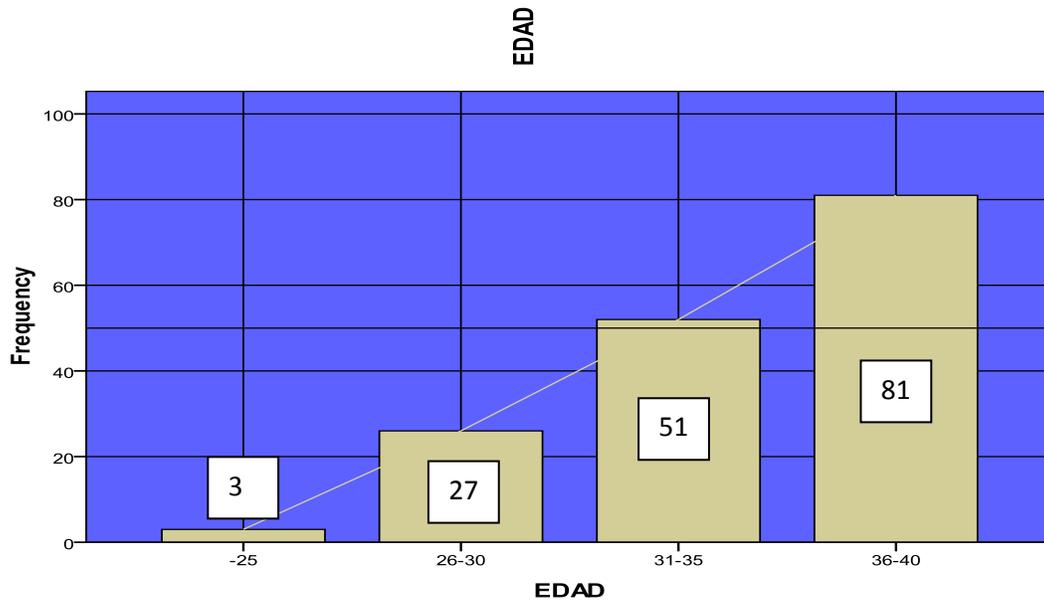


Gráfico 1. Relación de número de pacientes por grupo de edad. Se encontró que hubo más pacientes 50% en el grupo de 36 a 40 años.

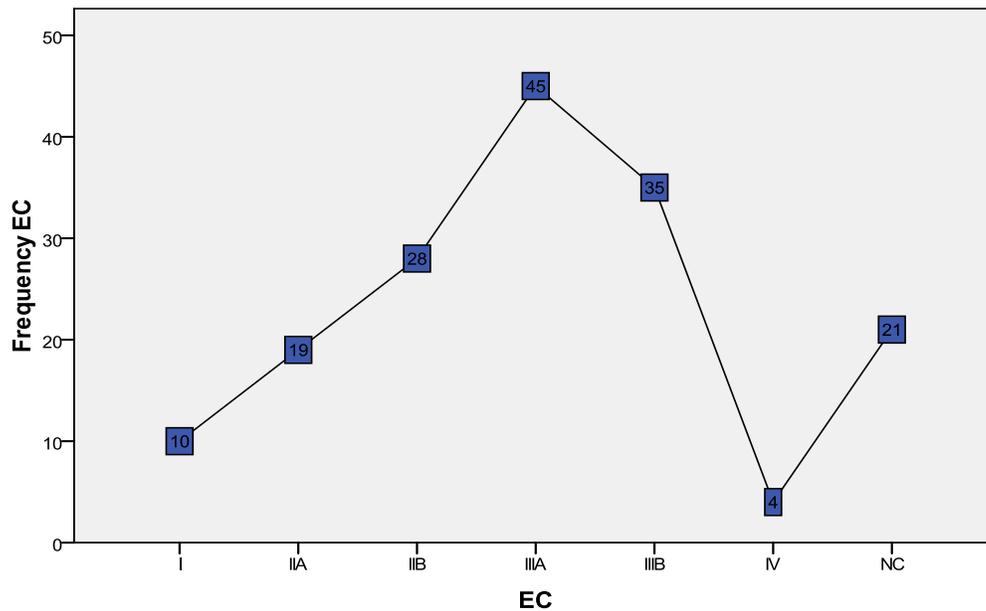


Gráfico 2. Relación de número de pacientes por estadio clínico. El estadio IIIA al momento de diagnóstico fue el más común en un 27.7%

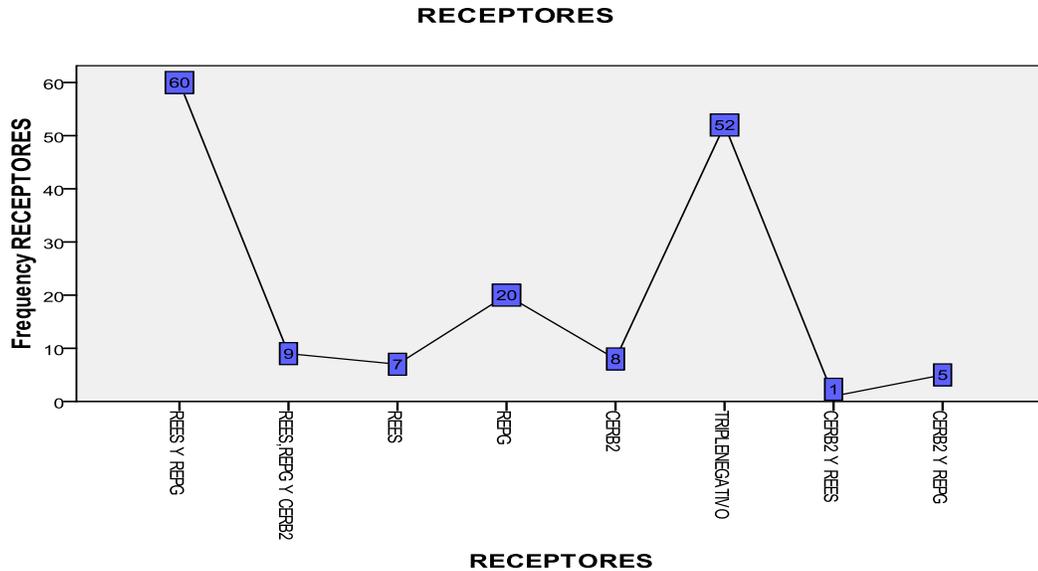


Gráfico 3. Relación entre el tipo de receptor presente en el tumor y la frecuencia en el número de pacientes. En este caso los tumores con receptores positivos de estrógeno y progesterona fue el más común 37%, seguido de los triples negativos en 32%, sin embargo éstos tienen peor pronóstico.

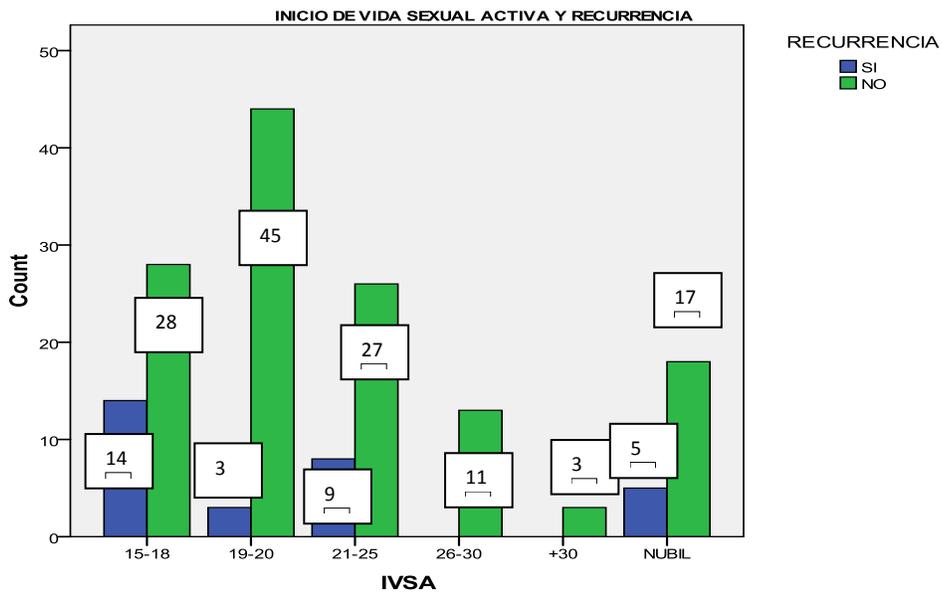


Gráfico 4. Relación entre el inicio de la vida sexual activa con la presencia y recurrencia de Cáncer de mama. Se observa que a menor edad mayor el riesgo de recurrencia; las menores de 18 años representaron el 25.9%, con recurrencia del 8.6%

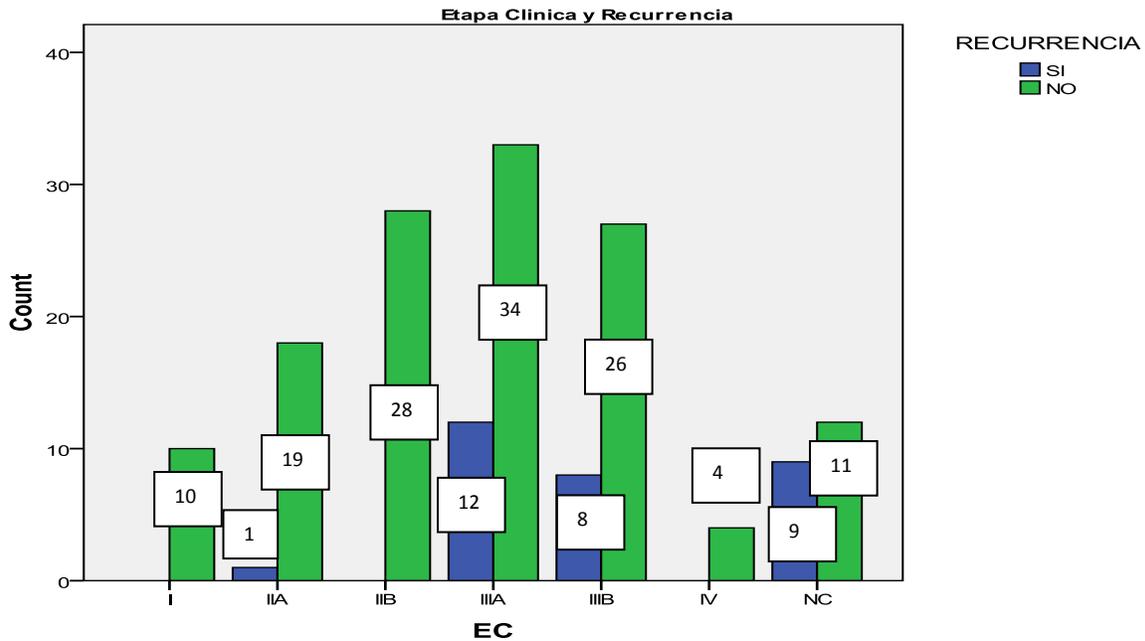


Gráfico 5. Relación de número de pacientes con recurrencia según estadio clínico. En comparación con mujeres de mayor edad las jóvenes estadio por estadio tienen mayor índice de recurrencia. El estadio clínico IIIA presentó mayor índice de recurrencia 7.4%.

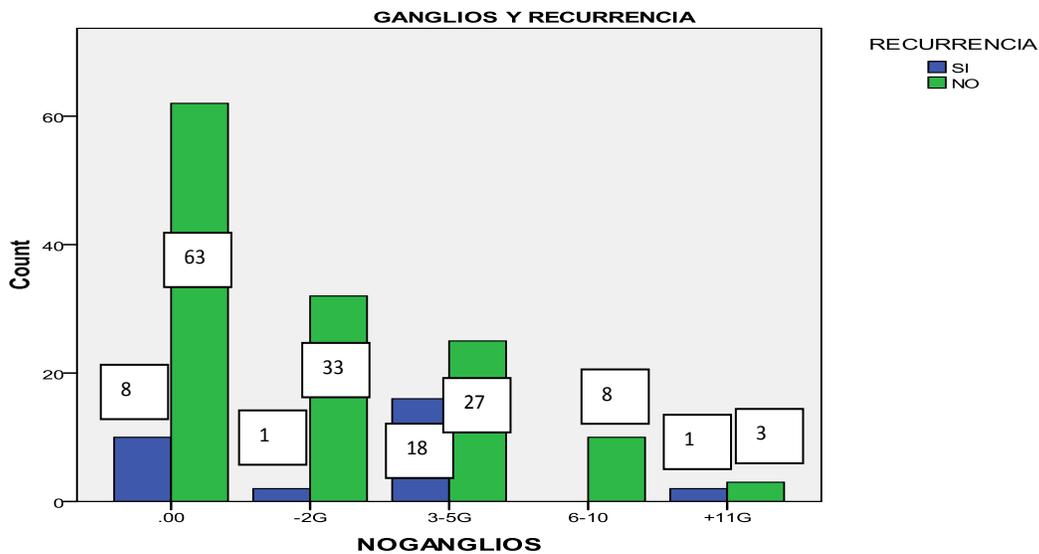


Gráfico 6. Relación entre el número de ganglios positivos y la recurrencia de cáncer de mama. Se encontró que el grupo de 3 a 5 ganglios 27.77%, presenta mayor recurrencia en 11.11%.

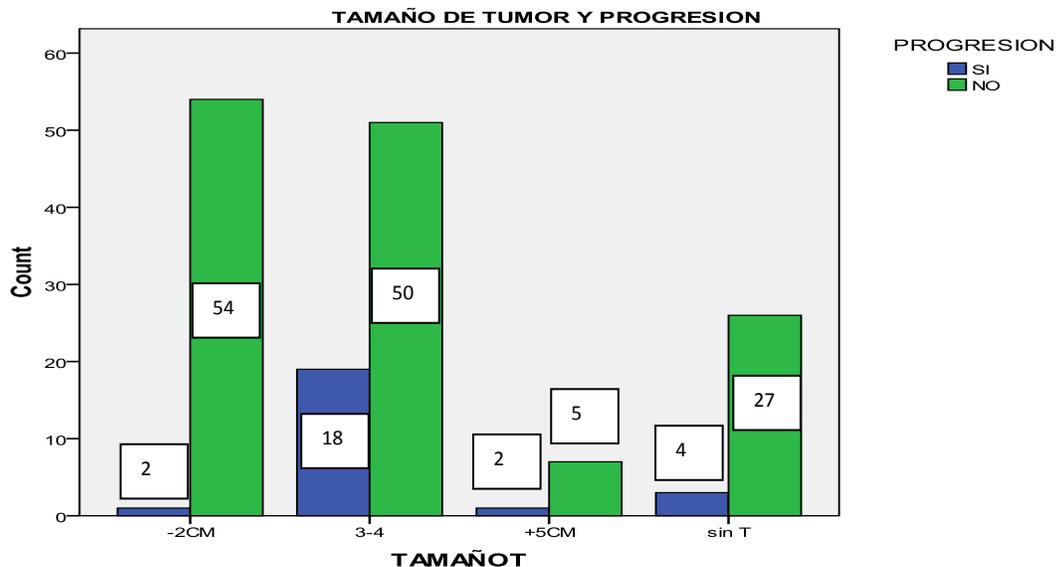


Gráfico 7. Relación entre el tamaño de tumor y progresión de la enfermedad. Se encontró que el tamaño del tumor está relacionado con la progresión de la enfermedad, así en este estudio el tamaño más común fue de 3 a 4 cm en 68 casos (42%), con una progresión de la enfermedad del 11.11%.

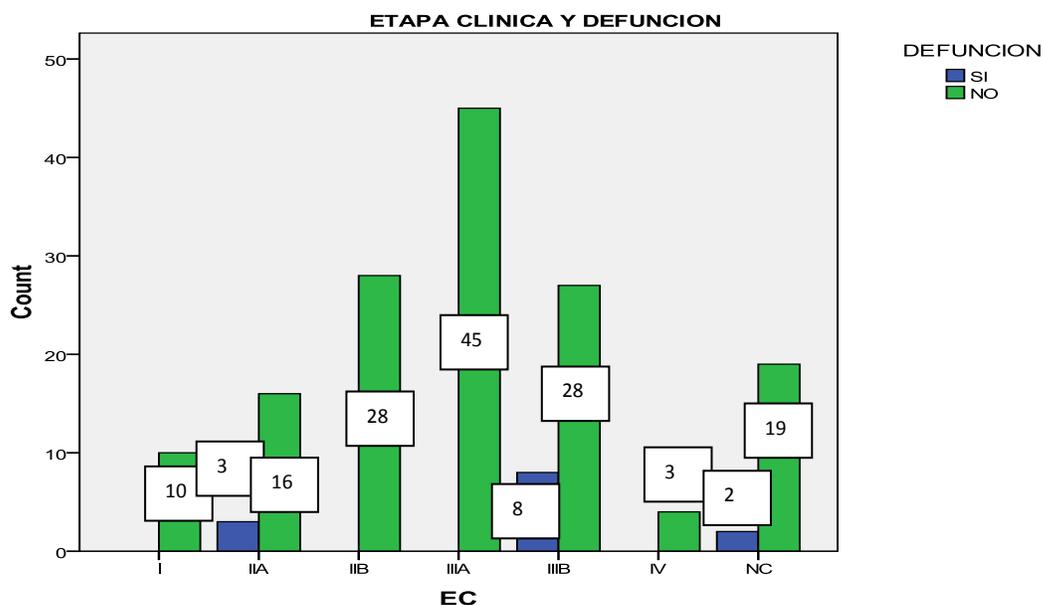


Gráfico 8. Relación entre la etapa clínica al momento del diagnóstico y defunción. La etapa en la que encuentra el paciente las pacientes al momento del diagnóstico influyen el pronóstico y eventual defunción. En esta gráfica se muestra que el total de muertes fue de 13 pacientes (8%), siendo el estadio IIIB el que mayor número de defunciones tuvo 8 (5%)

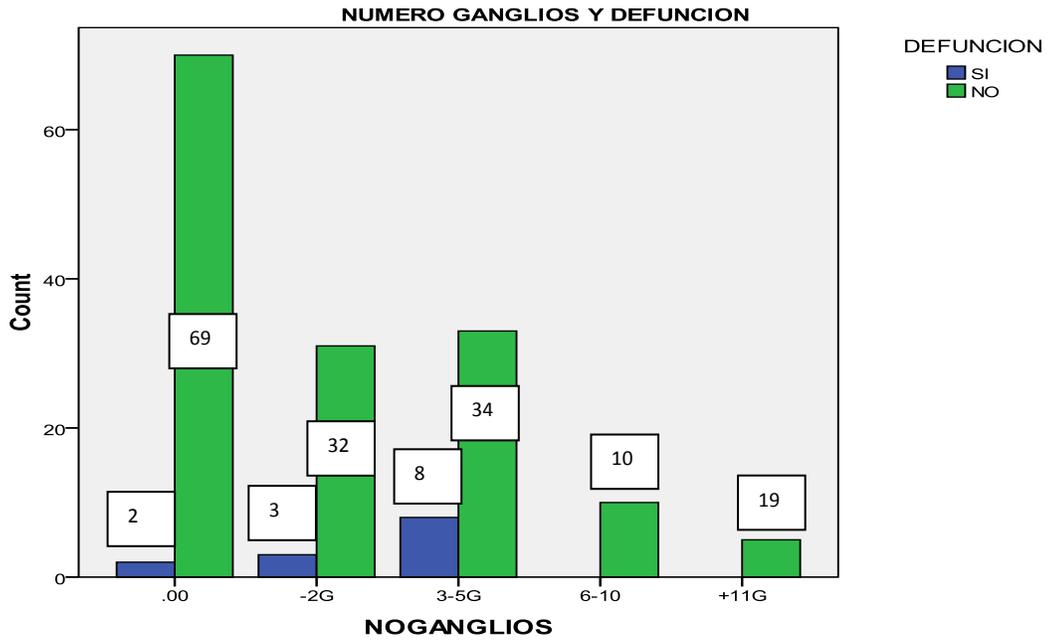


Gráfico 9. Relación entre el número de ganglios positivos y defunción. Otro de los factores que influyen en un desenlace fatal para las pacientes es el número de ganglios encontrados. Del total e defunciones 13 (8%), 8 defunciones (5%) fueron en el rango de paciente con 3 a 5 ganglios positivos.

Discusión.

El Cáncer de mama en mujeres jóvenes es un tema controversial debido a que no se cuenta con un rango de edad único para definirlo, lo cual hace difícil poder conocer el número real de pacientes jóvenes. En este protocolo la edad tope para catalogar como cáncer de mama en mujeres jóvenes fue de 40 años.

Estudios epidemiológicos, enfocados en esta especificidad, han concluido que los carcinomas son más agresivos y con tendencia a un peor pronóstico conforme más temprana es su aparición (premenopausia) (41).

Respecto al tipo histológico, el carcinoma ductal infiltrante fue el predominante, presente en 152 casos (93.8%). Esta tendencia mayoritaria es una de las más identificables en todos los estudios (40). El porcentaje específico suele variar, en general, un análisis de los reportes de la OMS registra que entre un 50-80% de los casos corresponden a este tipo histológico (42).

No obstante, muchos estudios han especificado datos superiores al 80%. Sidoni, A et al. encuentra un 88% de carcinomas ductales infiltrantes, en un grupo de 150 mujeres menores de 40 años (43). Carvalho, L, et al en un estudio de 172 casos de cáncer de mama en mujeres brasileñas menores de 40 años encontró, igualmente 88% de los casos como ductal invasivo (44).

El mayor número de casos fueron IIIA en 45 (27.7%) y IIIB 35 (21.60%). Linerys, L et al. reportó en un estudio de 171 pacientes menores de 40 años que los estadios que más se encontraron al momento del diagnóstico fueron IIIA en 26.76% y IIIB en 29.58% (42), por lo cual el resultado de este protocolo se corresponde con lo reportado en la literatura, el diagnóstico se realiza generalmente en estadios avanzados con lesiones palpables.

En el grupo de estudio, 60 casos (37.03%) presentaron una expresión de receptores de progesterona y estrógenos positivo. En varios estudios recientes este subtipo se ha

asociado a una mejor sobrevida general, mejor sobrevida asociada a la enfermedad y mejor pronóstico con respecto a recidivas (40). Además 57 de las pacientes (35.18%) presentaron un panel histoquímico triple negativo. Este subtipo se caracteriza por presentar un grado histológico alto, un índice mitótico elevado, necrosis central y por lo general un peor pronóstico clínico (41). En una investigación previa, Quirós, J. et al, encontraron una incidencia de carcinomas triple negativo en 22.22% (40).

La mayoría de los tumores en 106 casos (65.43%), presentan tamaños superiores o iguales a los 2 centímetros. Esto ubica a estas pacientes en un estadio avanzado, afectando su pronóstico y demostrando una detección temprana fallida. Quirós A. et al, en un estudio realizado en una cohorte de 172 mujeres menores de 40 años reportó que el 73.21% de éstas presentaron tamaños superiores a 2 centímetros. Este protocolo encuentra datos similares a los reportados en la literatura (40).

Esto mismo se evidenció al observar que 91 pacientes (56.17%) presentaron metástasis ganglionares, en comparación con el estudio de Costa Rica que encontró en 40.91% de los casos (40).

Conclusiones.

El cáncer de mama es una enfermedad cada vez más frecuente en pacientes jóvenes, sin embargo, las mujeres diagnosticadas antes de los 40 años tienden a presentarse en estadios más avanzados y con menor sobrevida a 5 años, comparadas con mujeres mayores. En nuestra población se deben tomar en cuenta los factores aquí presentados e identificar los factores de riesgo como la edad de inicio de vida sexual activa, la etapa clínica al momento del diagnóstico, uso de Anticonceptivos Orales, tamaño del tumor postquirúrgico, número de ganglios presentes, y ser triple negativo; esto en relación a la progresión, recurrencia y mortalidad relacionado al Cáncer de mama en mujeres premenopáusicas.



9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 1. X. Wu, F.D. Groves, C.C. McLaughlin, A. Jemal, J. Martin and V.W. Chen, Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States, *Cancer Causes Control*

2005; 16: 309–320.

2. N. Houssami, L. Irwig, J.M. Simpson, M. McKessar, S. Blome and J. Noakes, Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and

sonography in young women with symptoms, *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 935–940.

3. Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Eur J Cancer* 2003;39:2632–2642.

4. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast cancer have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77:97–103.

5. Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, et al. p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast cancer. *Virchows Archive* 2005;447:688–694.



6. International Agency for Research on Cancer, Globocan 2008

7. Surveillance Epidemiology and End Results Program. Surveillance, Epidemiology and End Results: National Cancer Institute; 2009

8. Kaklamani V. A genetic signature can predict prognosis and response to therapy in breast cancer: oncotype DX. Expert Rev MolDiagn 2006;6:803–809.

9. Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. Breast Dis 2005_2006;23:9–15.

10. van de Vijver MJ, He HD, van't Veer LJ, et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1999–2009.

11. Weber-Mangal S, Sinn HP, Popp S, et al. Breast cancer in young women (<35 years): genomic aberrations detected by comparative genomic hybridization. Int J Cancer 2003;107:583–592.

12. Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V, et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. RadiotherOncol 2007;82:272–280.



13. MacKarem G, Roche CA, Hughes KS. The effectiveness of the GailModel in estimating risk for development of breast cancer in women under 40 years of age. *Breast J* 2001;7:34–39.
14. Chen J, Pee D, Ayyagari R, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1215– 1226.
15. Axelrod D. Breast Cancer in Young Women. *J Am CollSurg* 2008;6:1193-1203
16. Wahner-Roedler DL, Petersen IA. Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women after treatment for Hodgkin's lymphoma. *Drugs Today* 2004;40:865–879.
17. SilveraSAN, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective, cohort study. *Cancer Causes Control* 2005;16:1059–1063
18. Innes KE, Byers TE. First pregnancy characteristics and subsequent breast cancer risk among young women. *Int J Cancer* 2004;112:306–311.
19. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women. *Arch Intern Med* 2007;167:814–820.



20. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2005;50: 259–266.

21. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast conservation therapy. *Am J Surg* 2006;192:58–62.

22. DiNubila B, Cassano E, Urban L, et al. Radiologic features and pathological-biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. *Breast* 2006;2(1016).

23. Harris VJ, Jackson VP. Indications for breast imaging in women under age 35 years. *Radiology* 1989;172:445–448.

24. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical exam, and breast ultrasound, and analysis of features that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165–175

25. Murrow M, Wong S, Ventra L. The evaluation of breast masses in women younger than 40 years of age. *Surgery* 1998;124: 634–641.

26. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773–1783.



27. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1295–1305.
28. Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, et al. Outcomes of surgical and sonographic assessment of breast masses in women younger than 30. *Am Surg* 2005;71:716–719.
29. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652–1662.
30. King MC, Marks JH, Mandell JB, Group NYBCS. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643–646.
31. Domchek SM, Stopfer JE, Rebbeck TR. Bilateral risk-reducing oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 carriers. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:177–182.
32. Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, Narod SA. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy. *Psychooncology* 2004;13:14–25.
33. Wapnir IL, Anderson SJ. Prognosis after ipsilateral breast cancer recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24:2028–2037.



34. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage breast cancer treated with breastconserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:51–57.

35. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, et al. Isolated locoregional recurrences of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer* 2006;42:351–356.

36. van der Leest M, Evers L, van der Sangen MJC, et al. The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged <40 years. *Cancer* 2007;109:1957–1964.

37. Gnant M, Greil R, Kubista E, et al. The impact of treatment induced amenorrhea on survival of premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer: 10-year results of ABCSG-05 (CMF vs. goserelin_tamoxifen). Abstract 17. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:S11.

38. Knobf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in the young breast cancer survivor. *Oncologist* 2006;11:96–110.

39. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis* 2005_2006;23:103–113.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



40. Quirós AJ, Arce IC, Ramírez B. Cáncer de mama en mujeres jóvenes características clínicas y patológicas. *Rev Med Costa Rica* 2010; 4:54-64.
41. Pollán, M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 126: 3-6.
42. Linerys L, Palencia H, Socorro G, Pacheco C. Cáncer de mama en mujeres jóvenes características clínicas y patológicas. *Rev Venez Oncol* 2012; 24(3): 226-230.
43. Sidoni, A., Cavaliere, A., Bellezza, G. Scheibel, M y Bucciarelli, E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. *The Breast* 2003; 12: 247-50.
44. Carvalho, L., Pereira, E., Frappart, L. et al. Molecular characterization of breast cancer in young brazilian women. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(3): 278-87.

10. CRONOGRAMA

Actividades	Jul 17	Agos 17	Sep 17	Oct 17	Nov 17	Dic 17	Ene 18	Feb 18	Mar 18	Abr 18
Pregunta de investigación										
Planteamiento del problema. Antecedentes. Marco teórico										
Objetivos. Justificación. Hipótesis										
Material y métodos										
Introducción										
Bibliografía y anexos										
Realización de modificaciones terminar modificaciones										
Autorización del protocolo CEI										
Protocolo autorizado CEI										
Registro de protocolo										

11. PRESUPUESTO

RECURSOS MATERIALES.

1. Computadora
2. Impresora
3. Bolígrafo
4. Hojasblancas

RECURSOS FINANCIEROS.

El presupuesto para esta intervención \$35, 000 que se desglosa de la siguiente manera:

Material o concepto	Descripción	Preciounitario	Cantidad	Total
Computadora	1 HpspectrecPzs	\$30, 000	1	\$30, 000
Impresora	1 Pzsmodelo canon G300Os	\$6, 599	1	\$6, 599
Bolígrafo	1 bolígrafo	\$5	1	\$5
Hojas	500 hojas	\$450.00	1	\$450.00
Viáticos y alimentos	Gasolina	\$1,200	10 meses	\$12,000
Total				\$49,054



12. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de Consentimiento informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar y fecha: _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado “Análisis de las características clínicas y patológicas del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años”.

El objetivo del estudio es: Evaluar los factores clínicos y patológicos que influyen en la aparición, sobrevida y recurrencia del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en la revisión de mi expediente clínico, así como el llenado de cuestionario y recolección de datos.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. La identidad no será revelada en ningún informe o declaración escrita como resultado de su participación en el Registro.

Nombre y firma del paciente

Dr. Juan Carlos García Zamora 9984579

Nombre, firma y CP del investigador principal

Testigos

Anexo 2.

Hoja de recolección de datos

A. Número de expediente.

B. Edad.

1. -25 años
2. 26 a 30 años
3. 31 a 35 años
4. 36 a 40

C. Etapa clínica de presentación al momento del diagnóstico.

1. I
2. IIA
3. IIB
4. IIIA
5. IIIB
6. IV
7. NC

D. Recurrencia en relación a etapa clínica

1. Si
2. No

E. Defunciones en relación a etapa clínica.

1. Si
2. No

F. Uso de anticonceptivos orales.

1. Si
2. No

G. Lactancia materna.

1. Si
2. No

H. Técnica de toma de biopsia.

1. Trucut
2. BAAF
3. Insicional
4. Excisional

I. Tipo Histopatológico del tumor.

1. Carcinoma lobulillar infiltrante
2. Carcinoma ductal infiltrante

J. Técnica quirúrgica utilizada.

1. Manejo conservador.
2. Mastectomía radical modificada tipo Madden
3. Mastectomía conservadora.

K. Tamaño del tumor

1. -2cm
2. 3-4cm
3. +5cm
4. Sin T

L. Progresión de la enfermedad en relación a T

1. Si
2. No

M. Número de ganglios positivos.

1. 0
2. -2



3. 3-5

4. 6-11

5. +11

N. Recurrencia en relación a número de ganglios

1. Si

2. No

O. Defunciones en relación al número de ganglios.

1. Si

2. No

P. Tipo de receptores hormonales

1. REES y REPG

2. REES, REPG, CERB2

3. REES

4. REPG

5. CERB2

6. Triple negativo

7. CERB2 y REES

8. CERB2 y REPG

Q. Antecedente familiar de cáncer de mamá

1. Si

2. No

R. Recurrencia en relación a receptores hormonales

1. Si

2. No.

S. Edad de inicio de vida sexual activa.

1. 15-18



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



2. 19-20

3. 21-25

4. 26-30

5. +30

6. Núbil

T. Relación entre recurrencia e IVSA.

1. Si

2. No