

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

**“CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS: CARACTERISTICAS
CLINICOPATOLÓGICAS”**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:
DR VALENTÍN FERNÁNDEZ MONGE**

MÉXICO, D.F. 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE ONCOLOGIA
UNIDAD DE TUMORES MAMARIOS**

**“CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS: CARACTERISTICAS
CLINICOPATOLÓGICAS”**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA:
DR VALENTÍN FERNÁNDEZ MONGE**

**ASESOR DE TESIS: DR HERNANDO MIRANDA HERNANDEZ
JEFE DE LA UNIDAD DE TUMORES MAMARIOS
SERVICIO DE ONCOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

MÉXICO, D.F. 2010



DR. ALFONSO TORRES LOBATON
Profesor Titular del Curso de Ginecología Oncológica
Hospital General de México O.D.

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
JEFE DE ENSEÑANZA
SERVICIO DE ONCOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

DR. HERNANDO MIRANDA HERNANDEZ
Jefe de la Unidad de Tumores Mamarios
Servicio de Oncología
Hospital General de México O.D.

ÍNDICE

Pg

Resumen.....	1
Introducción.....	3
Epidemiología.....	4
Patología.....	5
Factores de riesgo.....	6
Detección.....	10
Evaluación.....	13
Manejo Quirúrgico.....	15
Tratamiento Sistémico.....	17
Aspectos Ginecológicos.....	18
Aspectos Psicosociales.....	18
Justificación.....	20
Objetivos.....	21
Material y Métodos.....	22
Resultados.....	23
Aspectos demográficos.....	23
Presentación Clínica.....	25
Antecedentes familiares.....	25
Antecedentes ginecoobstétricos.....	26
Estadio clínico.....	27
Diagnóstico patológico.....	30
Manejo médico neoadyuvante.....	40
Manejo quirúrgico.....	42
Diagnóstico histopatológico: pieza quirúrgica.....	45
Manejo adyuvante.....	47
Seguimiento clínico.....	48
Discusión.....	55
Conclusiones.....	60
Bibliografía.....	62
Anexo I.....	66
Anexo II.....	68

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS: CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS

RESUMEN

Antecedentes: EL cáncer de mama se considera una enfermedad poco 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 (3). Estas neoplasias tienden a ser pobremente diferenciadas, con un alto índice de proliferación, y una alta incidencia de invasión linfovascular. Corresponden más frecuentemente a tumores basales o “triple 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 pobre pronóstico (4,5).

Objetivo: Conocer las principales variables clínicas y patológicas en las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos del archivo del Servicio de Oncología del Hospital General de México, de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama menores de 40 años.

Resultados: Se evaluaron los datos de 109 pacientes. La edad promedio fue de 34.4 años. El 13.8% mostró antecedentes familiares y el 4.6% se asoció al embarazo. La estirpe histológica más frecuente fue el canalicular infiltrante en 92.7%. La sobrevida global fue de 38.6 meses, la sobrevida libre de enfermedad de 36.2 meses y una mortalidad del 19.3%

Discusión: Acorde a lo reportado en la literatura, las pacientes menores de 40 años se presentan con tumores en estadios avanzados, y negativos para receptores hormonales. El manejo quirúrgico más frecuente es la mastectomía radical modificada.

Conclusión: El cáncer de mama en mujeres jóvenes, en nuestra población, se presenta con más frecuencia a lo reportado en la literatura y conlleva un pronóstico adverso, que frecuentemente requiere de una cirugía radical y manejo adyuvante. Se requiere de un manejo multidisciplinario e integral.

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

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS: CARACTERÍSTICAS CLINICOPATOLÓGICAS

INTRODUCCIÓN

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

La mayoría de los estudios han presentado resultados en mujeres menores de 45, 40 y 35 años. Además varios estudios han descrito a la paciente “Muy joven”, como aquella menor de 35 años o de 20 a 29 años. 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, y establecer sus diferencias con las pacientes mayores.

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 y por ello el diagnóstico en estas pacientes no está influenciado por la población dentro de este sistema. La mayoría de los casos diagnosticados es por la presencia de signos y síntomas o por escrutinio temprano en pacientes con riesgo familiar. 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 25 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).

Estas neoplasias tienden a ser pobremente diferenciadas, con un alto índice de proliferación, y una alta incidencia de invasión linfovascular. Corresponden más frecuentemente a tumores basales o “triple 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 pobre 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 preocupaciones universales asociadas al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, las pacientes jóvenes afrontan problemas especiales relacionados con la edad. La fertilidad, la menopausia inducida por el tratamiento, el efecto del diagnóstico en la familia, son conflictos comunes en estas pacientes. El concepto de autoimagen y la sexualidad pueden ser pasados por alto, aunque también debe ponerse atención especial al respecto.

Epidemiología

La incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad en mujeres jóvenes, como sucede en pacientes mayores. La proporción de cáncer de mama en mujeres jóvenes varía de 1% cuando se limita a enfermedad con ganglios negativos a 11.5% del total de las neoplasias, variando, dependiendo del grupo de edad y la fuente de datos [1].

A nivel mundial para el 2008 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).

En Estados Unidos, para el año 2008 se diagnosticaron 182,460 mujeres con cáncer de mama y 40,480 fallecieron a causa de la enfermedad en ese año. El 6.6% de los casos se presentaron en mujeres menores de 40 años, el 2.4% en menores de 35 años y el 1% en menores de 30 años. El riesgo de desarrollar cáncer de mama fue de 1 en 173 mujeres a los 40 años y de 1 en 1500 a los 30 años. De todas las neoplasias malignas en la mujer, más del 40% corresponde a cáncer de mama a los 40 años, 20% a los 30 años y aproximadamente el 2% a los 20 años la incidencia de cáncer de mama en la mujer joven también varía acorde a la raza. Este se presenta con mayor frecuencia en mujeres blancas después de los 45 años, sin embargo antes de los 35 años las mujeres de raza negra tienen más del doble de incidencia de esta neoplasia. Morirán 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 2008 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 estos, 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. 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 han 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 Ki-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 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).

Factores de Riesgo

Evaluación del Riesgo

No existe actualmente 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 embarazo. Sin embargo no incluye la historia familiar

paterna, estado de 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 Afro-americanas que las caucásicas, en las primeras se presenta a menor edad y 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 la mujeres de 15 a 30 años de edad 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, que 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 del mismo 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 o 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 de 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 a 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 1/2 (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, y de cáncer de ovario en familiares de primer grado. El cáncer de mama asociado con los genes BRCA, 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 de edad. 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 de edad. 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 cual cualquier lesión sospechosa debe ser biopsiada, aun y 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 50 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% vs 33.3%. 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 adicionales 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 masas palpables (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 redujo 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 1/2. 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 retrasa la enfermedad.

Otra alternativa es la ooforectomía bilateral reductora de riesgo, en pacientes con mutaciones del BRCA 1/2. 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 vs mastectomía, es afectada por la presencia de tumores grandes, no candidatas a la preservación del órgano. Además, una historia familiar positiva o la presencia de mutaciones germinales, BRCA 1/2, 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 1/2. 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 50 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 50 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 comparables 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, methotrexate, y 5-Fluoroacilo, la amenorrea inducida por este tratamiento, fue un fuerte factor predictivo para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global (37).

Aspectos Ginecológicos

Menopausia y Calidad de Vida

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).

Justificación

El cáncer de mama constituye la neoplasia más frecuente a nivel mundial y en nuestro país, y ocupa el primer lugar de mortalidad por tumores malignos en la mujer. En especial, en nuestro medio el cáncer de mama en las pacientes jóvenes se presenta con mayor frecuencia que lo reportado en la literatura. La mujer joven con cáncer representa un reto para su adecuado manejo, tanto desde el punto de vista médico y quirúrgico, como también desde el aspecto psicológico, en los que destacan tumores con una biología tumoral agresiva, con mayores tasas de recurrencia, y la fertilidad que se ve afectada. Es por ello, y dado que a estos tumores se les cataloga como agresivos y con un pobre pronóstico, 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 a estas pacientes.

Objetivos

General

Conocer la experiencia de la unidad de tumores mamarios del cáncer de mama en pacientes menores de 40 años en un período de 5 años.

Específicos

Conocer las principales variables clínicas y patológicas en las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años.

Evaluar los principales factores pronósticos que influyen en la sobrevida 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.

Material y Métodos

Se revisaron los expedientes clínicos del archivo del Servicio de Oncología del Hospital General de México, de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama menores de 40 años, y vistas por primera vez en el período comprendido de enero del año 2003 a febrero del año 2008, en la Unidad de Tumores Mamarios, del Servicio de oncología del Hospital General de México. Los datos obtenidos fueron recopilados mediante una hoja electrónica del programa Exel 2007. Se analizaron los datos con medidas de tendencia central, y estadística inferencial, como “z” de proporciones, chi cuadrada, coeficiente kappa y razón de momios. La asociación de las variables independientes y la sobrevida se evaluó mediante el análisis univariado. La significancia estadística se valoró con el valor de $p < 0.05$.

El diseño corresponde a un estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama tipo adenocarcinoma

Edad menor de 40 años

Contar con reporte histopatológico

Contar con el reporte de inmunohistoquímica para receptores hormonales y HER2-neu

Los criterios de exclusión fueron:

Mujeres Mayores de 40 años

Sexo masculino

Sarcomas mamarios

Expediente incompleto

Resultados

Aspectos Demográficos

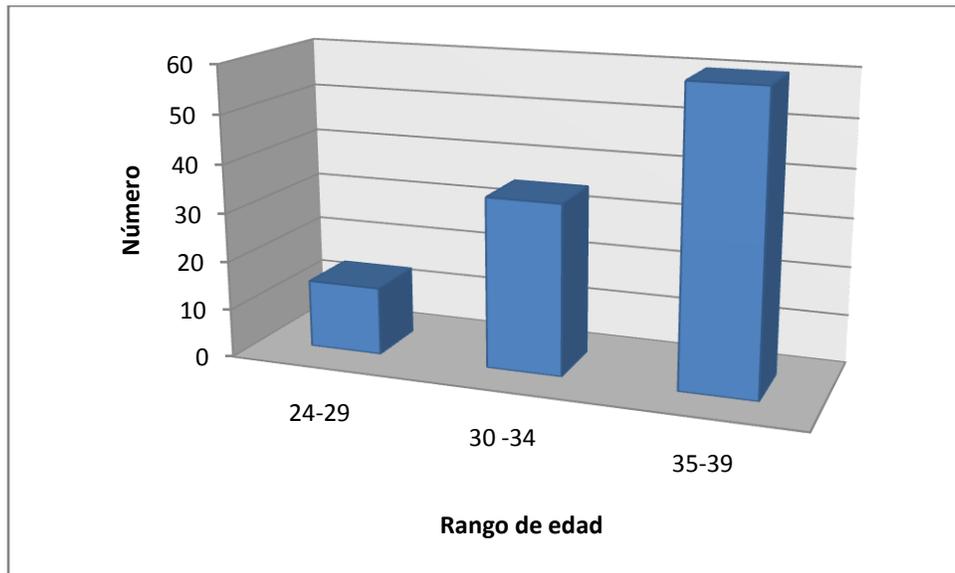
Se obtuvieron los registros de 370 pacientes menores de 40 años con diagnóstico de cáncer de mama en el período de enero del año 2003 a febrero del 2008, lo que corresponde a un 16.4% de total de casos tratados en la Unidad de Tumores Mamarios del Servicio de Oncología del Hospital General de México. Se excluyeron del estudio a 261 casos por expediente incompleto o extravío de este último. Por lo tanto, se evaluaron 109 expedientes para el presente estudio.

La edad promedio fue de 34.4 años. La mayoría de las pacientes se ubicaron en el rango de 35 a 39 años. Tabla 3 y Gráfica 1

Tabla 3. Distribución por rangos de edad

Edad	Pacientes	Porcentaje (%)
24-29	14	12.8
30 -34	35	32.1
35-39	60	55.1

Gráfica 1. Distribución por rangos de edad



Presentación Clínica

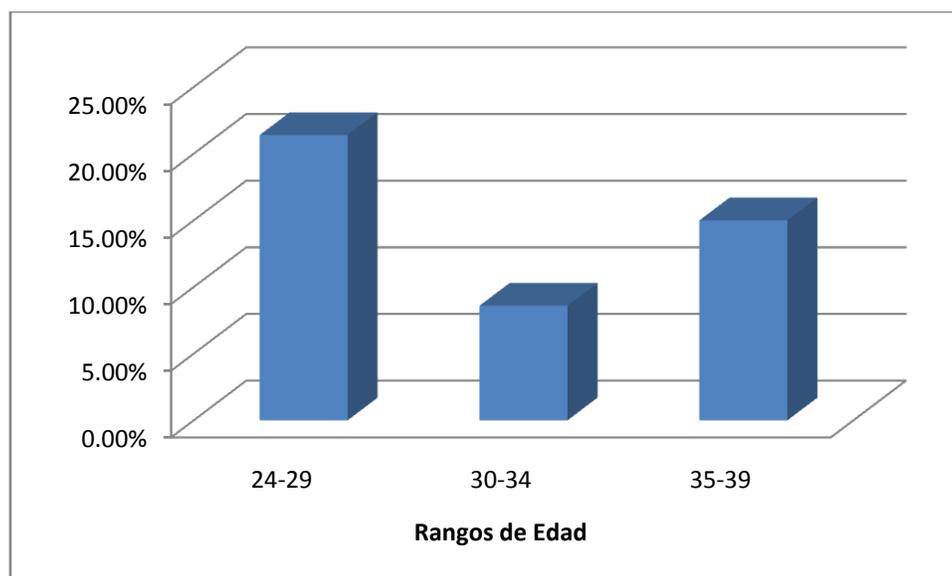
Antecedentes Familiares

Del total, 15 (13.8%) de las pacientes refirieron antecedentes familiares de cáncer de mama, de los cuales 9.2% fueron familiares de primer grado (hermanas, madre) y el 4.6% correspondieron a familiares de segundo grado (Abuela, tía, etc.). Tabla 4, Gráfica 2

Tabla 4. Antecedentes familiares de Cáncer de Mama

Edad	Antecedentes Familiares	Porcentaje (%)
24-29	3/14	21.4
30-34	3/35	8.6
35-39	9/60	15%

Gráfica 2. Antecedentes familiares de Cáncer de Mama



Antecedentes Ginecoobstétricos

La menarca promedio en estas pacientes fue de 12.2 años. La mayoría fueron multigestas, con un promedio de 2.1 embarazos. El resto de los datos se detallan en la tabla 5.

Tabla 5. Antecedentes ginecoobstétricos por grupo de edad

Rango de edad	24-29	30-34	35-39	Promedio
Menarca	12.6	12.3	12.1	12.2
Gestas	1.4	1.7	3	2.1
Partos	0.7	1.1	1.9	1.5
Cesáreas	0.5	0.51	0.43	0.47
Abortos	0.21	0.11	0.13	0.14

Al momento del diagnóstico 5 (4.6%) pacientes se encontraban embarazadas, 4 de ellas cursando el segundo trimestre y una paciente cursaba el primer trimestre de la gestación. Tabla 6

Tabla 6. Cáncer de Mama asociado al Embarazo

Diagnóstico	Número	Porcentaje (%)
Cáncer en el embarazo	5	4.6%
No asociado	104	95.4%

Estadio clínico

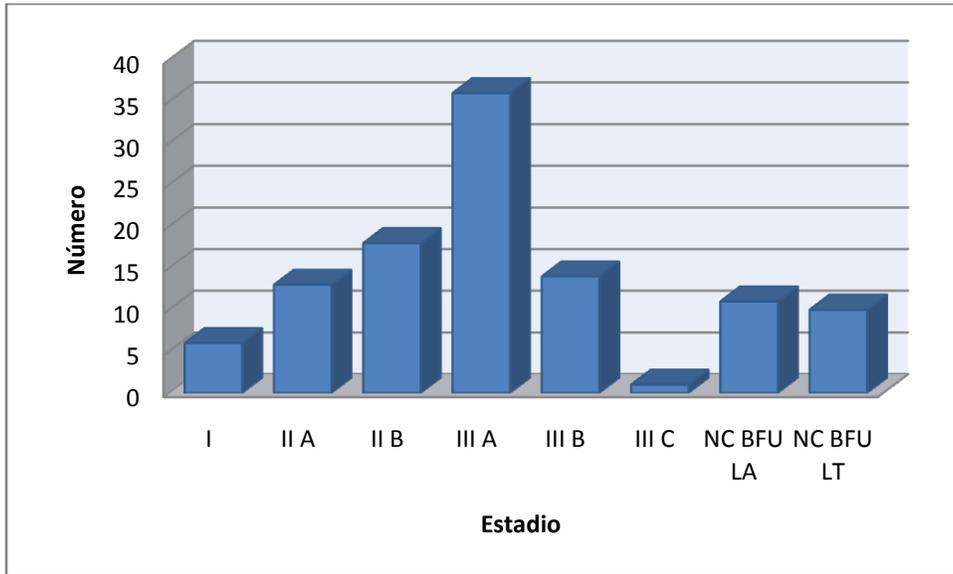
Las pacientes se presentaron más frecuentemente en estadios locorregionalmente avanzados (55.9%) en relación a las etapas tempranas (44.1%). El 19.4% de los casos no se clasificaron por haber sido biopsiados fuera de la unidad. Tabla 7, Gráfica 3

El cáncer de mama se presentó más frecuentemente del lado derecho (58.7%) en comparación con el lado izquierdo (41.3%), con un valor de $p > 0.05$, no significativo. Gráfica 4

Tabla 7. Distribución por estadios clínicos

Estadio	Frecuencia	Frecuencia	Porcentaje
	Absoluta	Relativa (%)	Total (%)
I	6	5.5	5.5
II A	13	11.9	28.4
B	18	16.5	
III A	36	33	46.7
B	14	12.8	
C	1	0.9	
No clasificado Biopsiado fuera de la Unidad	11	10.2	10.2
Locorregionalmente temprano			
No clasificado Biopsiado fuera de la Unidad	10	9.2	9.2
Locorregionalmente avanzado			

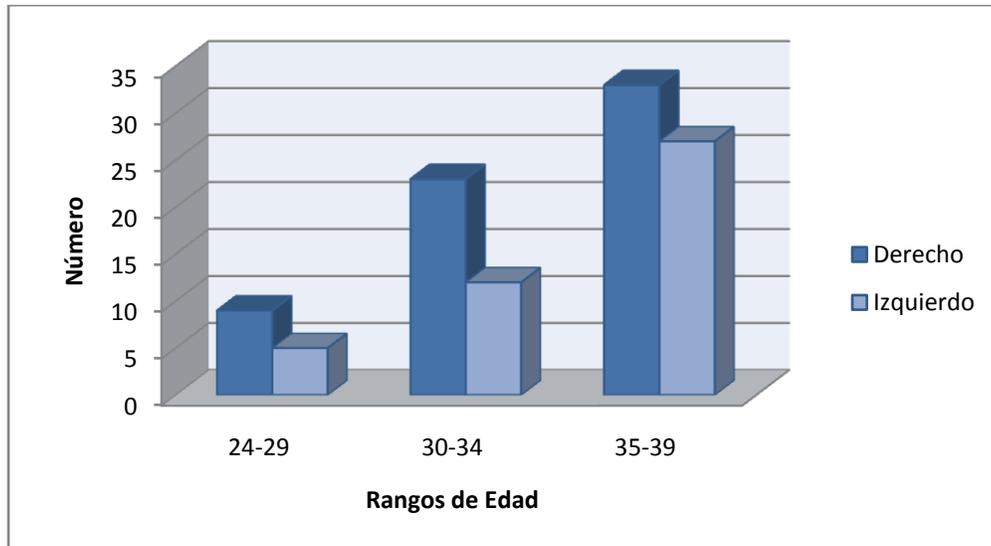
Gráfica 3. Distribución por estadios clínicos



*NC BFU LT: No clasificado biopsiado fuera de la Unidad Locorregionalmente Temprano

*NC BFU LA: No clasificado biopsiado fuera de la Unidad Locorregionalmente Avanzado

Gráfica 4. Mama Afectada: Lateralidad



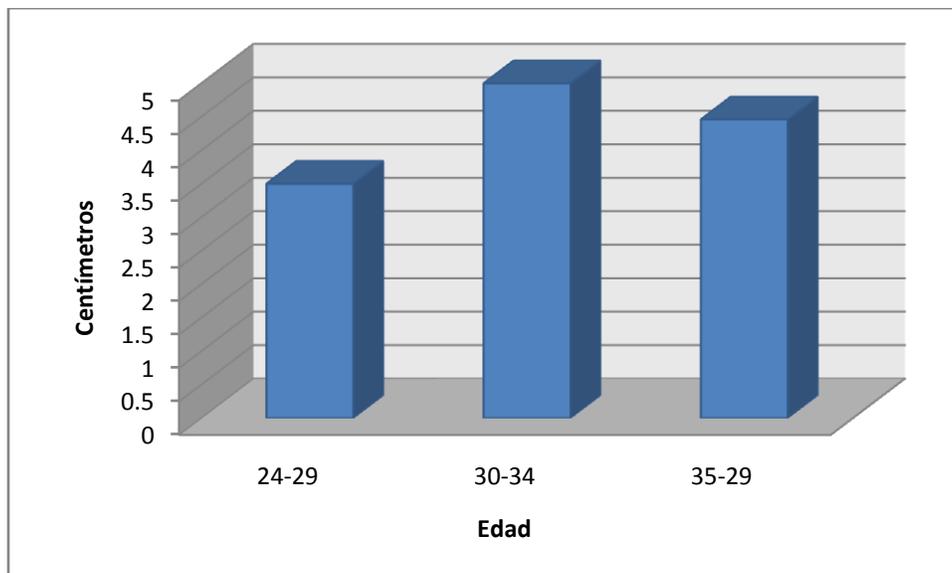
Tamaño tumoral clínico

Al momento de su diagnóstico en la unidad, el tamaño tumoral promedio fue de 4.43 centímetros (cm), con un rango de 0.5 a 12 cm y una desviación estándar (DE) de 2.49 cm. No se encontró diferencia significativa entre los distintos grupos de edad, Tabla 8 y Gráfica 5.

Tabla 8. Tamaño tumoral Clínico

Rango de Edad	Tamaño Promedio (cms)
24-29	3.5
30-34	5
35-29	4.46

Gráfica 5. Tamaño tumoral Clínico



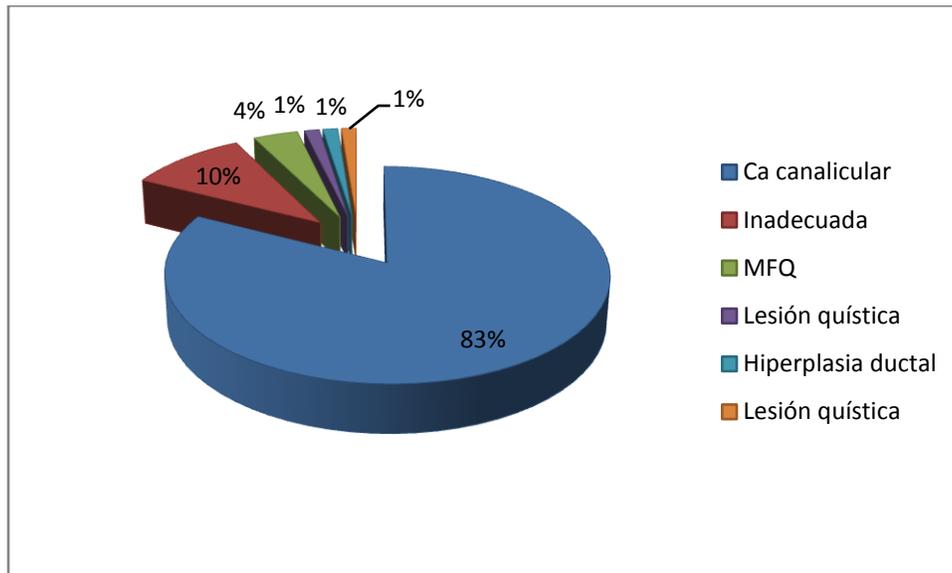
Diagnóstico patológico

Se realizó biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) en el 73.4% de las pacientes, mostrando una sensibilidad del 82% (kappa 0.6). Tabla 9, Gráfica 6

Tabla 9. Biopsia por Aspiración con Aguja Fina por grupos de edad

Reporte	Total	24-29	30-34	35-39
Ca canalicular	66 (82.5%)	9(90%)	21(80.7%)	36(81.8%)
Inadecuada	8 (10%)	1(10%)	4(15.4%)	3(6.8%)
Mastopatía	3 (3.75%)		1(3.8%)	2(4.5%)
Fibroquistica				
Lesión	2(2.5%)			2(4.6%)
Quística				
Hiperplasia ductal	1(1.25%)			1(2.3%)

Gráfica 6. Biopsia por Aspiración con Aguja Fina



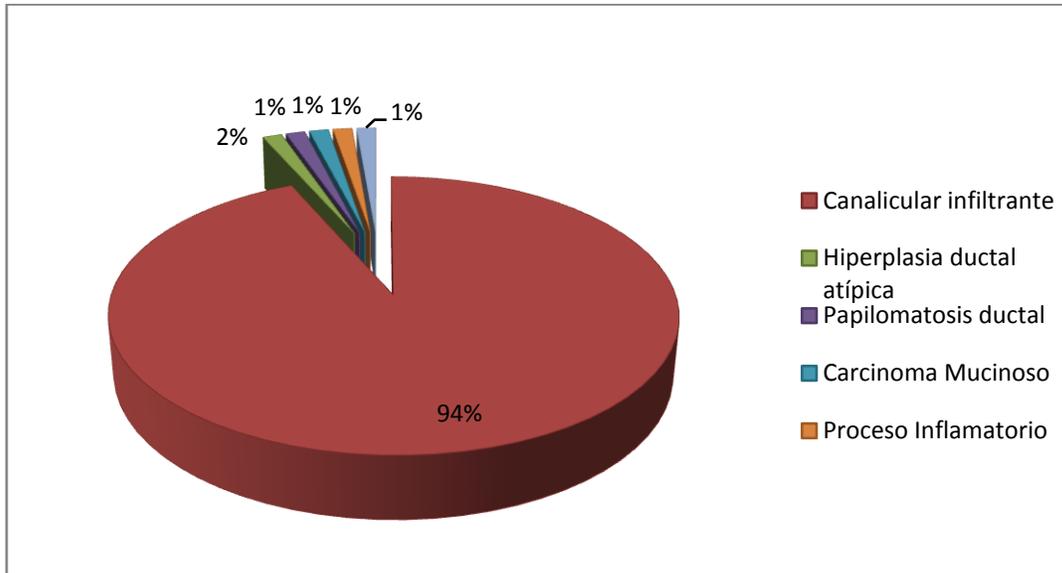
La biopsia por Trucut se realizó en 75 pacientes, con una sensibilidad del 97% y especificidad del 33% (κ 0.86). El coeficiente de concordancia entre la BAAF y trucut de 0.68 y de BAAF y escisión local amplia de 0.57. Tabla 10, Gráfica 7

Se llevó a cabo una escisión local amplia en 37 de los casos, las cuales fueron positivas para malignidad en el 100% de los casos.

Tabla 10. Biopsia por Trucut: Reportes Histopatológicos

Reporte	Total	24-29	30-34	35-39
Canalicular infiltrante	70(93.3%)	8(100%)	20(87.%)	42(95.5%)
Hiperplasia ductal atípica	1(1.3%)		1(4.3%)	
Papilomatosis ductal	1(1.3%)		1(4.3%)	
Carcinoma Mucinoso	1(1.3%)		1(4.3%)	1(2.2%)
Proceso Inflamatorio	1(1.3%)			1(2.2%)
Adenosis esclerosante	1(1.3%)			

Gráfica 7. Biopsia por Trucut: Reportes Histopatológicos

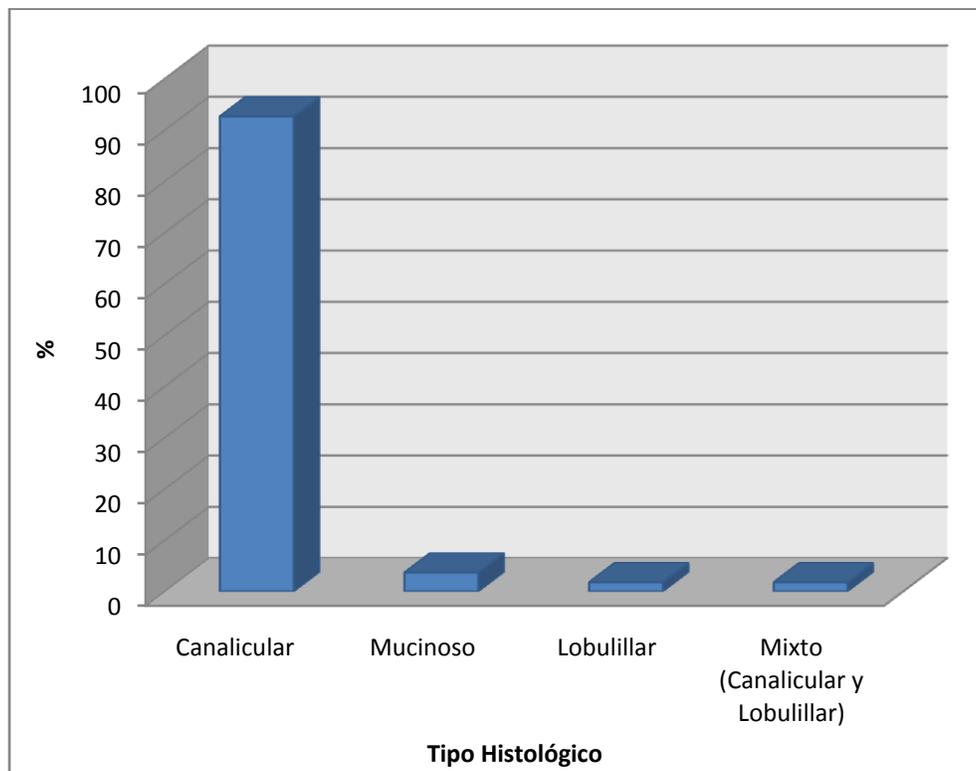


El tipo histopatológico más frecuente fue el carcinoma canalicular infiltrante, con el 92.7% de los casos. Le siguió en frecuencia el carcinoma mucinoso con el 3.7%. El carcinoma lobulillar y Mixto se reportaron en menos del 2% cada uno. Tabla 11

Tabla 11. Tipos histopatológicos

Tipos Histopatológicos	Número	Porcentaje (%)
Canalicular	101	92.7
Mucinoso	4	3.7
Lobulillar	2	1.8
Mixto (Canalicular y Lobulillar)	2	1.8

Gráfica 8. Tipos histopatológicos



Grado de diferenciación

El grado tumoral se midió en base a la escala histopronóstica de Scarff-Bloom-Richardson modificada (Tabla 12). La mayoría de los tumores fueron moderadamente diferenciados (Grado II), con un 67.8% de los casos. Las neoplasias de alto grado ocuparon el segundo lugar en frecuencia, con un 17.8% de las pacientes. Tabla 13, Gráfica 9

Tabla 12. Escala de Scarff-Bloom-Richardson: distribución por edad

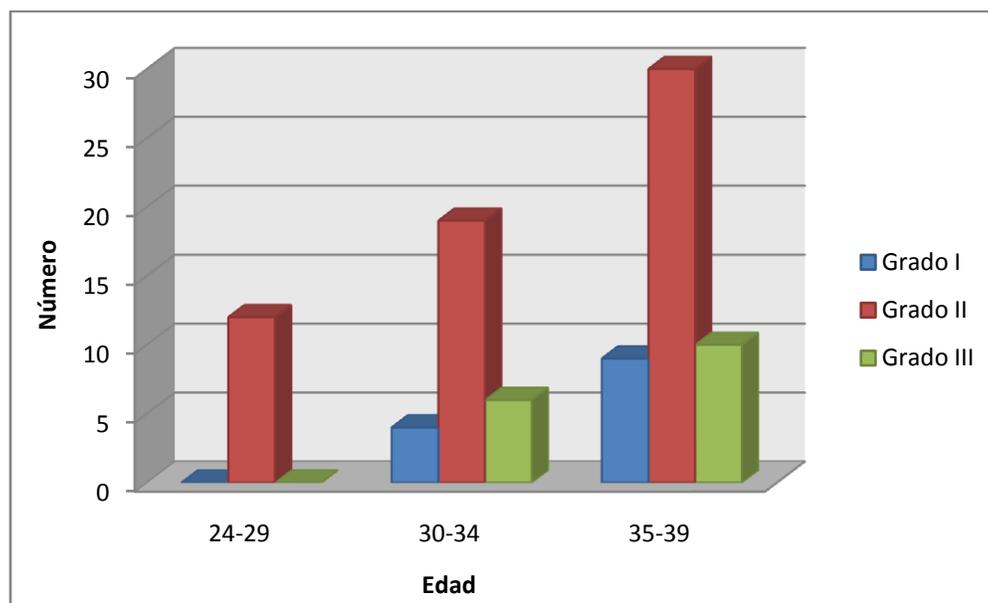
SBR	24-29	30-34	35-39	Total
No Reportado	2	6	11	19 (17.4%)
9	0	2	4	6 (55%)
8	0	4	6	10 (9.2%)
7	8	8	16	32 (29.4%)
6	4	11	14	29 (26.6%)
5	0	3	8	11 (10.1%)
4	0	1	1	2 (1.8%)

Tabla 13. Grado de diferenciación (SBR*)

SBR	24-29	30-34	35-39	Total
Grado I	0	4	9	13 (14.4%)
Grado II	12	19	30	61 (67.8%)
Grado III	0	6	10	16 (17.8%)

SBR*: Scarff Bloom Richardson

Gráfica 9. Grado de diferenciación (SBR)



Estudios de Inmunohistoquímica

Se realizaron estudios de inmunohistoquímica en todos los casos. El panel básico incluyó receptores hormonales para estrógenos y progesterona, el receptor HER-2, catepsina D y el p53. La expresión de los receptores hormonales se documentó en el 34.9% y 39.4% para estrógenos y progesterona, respectivamente. La expresión del HER-2 fue del 20%. La positividad para el p53 alcanzó el 25% de los casos. Tabla 14, Gráfica 10

En cuanto a la frecuencia del subtipo tumoral especial, que no expresa receptores hormonales ni el receptor HER-2, comúnmente denominados como “Triple Negativo”, en el presente estudio se encontró en el 38.5% de las pacientes. Tabla 15, Gráfica 11

Tabla 14. Reporte de Inmunohistoquímica

IHQ	24-29	30-34	35-39	Total	Porcentaje (%)
Estrógenos	6	15	17	38	34.9
Progesterona	7	12	24	43	39.4
HER-2	5	8	9	22	20.2
P53	3	9	16	28	25.7
Catepsina D	11	30	50	91	83.5

Gráfica 10. Estudios de inmunohistoquímica

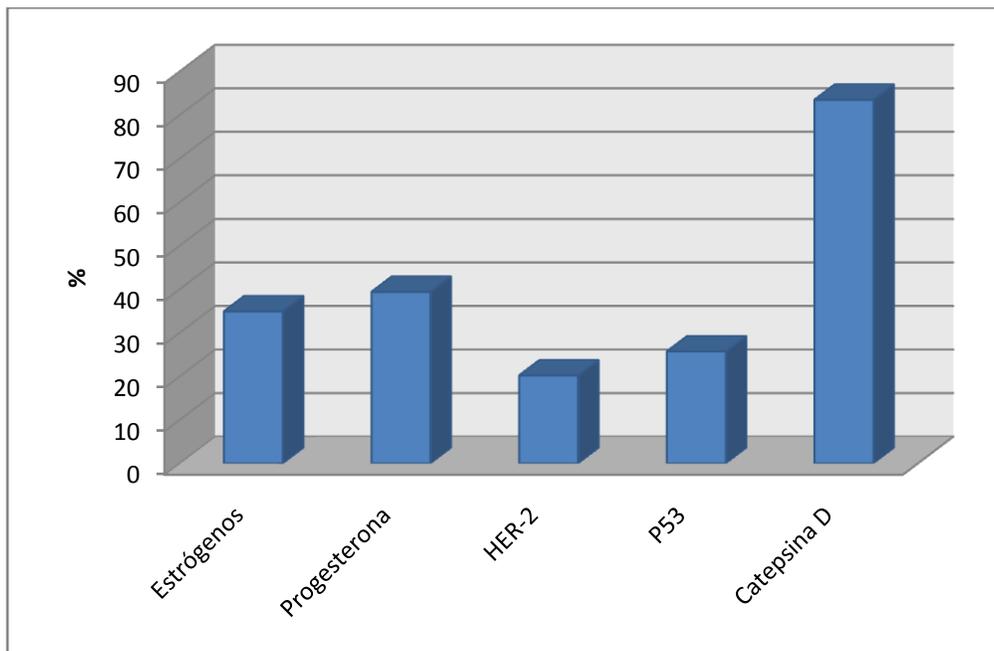
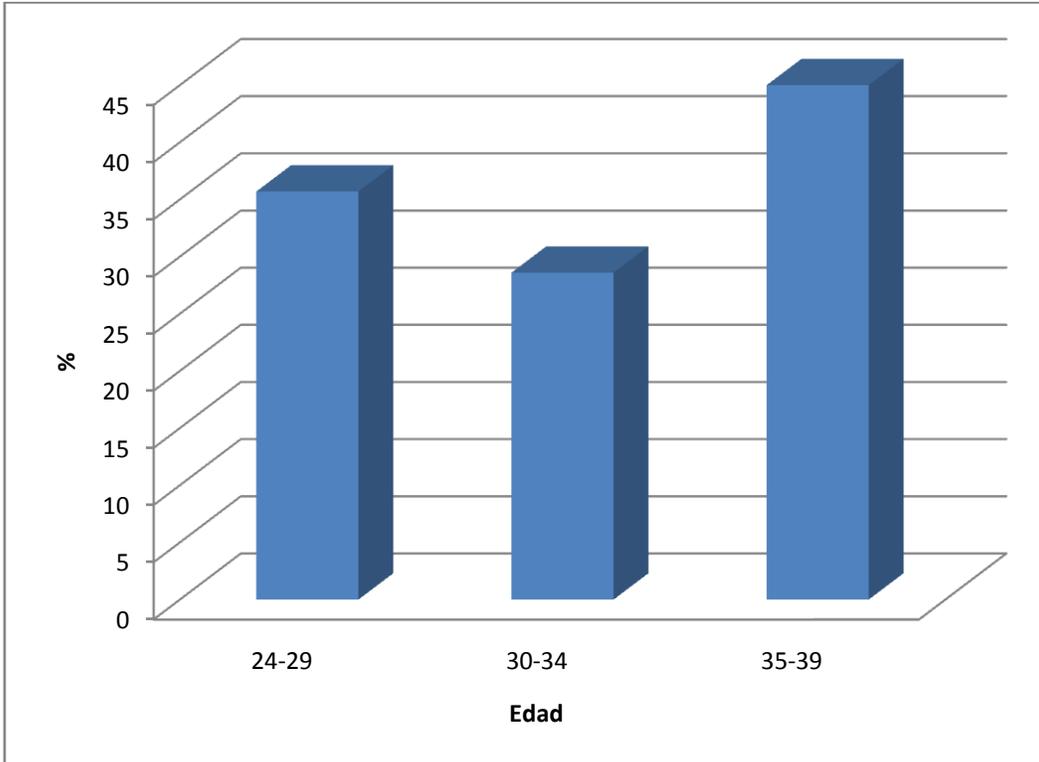


Tabla 15. Frecuencia de Tumores “Triple Negativo”

Edad	Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
24-29	5	35.7
30-34	10	28.6
35-39	27	45
Total	42	38.5

Gráfica 11. Frecuencia de Tumores “Triple negativo”



Manejo Neoadyuvante

Quimioterapia Neoadyuvante

Las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante constituyeron el 58.7% de los casos. El esquema más frecuente que se administró fue la combinación de 5-Fluorouracilo, Adriamicina y Ciclofosfamida (FAC) en el 97% de las pacientes y el número de ciclos en promedio fue de 4. Alternativamente se utilizó paclitaxel en 3 % de las pacientes. Tabla 16 y 17

Tabla 16. Quimioterapia Neoadyuvante

Quimioterapia	24-29	30-34	35-39	Total
Si	11(78%)	20(57%)	33(55%)	64(58.7%)
No	3(21.4%)	15(42.9%)	27(45%)	45(41.3%)

Tabla 17. Quimioterapia Neoadyuvante: Número de Ciclos

Número de ciclos	24-29	30-35	35-39	Total
3	0	1(1%)	1(2.9%)	2(3%)
4	9(81.8%)	17(85%)	30(88.3%)	56(86.2%)
5	2(18.2%)	1(1%)	1(2.9%)	4(6.2%)
6	0	1(1%)	2(5.9%)	3(4.6%)
Total	11	20	34	65

Radioterapia Neoadyuvante

El 36.7% de las pacientes recibieron radioterapia neoadyuvante, 50 Grays en 25 fracciones, con equipos de cobalto en el 97.5% de los casos. El 2.5% se administró el tratamiento con acelerador lineal. Tabla 18

Tabla 18. Radioterapia neoadyuvante

Tratamiento	24-29	30-34	35-39	Total
Radioterapia	5	13	22	40 (36.7%)
Sin	9	22	38	69 (63.3%)
Radioterapia				
Total	14	35	60	109

Manejo Quirúrgico

La mastectomía radical fue el tratamiento quirúrgico más importante en estas pacientes (Tabla 19, Gráfica 12). Se realizó en el 87% de los casos, y el tipo más frecuente fue la mastectomía radical modificada tipo Madden (82%), en comparación con la tipo Patey (17.9%). En una de las pacientes se realizó una mastectomía preservadora de piel. Tabla 20

Se realizó cirugía conservadora en 11% de las pacientes, con disección radical de axila en el 9.2% y ganglio centinela en el 1.8% de los casos. En una paciente que había sido tratada fuera de la unidad con cirugía conservadora, únicamente se realizó disección radical de axila ipsilateral. Únicamente una paciente no fue quirúrgica por progresión local de la enfermedad.

Tabla 19. Tipo de Cirugía

Cirugía	24-29	30-34	35-39	Total
MRM*	13	30	51	94 (86.1%)
MRM preservadora de piel	1			1(1%)
Conservadora + Ganglio Centinela	0	1	1	2(1.8%)
DRA®	0	1	0	1(1%)
Conservadora + DRA	0	3	7	10 (9.2%)
No cirugía	0	0	1	1(1%)

*Mastectomía Radical Modificada, ®Disección Radical de Axila

Gráfica 12. Tipo de Cirugía

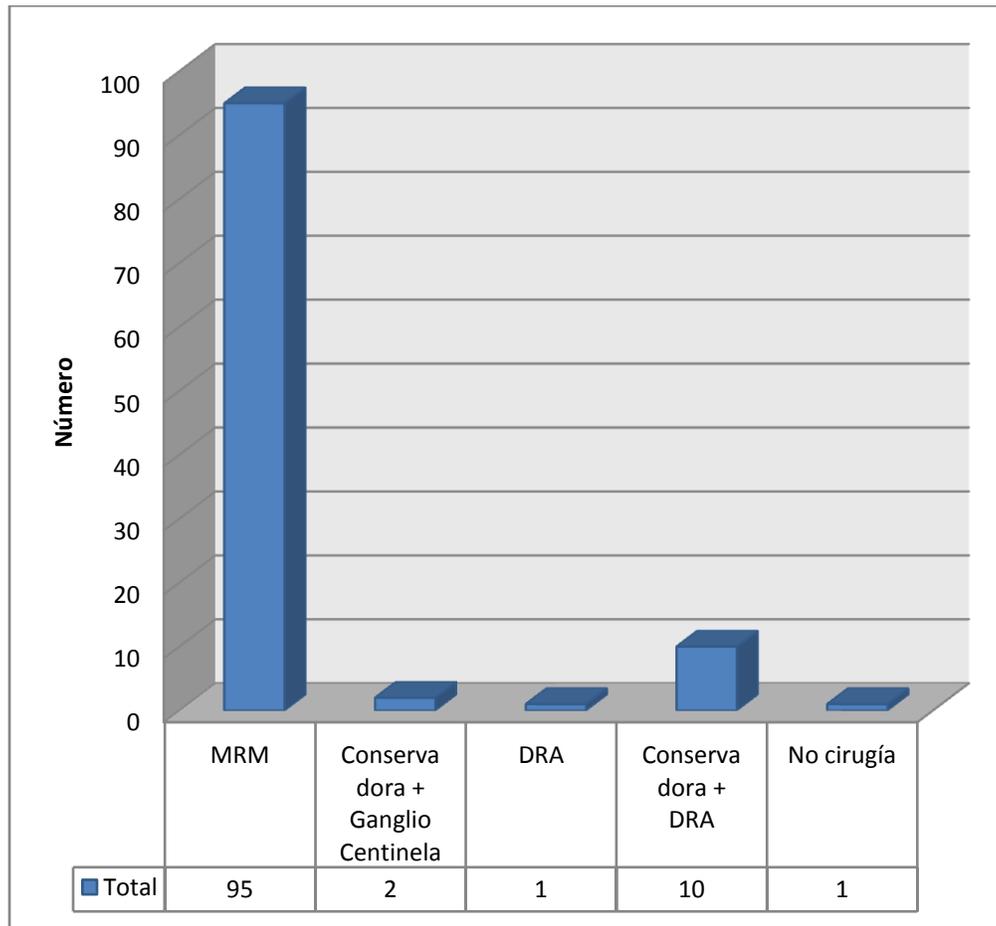


Tabla 20. Tipo de Mastectomía Radical

Mastectomía	24-29	30-34	35-39	Total
Madden	11(78.6%)	24(80%)	43(84.3%)	78(82.1%)
Patey	3(21.4%)	6(20%)	8(15.7%)	17(17.9%)

Reconstrucción Inmediata

La frecuencia de los procedimientos reconstructivos inmediatos fue baja en este grupo de pacientes. En general se realizaron en el 4.6%. El colgajo de músculo recto anterior del abdomen (TRAM) se utilizó en 2 pacientes, y en una de ellas fue bilateral, posterior a una mastectomía bilateral. La colocación de implante y expansor postmastectomía se llevó a cabo en dos pacientes, respectivamente. Tabla 21

Tabla 21. Reconstrucción quirúrgica inmediata

Procedimiento	Total	24-29	30-34	34-39
Expansor	1(0.91%)	1	0	0
TRAM	2(1.8%)	1	0	1
Implante	1(0.91%)	1	0	0
Mastectomía	1 (0.91%)	0	0	1
Contralateral				
Total	5 (4.6%)	3	0	2

Diagnóstico histopatológico: Pieza Quirúrgica

Los reportes histopatológicos de las piezas quirúrgicas se muestran en la tabla 22. El promedio del tamaño tumoral fue de 3.05 cm con un rango de 0 a 8 cm (DE 1.77).

No se encontró tumor residual en 15.7% de los casos. El 85.3% de los tumores disminuyeron con quimioterapia y el 95.7% con radioterapia. La quimioterapia se asoció con la disminución del tamaño del tumor con una razón de momios de 9.4 (IC95% que va de 3.13-28.24) y con una $p < 0.01$, y la radioterapia también se asoció con disminución del tamaño tumoral con una razón de momios de 27.5 (IC 95% de 5.66-133.67) $p < 0.01$.

Se obtuvo una respuesta patológica completa a la terapia neoadyuvante en el 25% de las pacientes.

De la disección ganglionar en 107 pacientes se reportaron un promedio de 19.8 ganglios linfáticos, (DE 7.9) con un mínimo de 2 y un máximo de 49 (rango de 2-49).

La invasión linfovascular se encontró en el 37.6% de los casos.

Tabla 22. Pieza Quirúrgica: Diagnóstico Histopatológico

Reporte	Total	24-29	30-34	35-39
Canalicular	77(69.7%)	10(71.4%)	26(74.3%)	41(69.5%)
Infiltrante				
Canalicular in situ	7(6.4%)	1(7.14%)	3(8.6 %)	3(5 %)
Lobulillar infiltrante	2(1.8%)			2 (3.4 %)
Mixto (lobulillar infiltrante/canalicular)	2(1.8)	1(7.14%)		1(1.7%)
Mucinoso Infiltrante	3(2.8%)	1(7.14%)	1(2.9)	1(1.7%)
Sin tumor residual	17(15.7%)	1 (7.14%)	5 (14.2%)	11 (18.6%)

Manejo Adyuvante

El 90.1% de las pacientes recibió quimioterapia adyuvante, principalmente a base de FAC (81.8%) y paclitaxel (17.1%).

La radioterapia se administró en el 48.6% de los casos, ciclo mamario completo, con equipo de cobalto en la mayoría de las pacientes (91%). Tabla 23

Tabla 23. Administración de Adyuvancia

Adyuvancia	Porcentaje
	%
Quimioterapia	91
Radioterapia	48.6

Seguimiento clínico

Sobrevida

El seguimiento promedio fue de 38.6 meses (IC 95% 34.5-42.6), con un rango de 2 a 81 meses. Se obtuvo una sobrevida global de 38.6 meses (IC 95% 34.5-42.6), con un rango de 2 a 81 meses. La sobrevida libre de enfermedad fue de 36.2 meses (IC 95% 31.8-40.6), con un rango de 0 a 81 meses (tabla 23). Las recurrencias se presentaron en 12.8% de los casos y la progresión de la enfermedad se documentó en el 13.8% de las pacientes. Tabla 24

Tabla 24. Sobrevida

Resultado	Tiempo (meses)
Sobrevida global	38.6
Sobrevida libre de enfermedad	36.2

Tabla 25. Resultados Clínicos

Resultado	Porcentaje (%)
Mortalidad	19.3
Recurrencia	12.8
Progresión	13.8

Los sitios más frecuentes de enfermedad metastásica fueron hueso, pulmón, hígado, y sistema nervioso central. El 79.5% de estas pacientes fallecieron a causa de la enfermedad. Tabla

25

Tabla 26. Sitios de enfermedad metastásica: Su relación con la mortalidad

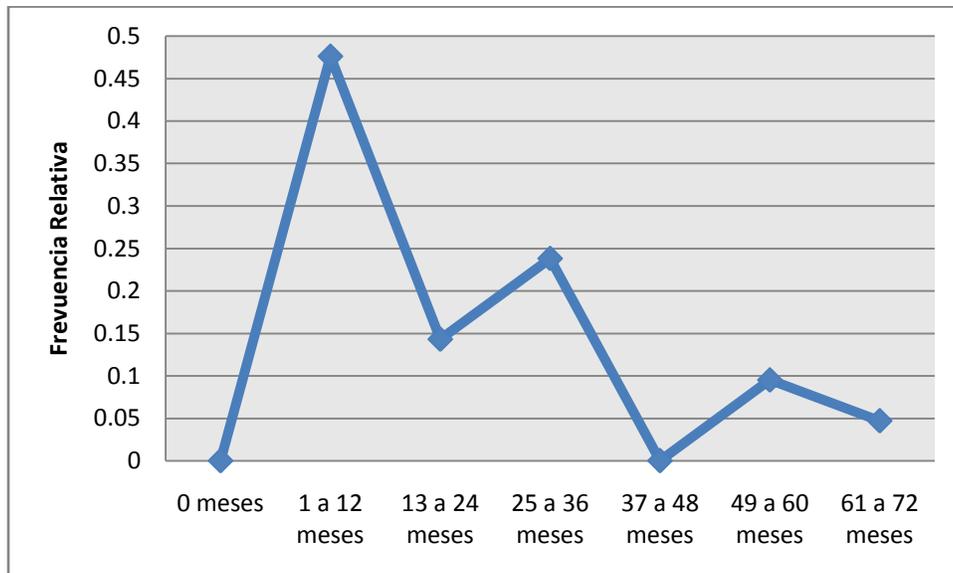
Metástasis	Fallecidas	Vivas	Total
Hueso	10	4	14
Pulmón	7	0	7
Hígado	7	2	9
SNC	7	1	8
Mama	2	0	2
contralateral			
Piel	1	2	3
Ovarios	1	0	1
total	35	9	44

La mayor tasa de mortalidad se presentó en los primeros 12 meses del seguimiento, ocurriendo el 47.6% de los decesos en este período. Tabla 26, Gráfica 13

Tabla 27. Tasa de mortalidad anual

Mortalidad anual	Frecuencia relativa
0 meses	0
1 a 12 meses	47.60%
13 a 24 meses	14.30%
25 a 36 meses	23.80%
37 a 48 meses	0.00%
49 a 60 meses	9.50%
61 a 72 meses	5%

Gráfica 13. Tasa de Mortalidad anual



En el análisis univariado, los factores afectaron de forma significativa la sobrevida fueron el estadio clínico avanzado, con un riesgo relativo de muerte (RR) de 15.34 ($p < 0.01$), el tamaño tumoral clínico promedio, fue mayor (7cm) en el grupo de pacientes que fallecieron que en el grupo de pacientes que permanecen con vida (3.85cm), con una p significativa < 0.001 . Así mismo, el haber recibido quimioterapia y radioterapia neoadyuvante se asociaron con un pronóstico adverso, RR de 20 y 12, respectivamente ($p < 0.01$). El desarrollo de enfermedad metastásica tuvo un RR de muerte de 1218 ($p < 0.01$). La radioterapia adyuvante mostró ser un factor protector con un RR de 0.19 ($p < 0.01$). El número de ganglios positivos, la edad ni el tratamiento quirúrgico mostraron significancia estadística. Tabla 27

Tabla 28. Resultados del análisis univariado

Variable independiente	Variable dependiente	Riesgo Muerte	Chi cuadrada	valor de p
		(Riesgo relativo)		
Edad	Muerte	1.11	0.046	>0.05
>34 años	si			
< 34 años	no			
Antecedentes familiares	“	0.6	0.3936	>0.05
Si				
No				
Menarca	“	1.17	0.0659	>0.05
>11				
<11				
Gestas	“	0.38	1.5872	>0.05
0				
>0				
Lateralidad	“	0.92	0.0265	>0.05
Derecha				
Izquierda				
Estadio	“	15.34	-	<0.01
I				
II a, b				
III a, b, c				
NC				
Embarazo al diagnóstico	“	2.98	1.4484	>0.05
Si		IC95% 1.98 a 17.6		
No				
Tamaño clínico	“	3.8	3.1468	>0.05
>4cm		IC95% 1.14 a 16.5		
<4cm				

Tabla 27. Resultados del análisis univariado

Variable independiente	Variable dependiente	Riesgo Muerte	Chi cuadrada	valor de p
Quimioterapia neoadyuvante	Muerte	20	14.3	<0.01
Si		IC95% 4.75 a 95		
No				
Radioterapia neoadyuvante	“	12	21.93	<0.01
Si		IC95% 2.8 a 34		
No				
MRM	“	3.47	1.5178	>0.05
Si		IC95% 2.1 a 25.4		
No				
Estirpe Ductal	“	1.46	0.119	>0.05
Otra				
Ganglios positivos >4	“	1.5	0.646	>0.05
<5				
Ganglios positivos 0	“	-	3.6843	>0.05
1 a 10				
11 a 20				
>20				
Invasión linfovascular Presente	“	0.89	0.0452	>0.05
Ausente				
Bordes quirúrgicos Positivos	“	0	0.991	>0.05
Negativos				
RES Positivo	“	1.2	0.1197	>0.05
Negativo				

Tabla 27. Resultados del análisis univariado

Variable independiente	Variable dependiente	Riesgo Muerte	Chi cuadrada	valor de p
RPR	“	0.93	0.02	>0.05
Positivo				
Negativo				
HER-2	“	0.53	0.9058	>0.05
Positivo				
Negativo				
P53	“	2.1	2.1	>0.05
Positivo				
Negativo				
CATD	“	0.8	0.12	>0.05
Positivo				
negativo				
Marcadores tumorales	“	-	0.2388	>0.05
0, 1, 2, 3, 4/5				
Quimioterapia adyuvante	“	0.52	0.8156	>0.05
Si, no				
Radioterapia adyuvante	“	0.19	9.1	<0.01
Si, no				
Tx hormonal	"	0.436	2.7335	>0.05
Si				
No				
Metástasis	"	1218	66.01	<0.001
Si				
No				

Discusión

Aunque en la literatura el cáncer de mama en la mujer joven es considerado como un evento raro, es la neoplasia más común en las pacientes menores de 40 años, constituyendo aproximadamente el 7% del total de estos tumores en la mujer (7).

En México, para el año 2001 el registro histopatológico de neoplasias reportó 2953 casos nuevos de cáncer de mama en mujeres de 15 a 44 años de edad, lo que representó el 27.1% del cáncer de mama en ese año (40). Esta neoplasia ocupa el primer lugar como causa de muerte en México (41), registrándose en el año 2006, 4440 defunciones, con una tasa de mortalidad de 15.8 fallecimientos por 100 mil mujeres de 25 y más años.

En una revisión de 5 años del Instituto Nacional de Cancerología se reportaron 3395 casos de cáncer de mama, de los cuales el 18.4 % se presentó en mujeres menores de 40 años (42).

En la Unidad de Tumores Mamarios, del Servicio de Oncología del Hospital General de México, donde aproximadamente se tratan 450 casos nuevos de cáncer de mama al año, se documentaron 370 casos de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, en un período de 5 años. Estos datos muestran claramente que el cáncer de mama en estas pacientes es más frecuente en nuestra población que lo reportado en la literatura norteamericana y europea, con una incidencia mayor al doble de la reportada en estos países.

En el presente estudio, el 13.8% de las pacientes reportaron antecedentes familiares para cáncer de mama, y el 9.2% correspondieron a familiares de primer grado. Foxcroft y cols. (43), reportaron una serie de 239 pacientes menores de 40 años que el 13.4% de ellas tenían un familiar de primer grado afectado, comparadas con un 18% en 2101 pacientes mayores. McAree

y cols. (44), en una serie de 57 pacientes menores de 40 años con cáncer de mama, demuestran historia familiar de primer grado en 10.5% de los casos, similar a lo mostrado en nuestro estudio.

Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama en pacientes menores de 40 años, son esencialmente los mismo que para mujeres mayores, y estos comprenden: la edad, raza negra, historia familiar, edad de la menarca y primer parto, exposición a radiación e inactividad física. (45). Los factores que son específicamente relevantes en pacientes jóvenes incluyen los factores reproductivos, historia de abortos, uso de contraceptivos orales, tabaquismo, y haber recibido radioterapia por enfermedad de Hodgkin. En nuestra serie, los antecedentes ginecoobstétricos no mostraron alguna tendencia en particular, con una menarca promedio a los 12.2 años, multíparas y una tasa baja de abortos (0.14). No se documentaron el uso de hormonales ni el tabaquismo o índice de masa corporal. En ninguna paciente se obtuvo el antecedente de radioterapia al tórax.

Acorde a la literatura la mayoría del cáncer de mama en mujeres jóvenes se presenta como masas palpables, y tienden a presentarse en estadios más avanzados, comparadas con mujeres mayores lo cual se asocia con un pronóstico 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 (25).

En las pacientes aquí evaluadas, el 100% se presentó con tumores palpables, con un rango de 0.5 cm a 12 cm, y un promedio de 4.43 cm. El tamaño tumoral mayor de 7 cm fue un pronóstico adverso significativo. Así mismo, las pacientes se presentaron más frecuentemente en estadios locorregionalmente avanzados (55.9%) en relación a las etapas tempranas (44.1%). A una proporción importante de estos casos (19.4%) no se pudo asignar un estadio preciso, ya que se biopsiaron fuera de la unidad de tumores mamarios. Es de notar, que no se diagnosticaron

pacientes con estadios IV, a pesar de que en la unidad dentro del protocolo de estudio para pacientes con tumores localmente avanzados se solicitan estudios de extensión completos.

El estudio histopatológico mostró al carcinoma ductal infiltrante como el más frecuente con un 92.7% de los casos. Le siguió en frecuencia el carcinoma mucinoso con el 3.7%. El carcinoma lobulillar y Mixto se reportaron en menos del 2% cada uno. Estos resultados se equiparan a los presentados por Fernandopulle y cols. (46), con un 92.3% de carcinoma ductal invasor. McAree y cols. (44), reportaron carcinoma ductal infiltrante en el 85.5% y 3.6% para el lobulillar infiltrante.

El 67.8% de los tumores fueron moderadamente diferenciados (Grado II). Las neoplasias de alto grado ocuparon el segundo lugar en frecuencia, con un 17.8% de las pacientes. Esto contrasta con los reportes de Foxcroft y Fernandopulle con una frecuencia de tumores grado III del 69.3% y 60%, respectivamente (43, 46). McAree y cols. (44), muestran un 57.4% para el grado II y 40.7% para el grado III.

La comparación directa de los biomarcadores para cancer de mama han demostrado que las pacientes jóvenes tienen más frecuentemente tumores de alto grado y que no expresan receptores para estrógenos, en relación a las mujeres mayores, sin embargo no hay diferencia en la expresión de HER2-neu. Colleoni y cols. Evaluaron a 1427 pacientes con cáncer de mama invasor en el Instituto Europeo de Oncología de 1997 al año 2000. 185 pacientes (13%) fueron menores de 35 años y 1242 (87%) entre 35 y 50 años. Las mujeres menores de 35 años se presentaron con un porcentaje mayor de tumores grado 3, (62% vs 37%), RES negativos (39% vs 21%), RPR negativos (49% vs 35%), sobreexpresión de Ki-67 (62.2% vs 53%). No encontraron diferencias en la expresión de HER2-neu (15). Bertheau y cols. Estudiaron la expresión del HER2-neu, p53 y nm23 en 50 pacientes menores de 35 años y 62 pacientes de 36 a

50 años. Las pacientes menores de 35 años con estadios I y II tuvieron una menor sobrevida libre de enfermedad. Sin embargo, no hubo diferencias en la expresión de HER2-neu, p53 o nm23. La expresión de HER2-neu y p53 se asocio a una menor sobrevida global (47). En nuestra serie el 34.9% de los tumores expresó RES y el 39.4% fueron positivos para RPR. La expresión del HER-2 fue del 20%. La positividad para el p53 alcanzó el 25% de los casos. Los tumores “Triple Negativo” se encontraron en el 38.5% de las pacientes. Estudios con microarreglos han mostrado que el 90% de los tumores basales son RES, RPR y HER2-neu negativos, es decir “triple negativo”. Este subtipo molecular se correlaciona con la agresividad clínica, donde los tumores basales tienen un peor pronóstico (44). El tratamiento primario de las pacientes que expresaron receptores hormonales fue el tamoxifeno. En las pacientes con Her-2 positivo, no se utilizó la terapia dirigida con trastuzumab, por la falta de disponibilidad en las fechas señaladas de este estudio. En nuestro estudio, no se encontró asociación entre la expresión de estos marcadores inmunohistoquímicos y la sobrevida, lo mismo que para el grado tumoral, el número de ganglios axilares metastásicos, la invasión linfovascular y el estado de los márgenes de resección quirúrgica.

El cáncer de mama en mujeres jóvenes, como ya se mencionó, se presenta en etapas avanzadas. La decisión quirúrgica, específicamente del rol de una cirugía conservadora vs mastectomía, es afectada por la presencia de tumores grandes, no candidatos a la preservación del órgano. Además, una historia familiar positiva o la presencia de mutaciones germinales, BRCA 1/2, influyen de la misma manera para optar por una cirugía radical. En un seguimiento a 20 años del estudio de Milán, las mujeres menores de 45 años tuvieron una tasa de recurrencia local de 1.05/100 pacientes/año, comparada con 0.34/100 pacientes/año en mujeres de 46 a 60 años y de 0.34/100 pacientes/año en mujeres mayores de 60 años. No se encontraron diferencias

en metástasis a distancia, cáncer en la mama contralateral y sobrevida global (15). La cirugía más frecuente que se realizó en nuestra serie fue la mastectomía radical modificada en 87% de los casos, en comparación con la cirugía conservadora en el 12% de las pacientes. Esto relacionado, al menos parcialmente, con la mayor proporción de estadios avanzados. El tipo de cirugía no influyó en el pronóstico de estas pacientes.

La tasa de recurrencia en estos tumores se ha reportado ser hasta 4 veces mayor en pacientes menores de 40 años, en comparación a mujeres mayores. En el presente estudio las recurrencias se presentaron en 12.8% de los casos y la progresión de la enfermedad se documentó en el 13.8% de las pacientes, lo cual se compara con una tasa de recurrencia del 16.1% reportada por McAree y cols. (44).

Los sitios más frecuentes de enfermedad metastásica fueron hueso, pulmón, hígado, y sistema nervioso central lo cual es similar a lo reportado en la literatura.

De acuerdo a los datos de la Asociación Americana del Cáncer, las mujeres menores de 35 años comparadas con mujeres de 50-55 años, tuvieron una peor sobrevida global (74% vs 85%). El riesgo de muerte a 5 años en las pacientes menores de 35 años fue de 1.1, y los modelos de regresión mostraron que la edad joven fue un factor de riesgo independiente de muerte. Según Rapiti y cols. (48), la sobrevida a 5 años en mujeres < 35 años fue de 91% comparado con 90% para el grupo de 36-45 años. En el actual trabajo la sobrevida global fue del 82.6 %, con un seguimiento promedio de 38.6 meses y una sobrevida libre de enfermedad de 36.2 meses. Los factores relacionados de forma significativa con un pronóstico adverso fueron el estadio clínico, tumores mayores de 7 cm, el haber recibido quimioterapia y radioterapia neoadyuvante y las metástasis a distancia. La radioterapia adyuvante se encontró como un factor protector.

Conclusiones

La incidencia del cáncer de mama en pacientes menores de 40 años es mayor en nuestra población, ya que se presenta con una frecuencia que duplica lo reportado en la literatura. Esto sucede aún con grupos considerados de mayor riesgo, como la raza negra.

Así mismo, estas pacientes jóvenes tienden a presentarse con tumores de mayor tamaño y en estadios avanzados, que requieren frecuentemente de terapia neoadyuvante lo que les confiere un pronóstico adverso, con una mayor tasa de recurrencia y mortalidad por la enfermedad.

El manejo del cáncer de mama ha tenido un importante avance, sobre todo en procedimientos dirigidos, utilizados en biopsias diagnósticas, escisión tumoral, y estadificación de la axila. A la mayoría de las pacientes se les realiza mastectomía radical modificada. Sin embargo, el manejo de las pacientes jóvenes continúa siendo un reto desde el punto de vista quirúrgico. Esto es debido a los factores genéticos y otros factores de riesgo concomitantes (biología tumoral agresiva, tumores de mayor tamaño y psicosociales) que son únicos en las pacientes jóvenes.

Derivado de sus características tumorales, en estas pacientes es necesario administrar tratamiento de consolidación en la mayor parte de los casos.

Las limitaciones de este estudio radican su diseño retrospectivo y la falta de un grupo control con pacientes de mayor edad que permitan establecer conclusiones precisas del comportamiento clínico de nuestras pacientes, ya que no es posible realizar comparaciones directas con otras poblaciones, debido a la heterogeneidad de los estudios, incluyendo las diferencias raciales.

Referencias Bibliográficas

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. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.
8. Kaklamani V. A genetic signature can predict prognosis and response to therapy in breast cancer: oncotype DX. *Expert Rev Mol Diagn* 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. *Radiother Oncol* 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 Coll Surg* 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. Silvera SAN, 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 breast-conserving 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 \geq 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.
40. Registro histopatológico de Neoplasias en México, 2001.
41. Tercera Revisión del Consenso Nacional Sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario 2008.
42. Rizo P. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000 – 2004 *Cancerología* 2 (2007): 203-287

43. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast* 2004;13(4):297–306
44. McAree B, et al. Breast cancer in women under 40 years of age: A series of 57 cases from Northern Ireland. *The Breast* 19 (2010) 97–104.
45. [37] A. Tavani, S. Gallus, C. La Vecchia, E. Negri, M. Montella, L. Dal Maso and S. Franceschi, Risk factors for breast cancer in women under 40 years, *Eur J Cancer* 35 (1999), 1361–1367.
46. Fernandopulle SM, Cher-Siangang P, Tan PH. Breast carcinoma in women 35 years and younger: a pathological study. *Pathology* 2006;38(3):219–22.
47. P. Bertheau, S.M. Steinberg and M.J. Merino, C-erbB-2, p53, and nm23 gene product expression in breast cancer in young women: immunohistochemical analysis and clinicopathologic correlation, *Hum Pathol* 1998;4:323–329.
48. E. Rapiti, G. Fioretta, H.M. Verkooijen, G. Vlastos, P. Schafer, A.P. Sappino, J. Kurtz, I. Neyroud-Caspar and C. Bouchardy, Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001, *Eur J Cancer* 41 (2005), 1446–1452.

Anexo I	Pg
Tabla 1. Mastografía en la Mujer Joven.....	11
Tabla 2. Efecto de la edad en las características de presentación del Cáncer de Mama.....	14
Tabla 3. Distribución por rangos de edad.....	23
Tabla 4. Antecedentes familiares de Cáncer de Mama.....	25
Tabla 5. Antecedentes ginecoobstétricos por grupo de edad.....	26
Tabla 6. Cáncer de Mama asociado al Embarazo.....	26
Tabla 7. Distribución por estadios clínicos.....	27
Tabla 8. Tamaño tumoral Clínico.....	29
Tabla 9. Biopsia por Aspiración con Aguja Fina por grupos de edad.....	30
Tabla 10. Biopsia por Trucut: Reportes Histopatológicos.....	32
Tabla 11. Tipos histopatológicos.....	34
Tabla 12. Escala de Scarff-Bloom-Richardson: distribución por edad.....	35
Tabla 13. Grado de diferenciación	35
Tabla 14. Reporte de Inmunohistoquímica.....	37
Tabla 15. Frecuencia de Tumores “Triple Negativo”.....	38
Tabla 16. Quimioterapia Neoadyuvante.....	40
Tabla 17. Quimioterapia Neoadyuvante: Número de Ciclos.....	40
Tabla 18. Radioterapia neoadyuvante.....	41
Tabla 19. Tipo de Cirugía.....	42

Tabla 20. Tipo de Mastectomía Radical.....	43
Tabla 21. Reconstrucción quirúrgica inmediata.....	44
Tabla 22. Pieza Quirúrgica: Diagnóstico Histopatológico.....	46
Tabla 23. Administración de adyuvancia.....	47
Tabla 24. Sobrevida.....	48
Tabla 25. Resultados Clínicos.....	48
Tabla 26. Sitios de enfermedad metastásica: Su relación con la mortalidad.....	49
Tabla 27. Tasa de mortalidad anual.....	50
Tabla 28. Resultados del análisis univariado.....	52

Anexo II	Pg
Gráfica 1. Distribución por rangos de edad.....	24
Gráfica 2. Antecedentes familiares de Cáncer de Mama.....	25
Gráfica 3. Distribución por estadios clínicos.....	28
Gráfica 4. Mama Afectada: Lateralidad.....	28
Gráfica 5. Tamaño tumoral Clínico.....	29
Gráfica 6. Biopsia por Aspiración con Aguja Fina.....	31
Gráfica 7. Biopsia por Trucut: Reportes Histopatológicos.....	33
Gráfica 8. Tipos histopatológicos.....	34
Gráfica 9. Grado de diferenciación	36
Gráfica 10. Estudios de inmunohistoquímica.....	38
Gráfica 11. Frecuencia de Tumores “Triple negativo”.....	39
Gráfica 12. Tipo de Cirugía.....	43
Gráfica 13. Tasa de Mortalidad anual.....	50