



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MENORES
DE 40 AÑOS"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

JUAN JOSÉ SOLANO PÉREZ

ASESORES

DR. ÁRTURO ZÁRATE SANTAMARÍA

M. en C. ALEJANDRO JUÁREZ RAMIRO

CIUDAD DE MÉXICO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

DRA. MARIA DE LOURDES CONCEPCIÓN MARTÍNEZ ZUÑIGA

Directora del Hospital de la Mujer

MTRA. DENISSE ARIADNA ORTEGA GARCÍA

Jefa de la División de Enseñanza e Investigación

DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ

Profesor Titular del Curso de Posgrado en Ginecología y Obstetricia

DR. ÁRTURO ZARATE SANTAMARÍA

Asesor

M. en C. ALEJANDRO JUÁREZ RAMIRO

Asesor

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Es para mí un momento de alegría, emoción, satisfacción y orgullo el concluir este ciclo de mi vida, es mi intención mostrarles mi mayor gratitud a todas las personas que hicieron posible este sueño.

Primero que nada a las personas más importantes en mi vida, a mis padres, que siempre me enseñaron a creer en mí, y me impulsaron a realizar mis sueños, por su apoyo y amor incondicional, por encontrarse siempre al pendiente de mi camino, y brindarme todo lo que a su alcance fuera posible, por la vida tan que me han regalado, por su amor y bondad, sin ustedes esto no hubiera sido posible.

Gracias a mi hermano y a mi familia por el apoyo incondicional que siempre me han brindado en todo momento, ustedes son parte de mi motivación.

A mis amigas Mary, Alejandra y Mónica que hicieron que este camino fuera más llevadero, por compartir esos momentos difíciles de fatiga, desvelos, y todo eso que no sabíamos que podíamos resistir, pero sobre todo incontables momentos de alegría y risas, ustedes que ahora son parte de mi familia.

A mis asesores de tesis, médicos de excelencia, Dr. Zarate y Dr. Juárez por su paciencia, asesoría, amabilidad y por los conocimientos transmitidos, durante mi formación, a los grandes médicos y maestros que forman parte de mi alma mater el Hospital de la Mujer.

Eternamente agradecido

Dr. Juan José Solano Pérez

ÍNDICE

RESUMEN	I
ABSTRACT	II
1. Marco Teórico	1
1.1 Introducción	1
1.2 Epidemiología	1
1.3 Factores de riesgo	3
1.3.1 Factores propios de la mujer	3
1.3.2 Factores externos o ambientales	5
1.4 Manifestaciones clínicas	5
1.5 Diagnóstico	6
1.5.1 Anamnesis	6
1.5.2 Exploración física	7
1.5.3 Pruebas de Imagen	8
1.5.3.1 Mamografía	8
1.5.3.2 Ecografía	9
1.5.3.3 Resonancia Magnética	9
1.5.4 Biopsia	10
1.5.4.1 Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)	10
1.5.4.2 Biopsia con aguja gruesa	11
1.5.4.3 Biopsia mamaria de mínima invasión guiada por imagen	11
1.5.4.4 Biopsia quirúrgica	12
1.6 Subtipos histológicos	12
1.6.1 Carcinoma ductal infiltrante	12
1.6.2 Carcinoma lobulillar infiltrante	13
1.6.3 Carcinoma tubular	13
1.6.4 Carcinoma mucinoso	13
1.6.5 Carcinoma medular	14
1.7 Estadificación	14

1.8 Factores pronósticos	14
1.8.1 Carcinoma invasor vs carcinoma in situ	15
1.8.2 Metástasis a distancia	15
1.8.3 Metástasis a nódulos linfáticos	15
1.8.4 Tamaño del tumor	15
1.8.5 Carcinoma inflamatorio	16
1.8.6 Invasión linfovascular	16
1.8.7 Tipos histológicos especiales	16
1.8.8 Grado histológico	16
1.8.9 Subtipos moleculares	17
2. Planteamiento del problema	18
3. Justificación	19
4. Objetivos	20
5. Hipótesis	21
6. Material y métodos	22
7. Resultados	23
8. Discusión	32
9. Conclusiones	36
10. Bibliografía	37
11. Anexos	39
Abreviaturas	46

RESUMEN

Introducción. El cáncer de mama en México es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, cuando se presenta en mujeres menores de 40 años es un factor de mal pronóstico, los métodos de detección oportuna se realizan en mujeres mayores de 40 años, realizándose estudios de imagen y biopsia cuando la paciente detecta la tumoración. Los factores sociodemográficos adversos, estadios avanzados, tipos histológicos y subtipos moleculares desfavorables moleculares se presentan con mayor frecuencia. **Objetivo.** Mediante un análisis retrospectivo, identificar las características sociodemográficas, clínicas y factores pronósticos del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, atendidos en el servicio de oncología en el año 2010 a 2015 en el Hospital de la Mujer. **Resultados.** Se obtuvo una muestra de 90 pacientes. El promedio de edad fue de 34.44 (± 4.47) años, las variables observadas con mayor frecuencia fueron las siguientes; escolaridad secundaria (40%). Sobrepeso y obesidad (71%). Menarca a los 12.6 (± 1.45) años, Gestas 2 o más (47.7%), mama derecha afectada (51%), cuadrante superior externo (65.5%), lesiones BIRADS 4 (30%), estadio clínico IIB (38%), Carcinoma ductal (65.5%), RE(-) 85.5% HER-2 (+)15.5%, luminal A (52.2%). **Conclusiones.** Los factores sociodemográficos adversos, dificultan la prevención y detección oportuna. La enfermedad es multifactorial, el sobrepeso y obesidad, los antecedentes ginecoobstetricos protectores están presentes, a pesar de esto, desarrollan cáncer de mama, los factores que afectan el pronóstico de las pacientes son principalmente el estadio avanzado, y los subtipos moleculares desfavorables con RE (-) y HER-2 (+).

Palabras clave. Cáncer, mama, mujer joven, RE, HER-2.

ABSTRACT

Introduction. Breast Cancer in Mexico is the leading cause of cancer death in women, when it occurs in women under 40 years it is a poor prognosis, methods for early detection are performed in women older women, performing imaging studies and biopsy even the patient detect a tumor. Adverse socio-demographic factors, advanced stages, unfavorable histological and molecular types and subtypes are present with a higher frequency. **Objective.** Through a retrospective analysis, identifying, sociodemographic factors, clinical features, prognostic factors for Breast Cancer Women under 40 years, treated at the Oncology Department in the year 2010, a 2015 Women's Hospital. **Results.** A sample was obtained 90 Patients. The average age was 34.44 (\pm 4.47) years, frequency variables were the following; secondary school (40%). Overweight and obesity (71%). Menarche 12.6 (\pm 1.45) years, two or more gestations(47.7%), right breast affected (51%), upper lateral quadrant (65.5%), BIRADS 4 (30%), clinical stage IIB (38%), ductal carcinoma (65.5%), ER (-) 85.5% HER-2 (+) 15.5% luminal A (52.2%). **Conclusions.** Adverse sociodemographic factors hinder the prevention and early detection. Is a multifactorial disease, overweight and obesity, protector gynecobstetrics backgrounds are present, despite this, develop breast cancer, prognosis factors affecting the evolution of patients mainly advanced stage, and unfavorable molecular subtypes with ER (-) and HER-2(+).

Key words. Cancer, breast, young women, ER, HER-2.

1. MARCO TEORICO

1.1 Introducción

El cáncer de mama en México se considera un problema de salud nacional por ser la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, cuando se presenta en mujeres menores de 40 años es un factor de mal pronóstico. El retraso en este subgrupo de mujeres se ha asociado a la densidad del tejido mamario al no ser una edad común de presentación, los métodos de detección oportuna se realizan mayormente en mujeres mayores de 40 años, realizándose la biopsia hasta que la paciente detecta la tumoración.¹ En la población mexicana se identificó que el cáncer de mama aparece diez años antes en comparación con lo reportado para mujeres europeas y anglosajonas, pues la edad promedio a la aparición del cáncer de mama en Estados Unidos es de 60 años, mientras que en México es a los 50 años. Diversos estudios asocian un mal pronóstico y evolución desfavorable para el cáncer de mama cuando se presenta en mujeres premenopáusicas.²

1.2 Epidemiología

En las mujeres jóvenes en estudios realizados comparando con mujeres mayores, la localización del tumor se manifiesta con leve predominio en mama izquierda con 54.1% de la población, 44.8% en mama derecha y solo el 1.1% se presenta de forma bilateral, la localización en el cuadrante superior lateral fue predominante en el 60.8% de la población, seguido por el cuadrante lateral inferior con 7.7%, siguiendo en orden de frecuencia el cuadrante superior interno con 16%, 8.3% en el complejo areola pezón y por último en el cuadrante inferior interno con 3.3%.³ La tasa de incidencia del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años en México se ubica en un nivel intermedio, con medidas, cuatro veces menores, el cáncer de mama es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, año con año, determinadas por el envejecimiento de la población, el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo y la falta de un programa nacional de detección oportuna integral, lo cual resulta evidente por el diagnóstico del cáncer de mama en etapas tardías hasta en un 52%. Un programa de detección y control efectivo del cáncer de mama implica un modelo de atención que asegure el

diagnóstico temprano y adecuado de todas las mujeres con síntomas clínicos o imágenes sospechosas o anormales en la mastografía. En un diagnóstico de la capacidad de detección en México, realizado en el año 2010 en varias instituciones de salud, la mayor deficiencia identificada es el diagnóstico tardío relacionado con la ausencia de servicios especializados y dedicados a la evaluación diagnóstica. Sin estos servicios, las acciones de detección por datos clínicos o mastografía no tendrán un efecto en la reducción de la mortalidad. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en los últimos 20 años. El análisis de la mortalidad por área geográfica muestra diferencias notorias por entidad federativa, con las tasas más altas en los estados del centro y norte, esto quizá es el reflejo de los estados que llevan una vida mayormente sedentaria y con mayor índice de obesidad a nivel nacional. Seis estados concentraron la mitad de las muertes por cáncer de mama en 2010: Distrito Federal (13.4%), México (12.4%), Jalisco (8.2%), Veracruz (6.4%), Nuevo León (6%) y Guanajuato (3.8%). En el periodo de 1990 a 2010, la tasa de mortalidad por cáncer de mama aumentó en todos los estados, siendo los de mayor incremento Chihuahua, Coahuila y Guerrero, con aumentos de más de 200%; en contraste, aquellos con menor elevación fueron: Aguascalientes, Durango y Baja California. Cabe señalar que por cada muerte ocurrida en mujeres de 25 a 49 años por cáncer de mama en 2010 hubo 2.5 defunciones en mujeres de 50 años en adelante. En 2003, las instituciones del Sistema Nacional de Salud diagnosticaron más de 50 casos de cáncer mamario en cada día laborable, la mayoría descubierto en etapas avanzadas. El porcentaje promedio de diagnósticos, de acuerdo con el estadio clínico, es el siguiente: Estadios 0 y I, 7.4%; estadio II, 34.4%; estadios III y IV, 42.1%; no clasificables, 16.1%.⁴ Lamentablemente no se cuenta con un registro nacional que permita conocer la incidencia precisa de esta enfermedad, según uno de los datos más actuales al respecto, en 2008 la incidencia de cáncer de mama en nuestro país fue de 7.57 casos por cada 100 mil habitantes, afectando principalmente a las mujeres, quienes presentan una incidencia de 14.63 frente a 0.27 en los varones.⁴ En un estudio realizado en estados unidos con el propósito de analizar si el estatus socioeconómico, raza, y escolaridad afectaban la sobrevida de las pacientes con carcinoma ductal de mama en un periodo de 1998 a 2006 categorizando en 6 grupos encontrando que el grupo con estatus socioeconómico y escolaridad más alto la sobrevida a 5 y 10 años fue de 87.8% y 71.5% versus 79.5 y 61.5% para el grupo con escolaridad y estatus económico más bajo.⁵

1.3 Factores de riesgo

No se sabe cuál es la causa de que una mujer desarrolle un cáncer de mama, de manera que no podemos hablar en absoluto de etiología del cáncer de mama; sí se conocen, sin embargo, algunos factores de riesgo que pueden hacer que una mujer tenga una mayor probabilidad de padecer la enfermedad durante su vida, distinguiremos los factores de riesgo que son propios de la mujer y difícilmente modificables de aquellos que son factores externos o ambientales y por tanto potencialmente modificables.

1.3.1 Factores propios de la mujer

La Edad: aumenta el riesgo con una incidencia máxima entre los 55 y 65 años. Género: el cáncer de mama es 100 veces más frecuente en la mujer que en el hombre. Raza: es un tema muy debatido en EE.UU. Parece que la incidencia es mayor en americanas blancas que en afroamericanas, aunque estas diferencias podrían ser genéticas o por diferentes estilos de vida. En afroamericanas, las neoplasias suelen diagnosticarse en estadios más avanzados, y tienen un mayor porcentaje de neoplasias por debajo de los 40 años y de neoplasias con fenotipo agresivo. Antecedentes familiares de cáncer de mama: las mujeres que tienen un familiar de primer grado con cáncer de mama tienen el doble de riesgo que las mujeres sin antecedentes. Este riesgo se modula en función del número de familiares de primer grado que han presentado cáncer de mama y de la edad a la que lo han hecho. Menos de un 10% de los cánceres de mama son claramente hereditarios: entre las mutaciones que se han implicado en el cáncer de mama heredofamiliar cabe destacar las de los genes BRCA-1, BRCA-2. Los síndromes de cáncer hereditario, son el síndrome de Li-Fraumeni, que se relaciona con mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral *p53*, y el síndrome de Cowden, que se asocia con mutaciones hereditarias en el gen PTEN. Peso: el sobrepeso, es decir, un índice de masa corporal superior a 30 se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama, lo que se atribuye a altos niveles de estrógenos periféricos y altos niveles de insulina. En la premenopausia, al contrario, el sobrepeso parece disminuir el riesgo, aunque no hay una explicación clara para ello. Estatura: algunos estudios han relacionado la talla alta con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama,

sin que exista una explicación para ello. Lesiones mamarias benignas: se asocian a mayor riesgo de cáncer de mama aquella que tienen proliferación con atipia, y antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada, así como carcinoma lobulillar in situ por biopsia. Antecedente personal de cáncer de mama: un 4% de las mujeres diagnosticadas de un cáncer de mama desarrollarán un cáncer de mama contralateral en los 7 años siguientes. Densidad mamaria: aquellas mujeres que presentan una mama mayoritariamente densa en la mamografía tienen 5 veces más riesgo de desarrollar un cáncer que las mujeres que las tiene mayoritariamente grasas. Este es un rasgo que fundamentalmente se hereda, aunque se incrementa si se administran hormonas, por ejemplo, en el tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia. Densidad ósea: mujeres con una alta densidad ósea parecen tener un riesgo aumentado de cáncer de mama. Se presume que la densidad ósea es un marcador de la exposición a estrógenos durante la vida. Niveles altos de estrógenos: las mujeres que presentan unos niveles séricos más altos tienen más riesgo de desarrollar cáncer de mama, tanto en la premenopausia como en la posmenopausia. Niveles altos de andrógenos: si bien se ha relacionado con aumento de riesgo en la premenopausia y la posmenopausia, los datos son contradictorios. Niveles altos de insulina y factor de crecimiento de la insulina 1 (IGF-1): se han relacionado con un mayor riesgo de neoplasia de mama en mujeres posmenopáusicas no diabéticas. Niveles altos de IGF-1 se asocian a alto riesgo en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Exposición intraútero a dietilestilbestrol: se administró a embarazadas antes de 1971 y las niñas que estuvieron expuestas intraútero a este fármaco han presentado múltiples patologías. No queda claro si en ellas también está aumentado el riesgo de cáncer de mama. Factores reproductivos: en general, todas aquellas características de la mujer que hayan supuesto una mayor exposición a estrógenos conllevan un mayor riesgo de cáncer de mama. Esto incluye una menarquia precoz y una menopausia tardía, es decir, menarca antes de los 12 años y menopausia después de los 52 años. La nuliparidad aumenta el riesgo, en parte por la continua exposición a los cambios de proliferación inducidos por el ciclo menstrual y por la falta de maduración definitiva de la glándula mamaria, que se produce durante el embarazo y la lactancia. La primiparidad más allá de los 35 años aumenta también el riesgo, por la proliferación y maduración tardía de una glándula que ya tendrá acumulada una alta tasa de mutaciones por factores extrínsecos. La lactancia materna es un factor protector, por la maduración definitiva que induce en la glándula mamaria y la anovulación que con frecuencia se produce durante esta.

1.3.2. Factores externos o ambientales

Administración exógena de hormonas: el tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia se ha relacionado claramente con un aumento en la incidencia de cáncer de mama. La administración de hormonas con otros fines como anticoncepción y reproducción asistida no se ha relacionado con el cáncer de mama en múltiples estudios retrospectivos. La actividad física ejerce un efecto protector, controlando el peso y regulando los niveles de estrógenos e insulina. Alcohol: el incremento de riesgo de cáncer de mama es dependiente de la dosis y empieza ya con la toma de tres bebidas alcohólicas a la semana o consumo mayor a 15 g/día. Tabaco: la relación del cáncer de mama con el tabaco ha sido muy controvertida, dado que existen muchos factores de confusión, tales como; ingesta concomitante de alcohol, interferencia con hormonas esteroideas, pero parece que el inicio en edades jóvenes, durante mucho tiempo y más de 20 cigarrillos al día podría incrementar el riesgo de cáncer de mama. Dieta: la ingesta de abundantes frutas y verduras parece tener un efecto protector. La ingesta de grasas saturadas aumenta débilmente el riesgo. No hay evidencia de que la ingesta de carne roja incremente el riesgo. Se ha relacionado la gran ingesta de soya en mujeres japonesas con la baja incidencia de cáncer que presentan; los estudios en mujeres occidentales no han demostrado efecto protector de los suplementos de soya en la dieta, aunque tal vez las cantidades sean insuficientes y su introducción en la dieta demasiado tardía. Trabajo nocturno: la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer reconoce el trabajo nocturno como un probable carcinógeno. Ello parecería estar relacionado con los bajos niveles de melatonina y sus metabolitos que se producen en estas circunstancias. Radiación ionizante: la radiación terapéutica sobre el tórax aumenta claramente el riesgo de desarrollar un cáncer de mama, con una máxima susceptibilidad entre los 10 y 14 años, aunque el efecto existe en mujeres irradiadas hasta los 45 años. También tienen riesgo aumentado las mujeres sometidas a la radiación de una bomba atómica o de un accidente nuclear. El posible riesgo del diagnóstico por la imagen con radiaciones ionizantes es controvertido.⁶

1.4 Manifestaciones clínicas

El cáncer de mama usualmente se manifiesta como una anormalidad en la detección mamográfica o cambios físicos, tales como una masa palpable, crecimiento asimétrico de la mama, descarga

por el pezón, cambios en la piel de la mama o del pezón. Dos manifestaciones inusuales incluyen la enfermedad de Paget, una forma de adenocarcinoma que involucra la piel y ductos y se manifiesta como excoriación del pezón, el carcinoma inflamatorio es un complejo de enrojecimiento, calor y edema, reflejo de una infiltración tumoral de los linfáticos de la mama y no debe confundirse como una simple mastitis. La descarga del pezón puede asociarse a malignidad de la mama, las pacientes con descarga clara o hemática requieren de mayor estudio, la descarga hemática también puede asociarse a papiloma intraductal. El dolor en la mama es común especialmente como un síntoma premenstrual en mujeres premenopáusicas, puede asociarse en ocasiones a lesiones malignas ocultas, las pacientes con dolor localizado, no cíclico, deben someterse a examinación bilateral de la mama mediante examen físico y mastografía.⁷

1.5 Diagnóstico

1.5.1 Anamnesis

Es importante determinar la edad de la paciente, antecedentes reproductivos, incluida edad en la menarquia, edad en la menopausia y gestaciones con la edad de la primera gestación a término. Hay que preguntar por biopsias de mama previas y los hallazgos anatomopatológicos. Si la paciente se ha sometido a una histerectomía, es importante determinar si se extirparon los ovarios. En mujeres premenopáusicas, debe registrarse la presencia de gestación y lactancia recientes. La historia clínica tiene que incorporar el uso de THS o de hormonas anticonceptivas. Los antecedentes familiares deben contener cualquier cáncer de mama y ovarios, y la situación premenopáusica o posmenopáusica de las familiares afectadas. En lo que respecta al problema mamario en concreto, se debe preguntar acerca de la presencia de una masa, mastalgia, secreción por el pezón y alteraciones en la piel. Si está presente una masa, hay que averiguar durante cuánto tiempo y si varía con el ciclo menstrual. Cuando se sospecha un diagnóstico de cáncer, la búsqueda de síntomas constitucionales, dolor óseo, pérdida de peso, alteraciones respiratorias y signos clínicos similares, puede dirigir las pruebas complementarias que tal vez revelen la presencia de metástasis.

1.5.2 Exploración física

La exploración comienza con la paciente sentada erecta, mediante la inspección visual exhaustiva en busca de masas patentes, asimetrías y alteraciones en la piel. Se observan los pezones, comparándolos respecto a la presencia de retracción, inversión del pezón y excoriación de la epidermis superficial, como la presente en la enfermedad de Paget. El uso de una luz indirecta puede poner de manifiesto la presencia de pequeños hoyuelos en la piel o el pezón causados por un carcinoma que ponga en tensión los ligamentos de Cooper. Maniobras sencillas como elevar al máximo los brazos por encima de la cabeza o contraer los músculos pectorales pueden acentuar asimetrías y hoyuelos. Si se buscan cuidadosamente, la presencia de hoyuelos en la piel y la retracción del pezón son signos sensibles y específicos de un cáncer subyacente. El edema de la piel produce un signo clínico conocido como piel de naranja, que cuando se acompaña de hipersensibilidad al contacto, calor y tumefacción de la mama, estos signos y síntomas son las características distintivas del carcinoma inflamatorio, donde no suele existir una masa palpable determinada, sino alteraciones difusas por todo el parénquima mamario. El aplanamiento o la inversión del pezón se deben en ocasiones a fibrosis en ciertos trastornos benignos, especialmente la ectasia de conductos subareolares. En estos casos, el hallazgo suele ser bilateral y la historia clínica confirma que el trastorno ha estado presente durante muchos años. La retracción unilateral o la retracción que se desarrolla a lo largo de semanas o meses son más indicativas de carcinoma. Los tumores de localización central que pasan inadvertidos durante mucho tiempo pueden invadir directamente y ulcerar la piel de la aréola o el pezón. Los tumores periféricos son capaces de distorsionar la simetría normal de los pezones al someter a tracción los ligamentos de Cooper. Las células carcinomatosas invaden a través de la unión de las células epidérmicas y epiteliales ductales, y penetran en la capa epidérmica de la piel del pezón. Clínicamente esto produce una dermatitis con aspecto eccematoide y húmedo, o seco y psoriásico. Comienza en el pezón, aunque puede extenderse a la piel de la aréola. Muchos trastornos cutáneos benignos, como el eccema, comienzan a menudo por la aréola, mientras que la enfermedad de Paget se inicia en el pezón y afecta secundariamente a la aréola. La palpación del tejido mamario y los ganglios linfáticos regionales sigue a la inspección visual. Con la paciente sentada, el examinador coge su brazo y palpa cada axila para buscar ganglios linfáticos axilares aumentados de tamaño. De un modo similar, se palpan los espacios supraclaviculares e infraclavicular en busca de ganglios agrandados. La palpación de la mama se hace siempre con la paciente en decúbito supino sobre una superficie

firme, con el brazo levantado por encima de la cabeza. Suele ser inapropiado palpar la mama con la paciente sentada porque el tejido mamario superpuesto puede percibirse como una masa, o bien es posible pasar por alto una masa dentro del tejido mamario. La mejor forma de explorar la mama es comprimiendo el tejido hacia la pared torácica, palpando cada cuadrante y el tejido situado bajo el complejo pezón-aréola. En las masas palpables se determina su tamaño, forma, consistencia y localización, y si están unidas a la piel o a los músculos subyacentes. Los tumores benignos, como fibroadenomas y quistes, pueden ser tan firmes como los carcinomas; habitualmente, estas lesiones benignas están bien definidas y circunscritas, y son movibles. El carcinoma es típicamente firme pero no tan bien circunscrito y al moverlo se arrastra el tejido adyacente. Los quistes y el cambio fibroquístico pueden ser dolorosos al palpar la mama; no obstante, la hipersensibilidad al contacto casi nunca es un signo diagnóstico útil. La mayor parte de las masas palpables las descubren las propias pacientes de forma casual o con la autoexploración.

1.5.3 Pruebas de imagen

Las técnicas de imagen de la mama se emplean para detectar pequeñas anomalías mamarias no palpables, evaluar hallazgos clínicos y guiar procedimientos diagnósticos.

1.5.3.1 Mamografía

La mamografía es la principal modalidad de imagen para realizar pruebas de cribado en mujeres asintomáticas. En una mamografía de cribado se obtienen dos proyecciones de cada mama, oblicua mediolateral y craneocaudal. La mamografía diagnóstica está indicada para completar la evaluación de anomalías identificadas en mamografías de cribado o de hallazgos o síntomas clínicos. La sensibilidad mamográfica está limitada por la densidad mamaria, y hasta el 10-15% de cánceres de mama clínicamente patentes no presentan anomalías mamográficas. La mamografía digital parece ser superior a la mamografía convencional por placas para detectar cánceres en mujeres jóvenes y en aquellas con elevada densidad mamaria. La mamografía en mujeres menores de 30 años, cuyo tejido mamario es denso por el estroma y el epitelio, puede mostrar imágenes

con escasa definición. La mamografía de cribado se realiza en mujeres asintomáticas con el objetivo de detectar cánceres de mama que aún no sean clínicamente evidentes. Actualmente, la American Cancer Society continúa recomendando una mamografía de cribado anual para mujeres mayores de 40 años, e indica que esta práctica debería seguir todo el tiempo que la mujer tenga una buena salud. El reporte de los resultados se realiza de acuerdo a la clasificación del American College of Radiology (ACR) La conclusión deberá ser escrita al final del reporte incluyendo la categoría de BIRADS correspondiente. BIRADS 0: incompleto es necesario evaluación de imagen adicional, BIRADS 1: Estudio normal con seguimiento a intervalo normal. BIRADS 2: Lesión típicamente benigna con intervalo de seguimiento normal. BIRADS 3: Probable benigna, se recomienda seguimiento en 4 meses para masas y 6 meses para microcalcificaciones. BIRADS4: sospechoso de malignidad. Requiere una confirmación histopatológica. Consta de 3 grados de acuerdo con su porcentaje de malignidad que van del 5 al 95%. BIRADS 4a: baja sospecha de malignidad. BIRADS 4b: sospecha intermedia de malignidad. BIRADS 4c: sospecha moderada de malignidad. BIRADS 5: alta sospecha de malignidad. Requiere biopsia para confirmar diagnóstico. BIRADS 6: malignidad comprobada mediante biopsia.

1.5.3.2 Ecografía

Es útil para determinar si una lesión detectada en la mamografía es sólida o quística, discriminar lesiones en mujeres con mamas densas. Debe realizarse con transductor lineal de alta frecuencia, mayor de 7.5 MHz, banda ancha y zona focal variable. Sin embargo, no se ha encontrado que sea una herramienta de cribado útil porque es muy dependiente de la persona que realiza la prueba sin otra guía y no existen protocolos de cribado de referencia. No hay datos disponibles que muestren que el uso de la ecografía de cribado es capaz de reducir la mortalidad debida al cáncer de mama.

1.5.3.3 Resonancia magnética

La RM se está utilizando cada vez más en la evaluación de las anomalías mamarias. La sensibilidad de este método oscila entre 85% y 100% y la especificidad entre 47% y 67%. La RM tiene mayor

número de falsos negativos en tumores menores de 3 mm, así como en el carcinoma in situ y en el lobulillar, es útil para identificar el tumor primario en la mama en aquellas pacientes que se presentan con metástasis en los ganglios linfáticos axilares sin indicios de un tumor primario de mama en la mamografía. La RM también podría ser útil para evaluar la extensión del tumor primario, especialmente en mujeres jóvenes con tejido mamario denso, y para evaluar cánceres lobulillares invasivos. Algunos cirujanos utilizan la RM prequirúrgica para determinar si la mujer es una buena candidata a la conservación de la mama; sin embargo, no hay evidencia de nivel 1 que respalde su uso de rutina con este fin. La RM ha mostrado su utilidad como prueba de cribado en pacientes con mutaciones conocidas del gen BRCA y para detectar cánceres de mama contralaterales en mujeres diagnosticadas de cáncer en una mama mediante la mamografía. Las recomendaciones realizadas en las guías del segundo consenso internacional para el cáncer de mama en mujeres jóvenes, no deja claro cuál método de imagen usar como rutina para una detección temprana en mujeres jóvenes con riesgo promedio para cáncer de mama. Sin embargo, en caso de presentar predisposición a cáncer como mutaciones germinales, síndromes predisponentes genéticos, historia familiar significativa o personal previa como radiación ionizante en el pecho la detección y seguimiento se realizara con RM. El seguimiento por imagen, y estadificación en mujeres jóvenes deberán seguir los algoritmos consistentes con mujeres mayores, adicionalmente debe considerarse realizar ecografía y RM en mujeres jóvenes particularmente en mujeres jóvenes con mamas densas, predisposición genética y factores de riesgo individuales. Para pacientes con mutación BRCA 1 o BRCA 2, factores de riesgo familiar alto, otras mutaciones genéticas, la vigilancia anual con mamografía y RM con o sin ecografía está recomendada. Pacientes con mutaciones en BRCA 1 o 2, p53, RAD15C que no sean sometidas a salpingooforectomía , la vigilancia ginecológica deberá realizarse cada 6 meses a partir de los 30 años o 5 años antes de la edad de aparición de patología oncológica maligna en la historia familiar.

1.5.4 Biopsia

1.5.4.1 La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF)

Es un método frecuente utilizado en el diagnóstico de masas mamarias. Puede hacerse con una aguja de calibre 22, una jeringa del tamaño adecuado y un algodón impregnado en alcohol. El

aspirado tiene que prepararse adecuadamente sobre un portaobjetos para que el estudio citológico sea clínicamente útil. La principal utilidad de la biopsia por BAAF es distinguir entre masas sólidas y quísticas, pero se puede realizar siempre que se encuentre una masa nueva, definida y no explicable en la mama. Si la BAAF de un presunto quiste no pone de manifiesto líquido quístico, el siguiente paso es plantear una biopsia con aguja gruesa, por lo general con guía mamográfica o ecográfica.

1.5.4.2 Biopsia con aguja gruesa

Es el método de elección para tomar muestras de alteraciones mamarias no palpables, detectadas en pruebas de imagen. Esta técnica también es la elegida para el diagnóstico de lesiones palpables. La biopsia con aguja gruesa puede realizarse con esterotaxia con guía mamográfica, ecográfica, o por resonancia magnética. Las lesiones no palpables en forma de masa que se observan en la ecografía se realizará biopsia con guía ecográfica; en calcificaciones y densidades que se observen mejor con la mamografía la biopsia se realiza con guía estereotáxica. Si no es posible tomar muestras de la lesión mediante la biopsia con aguja gruesa, hay que localizarla con arpones y proceder a la escisión quirúrgica, así como cuando haya discordancias entre la anomalía de las pruebas de imagen y los hallazgos anatomopatológicos. Las pacientes con un diagnóstico benigno en la escisión es necesario realizar una mamografía basal en cuatro a seis meses después de la intervención quirúrgica de la mama.

1.5.4.3 Biopsia mamaria de mínima invasión guiada por imagen

Es el método ideal de diagnóstico de lesiones no palpables. Se realiza en el gabinete de imagen bajo anestesia local y requiere la experiencia del radiólogo, además de contar con el equipo necesario. En las lesiones de categorías BIRADS 4 y 5, se trate de nódulos o microcalcificaciones, existe la alternativa de biopsia guiada por ecografía o estereotaxia con pistola automática y aguja de corte o de corte asistido por vacío, este último recomendado para microcalcificaciones; puede researse toda la lesión, por lo cual se requiere la colocación de un clip o arpón metálico en el sitio

de la biopsia. La corroboración de la extracción de las microcalcificaciones se lleva a cabo con la radiografía de los fragmentos.

1.5.4.4 Biopsia quirúrgica

Es necesaria una biopsia quirúrgica con fines diagnósticos y terapéuticos cuando el resultado sea hiperplasia ductal atípica, papilomatosis, hiperplasia de células columnares con atipia, hiperplasia lobulillar atípica, cicatriz radial, neoplasia lobulillar in situ, carcinoma ductal in situ e invasor. No está indicada una biopsia quirúrgica cuando el resultado sea benigno y exista correlación entre la imagen y el estudio histopatológico.^{4, 8, 9, 10, 11.}

1.6 Subtipos Histológicos

La clasificación anatomopatológica de la OMS modificada en 2012, abreviada en el (anexo 1), concierne tanto a la patología mamaria benigna como a la maligna. Los tipos histológicos se describen a partir del estudio mediante microscopia óptica de rutina, tiñendo las preparaciones con hematoxilina-eosina y apoyados con técnicas de inmunohistoquímica para valorar sobreexpresión de determinadas proteínas. Los más frecuentes se describen a continuación.

1.6.1. Carcinoma ductal infiltrante o carcinoma infiltrante de tipo no especia.

El más frecuente, constituye entre el 70 y el 80% de todos los carcinomas. Microscópicamente está formado por cordones o nidos de células neoplásicas que inducen una reacción fibrosa importante, causante de sus características a la exploración y de su imagen mamográfica. Se subclasifican en grados histológicos en función de su diferenciación, siendo peor el pronóstico cuanto más alto es el grado. Grado I, bien diferenciado, infiltra el estroma en forma de nidos glandulares, los núcleos son uniformes y las mitosis escasas. Grado II, diferenciación moderada, infiltración con nidos sólidos de células y alguna estructura glandular, cierto pleomorfismo nuclear y moderadas mitosis. Grado III, mal diferenciados, células poco diferenciadas que forman nidos

sólidos sin estructura glandular, alto pleomorfismo nuclear y abundantes mitosis. Con frecuencia se asocia con frecuencia a carcinoma ductal *in situ*, incrementando el riesgo de recidiva local.

1.6.2 Carcinoma lobulillar infiltrante

El segundo en frecuencia, constituye entre el 5 y el 10% de los carcinomas. Más habitual en pacientes de mayor edad, su incidencia parece haber aumentado por el tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia. Es muy característico del carcinoma lobulillar infiltrante que, por la forma que tiene de crecer, el tamaño macroscópico sea inferior al microscópico, dado que forma masa tumoral con más dificultad; se trata de un tumor de células pequeñas que insidiosamente van infiltrando los tejidos circundantes, individualmente o en forma de filas, produciendo escasa reacción fibrosa. En dos tercios de los casos existe carcinoma lobulillar *in situ* asociado, a veces también ductal *in situ* y son, con más frecuencia que los ductales, multicéntricos y bilaterales. Para diagnosticar un carcinoma lobulillar infiltrante hay que demostrar negativización en la membrana celular de la cadherina E, una molécula de adhesión intercelular, con inmunohistoquímica. El carcinoma lobulillar infiltrante se asocia a mutaciones del gen de la cadherina 1 y se relaciona con carcinoma gástrico difuso en familias afectas de esta mutación. En general, tiene mejor pronóstico que el carcinoma ductal, excepto en algunas variantes como lobulillar pleomórfico. Suele metastatizar de forma tardía y en ubicaciones atípicas: peritoneo, meninges y tracto intestinal.

1.6.3 Carcinoma tubular

Poco habitual, aunque su frecuencia aumenta a un 10-20% si consideramos solo carcinomas asintomáticos diagnosticados en el cribado. Se trata de un carcinoma muy bien diferenciado, que forma túbulos y estructuras glandulares, de excelente pronóstico.

1.6.4 Carcinoma mucinoso.

Constituye entre el 1-2% de los carcinomas y se caracteriza por células tumorales que producen moco; es típico normalmente de pacientes ancianas, bien diferenciado y de excelente pronóstico.

1.6.5 Carcinoma medular.

Muy poco habitual si se es estricto en su definición, característico de pacientes jóvenes y relativamente frecuente en pacientes afectas de una mutación BRCA-1. Está constituido por células indiferenciadas con un infiltrado linfocitario. Tiene un pronóstico mejor de lo que aparentemente la agresividad celular sugeriría.

1.7 Estadificación

Aunque la estadificación originariamente reflejaba la valoración clínica del tamaño tumoral, del estado de los ganglios linfáticos y la existencia de enfermedad metastásica, la estadificación anatomopatológica es el método más preciso para estimar la afectación tumoral y el pronóstico. El sistema de estadificación del cáncer de mama fue revisado en 2002 (anexo 2 y 3). La mayoría de las pacientes con cáncer de mama asintomáticas se presentan con enfermedades en estadio I o II. En estas pacientes, las pruebas complementarias pueden limitarse a hemogramas, bioquímicas y radiografías de tórax, no estando indicada la práctica de pruebas radiológicas más extensas debido a su bajo rendimiento. Por el contrario, las mujeres con signos clínicos de enfermedad en fase III o IV deben ser sometidas a estudios más profundos de los puntos de metástasis más frecuentes, como el pulmón, el hígado y el hueso, por medio de tomografías computarizadas y gammagrafías.

1.8 Factores pronósticos

Los resultados en mujeres con cáncer de mama dependen de las características histológicas y moleculares, así como el estadio al momento del diagnóstico. Los factores pronósticos se dividen en dos grupos, los relacionados con la extensión del carcinoma, la enfermedad localmente avanzada que invade músculo y piel, con pobre pronóstico y los relacionados con la biología del cáncer. El peor pronóstico se asocia con la afectación linfática importante, el aspecto histológico mal diferenciado, el tamaño tumoral grande, la ausencia de expresión de RE de RP y la sobreexpresión de HER2.

1.8.1 Carcinoma invasor versus carcinoma in situ

Las mujeres con carcinoma in situ tienen un excelente pronóstico, solo en algunos raros casos fallecen, en otras ocasiones desarrollan un carcinoma invasivo o presentan áreas de invasión no detectadas al momento del diagnóstico.

1.8.2 Metástasis a distancia.

Una vez que están presentes no es posible la cura, sin embargo un periodo de remisión y paliación puede ser alcanzado, especialmente en mujeres con receptores de estrógeno positivos. El tipo de tumor también influye en el tiempo y localización de las metástasis.

1.8.3 Metástasis a nódulos linfáticos.

Los ganglios axilares son el factor pronóstico más importante en el carcinoma invasivo en la ausencia de metástasis a distancia. La biopsia es necesaria para una adecuada evaluación. Con la ausencia de nódulos linfáticos involucrados la supervivencia a 10 años es del 70 a 80%, el rango disminuye al 35 a 40% con uno a tres ganglios positivos, y de 10 a 15% cuando hay más de 10 ganglios positivos.

1.8.4 Tamaño del tumor

El riesgo de metástasis a los ganglios axilares se incrementa con el tamaño del tumor primario, las mujeres con ganglios negativos y carcinoma menor a 1cm tienen una supervivencia a 10 años mayor al 90%, esto disminuye al 77% para cánceres mayores de 2cm, sin embargo, el tamaño es menos importante para HER-2 positivo y ER negativos, ya que pueden metastatizar de forma silenciosa con tumores de menor tamaño.

1.8.5 Carcinoma inflamatorio.

Su incidencia suele ser baja tanto como 3%. Se presenta con inflamación, eritema, y cambios en la piel es de mal pronóstico, la mayor parte de los pacientes tienen metástasis a distancia. Clínicamente pueden confundirse con una infección mamaria, ya que no se presentan una lesión palpable delimitada. La supervivencia a tres años es de 3 al 10% únicamente. No presenta un patrón histológico uniforme u específico por lo que se denomina inflamatorio por su manifestación clínica, El 60% son estrógeno receptor negativo y 40-50% sobre expresan HER 2.

1.8.6 Invasión linfovascular

Las células tumorales se presentan dentro de los espacios vasculares en cerca de la mitad de los carcinomas invasivos. Este hallazgo se encuentra fuertemente relacionado con la presencia de metástasis a nódulos linfáticos. Es un marcador de mal pronóstico para supervivencia global en mujeres que no presentan metástasis a linfáticos y un factor de riesgo para recurrencia local.

1.8.7 Tipos histológicos especiales.

La supervivencia en carcinomas especiales como el tubular, mucinoso, lobular, papilar y adenoide es mayor que en mujeres con cánceres de tipo histológico no especial, sin embargo, mujeres con carcinoma metaplásico o micropapilar tienen pobre pronóstico. En el caso del carcinoma adenoide cístico y carcinoma adenoescamoso de bajo grado en mujeres jóvenes el pronóstico se encuentra mayormente correlacionado con el tipo molecular.

1.8.8 Grado histológico.

El sistema de Scarff-Bloom-Richardson modificado es el método de gradificación histológica que se utiliza actualmente y consta de los siguientes parámetros: la formación de túbulos, el pleomorfismo o grado nuclear y el número de mitosis. Clasificando así a los carcinomas en tres

grupos relacionándose directamente con el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global (anexo 4).^{13, 14, 15,16}

1.8.9 Subtipos moleculares

Actualmente se ha prestado atención al desarrollo de marcadores predictivos que guíen la selección del tratamiento. Existen tres marcadores predictivos establecidos en el cáncer de mama (los RE y RP y HER2) que deben ser evaluados de modo rutinario en todos los casos de cáncer invasivo. La mayoría de los tumores que expresan RE, RP o ambos responden al tratamiento endocrino, mientras que los que no expresan dichos receptores raramente responden a dicho tratamiento. La sobreexpresión de la proteína HER2, determinada mediante métodos inmunohistoquímicos o mediante amplificación del gen *HER2* por FISH, se asocia con respuesta al anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 trastuzumab o al inhibidor del receptor de la tirosina cinasa lapatinib. Las pruebas que relacionan la expresión de RE, RP o HER2 con la eficacia de la quimioterapia son equívocas. Las técnicas moleculares modernas han proporcionado un mayor conocimiento de la clasificación molecular del cáncer de mama (anexo 5). El estudio de los perfiles de transcripción sugiere que los cánceres de mama pueden dividirse en al menos cinco subtipos moleculares (mamario normal, luminal A y B, HER2 y basal). Los subtipos luminales con frecuencia expresan RE, pero el subtipo luminal A parece asociarse con un mejor pronóstico y mayor probabilidad de respuesta al tratamiento endocrino que el subtipo luminal B. El subtipo basal predomina en los tumores que no expresan RE, RP y HER2 (es el denominado cáncer triple negativo, que carece de una molécula diana fácilmente identificable). Para evaluar estos patrones de expresión genética se están investigando técnicas multigénicas, y en la práctica clínica se dispone de varias de estas técnicas. Una de ellas, Oncotype Dx, puede ayudar a identificar mujeres con cáncer de mama positivo al receptor de esteroides en fase temprana, que se beneficiarían de añadir quimioterapia al tratamiento con tamoxifeno. Una segunda técnica, MammaPrint, puede resultar útil para identificar mujeres jóvenes con cáncer de mama de peor pronóstico. Se están investigando otras técnicas y se están realizando ensayos aleatorizados extensos para definir las condiciones para el uso óptimo de Oncotype Dx y MammaPrint.^{17, 18, 19,20}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es una de los más comunes en mujeres y la segunda causa de muerte en mujeres por cáncer en el mundo, la incidencia del cáncer de mama en mujeres jóvenes ha incrementado en las últimas décadas, la incidencia es variable alrededor del mundo siendo desde un 4% en países del este hasta 10-15% en china. En mujeres jóvenes se encuentra estadios avanzados así como subtipos más agresivos esto derivado de la falta de sospecha o el diagnóstico tardío.³ El riesgo de morir por cáncer de mama se incrementa conforme la enfermedad se diagnostica a más temprana edad, identificándose un riesgo relativo de 1.7 para las mujeres entre 30-34 años y un riesgo relativo de 1.8 para las menores de 30 años, al tomar como grupo de referencia el de 40-45 años.²

3. JUSTIFICACION

En México a partir del año 2006 el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres de 25 años en adelante desplazando al cáncer cervicouterino, en el 2010 se registraron 5113 defunciones con una tasa de mortalidad de 10.1 fallecimientos por 100, 000 mujeres lo que hace un total de 13648 nuevos casos, se ha observado que la mujer joven con cáncer de mama tiene un comportamiento biológico más agresivo. En los países desarrollados la mayoría de los casos de cáncer de mama son de mujeres entre 35 y 54 años de edad. ²

4. OBJETIVOS

A. Objetivo general:

- Observar las características sociodemográficas, clínicas, factores de riesgo y factores pronósticos del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, atendidas en el servicio de oncología en un periodo de 5 años en el Hospital de la Mujer.

B. Objetivos específicos:

- Observar la frecuencia de los factores sociodemográficos, de riesgo y pronósticos del cáncer de mama en las mujeres jóvenes.
- Determinar cuál es la mama y cuadrante más frecuentemente afectado.
- Determinar cuál es el método de cribado y diagnóstico más frecuentemente utilizado.
- Determinar cuál es el estadio clínico más frecuente al momento del diagnóstico, así como el tipo histológico y su biología molecular.

5. HIPÓTESIS

Diversos estudios observacionales han mostrado que las mujeres mexicanas presentan cáncer de mama 10 años antes en relación a otras poblaciones, se ha demostrado también una asociación entre el mal pronóstico en las mujeres jóvenes menores de 40 años y su presentación clínica e histopatológica desfavorable esto asociado a diversos factores de riesgo y comorbilidades presentes en las mujeres mexicanas jóvenes en los cuales incluimos factores no modificables; raza, menarca, menopausia, antecedentes heredofamiliares y ginecoobstetricos, síndromes y mutaciones genéticas en oncogenes. Así como: modificables; sobrepeso, obesidad, tabaquismo, alcohol, sedentarismo, alimentación excesiva de calorías con predominio de grasas y proteínas de origen animal. De lo anterior se deduce que las mujeres mexicanas jóvenes presentan con mayor frecuencia factores de riesgo de cáncer de mama antes de los 40 años derivado de las características de la población mexicana.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

- a. Tipo de estudio. Se realizó un estudio original, observacional, transversal, analítico y retrospectivo.
- b. Universo de trabajo. Pacientes femeninas menores de 40 años con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el servicio de oncología en el hospital de la mujer en el periodo de tiempo de 2010 a 2015.
- c. Obtención de la muestra. Se incluyeron a todas las pacientes que cumplieron con los requisitos de inclusión en el periodo de tiempo establecido.
- d. *Criterios de selección.*
 - *Criterios de inclusión.* Mujeres menores de 40 años con diagnóstico de cáncer de mama que fueron estudiadas y diagnosticadas, por el servicio de oncología del hospital de la mujer del año 2010 al 2015.
 - *Criterios de exclusión.* Aquellas mujeres con cáncer de mama quienes no cuenten con estudio de anatomía patológica que corrobore el diagnóstico clínico.
 - *Criterios de eliminación.* Pacientes que no cuentan con historia clínica completa.
- e. Análisis estadístico. Se realizó utilizando el paquete estadístico STATA SE 12[®], obteniendo medidas descriptivas en la población de estudio, utilizando frecuencias, proporciones medias, y desviaciones estándar.
- f. Aspectos éticos. Esta investigación se realizó de acuerdo con el título quinto artículos 96 y 100 del reglamento de la Ley General de Salud. De acuerdo con el capítulo I, título segundo, artículo 13 al 18, y al capítulo II, artículos 28,29 y 30, de esta Ley esta investigación se considera de riesgo mínimo para los sujetos participantes, por lo cual no se requiere de consentimiento informado.

7. RESULTADOS

Se revisaron y analizaron 106 expedientes clínicos, de los cuales 90 cumplían con los criterios de inclusión encontrando los siguientes resultados, el rango de edad de la población estudiada fue de 21 a 39 años de edad al momento del diagnóstico, con una media de 34.44 años (± 4.47) la escolaridad de las pacientes se muestra en tabla 1. El grado escolar alcanzado más frecuente fue la secundaria con 36 pacientes representando el 40% del total.

Tabla 1. Características sociodemográficas de pacientes con Cáncer de Mama, menores de 40 años de edad, atendidas en el Hospital de la Mujer, SSA, México, 2010-2015.

Característica	Frecuencia (n=90)	Porcentaje (%)
Edad*	34.44 (± 4.47)	
Escolaridad		
<i>Primaria</i>	14	15.56
<i>Secundaria</i>	36	40.00
<i>Preparatoria</i>	27	30.00
<i>Licenciatura</i>	13	14.44

*Al momento del diagnóstico; Media (Desviación estándar)

Fuente: Base de datos de pacientes con cáncer de mama, menores de 40 años edad, Hospital de la Mujer, SSA, 2010-2015.

El índice de masa corporal se obtuvo de los expedientes revisados encontrando al sobrepeso como la presentación más frecuente seguida de la obesidad grado 1. Se observaron 8 casos de Diabetes Mellitus y 1 caso de Hipertensión arterial sistémica, el antecedente familiar de cáncer de mama se presentó en 11 pacientes el 12% del total con únicamente 4 familiares de primer grado que representan el 4.44%. Los resultados se muestran en tabla 2.

Tabla 2. Características clínicas, comorbilidades y antecedentes de cáncer de mama en pacientes con Cáncer de Mama, menores de 40 años de edad, atendidas en el Hospital de la Mujer, SSA, México, 2010-2015.

Característica	Frecuencia (n=90)	Porcentaje (%)
Índice de Masa Corporal (IMC)*		
<i>Bajo peso</i>	1	1.11
<i>Peso normal</i>	25	27.78
<i>Sobrepeso</i>	49	54.44
<i>Obesidad</i>	15	16.67
<i>Grado I</i>	11	12.22
<i>Grado II</i>	3	3.33
<i>Grado III</i>	1	1.11
<i>Diabetes Mellitus</i>	8	8.89
<i>Hipertensión Arterial</i>	1	1.11
<i>Antecedente familiar de cáncer de mama**</i>	11	12.22
<i>Primer grado</i>	4	4.44
<i>Segundo grado</i>	7	7.78

*Bajo Peso (<18.5), Peso normal (18.5 – 24.9), Sobrepeso (25.0 – 29.9), Obesidad (\geq 30.0), Obesidad grado I (30.0 – 34.9), Obesidad grado II (35.0 – 39.9), Obesidad grado III (\geq 40.0). ** Primer grado (Madre y hermanas), Segundo grado (Tías y abuelas).

Fuente: Base de datos de pacientes con cáncer de mama, menores de 40 años edad, Hospital de la Mujer, SSA, 2010-2015.

En los antecedentes ginecoobstétricos se encontró que la menarca se presentó en una media de 12.6 (\pm 1.45) años de edad. El inicio de vida sexual de las pacientes fue a los 19,86 (\pm 3.68) años de edad. En cuanto a las gestaciones 43 de las pacientes (47.78%) fueron multigestas, considerando multigestas aquellas con dos o más gestaciones, de las 43 pacientes 14 el 15.5% tienen el antecedente de dos gestas y el mismo número y porcentaje de pacientes tienen antecedente de tres gestas. Del total de las pacientes solo 24 (26.67%) usaron método de planificación familiar, los

métodos hormonales fueron utilizados por 8 pacientes que representan el 8.8%. La totalidad de los resultados recabados para antecedentes ginecoobstetricos se muestran en tabla 3.

Tabla 3. Antecedentes gineco-obstétricos en pacientes con Cáncer de Mama, menores de 40 años de edad, atendidas en el Hospital de la Mujer, SSA, México, 2010-2015.

Característica	Frecuencia (n=90)	Porcentaje (%)
Menarca*	12.6 (± 1.45)	
Edad de inicio de vida sexual*	19.86 (± 3.68)	
Nuligesta	19	21.11
Primigesta	28	31.11
Multigesta	43	47.78
2 gestas	14	15.56
3 gestas	14	15.56
4 gestas	6	6.66
5 gestas	8	8.89
8 gestas	1	1.11
Nulípara	33	36.67
Primípara	39	43.33
Multípara	18	20.00
2 partos	5	5.56
3 partos	8	8.89
4 partos	2	2.22
5 partos	2	2.22
6 partos	1	1.11
Método de Planificación Familiar al momento del diagnóstico		
Hormonales	8	8.89
No hormonales	16	17.78
Ninguno	66	73.33

*Media (Desviación estándar).

Fuente: Base de datos de pacientes con cáncer de mama, menores de 40 años edad, Hospital de la Mujer, SSA, 2010-2015.

La mama afectada con mayor frecuencia fue la derecha con 51 casos (56.67%) el cuadrante superior externo con 59 pacientes (65.56%) fue el más afectado, en conjunto la mama derecha en su cuadrante superior externo representa la mayor parte de los casos con 40 casos (44%) del total de la población. El resto de los resultados se muestran en tabla 4.

Tabla 4. Localización tumoral del Cáncer de Mama en pacientes menores de 40 años de edad, atendidas en el Hospital de la Mujer, SSA, México, 2010-2015.

Característica	Frecuencia (n=90)	Porcentaje (%)
Mama afectada		
<i>Derecha</i>	51	56.67
<i>Izquierda</i>	38	42.22
<i>Ambas</i>	1	1.11
Cuadrante afectado		
<i>Inferior Externo</i>	3	3.33
<i>Inferior Interno</i>	4	4.44
<i>Superior Externo</i>	59	65.56
<i>Superior Interno</i>	10	11.11
<i>Inferior y Superior Externo</i>	1	1.11
<i>Inferior Externo e Interno</i>	1	1.11
<i>Superior Externo e Interno</i>	3	3.33
<i>Complejo areola-pezones</i>	9	10.00
Mama y cuadrante afectado		
<i>Mama derecha</i>	(n=51)	(%)
<i>Inferior Externo</i>	2	3.92
<i>Inferior Interno</i>	2	3.92
<i>Superior Externo</i>	40	78.43
<i>Superior Interno</i>	4	7.85
<i>Inferior Externo e Interno</i>	1	1.96
<i>Complejo areola-pezones</i>	2	3.92
<i>Mama izquierda</i>	(n=38)	(%)
<i>Inferior Externo</i>	1	2.63

Continúa tabla 4.		
<i>Inferior Interno</i>	2	5.26
<i>Superior Externo</i>	18	47.37
<i>Superior Interno</i>	6	15.79
<i>Inferior y Superior Externo</i>	1	2.63
<i>Superior Externo e Interno</i>	3	7.89
<i>Complejo areola – pezón</i>	7	18.42
<i>Bilateral</i>	(n=1)	(%)
<i>Superior Externo</i>	1	100

*Media (Desviación estándar).

Fuente: Base de datos de pacientes con cáncer de mama, menores de 40 años edad, Hospital de la Mujer, SSA, 2010-2015.

Uno de los factores que influyen en el pronóstico de las pacientes es el estadio clínico, siendo los estadios avanzados IIB 38 casos (42.2%) seguido de IIIA 25 casos (27.7%) los más frecuentes. En último lugar el estadio I con 3.3%. No se reportaron casos de carcinoma in situ. El resto se muestra en tabla 5.

Tabla 5. Estadio Clínico del Cáncer de Mama en pacientes menores de 40 años de edad, atendidas en el Hospital de la Mujer, SSA, México, 2010-2015.

Estadio Clínico (TNM)	Frecuencia (n=90)	Porcentaje (%)
I	3	3.33
II A	14	15.56
II B	38	42.22
III A	25	27.78
III B	8	8.89
III C	1	1.11
IV	1	1.11

Fuente: Base de datos de pacientes con cáncer de mama, menores de 40 años edad, Hospital de la Mujer, SSA, 2010-2015.

Tabla 6. Resultados de los estudios realizados en pacientes con Cáncer de mama menores de 40 años de edad, atendidas en el Hospital de la Mujer, SSA, México, 2010-2015.

Método diagnóstico/Resultado	Frecuencia (n=90)	Porcentaje (%)
Ecografía (BIRADS)		
0	8	8.89
1	3	3.33
2	22	24.44
3	3	3.33
4	27	30.00
5	11	12.22
6	1	1.11
<i>No se realizó</i>	15	16.68
Mastografía (BIRADS)		
0	8	8.89
1	0	0.00
2	3	3.33
3	5	5.56
4	46	51.11
5	7	7.78
6	1	1.11
<i>No se realizó</i>	20	22.22
Biopsia		
<i>Excisional quirúrgica</i>	27	30.00
<i>Incisional quirúrgica</i>	50	55.56
<i>Aguja gruesa (Trucut)</i>	13	14.44

Fuente: Base de datos de pacientes con cáncer de mama, menores de 40 años edad, Hospital de la Mujer, SSA, 2010-2015.

El diagnóstico con los métodos de imagen y biopsia en los casos revisados, se observó que el estudio de imagen que se realizó con mayor frecuencia fue la Ecografía en 75 pacientes 83.3% complementándose con mastografía en 70 pacientes, la categoría BIRADS 4 fue la que se reportó

más frecuentemente tanto en ultrasonografía con 27 casos (30%), así como mastografía 46 casos (51.1%). El diagnóstico se corroboró con biopsia quirúrgica en 50 casos representando el 55.5% del total. El resto de los resultados se muestran en tabla 6.

Tabla 7. Características histológicas del Cáncer de Mama en pacientes menores de 40 años de edad, atendidas en el Hospital de la Mujer, SSA, México, 2010-2015.

Característica Histológica	Frecuencia (n=90)	Porcentaje (%)
Tipo Histológico		
<i>Apocrino</i>	1	1.11
<i>Ductal</i>	59	65.55
<i>Lobulillar</i>	22	24.44
<i>Medular</i>	4	4.44
<i>Mucinoso</i>	1	1.11
<i>Papilar</i>	3	3.33
Grado Histológico		
1	6	6.67
2	64	71.11
3	20	22.22
Margen Quirúrgico		
<i>Negativo</i>	77	85.56
<i>Positivo</i>	12	13.33
<i>No se realizó</i>	1	1.11
Permeación Linfovascular		
<i>Si</i>	45	50.00
<i>No</i>	45	50.00

Fuente: Base de datos de pacientes con cáncer de mama, menores de 40 años edad, Hospital de la Mujer, SSA, 2010-2015.

El tipo y grado histológico, los márgenes quirúrgicos y la permeación linfovascular son factores pronósticos importantes, en la población del estudio observamos al carcinoma ductal invasor como la estirpe histológica más frecuente con 59 casos que representa el 65.5% de las pacientes,

el grado histológico 2 con 64 casos (71.1%) Bordes quirúrgicos negativos en 77 (85.5%) fueron los resultados más frecuentes. En el caso de la permeación linfovascular el 50% de las pacientes fueron positivas. Se muestran resultados en tabla 7.

Los receptores hormonales y el Her-2 neu son fundamentales en el pronóstico y tratamiento de las pacientes, en la población seleccionado para el estudio, podemos observar que se presentan en primer lugar Her-2 neu negativo en 73 pacientes (81.1%) receptores hormonales de progesterona positivos en 55 (61.1% y de estrógenos negativo en 77 pacientes (85.5%). El resto de los resultados se muestra en tabla 8.

Tabla 8. Características de la biología molecular del Cáncer de Mama en pacientes menores de 40 años de edad, atendidas en el Hospital de la Mujer, SSA, México, 2010-2015.

Característica	Frecuencia (n=90)	Porcentaje (%)
Her-2		
<i>Negativo</i>	73	81.11
<i>Positivo</i>	14	15.56
<i>No se realizó</i>	3	3.33
Progesterona		
<i>Negativo</i>	32	35.56
<i>Positivo</i>	55	61.11
<i>No se realizó</i>	3	3.33
Estrógenos		
<i>Negativo</i>	77	85.56
<i>Positivo</i>	12	13.33
<i>No se realizó</i>	1	1.11

Fuente: Base de datos de pacientes con cáncer de mama, menores de 40 años edad, Hospital de la Mujer, SSA, 2010-2015.

Hoy en día la biología y subtipo molecular del cáncer es fundamental para su estudio y tratamiento lo observado en las pacientes del estudio fue que el subtipo Luminal A con 47 casos (52.2%)

seguido de Tiple negativo con 26 casos (28.89%) son los subtipos moleculares más frecuentes. Muestro los resultados en tabla 9.

Tabla 9. Subtipo molecular del Cáncer de Mama en pacientes menores de 40 años de edad, atendidas en el Hospital de la Mujer, SSA, México, 2010-2015.

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Subtipo molecular	(n=90)	(%)
<i>Her-2</i>	7	7.78
<i>Luminal A</i>	47	52.22
<i>Luminal B</i>	7	7.78
<i>Triple Negativo</i>	26	28.89
<i>Se ignora</i>	3	3.33

Fuente: Base de datos de pacientes con cáncer de mama, menores de 40 años edad, Hospital de la Mujer, SSA, 2010-2015.

8. DISCUSIÓN

Los factores sociodemográficos, clínicos, de histopatología y biología molecular en conjunto ofrecen una idea al clínico del pronóstico y de la evolución de la paciente, debemos entender que el cáncer de mama es una labor multidisciplinaria, con grandes dificultades en la actualidad para lograr un diagnóstico oportuno.¹ Debe involucrarse al médico de primer nivel de atención, para realizar examen mamario en las exploraciones rutinarias en las mujeres jóvenes, identificar a las pacientes que presentan factores de riesgo y referirlas oportunamente, el promedio de edad de la población del estudio fue de 34 años lo que concuerda con la literatura donde se observa que las mujeres premenopáusicas que presentan esta patología se encuentran en el rango menor a 35 años.³ En Estados Unidos se estudia de forma muy particular al cáncer de mama en sus variables raza, edad, estadio al momento del diagnóstico, así como estatus económico y grado de estudios, se ha demostrado que en mujeres negras, así como las minorías, mujeres hispanas en las que se incluyen a mujeres de ascendencia mexicana, tienen mayor riesgo de presentar cáncer de mama a esto debemos sumar que se ha reportado que el estatus económico, y la escolaridad afecta a la sobrevivencia tanto a 5 como a 10 años, en comparación con las pacientes con un alto grado académico y estatus económico alto. De lo anterior tomando en cuenta que en nuestra sede hospitalaria, el universo de trabajo son predominantemente pacientes con un estatus económico bajo, en nuestros resultados observamos que el nivel básico la secundaria n=36 (40%) es el grado académico más frecuentemente alcanzado impactando de forma negativa a la población en estudio, esto por supuesto corresponde a un país con subdesarrollo académico y económico como México, esto, si bien no es considerado un factor pronóstico, definitivamente impacta y limita para que las pacientes realicen estudio de imagen, tanto en nuestra sede hospitalaria como en México los estudios de detección por imagen no suelen ser gratuitos, salvo en pacientes que son derechohabientes a servicios de salud o en campañas de detección y es el momento en el que muchas de las pacientes realizan su escrutinio, cuando detectan algún tumor palpable¹. Hablando del índice de masa corporal el sobrepeso presente en más de la mitad de las pacientes del estudio, y obesidad son en conjunto una pandemia del siglo pasado y actual, condiciones que dificultan de forma negativa los resultados de los tratamientos tanto quirúrgicos como de quimioterapia y radioterapia, según lo reportado en la literatura, además de ser considerado un factor de riesgo, por presentar una mayor exposición a estrógenos de la grasa, resistencia a insulina, sedentarismo,

alimentación rica en grasas y que suele asociarse a patologías de índole metabólico como la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus, lo anterior en relación con lo observado en la investigación realizada, el sobrepeso y la obesidad ocupan un gran porcentaje de las pacientes estudiadas, por supuesto, es algo que se esperaba encontrar, esto debido a que sabemos de antemano que la población mexicana tiene mayor incidencia de estas patologías metabólicas que en la actualidad son otro problema de salud que resolver.⁴ Uno de los antecedentes heredofamiliares que despiertan especial interés y de los cuales se han estudiado a fondo es el antecedente familiar de primer grado con cáncer de mama o los relacionados como el cáncer de ovario, se sabe que menos del 10% de los cánceres de mama son hereditarios, de la población estudiada únicamente el 4.4% refiere antecedente, en ninguno de los casos se estudiaron posibles mutaciones en BRCA 1 y 2 o búsqueda de síndromes de cáncer hereditario como Li frau meni y Cowden, sin embargo es un elemento que sin duda alguna debe ser interrogado para identificar a pacientes con riesgo elevado para iniciar una detección temprana. ⁶Las recomendaciones realizadas en las guías del segundo consenso internacional para el cáncer de mama en mujeres jóvenes sugieren en caso de antecedente familiar de primer grado o síndrome de cáncer hereditario realizar resonancia magnética anual en nuestro medio el factor socioeconómico es una limitante que impide el acceso a las pacientes a dicho recurso.⁸ Se ha escrito mucho acerca de la importancia que tienen los antecedentes ginecoobstétricos como factores protectores para el desarrollo de cáncer de mama hablamos por supuesto de la menarca temprana, menopausia tardía, gestaciones y lactancia, la literatura describe un riesgo menor hasta de 10% por cada 2 años de retraso de la menarca, las pacientes del estudio no presentaron una menarca temprana, en promedio fue a los 12.6 (± 1.45) años de edad lo cual no sumaría un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma mamario, esto sin embargo, también se ha relacionado con la presentación de subtipos moleculares con un pronóstico más agresivo pues se reporta que una menarca a los 15 años o después de esta edad está asociada con un menor riesgo de cáncer mamario, y de sus variantes con un pronóstico mayormente desfavorable, presentando receptores de estrógenos negativos y subtipo molecular triple negativo. El inicio de vida sexual activa fue tomado en cuenta puesto que un primer embarazo a término después de los 30 años es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer mamario lo cual se vería influenciado si las pacientes tuviesen un inicio de vida sexual tardío, lo cual no se presentó pues la población en promedio inicio su vida sexual a los 19,86 (± 3.68) años de edad, la nuliparidad un factor de riesgo no fue común en la población del estudio n=19 (21%) lo que nos hace ver, que la enfermedad de la

mama es el resultado de una heterogénea suma de factores de riesgo para su desarrollo, pues al parecer a pesar de observar antecedentes ginecoobstétricos protectores y favorables, las pacientes del estudio desarrollaron carcinoma mamario.^{4,18} Resulta importante saber la localización más frecuente del tumor, los resultados son acordes a lo que se reporta en la literatura, así en el futuro deberemos de hacer énfasis en dicha localización si bien en la población del estudio la mama derecha presento una proporción mayor de casos, para ambas mamas el cuadrante superior externo fue el que se afectó predominantemente en ambas mamas.³ La educación de la paciente, para la detección oportuna del carcinoma de mama es un factor clave, la densidad mamaria propia del grupo estudiado, dificulta al clínico y al médico radiólogo al momento de interpretar los estudios de imagen, encontramos un predominio de lesiones BIRADS 4 tanto en reportes de ultrasonografía como en mastografía, a pesar de lo recomendado en la literatura estas pacientes no realizaron estudios de Resonancia magnética, el diagnóstico mediante biopsia con aguja gruesa, para tumores palpables y el apoyo de esterotaxia y biopsias guiadas por estudios de imagen, se realiza en baja proporción en nuestra sede hospitalaria, una limitante es la falta del equipo y material para su realización. La presencia de tumores palpables, corresponde con lo observado en nuestro estudio, sumando los estadios IIB y IIIA encontraremos que representan el 69.9% de la muestra, sin bien este porcentaje alto de estadios avanzados corresponde a lo que se reporta en la literatura, con un porcentaje incluso mayor, nos traduce que en definitiva hay fallas en el proceso actual de detección oportuna, esto sumado a la falta de educación de las pacientes que no realizan y en algunos casos no tienen acceso a estudios de detección complementarios, por factores que se han discutido previamente.^{8,9,10,11} Los factores que afectarán el pronóstico de las pacientes, observados en este estudio son estadio clínico, el tipo y grado histológico, la permeación linfovascular, la presencia de márgenes quirúrgicos con presencia de tumor, así como el subtipo molecular. El carcinoma ductal invasor en la literatura es el tipo histológico más frecuente y uno de los tipos histológicos más estudiados, lo acompañan el grado histológico 2 y la permeación linfovascular en una proporción similar, nuestra población no es la excepción y los resultados son acorde a lo que reporta la literatura. Sin embargo debemos reflexionar una vez más, acerca de un cáncer que es completamente detectable por estudios de imagen, y que de encontrarse de forma oportuna podemos ofrecer a la paciente un mejor tratamiento, probablemente mejores resultados estéticos, que influyan en su estado de ánimo y por tanto una mejor calidad de vida, hoy en día los márgenes quirúrgicos siguen siendo una parte fundamental del tratamiento quirúrgico exitoso, sin embargo el tamaño del tumor que se

encontró en la población es una limitante para una cirugía de citoreducción óptima, a pesar de esto, encontramos un porcentaje muy exitoso (85.5%) en la población tratada^{10,11,13,15} No podemos hablar de cáncer de mama sin hablar de su biología molecular y los subtipos derivados de la misma, anteriormente hicimos referencia a la menarca temprana la cual se considera como tal cuando se presenta antes de los 12 años de edad, la literatura reporta un riesgo mayor de cáncer mamario, así como la presencia de cáncer de mama con receptores de estrógenos negativos y cáncer de mama triple negativo cuando se presenta la menarca antes de los 15 años de edad, como lo observado en el estudio, la población presenta un alto porcentaje de cáncer de mama con receptores de estrógenos negativos, esto por supuesto reflejado en un porcentaje alto de subtipos Luminal A con 52.2% y un 28.8% de cáncer triple negativo. El 15.5% de las pacientes del estudio presenta Sobreexpresión de Her-2. La relación de la expresión de HER-2 con pronóstico en pacientes con cáncer de mama que presentan ganglios axilares negativos se ha estudiado de manera extensa y en la mayoría de estudios se observa una disminución de la sobrevida y elevación de las recurrencias. Varios estudios han corroborado que el estatus HER-2 positivo en pacientes con cáncer de glándula mamaria predice un mal pronóstico para los pacientes y se relaciona con pronóstico menos favorable en pacientes con ganglios positivos. La sobreexpresión de HER-2 se observa en carcinomas de mama poco diferenciados con alto grado histológico el cual se observó en un 22.2% de la población del estudio, algunos de ellos se asocian a carcinomas ductales in situ de tipo comedocarcinoma y habitualmente son negativos a receptores hormonales. La sobre expresión de HER-2 puede ser predictiva de resistencia a terapia hormonal y es predictiva de resistencia a la quimioterapia. En definitiva los subtipos moleculares aunados a los factores pronósticos antes descritos predicen un pronóstico difícil y una evolución desfavorable.^{14,}

^{15, 16, 19, 20}

9. CONCLUSIONES

Podemos concluir que se presentan factores sociodemográficos adversos, que dificultan la prevención limitando el acceso de las pacientes hacia los métodos de detección oportuna y la atención clínica, confirmándose que la paciente acude a revisiones médicas hasta notar la presencia de un tumor palpable. El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, los factores de riesgo, el sobrepeso y obesidad se encuentran presentes en la mayor parte de la población estudiada. Solo un porcentaje bajo de la población del estudio, muestra antecedentes familiares de cáncer de mama y cáncer relacionados. Los antecedentes ginecoobstétricos protectores se presentan en las pacientes del estudio, a pesar de esto desarrollan cáncer de mama, la menarca se presenta antes de los 15 años observando un alto porcentaje de pacientes con receptores de estrógenos negativos. Otros factores que afectan el pronóstico de las pacientes son principalmente el estadio clínico avanzado, que traducen un tamaño tumoral mayor a 2cm, así como subtipos moleculares desfavorables y triples negativo. Hacen falta mayor educación y concientización hacia las pacientes y estrategias en el sector salud que permitan un mayor acceso de las pacientes a los métodos de imagen para mejorar la detección oportuna.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Guillermo Martínez Cruz, Alejandro Juárez Ramiro. Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, una evolución desfavorable cada vez más frecuente en la práctica clínica; GAMO 2010; 9(6): 242-245.
2. Javier Robles-Castillo. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años; Ginecol Obstet Mex 2011;79(8):482-488.
3. Qingli Zhang, Baohua Ma. A retrospective comparative study of clinicopathological features between Young and elderly women with breast cancer; Int J Clin Exp Med 2015;8(4);5869-5875.
4. Dr. Jesús Cárdenas Sánchez; Dr. Enrique Bargalló Rocha; Dra. Aura Erazo Valle; Dr. Eduardo Maafs Molina; Dra. Adela Poitevin Chacón. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, Colima 2013. Quinta revisión.
<http://www.consensocancermamario.com>
5. Feinglass J, Rydzewski N, Yang A. The socioeconomic gradient in all-cause mortality for women with breast cancer: findings from the 1998 to 2006 National Cancer Data Base with follow-up through 2011. Annals of Epidemiology. 2015;25(8):549-555.
6. M. M. Vernet Tomás, M. D. Sabadell Mercadal, R. Carreras Collad 2014: Cancer de Mama, capítulo 27: Elsevier España, S.L.
7. Goldman-Cecil Medicine. Volumen 2. Edición 25. Philadelphia: Elsevier; 2015. sección XV: capítulo 198 Breast Cancer and Benign Breast Disorders, páginas 1351-1360.
8. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge A, Bar-Meir E, Fallowfield L, Fenlon D et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). The Breast. 2016;26:87-99.
9. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADS™ classification in mammography. European Journal of Radiology. 2007;61(2):192-194.
10. Sabiston Tratado de cirugía 19 edición, 2013, Capítulo 36, Enfermedades de la mama Kelly K. Hunt, Marjorie C. Green y Thomas A. Buchholz paginas 829-833.
11. Valerie F. Andolina. Mamografía. Pag 410-416. Elsevier 2010.

12. Horacio Astudillo-de la Vega, Érika Ruiz-García. Biomarcadores del cáncer de mama vs firmas genómicas: hacia la búsqueda de una terapia personalizada. *Revista mexicana de Mastología. Rev Mex Mastol* 2014; 4 (1): 9-17
13. María Auxiliadora Brenes Fernández, Juan Brenes Fernández, Catalina Núñez Rodríguez. Cáncer de Mama: Características anatomopatológicas. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica* 2013; 70 (607) 395-399.
14. Ana María Salinas-Martínez, Abigail Juárez-Ruiz, Álvaro Mathiew-Quirós, Francisco Javier Guzmán-De la Garza, Adriana Santos-Lartigue, César Escobar-Moreno. Cáncer de mama en México: tendencia en los últimos 10 años de la incidencia y edad al diagnóstico. *Revista de Investigación Clínica* 2014; 66(3): 210-217
15. Chris E. Holmes MD, PhD; Hyman B. Muss, MD. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in the Elderly. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 227–244
16. Susan C. Lester capítulo 23 *The Breast Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, pag, 1043-1071
17. O'Brien K, Sun J, Sandler D, DeRoo L, Weinberg C. Risk factors for young-onset invasive and in situ breast cancer. *Cancer Causes & Control*. 2015;26(12):1771-1778.
18. Ambrosone C, Zirpoli G, Hong C, Yao S, Troester M, Bandera E et al. Important Role of Menarche in Development of Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer in African American Women. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(9):1-7
19. Freedman Partridge A. Adjuvant therapies for very young women with early stage breast cancer. *The Breast*. 2011; 20(S3):S146-S149.
20. Francis P. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *The Breast*. 2011;20(4):297-302.

11. Anexos

Anexo 1. Clasificación anatomopatológica abreviada de la patología mamaria

Tumores epiteliales

Carcinoma microinvasivo

Carcinoma invasivo de mama

Carcinoma invasivo de tipo no especial (NST)

Carcinoma pleomórfico, otros

Carcinoma lobulillar invasivo

Carcinoma lobulillar clásico, carcinoma lobulillar pleomórfico, otros

Carcinoma tubular

Carcinoma cribiforme

Carcinoma mucinoso

Carcinoma con características medulares

Carcinoma metaplásico de tipo no especial

Otros

Formas infrecuentes:

Carcinoma con características neuroendocrinas

Carcinoma secretor

Carcinoma papilar invasivo

Tumores epiteliales-mioepiteliales

Adenoma pleomórfico

Adenomioepitelioma

Carcinoma adenoide quístico

Lesiones precursoras

Carcinoma ductal in situ

Neoplasia lobulillar in situ

Carcinoma lobulillar in situ (clásico o pleomórfico)

Hiperplasia lobulillar atípica

Lesiones proliferativas intraductales

Hiperplasia ductal usual e Hiperplasia ductal atípica

Lesiones de célula columnar, incluida la atipia de epitelio plano

Lesiones papilares

Papiloma intraductal

Carcinoma papilar intraductal

Proliferaciones epiteliales benignas

Adenosis (esclerosante, apocrina y microglandular)

Cicatriz radial/lesión esclerosante compleja

Adenoma

Tumores mesenquimales

Fascitis nodular

Lesiones vasculares benignas (hemangioma, angiomatosis, lesiones vasculares atípicas)

Hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma

Lipoma, leiomioma, schwannoma, otros

Liposarcoma, angiosarcoma, rabdomiosarcoma, osteosarcoma, leiomiosarcoma

Tumores fibroepiteliales

Fibroadenoma, Hamartoma

Tumor filodes (benigno, borderline y maligno)

Tumores del pezón

Adenoma del pezón

Enfermedad de Paget del pezón

Linfoma maligno

Tumores metastásicos

Tumores de la mama masculina

Ginecomastia

Carcinoma (invasivo o in situ)

Formas clínicas

Carcinoma inflamatorio

Carcinoma de mama bilateral

NST, non-specified type.

Anexo 2. Estadificación del cáncer de mama: sistema TNM

TAMAÑO TUMORAL: T (MAYOR DIÁMETRO)	
TX	No se puede valorar el tumor primario
T0	Ausencia de evidencias de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Tis	Carcinoma ductal in situ (CDIS)
Tis	Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada con carcinoma invasivo y/o carcinoma in situ (CDIS y/o CLIS) en el parénquima mamario subyacente. Los carcinomas en el parénquima mamario asociados con la enfermedad de Paget se clasifican en función del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosa, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe seguir siendo tenida en cuenta
T1	Tumor ≤ 20 mm de diámetro máximo
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su diámetro máximo
T1a	Tumor >1 mm pero ≤ 5 mm en su diámetro máximo
T1b	Tumor >5 mm pero ≤ 10 mm en su diámetro máximo
T1c	Tumor >10 mm pero ≤ 20 mm en su diámetro máximo
T2	Tumor >20 mm pero ≤ 50 mm en su diámetro máximo
T3	Tumor >50 mm de diámetro máximo
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o la piel (incluye el carcinoma inflamatorio)
AFECTACIÓN GANGLIONAR: N (ESTADO GANGLIONAR)	
NX	No se pueden valorar los ganglios linfáticos regionales (p. ej., se han extirpado antes o no se han extirpado)
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales en el estudio histológico
N1	Metástasis en ganglio(s) linfáticos axilares, nivel I, II, ipsilaterales, móviles
N2	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, nivel I, II que clínicamente aparecen fijos o apelmazados; o en ganglios mamaros internos ipsilaterales detectados clínicamente * <i>ausencia</i> de metástasis evidentes clínicamente en los ganglios linfáticos axilares

N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel axilar III) ipsilaterales con o sin afectación de ganglio linfático axilar, nivel I, II; o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales detectados clínicamente* con metástasis clínicamente evidentes en ganglio linfático axilar I, II; o metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación de ganglios linfáticos mamarios internos o axilares
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales y ganglios linfáticos axilares
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

METÁSTASIS: M

M0	Ausencia de signos clínicos o radiográficos de metástasis a distancia
cM0(i+)	Ausencia de signos clínicos o radiográficos de metástasis a distancia, pero en la sangre circulante, en la médula ósea o en otro tejido ganglionar no regional se observan depósitos de células tumorales detectadas molecularmente o microscópicamente, que no son mayores de 0,2 mm, en un paciente sin síntomas o signos de metástasis
M1	Metástasis detectables a distancia, determinadas por medios clínicos clásicos y radiográficos y/o demostradas histológicamente, mayores de 0,2 mm

De *AJCC Cancer Staging Manual*, 7.^ª ed. Nueva York: Springer-Verlag; 2010.

Anexo 3. Estadios TNM y supervivencia

ESTADIO	CATEGORÍA TNM *	SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA A LOS 10 AÑOS (SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE)
0	TisN0M0	98%
I	T1N0M0	80% (todos los pacientes en estadio I)
	T <1 cm	90%
	T >1-2 cm	80-90%
IIA	T0N1M0; T2N0M0	60-80%
IIA	T1N1M0	50-60%
IIB	T2N1M0	5-10% peor que IIA y basado en el estado ganglionar
IIB	T3N0M0	30-50%
IIIA	T0 o T1 o T2N2M0; o	10-40%
	T3N1 o N2M0	
IIIB	T4N0 o N1 o N2M0	5-30%
IIIC	Cualquier T, N3M0	15-20%
IV	Cualquier T, cualquier NM1	<5%

De *AJCC Cancer Staging Manual*, 7.ª ed. Nueva York: Springer-Verlag; 2010.

Anexo 4. Pronóstico del cáncer de mama según grado histológico

Grado	Puntaje	Sobrevida
Grado I (Bien diferenciado)	3 a 5	86%
Grado II (moderadamente diferenciado)	6 a 7	70%
Grado III (pobremente diferenciado)	8 a 9	57%

De *AJCC Cancer Staging Manual*, 7.^a ed. Nueva York: Springer-Verlag; 2010.

Anexo 5. Subtipos moleculares de cáncer de mama

Subtipo	%	Aproximación inmunohistoquímica
Basal	15-20	RE- , RPr- , HER-2- Expresión Ki67 alta EGFR+ CK5-6 CK14 y 17
HER-2 +	10-15	RE- , RPr- , HER-2+
Luminal A	40	RE+, RPr+, HER-2- Ki67< 14%
Luminal B	20	RE-/+, RPr+, HER-2-/+, Ki67> 14%

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico; RE: Receptor de estrógenos; RPr: Receptor de progesterona.

Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, Colima 2013. Quinta revisión.

ABREVIATURAS

RM.	Resonancia magnética.
RE ó ER.	Receptor de estrógenos.
RP ó PR.	Receptor de progesterona.
IMC.	Índice de masa corporal.
BAAF.	Biopsia por aspiración con aguja fina.
EC.	Estadio clínico.
HER-2 o HER-2 neu.	Human epidermal growth factor receptor 2.
BIRADS.	Breast Imaging Reporting and Data System.
ACS.	American Cancer Society.
ACR.	American College of Radiology.
OMS.	Organización mundial de la salud.
MHz.	Megahertz.
BRCA 1.	Breast cancer 1.
BRCA 2.	Breast cancer 2.
P53.	Proteína 53.
PTEN.	Phosphatase and tensing homolog.
FISH.	Hibridación fluorescente in situ.