



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

**HISTOPATOLOGIA DEL CANCER MAMARIO,
EN RELACION CON LA EDAD**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TITULO DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A :

YESSIKA ZURAYA GARCIA ALVAREZ

ASESOR: DR URIBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS



IMSS

MÉXICO, D. F.

2002

HOSPITAL "LUIS CASTELAZO AYALA"
I. M. S. S.



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"

Histopatología del cáncer mamario con relación a la edad

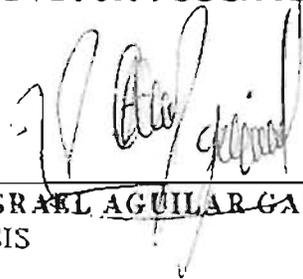


DR. JUAN CARLOS IZQUIERDO PUENTE
DIRECTOR
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. GILBERTO TENA ALAVEZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

DR. GUILLERMO SANCHEZ HUERTA
ASESOR METODOLOGICO DE LA TESIS



DR. URBAN ISRAEL AGUILAR GALLEGOS
TUTOR DE TESIS

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	5
INTRODUCCION	6
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	16
DISCUSION	23
CONCLUSIONES	25
ANEXOS	26
BIBLIOGRAFIA	27

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, pues gracias a ellos existe y estoy justamente aquí y ahora.

A mi padre, por estar siempre a mi lado, aún cuando ya no lo tengo.
Gracias por tu confianza, por apoyarme e impulsar me para seguir siempre adelante.

A mi madre, por ser mi ejemplo a seguir y porque este triunfo también es de ella y porra ella.

A mi esposa, por todo su amor y comprensión; siempre al pendiente de mí y segura de que lo lograremos.

A mi familia por su apoyo incondicional. Soy producto de ustedes y siempre me sentiré orgulloso de mis orígenes.

A mis maestros y especialmente al Dr. Gilberto Tena Alvarez, por compartir conmigo sus conocimientos y todas esas grandes experiencias.

Pero sobre todo, gracias a Dios, pues él me ha puesto en este camino.
Espero ser digna de la misión que me has encomendado.

RESUMEN

INTRODUCCION: Existen artículos que informan que el cáncer de mama tiene un pronóstico desfavorable en mujeres jóvenes¹ que en las ancianas, sin embargo otros autores han sugerido que la edad no influye el comportamiento de la enfermedad. Se han realizado pocos estudios comparativos de características histológicas de cáncer de mama en la joven y la anciana. Se ha reportado que el cáncer medular es más frecuente en las jóvenes, mientras que el lobulillar y coloide son más frecuentes en las ancianas; por otro lado hay informes que hablan de que mujeres jóvenes tienen tumores más agresivos que las pacientes ancianas. El objetivo del presente trabajo fue establecer si hay relación entre la edad y la histopatología del cáncer de mama.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio transversal en el Hospital de Ginecología y Obstetricia LCA del IMSS, se incluyeron 164 pacientes con cáncer de mama operable, se revisó información obtenida del reporte histopatológico. Se realizó un análisis de correlación de Pearson y un análisis de varianza entre las diferentes variables con la edad de diagnóstico del tumor.

RESULTADOS: La media de edad de las pacientes fue de 55.2 años. No hubo diferencia estadística significativa en la distribución de las diferentes variables histológicas en los diferentes grupos de edad, con excepción del SBR y grado nuclear. El SBR alto fue estadísticamente significativo más predominante el pacientes jóvenes que en ancianas y el grado nuclear 3 predominó con mayor frecuencia en este grupo de edad.

CONCLUSIONES: La edad no es un factor pronóstico que determine comportamiento histológico del cáncer de mama, con excepción del SBR y el grado nuclear en los carcinomas ductales sin patrón específico.

INTRODUCCION

El cáncer de la glándula mamaria ocupa en nuestros días un lugar preponderante a nivel mundial como causa de enfermedad y muerte entre el sexo femenino. En algunos países toma gran importancia por sus altas tasas de incidencia mientras en otros lugares se presenta en forma más esporádica. Sin embargo, es un tipo de cáncer que, de detectarse en forma temprana, es curable. En todo el mundo se hacen esfuerzos importantes para detener su avance, para encontrar una cura más efectiva, para detectarlo en forma más temprana. En las dos últimas décadas, la incidencia de cáncer mamario en México ha ido en aumento. El cáncer en general se presenta actualmente como la segunda causa de muerte en nuestro país y aproximadamente el 6% de las defunciones por cáncer corresponden al mamario, ocupando el sexto lugar dentro de las causas de muerte por cáncer, pero, el segundo lugar de muerte por cáncer en mujeres. Se considera hoy que al año 2010 habrá una tasa de mortalidad de 13 por 100,000 mujeres adultas y cerca de 4500 defunciones por año por esta causa en México. En el mundo se presentan alrededor de 570,000 casos nuevos por año y se estiman 1,000,000 (un millón) de nuevos casos para el año 2,000. Sin embargo, no es México un país con la mayor incidencia de cáncer mamario. Solamente en los Estados Unidos se calculan 200,000 casos nuevos por año y 40,000 defunciones anuales por esta causa; actualmente la American Cancer Society predice que una de cada 8 mujeres padecerá cáncer mamario durante su vida.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente después del cáncer de cervix de la población femenina mexicana, y representa entre el 23%-28% de todos los tumores incidentes, si se exceptúa el cáncer de piel no melanoma. Su incidencia en México varía entre 20 a 30 por 100,000 mujeres, según los datos obtenidos por el Registro Histopatológico de Neoplasias en México. La posibilidad actual de que una mujer mexicana adquiera un cáncer de mama antes de cumplir 75 años se aproxima a un 5%. Esto significa que una de cada 20 mujeres desarrollará un cáncer de mama antes de esa edad. El cáncer de mama constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, con una tasa de mortalidad de 28.2 por 100,000, lo que representa el 18,4% del total de muertes por cáncer en mujeres.

Existen artículos que informan que el cáncer de mama tiene un pronóstico desfavorable en mujeres jóvenes² que en las ancianas, sin embargo otros autores han sugerido que la edad no influye el comportamiento de la enfermedad.³ Se han realizado pocos estudios comparativos de características histológicas de cáncer de mama en la joven y la anciana. Se ha reportado que el cáncer medular es más frecuente en las jóvenes, mientras que el lobulillar y coloidal son más frecuentes en las ancianas; por otro lado hay informes que hablan de que mujeres jóvenes tienen tumores más agresivos que las pacientes ancianas.⁴

Marcus y col.⁵ revisaron el material publicado sobre la patología del cáncer mamario de comienzo a edad temprana, y advirtieron que el número de pacientes de las series notificadas era a menudo pequeño. Los resultados se sometieron a análisis estadístico. Las incidencias relativas de carcinoma medular y el ductal *in situ* están incrementadas en mujeres jóvenes. Disminuyó el número de cánceres lobulillares y tubulares. Mediante un índice de marcación con timidina, la fracción de fase S por citometría de flujo y la medición de las proteínas relacionadas con la proliferación, se observó que las mujeres más jóvenes tenían cánceres invasores de grado más alto y más proliferativos. Se han identificado otros aspectos patológicos adversos, entre ellos aumento de la incidencia de ganglios linfáticos positivos desde el punto de vista histológico,⁶ componente intraductal extenso,⁷ invasión linfática o vascular,⁸ reacción importante de células mononucleares y negatividad a los receptores de estrógeno y progesterona en las mujeres jóvenes.⁹ Se dispone de muy pocos datos patológicos específicos en el caso del cáncer hereditario. Marcus y col.¹⁵ Informaron un grado mitótico más alto en los casos de este tumor en relación con la neoplasia esporádica.

Esta constelación adversa de aspectos patológicos en las pacientes jóvenes con cáncer mamario es compatible con la supervivencia de más mala clase observada de manera uniforme en relación con la observada en las mujeres de mayor edad. Albain y col.¹¹ con base en una revisión amplia del material publicado sobre los resultados del tumor en la población, la síntesis de los grupos cooperativos que se han publicado y los análisis univariados y multivariados de una sola institución y un nuevo análisis de la base de datos de San Antonio, intentaron responder las cuatro preguntas que siguen:

1. ¿Es peor el resultado del cáncer mamario en mujeres más jóvenes que en premenopáusicas o posmenopáusicas de mayor edad?
2. ¿Tienen factores pronósticos más adversos las pacientes más jóvenes?
3. ¿Es la edad más joven un aspecto de predicción independiente de los malos resultados (si es que lo hay)?
4. ¿Existen aspectos de predicción independientes de la supervivencia libre de enfermedad o de supervivencia global semejantes o diferentes a través de los diversos grupos de edad? Esta pregunta no pudo responderse a causa de la información publicada limitada.

Las mujeres con ganglios positivos que tenían menos de 30 a 35 años de edad experimentaron peor pronóstico que sus contrapartes de mayor edad. Los datos en el caso de las mujeres con ganglios negativos fueron menos sostenidos, pero de manera global se concluyó que las más jóvenes tenían peor pronóstico que las de mayor edad.

Los análisis univariados de las tendencias demostraron que las mujeres más jóvenes tenían con mayor frecuencia ganglios linfáticos positivos y tumores de mayor tamaño, y eran negativas a los receptores hormonales esteroideos. Muchísimos más cánceres en las mujeres menores de 35 años de edad tuvieron fracciones altas de fase S y expresión anormal de gen p53 (base de datos de San Antonio).

El análisis multivariado confirmó que la edad joven era un factor de predicción independiente de gran importancia sobre los resultados adversos, pero no sucedió así de manera sostenida a través de todos los estudios, ni se observó que fuera un factor de predicción firme como la fracción alta de fase S, el grado tumoral alto o el p53 anormal.

Los autores concluyeron que la edad joven sirve como sustitutivo de los perfiles pronósticos adversos incrementados en relación con las mujeres de mayor edad, lo que sugiere un proceso patológico más agresivo en las jóvenes.

El aspecto de control local del cáncer mamario en mujeres jóvenes ha originado publicación de informes conflictivos. Uno de los primeros comunicados que sugieren que la edad joven puede ser una contraindicación para el tratamiento conservador de la mama fue el del Institute Curie, en el cual se apreció una tasa de recidivas locales de 35% después de tumorectomía y la radioterapia en menores de 30 años de edad, en contraste con 0% de recurrencias locales en mayores de 50 años.¹² Un estudio de mayor tamaño del mismo instituto¹³ con una vigilancia mediana más prolongada de 8.6 años señala una tasa de recidivas actuariales de cáncer a 10 años de 29% para las mujeres menores de 32 años de edad, en relación con 3% en mujeres mayores de 55 años. En tres series adicionales^{14, 15, 16} se identificó una correlación positiva entre la edad joven y la recidiva local después de la terapéutica conservadora de la misma.

Ante el hecho de que el cáncer mamario en mujeres jóvenes es más agresivo y tiene peor pronósticos que en las ancianas, y el concepto ampliamente aceptado que la quimioterapia general adyuvante es más eficaz en premenopáusicas que en las posmenopáusicas, recibe esta forma de terapéutica la gran mayoría de las jóvenes con el tumor.

OBJETIVOS

· OBJETIVOS GENERALES:

Conocer las diferencias histopatológicas del cáncer de mama en pacientes jóvenes, en edad adulta y en ancianas en el Servicio de Oncología Mamaria del Hospital de Ginecología y Obstetricia Luis Castelazo Ayala del IMSS.

· OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- ⇒ Establecer la diferencia que existe con el tamaño del tumor primario en los tres grupos etarios.
- ⇒ Establecer la diferencia que existe con la infiltración linfática y vascular en los tres grupos etarios.
- ⇒ Establecer la diferencia que existe con el infiltrado linfoplasmocitario en los tres grupos etarios.
- ⇒ Establecer la diferencia que existe con los tipos histológicos en los tres grupos etarios.
- ⇒ Establecer la diferencia que existe con el SBR en los tres grupos etarios.
- ⇒ Establecer la diferencia que existe con la prevalencia de metástasis ganglionar en los tres grupos etarios.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal. Según el tiempo de captura de datos fue retrospectivo, según evolución del fenómeno fue transversal, según número de poblaciones fue comparativo y según la intervención del investigador fue observacional.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN. Se incluyeron en el estudio:

- Pacientes con cáncer de mama en etapa clínica I ó II de cualquier edad.
- Que se les haya realizado mastectomía radical (Halsted o modificada) o cirugía conservadora para el tratamiento del cáncer de mama.
- Pacientes que se hayan operado en el Hospital de Gineco obstetricia No. 4.
- Que en el expediente se encontrarán los datos de la cirugía y el reporte de patología completo.
- Que hayan sido tratadas en el periodo de 1995 a 2000.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con cáncer de mama etapa clínica 0, III ó IV.
- Que se hayan tratado solamente con tumorectomía.
- Pacientes tratadas fuera de la unidad.
- Pacientes con expediente incompleto.

El periodo del estudio fue del 01 enero 2002 al 28 febrero 2002, y se realizó en el servicio de Oncología Mamaria del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México.

DISEÑO DE LA MUESTRA: El tamaño de la muestra se calculó en 164 pacientes y se empleo un muestro por cuota.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES

Grupo de edad: grupo etario en el que se clasificara a las pacientes de acuerdo a los siguientes criterios:

1. Mujer joven: \leq de 40 años de edad.
2. Grupo intermedio: 40 a 59 años de edad.
3. Mujer anciana: \geq 60 años de edad

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Tamaño del tumor: SBR: Es un sistema de graduación del cáncer de mama ductal infiltrante sin patrón específico el cual utiliza un sistema de calificación en base a los siguientes parámetros: 1º) grado de formación de túbulos, 2º) regularidad en el tamaño, forma y carácter de tinción del núcleo, y 3º) hiperchromasia nuclear y actividad mitótica. A cada uno de los tres factores anteriormente señalados se les asigna una valoración de 1 a 3, correspondiendo a su presencia en leve, moderado o marcado grado. Por tanto podría ser alcanzada una calificación total de 3 a 9 por un determinado tumor. Una calificación de 3 a 5 etiqueta a los carcinomas como un tumor de grado I (bien diferenciado), 6 ó 7 como grado II (moderadamente diferenciado), y 8 ó 9 como grado III (poco diferenciado).
- Infiltración linfática: Presencia de células malignas en los vasos linfáticos del tumor.
- Infiltración vascular: Presencia de células malignas en los vasos sanguíneos del tumor.
- Metástasis ganglionar axilar: Presencia de células malignas del cáncer primario de mama en los ganglios linfáticos axilares

Tabla 1. Variables del estudio con su escala de medición y definición operacional

	VARIABLES	ESCALA DE MEDICION	OPERACIONALIZACION	INDICADOR
DEPENDIENTES	Grupo etario	Ordinal	Cualquiera de los tres grupos de edad en los que se clasificaran a las pacientes.	Joven: ≤ 40 años Grupo intermedio: 41 a 59 años Anciana: ≥ 60 años
	Tamaño del tumor primario	De razón	Diámetro mayor del tumor primario en centímetros.	Diámetro mayor del tumor primario en centímetros.
INDEPENDIENTES	Infiltración linfática	Nominal	Presencia de células malignas en los vasos linfáticos del tumor.	Positiva Negativa
	Infiltración vascular	Nominal	Presencia de células malignas en los vasos sanguíneos del tumor.	Positiva Negativa
	SBR	De razón	Calificación del tumor proporcionada en el reporte de patología	3 a 9
	Grado de diferenciación	Ordinal	Clasificación de acuerdo al SBR	Bien diferenciado: SBR 3 a 5 Moderadamente diferenciado: SBR 6-7 Mal diferenciado: SBR 8, 9
	Tipo histológico	Nominal	Tipo de tumor en base a la clasificación de la OMS.	Carcinoma ductal infiltrante Carcinoma lobulillar infiltrante Carcinomas de buen pronóstico
	Metástasis ganglionar	Nominal	Presencia de células malignas en los ganglios	Positivo Negativo

DISEÑO DE LA MANIOBRA

Se revisaron los expedientes clínicos del Archivo Clínico del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" de pacientes con cáncer de mama EC I y II tratadas quirúrgicamente con mastectomía radical o cirugía conservadora con disección axilar. Se aplicó una cédula con información de la edad de la paciente, fecha de cirugía, cirugía realizada, número de ganglios resecados, presencia de ganglios con metástasis, tamaño del tumor primario, SBR e infiltración linfática y vascular (anexos).

La fuente de recolección de datos se realizó de una fuente secundaria de registros individuales (expedientes clínicos)

HIPÓTESIS

La hipótesis alterna fue: "existe una relación directa entre la edad y los factores histopatológicos del cáncer de mama. A mayor edad mayor probabilidad de factores de mejor pronóstico y a menor edad menor probabilidad de factores de mejor pronóstico."

La hipótesis nula en base a la cual se realizaron las pruebas de hipótesis fue: "Existe una relación inversa entre la edad y los factores histopatológicos del cáncer de mama. A mayor edad mayor probabilidad de factores de peor pronóstico y a menor edad menor probabilidad de factores de peor pronóstico."

PROCESAMIENTO DE DATOS

Una vez recopilados los datos por los instrumentos que se diseñaron para el protocolo fue necesario procesarlos, es decir, elaborarlos matemáticamente, para que su cuantificación y tratamiento estadístico permitieran llegar a conclusiones en relación las hipótesis planteadas. Para el procesamiento de datos utilizamos el siguiente software:

- Excel XP
- SPSS versión 10.0
- Epi info versión 6.0

Codificación: Los datos se transformaron en símbolos numéricos para poder ser tabulados y contados. Una vez manipulados y obtenidos los resultados, se realizó un análisis de datos para compararlos con las hipótesis propuestas.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas en escala nominal, indicando sus atributos y su frecuencia de aparición.
- Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas en escala ordinal
- Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas en escala de intervalo o de razón calculando medidas de tendencia central como la media aritmética, y medidas de dispersión: rango y desviación estándar.
- Se realizó un coeficiente de correlación lineal simple, ρ , para medir el grado de asociación lineal entre las variables cuantitativas. Los valores de ρ próximos a 1 indican fuerte asociación lineal positiva (a medida que aumentan los valores de una de las dos variables, aumentan los de la otra); valores de ρ próximos a -1 indican fuerte asociación lineal negativa (a medida que aumentan los valores de una de las dos variables, disminuyen los de la otra) y valores de ρ próximos a 0 indican no asociación lineal (lo que significara que no pudran existir otro tipo de asociación). Para determinar si la asociación es estadísticamente significativa se trabajó con la hipótesis nula de que el coeficiente de correlación lineal entre La edad, el SBR, el grado nuclear es igual a cero:

$$H_0: \rho = 0$$

Con los resultados se construyo una matriz de correlación

- Se realizara una prueba de hipótesis con un análisis de la varianza para relacionar la edad con todas las variables independientes y para establecer las diferencias estadísticas entre los diferentes grupos etarios. Un valor de $p \leq 0.05$ se considero estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ETICA

En la presente investigación el ser humano será sujeto de estudio por lo que:

- Prevalció el criterio de respeto a la dignidad de los participantes y la protección de sus derechos y bienestar.
- Fue fundamentada en la experimentación previa realizada en animales de laboratorio o en otros hechos científicos.
- El presente trabajo no representó riesgos a la población de estudio, ya que en ningún momento se realizaron intervenciones, ni se vio amenazada su integridad física, por lo que no se requirió autorización escrita con consentimiento informado, La investigación guardo absoluta discreción y se cuido la confidencialidad del paciente.

El proyecto de este estudio se presentó para evaluación ante el Comité Local de Investigación del Hospital y fue autorizado para su realización

El financiamiento del estudio fue con recursos propios del investigador

RESULTADOS

Se estudiaron 164 mujeres con cáncer de mama operable en etapa clínica I y II. La edad media de las pacientes fue de 55.2 años (rango 26-88 años). En la tabla 2 se describen las características histopatológicas de la población de estudio, podemos observar que el tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico, seguido por el carcinoma lobulillar infiltrante con 23.2 % de los casos; hubo 13 casos de carcinomas bien diferenciados y 3 casos de carcinomas metaplásicos. La infiltración linfática estuvo presente en 29.3 % de los casos, la permeación vascular en 22%, la necrosis del tumor en 11.6%, el infiltrado linfoplasmocitario en 13.4%, la desmoplasia en 14.6% y áreas de intraductal en 24.4%. Las metástasis ganglionares axilares que es el factor pronóstico más importante de cáncer de mama estuvieron presentes en 54.9% de las pacientes. Ahora bien, al analizar 110 casos de carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico (CDI SPE) con sus parámetros histológicos presentados en la tabla 3 obtuvimos las siguientes características: el índice mitótico 1 estuvo presente en 20% de los casos, el 2 en 45.5 de las pacientes y el 3 en 12.7%; el grado nuclear 1 se encontró en 3.6%, el 2 en 48.2% y el 3 en 28.2%, mientras que la formación tubular 1 estuvo presente en 11.8 % de las pacientes, la 2 en 28.2% y la 3 en 33.6% de los casos. El Scarff-Bloom-Richardson (SBR) 3 a 5 se encontró 20% de las pacientes, el 6 a 7 en 35.4% de los tumores primarios y el 8 a 9 en 23.7% de las pacientes.

Dado que nuestro objetivo era conocer la influencia de la edad en las características histopatológicas del cáncer de mama, en la tabla 4 a la 6 presentamos los resultados de este análisis. En la tabla 4 se presenta un análisis de correlación de Pearson donde se establece la correlación que existe entre la edad y las diferentes variables cuantitativas de nuestro estudio. Así podemos ver que el índice mitótico, formación tubular, tamaño del tumor y número de ganglios axilares con metástasis no presentaron relación lineal con la edad, mientras que el grado nuclear y el SBR demostraron una asociación lineal negativa que fue estadísticamente significativa, es decir a menor edad mayor SBR y a mayor edad menor SBR.

El análisis de la varianza para los diferentes factores histopatológicos de los tumores que se analizaron en este estudio se presentan en la tabla 5. En dicha tabla se presentan la frecuencia de cada variable por grupos etarios. Se comparan solamente los tipos carcinoma ductal infiltrante contra el carcinoma lobulillar infiltrante dada la baja frecuencia de los carcinomas bien diferenciados y de los carcinomas metaplásicos. Vemos que el carcinoma ductal infiltrante fue más frecuente en el grupo de 41 a 59 años y menos frecuente en el grupo de ≤ 40 años de edad mientras que el lobulillar fue más frecuente en el grupo de 60 o más años de edad pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Es importante mencionar que hubo 2 casos de carcinoma medular en el grupo de pacientes jóvenes, 3 casos de cánceres bien diferenciados en el grupo intermedio y el mayor número de casos de este tipo de tumores estuvo en el grupo de 60 o más años. Se encontró un caso de carcinoma metaplásico en una paciente de 37 años y 2 casos de 71 años presentaron carcinoma de este tipo.

La infiltración linfática fue más frecuentemente negativa después de los 41 años de edad y más frecuentemente positiva en el grupo de 41 a 59 años, sin embargo no hubo diferencia estadística significativa entre los diferentes grupos de edad ($p = 0.11$). El mismo efecto se observó con la infiltración vascular, la necrosis, el infiltrado linfoplasmocitario, la desmoplasia y las áreas de intraductal. En cuanto al tamaño del tumor se agruparon a las pacientes en tumores menores de 2 cm. de 2 a 5 cm. y mayores de 5 cm.; la distribución para los diferentes grupos de edad se muestran en la tabla 5, vemos que es tan frecuente como en la mujer joven que se diagnostiquen en fases de crecimiento bastante avanzado como en la mujer joven. Casi el 50% de las pacientes de ≥ 60 años tuvieron metástasis ganglionares contra un 58 % de las pacientes del grupo de 41 a 59 años y 60% de las pacientes del grupo de ≤ 40 años, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

También se realizó un análisis independiente de las pacientes con carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico, los resultados se muestran en la tabla 6. No hubo diferencia estadística significativa entre el índice mitótico y la formación tubular en relación a los 3 grupos de edad, mientras que el grado nuclear y el SBR fueron estadísticamente significativos ya que los grados más altos fueron más frecuentes en las pacientes jóvenes que en los otros 2 grupos.

Tabla 2. Características histológicas de 164 casos de cáncer de mama

CARACTERÍSTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Tipo histológico		
Ductal infiltrante SPE	110	67.1
Ductal infiltrante bien diferenciado	13	7.9
Lobulillar infiltrante	38	23.2
Metaplásico	3	1.8
Infiltración linfática		
Negativa	116	70.7
Positiva	48	29.3
Permeación vascular		
Negativa	128	78
Positiva	36	22
Necrosis		
Negativa	145	88.4
Positiva	19	11.6
Infiltrado linfoplasmocitario		
Negativo	142	86.6
Positivo	22	13.4
Desmoplasia		
Negativa	140	85.4
Positiva	24	14.6
Áreas de intraductal		
No	124	75.6
Si	40	24.4
Ganglios con metástasis		
No	74	45.1
Si	90	54.9

Tabla 3. Características de 110 casos de CDISPE*

CARACTERISTICA	FRECUENCIA	%
Indice mitótico en CDISPE		
1	22	20.0
2	50	45.5
3	14	12.7
4	24	21.8
Grado nuclear en CDISPE		
1	4	3.6
2	53	48.2
3	31	28.2
4	22	20.0
Formación tubular en CDISPE		
1	13	11.8
2	31	28.2
3	37	33.6
4	29	26.4
SBR** en CDISPE		
3	2	1.8
4	5	4.6
5	15	13.6
6	23	20.9
7	16	14.5
8	20	18.2
9	6	5.5
10	23	20.9
Grado de diferenciación en CDISPE		
Bien diferenciado	19	17.3
Moderadamente diferenciado	51	46.4
Poco diferenciado	33	30.0
Desconocido	7	6.3

* CDISPE = Carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico

**SBR = Scarff-Bloom y Richardson

Tabla 4. Análisis de correlación de Pearson de la edad con las diferentes variables cuantitativas del estudio.

VARIABLE	CORRELACIÓN DE PEARSON	SIGNIFICANCIA
INDICE MITOTICO	-087	0.428
GRADO NUCLEAR	-239	0.025
FORMACION TUBULAR	-152	0.174
SBR*	-229	0.033
TAMAÑO DEL TUMOR	0.015	0.857
NUMERO DE GANGLIOS CON MTS**	-0.044	0.583

Tabla 5. Análisis de varianza para las establecer la relación de los grupos de edad con las variables histopatológicas.

VARIABLES	GRUPO DE EDAD			VALOR DE P*
	< 40	41-59	> 60	
TIPO HISTOLOGICO				
CDI	16	53	40	-
CLI	6	15	17	
				0.59
INFILTRACION LINFATICA				
Negativa	17	47	52	
Positiva	8	25	15	
				0.11
INFILTRACION VASCULAR				
Negativa	22	53	53	
Positiva	3	19	14	
				0.59
NECROSIS				
No	23	62	60	
Si	2	10	7	
				0.66
INFILTRADO LINFOPLASMOCITARIO				
No	24	58	60	
Si	1	14	7	
				0.99
DESMOPLASIA				
No	23	57	60	
Si	2	16	7	
				0.59
AREAS DE INTRADUCTAL				
No	20	51	53	
Si	6	20	14	
				0.62
TAMAÑO DEL TUMOR				
< 2 cm.	5	15	8	
2 a 5 cm.	8	27	28	
> 5 cm.	5	9	8	
				0.16
GANGLIOS AXILARES CON METASTASIS				
No	10	30	34	
Si	15	42	33	
				0.28

* Calculado con análisis de varianza

Tabla 6. Análisis de varianza para establecer la relación de los parámetros Histopatológicos del carcinoma ductal infiltrante con los grupos etarios.

VARIABLES	GRUPO DE EDAD			VALOR DE P
	< 40	41-59	> 60	
INDICE MITOTICO				
1	2	12	8	
2	7	21	22	
3	5	5	4	0.68
GRADO NUCLEAR				
1	0	2	2	
2	5	24	21	
3	9	13	9	0.04
FORMACION TUBULAR				
1	1	6	6	
2	4	12	15	
3	8	19	10	0.40
SBR				
3	0	0	2	
4	0	2	3	
5	2	9	4	
6	1	19	12	
7	3	6	7	
8	3	9	8	
9	4	2	0	0.04

DISCUSION

El patrón epidemiológico del cáncer de mama en México, en cuanto a frecuencias no a tasas de incidencias, es muy diferente al patrón epidemiológico del cáncer de mama en Estados Unidos. El 19.2 % de todos cánceres mamarios se presentan en mujeres menores de 40 años de edad, mientras que en Estados Unidos es solamente el 6.2%. Otra diferencia con es que en nuestro país un buen porcentaje de los casos, mas de la mitad, se diagnostican en etapa avanzada, y esto el cualquier grupo de edad. El clínico de México aún tiene que enfrentarse frecuentemente a etapas avanzadas tanto en mujeres jóvenes como en mujeres ancianas. Esto empeora el pronóstico de las pacientes y el tratamiento se hace más complicado.

Con nuestro estudio podemos inferir que no debemos menospreciar un tumor maligno en una paciente anciana dado que es frecuente que tenga factores histopatológicos tan agresivos como los presenta una paciente joven que la pueden llevar a la muerte a causa del cáncer y es frecuentemente que se diagnostiquen también en etapas tan avanzadas como en las mujeres jóvenes lo cual indica que los programas de detección oportuna no están funcionando adecuadamente y a pesar de que la mastografía es más sensible en el grupo de 50 o más años para detectar tumores en etapas más temprana, de ahí que no haya habido diferencia estadística significativa con el tamaño del tumor en los diferentes grupos de edad, esto indica que los tumores siguen llegando a la consulta de tamaño grande en todos los grupos de edad. La investigación fue conveniente porque sirvió para conocer las características histopatológicas en cada uno de los grupos etarios e inferir el comportamiento biológico del cáncer de mama en nuestra población en los diferentes grupos de edad: mujer joven, grupo de 41 a 60 años y ancianas. Por lo tanto la relevancia social es que se beneficiarán pacientes con cáncer de mama porque como ya se dijo no es adecuado menospreciar, en cuanto al comportamiento biológico, un tumor en una paciente anciana. Además a pesar de poderse detectar en una etapa más temprana los tumores malignos en el grupo de ancianas se siguen diagnosticando tan avanzados como en las pacientes jóvenes.

Las opiniones están divididas en cuanto a la edad de la paciente se relaciona al pronóstico y la histopatología del cáncer de mama. Por varios años se ha aceptado ampliamente que el cáncer de mama en mujeres jóvenes es una enfermedad más agresiva, mientras que en las pacientes ancianas la enfermedad tiene una naturaleza más indolente. Nosotros encontramos que los factores pronósticos histopatológicos del cáncer de mama no tienen predominancia en ninguno de los grupos etarios, es decir, tanto los factores de buen o mal pronóstico los podemos encontrar en mujeres jóvenes como en mujeres ancianas o del grupo intermedio entre estos dos. Todo esto es cierto para los factores que podemos encontrar en cualquiera de los tipos histológicos, no así para los propios del carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico donde si hubo predominancia de los factores más desfavorables en las pacientes jóvenes, específicamente del SBR que es un factor pronóstico que en otros estudios ha logrado independencia para marcar la sobrevivida de las pacientes. Algunos de los hallazgos de este estudio no son consistentes con lo reportado en la literatura mientras que otros si lo son. Ni siquiera el tipo histológico demostró predominancia en algún grupo de edad, podemos encontrar carcinomas lobulillares tanto en mujeres jóvenes como en ancianas o ductales infiltrantes sin patrón específico. En los tipos bien diferenciados si hubo predominancia en los grupos de mayor edad.

Una paciente anciana puede requerir un tratamiento tanto agresivo como una paciente joven de acuerdo a estos hallazgos. Consideramos que lo que realmente marca el pronóstico de las pacientes es en primer lugar la metástasis ganglionar y en segundo lugar si la paciente tiene ganglios negativos son los factores propios del tumor como es el SBR, el tamaño, la infiltración linfática y vascular, esto independientemente de la edad de la paciente.

La incidencia del cáncer de mama en edades inferiores a los 30 años es baja, aunque cuando se produce tiene unos efectos negativos muy marcados tanto a nivel físico como psicológico sobre la paciente y sobre sus familias. Varios estudios han demostrado que cuando los tumores se diagnostican a edades tempranas (antes de los 40 años), su gravedad suele ser mayor que a edades avanzadas aumentando su agresividad y su capacidad de proliferación, disminuyendo la supervivencia. Parecen implicados dos procesos biológicos: el primero consistente en la capacidad de las células tumorales para mantener la secuencia correcta de ADN resistiendo a las alteraciones causadas por la quimioterapia; el segundo parece incluir cambios moleculares que implican una rápida proliferación del tumor. Esta relación entre la edad del diagnóstico y la gravedad del cáncer no ha sido muy bien establecida, y menos aún cómo puede afectar a esa gravedad el tratamiento citotóxico conjunto. Con este fin se realizó el presente estudio, que pretendía aclarar el efecto de la edad de diagnóstico del cáncer de mama en la histopatología de la enfermedad. En un amplio estudio retrospectivo sobre historiales de mujeres afectadas por tumores de mama, en Dinamarca¹⁷, se registraron un total de 10,356 mujeres afectadas por cáncer de mama con edades inferiores a los 50 años. Se midió el riesgo de mortalidad durante los 10 años siguientes al diagnóstico. Así, los resultados mostraron que en aquellas mujeres diagnosticadas de tumores de menor gravedad y que no fueron sometidas a tratamiento, el riesgo de mortalidad fue mayor, riesgo que se incrementó cuanto menor fue la edad de diagnóstico. Estableciendo como referencia un riesgo 1 para mujeres diagnosticadas entre los 45 y 49 años, se incrementó a 1.12 (40-44 años), a 1.40 (35-39 años) y a 2.18 cuando la edad de diagnóstico fue menor a 35 años. Sin embargo, esta tendencia no fue observada en aquellas pacientes que fueron sometidas a quimioterapia. Los resultados del estudio parecen poner de manifiesto que el efecto negativo de la edad de diagnóstico del cáncer sobre el pronóstico del tumor, parece producirse únicamente cuando las pacientes no son sometidas a tratamiento. Por tanto la edad no tuvo un significado importante entre aquellas pacientes que recibieron un tratamiento adecuado. Estos resultados indican que podría ser conveniente que aquellas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama a edades tempranas y aún con pronóstico no grave, deberían recibir un tratamiento citotóxico, siendo tratadas como pacientes de alto riesgo. Aunque según estudios realizados hasta el momento parecía indicarse que el diagnóstico de cáncer de mama a edades menores de 30 años podía implicar un factor de riesgo negativo para el pronóstico de la enfermedad.

Recomendamos que en futuro se realice un estudio de cohorte prospectivo con vigilancia de las pacientes para establecer la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en relación a los grupos de edad en nuestra población para poder establecer si la edad es un factor pronóstico independiente que marque sobrevida y comportamiento histológico del cáncer de mama.

CONCLUSIONES

- No existe una relación entre la edad y los factores histopatológicos del cáncer de mama.
- El SBR y el grado nuclear fueron los únicos factores que tuvieron asociación inversa con la edad ya que a menor edad mayor SBR y grado nuclear.
- La edad no es un factor pronóstico de peso en el cáncer de mama.

ANEXOS

FACTORES DE RIESGO PARA METASTASIS AXILARES EN CANCER MAMARIO ETAPA CLINICA I Y II CEDULA ESTANDARIZADA PARA REGISTRO DE PACIENTES

DATOS DE IDENTIFICACION		No. _____
Nombre _____	Edad _____ años.	Afiliación _____
Etapa clínica _____		
Datos del Reporte de patología		
No. de reporte de patología _____	Fecha _____	
Datos de las metástasis ganglionares		
No. de ganglios resecaados: _____	Metástasis ganglionar: Si _____ No _____	
No. de ganglios con metástasis _____		
Datos histológicos del tumor		
Tipo histológico _____	SBR _____	Tamaño _____ cm.
Grado de diferenciación _____	Infiltración linfática: Si _____ No _____	
Infiltración vascular: Si _____ No _____		

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ Rochefordiere A, Asselain B, Campana N, et al. Age prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341: 1039-1043.
- ² Rochefordiere A, Asselain B, Campana N, et al. Age prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 341: 1039-1043.
- ³ Shaefer G, Rosen PP, Lesser ML, et al. Breast carcinoma in elderly women: pathology, prognosis and survival. *Pathol Annu* 119:195-209.
- ⁴ Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW. Breast carcinoma in elderly women: pathology, prognosis and survival. *Pathol annu* 1984; 19:195-219.
- ⁵ Marcus JN, Watson P, Page DL, et al: Pathology and heredity of breast cancer in younger women. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16:13-34.
- ⁶ De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al: Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341:1039-43.
- ⁷ Jacquemier J, Kurtz JM, Amalric R, et al: An assessment of extensive intraductal component as a risk factor for local recurrence after breast-conserving therapy. *Br J Cancer* 1990; 61:873-6.
- ⁸ Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al: Why are local recurrences after breast conserving therapy more frequent in young patients?. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1988; 15:271-6.
- ⁹ Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, et al. Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Ann surg* 1994; 199:133-42.
- ¹⁰ Marcus J, Page D, Watson P, et al: High mitotic grade in heredity breast cancer. *Lab Invest* 1988; 58:61A.
- ¹¹ Albain KS, Allred DC, Clark GM: Breast cancer outcome and predictors of outcome: Are there age differentials? *Monogr Nat Cancer Inst* 1994; 16:35-42.
- ¹² Vilcoq J, Calle R, Satecy P, et al. The outcome of treatment by tumorectomy and radiotherapy of patients with operable breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:1327-32.
- ¹³ Forquet A, Campana F, Zafrani B, et al: Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25 year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:719-25.
- ¹⁴ Boyages J, Recht A, Connolly J, et al: Early breast cancer: Predictors of breast recurrence for patients treated with conservative surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol* 1990; 19:29-41.
- ¹⁵ Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, et al: Mammary recurrences in women younger than forty. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* 1988; 15:271-6.
- ¹⁶ Matthews R, Mc Nese M, Montague E, et al: Prognostic implications of age in breast cancer patients treated with tumorectomy and irradiation or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* 1988; 14:659-63.
- ¹⁷ Kroman N, et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *Br Med J* 2000; 320: 474-9.