



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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
LUIS CASTELAZO AYALA**

**SUPERVIVENCIA GLOBAL, PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y
RECURRENCIA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA MENORES
DE 40 AÑOS DE EDAD**

R-2016-1905-3

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN:

GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA

Dra. Lizzette Sabrina De Hoyos Arevalo

TUTOR DE LA TESIS

Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. en C. Eunice López Muñoz

Ciudad de México, Mayo, 2017.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informo que la **Dra. Lizzette Sabrina De Hoyos Arevalo**, residente de la subespecialidad en Ginecología Oncológica ha concluido la escritura de su **tesis y otorgo la autorización para su presentación y defensa de la misma.**

Encargado de la Dirección de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.

DR. OSCAR MORENO ÁLVAREZ

Director de Enseñanza e Investigación, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.

Dr. JUAN CARLOS MARTÍNEZ CHEQUER.

Tutor de Tesis

DR. FERNANDO ENRIQUE MAINERO RATCHELOUS

Asesor metodológico

DRA. EN C. EUNICE LÓPEZ MUÑOZ

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por tantas bendiciones a lo largo de mi vida.

A mis padres y hermanos, por ser el pilar de mi vida.

A Josefina y Augusto, por su apoyo incondicional.

A José Carmen, en tu memoria.

A todos los médicos adscritos y personal de la UMAE HGO4 LCA que han contribuido en mi formación como especialista y subespecialista; los llevo en el corazón.

Un agradecimiento especial a la Dra. Eunice López Muñoz y su apreciable familia; sin su asesoría y conocimientos este trabajo no hubiera sido posible.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Agradecimientos	3
Índice de tablas	5
Índice de figuras	6
Abreviaturas	8
Resumen	9
Marco teórico	11
Antecedentes	16
Justificación	19
Planteamiento del problema	20
Pregunta de investigación	20
Objetivos	21
Hipótesis	22
Material y métodos	23
Diseño del estudio	23
Ubicación y población de estudio	23
Tamaño de la muestra y muestreo	23
Criterios de selección	23
Variables de estudio	25
Estrategia de trabajo	29
Recolección de datos	31
Análisis de datos	31
Aspectos éticos	32
Recursos, financiamiento y factibilidad	33
Resultados	34
Discusión	72
Conclusión	77
Referencias	78
Anexo 1 Hoja de recolección de datos	82
Anexo 2 Estadificación TNM de cáncer de mama	83

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Factores de riesgo identificados en adolescentes y mujeres adultas jóvenes con cáncer de mama	17
Tabla 2. Variables de estudio	25
Tabla 3. Frecuencia de edad por quinquenios	35
Tabla 4. Grado de antecedente heredofamiliar de cáncer	39
Tabla 5. Antecedente de embarazo por grupo de edad	39
Tabla 6. Manifestaciones clínicas por grupo de edad	41
Tabla 7. Método de detección por grupo de edad	42
Tabla 8. Tipo de tumor al diagnóstico por grupo de edad	45
Tabla 9. Hallazgos mastográficos por grupo de edad	48
Tabla 10. Estadio clínico en mujeres con detección mastográfica sin signos clínicos por grupo de edad	49
Tabla 11. Tipo de procedimiento quirúrgico realizado	50
Tabla 12. Tipo de tumor en el reporte histopatológico por grupo de edad	51
Tabla 13. Grado histológico por grupo de edad	55
Tabla 14. Scarff-Bloom-Richardson por grupo de edad	56
Tabla 15. Receptores hormonales por grupo de edad	58
Tabla 16. Ganglios disecados, metastásicos e índice ganglionar por grupo de edad	60
Tabla 17. Quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia por grupo de edad	62
Tabla 18. Ciclos de quimioterapia y sesiones de radioterapia por grupo de edad	63
Tabla 19. Frecuencia de persistencia y recurrencia por grupo de edad	66

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Algoritmo de procedimientos	30
Figura 2. Porcentaje de pacientes por grupo de edad	34
Figura 3. Porcentaje de pacientes de año de estudio	34
Figura 4. Edad al diagnóstico	36
Figura 5. Días de diferimiento para recibir tratamiento quirúrgico	37
Figura 6. Principales motivos de envío por grupo de edad	38
Figura 7. Antecedente heredofamiliar de cáncer por grupo de edad	38
Figura 8. Número de gestaciones por grupo de edad	40
Figura 9. Diagnóstico inicial de cáncer de mama por grupo de edad	43
Figura 10. Estadio clínico inicial por grupo de edad	44
Figura 11. Tamaño tumoral al diagnóstico por grupo de edad	46
Figura 12. BI-RADS al diagnóstico por grupo de edad	47
Figura 13. Tipo de biopsia realizada para el diagnóstico inicial	49
Figura 14. Tamaño tumoral en el reporte histopatológico por grupo de edad	52
Figura 15. Correlación del tamaño tumoral al diagnóstico versus en el reporte histopatológico	53
Figura 16. Tipo histológico por grupo de edad	54
Figura 17. Invasión linfoscavular por grupo de edad	57
Figura 18. Inmunofenotipo por grupo de edad	59
Figura 19. Etapa patológica por grupo de edad	62
Figura 20. Meses de seguimiento por grupo de edad	64
Figura 21. Periodo libre de enfermedad (meses) por grupo de edad	65
Figura 22. Supervivencia global por grupo de edad	67

Figura 23.	Supervivencia global por grupo de edad sin adenomegalia axilar	68
Figura 24.	Supervivencia global por grupo de edad con adenomegalia axilar	69
Figura 25.	Supervivencia global por grupo de edad sin antecedente heredofamiliar de cáncer	70
Figura 26.	Supervivencia global por grupo de edad con antecedente heredofamiliar de cáncer	71

ABREVIATURAS

IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
UMAE HGO4 LCA	Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.
SG	Supervivencia global
ER+	Receptores de estrógenos positivos
ER-	Receptores de estrógenos negativos
USA	United States of America
PLR	Periodo libre de recurrencia
SCE	Supervivencia por causa específica
RR	Riesgo relativo
HR	Hazard ratio
TN	Triple negativo
FUCAM	Fundación del cáncer de mama
UIM MR	Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva

SUPERVIVENCIA GLOBAL, PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y RECURRENCIA EN MUJERES CON CANCER DE MAMA MENORES DE 40 AÑOS DE EDAD

De Hoyos Arevalo Lizzette Sabrina¹, López Muñoz Eunice², Mainero Ratchelous Fernando Enrique¹.
¹Servicio de Oncología Mamaria, ²Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.

RESUMEN

Antecedentes: Aun cuando el cáncer de mama es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, se ha incrementado el número de mujeres menores o iguales a 40 años de edad que desarrollan cáncer de mama. Por esta razón, se han sumado esfuerzos a nivel mundial para identificar potenciales diferencias en el cáncer de mama que ocurre en mujeres jóvenes en comparación con mujeres mayores de 50 años de edad, tanto desde el punto de vista genético, clínico, patológico, tratamiento, respuesta a tratamiento y supervivencia. Actualmente, el cáncer de mama en mujeres jóvenes se considera como una enfermedad biológicamente más agresiva con alta frecuencia de características histopatológicas adversas, peores resultados e incluso predisposición a tumores secundarios de mama u ovario. Hasta el momento, no existen reportes en México sobre factores clínicos y patológicos, así como la asociación de estos con la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y recurrencia en mujeres jóvenes con cáncer de mama en comparación con mujeres de mayor edad. **Objetivos:** Conocer la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y frecuencia de recurrencia en pacientes con cáncer de mama, y comparar la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y frecuencia de recurrencia en pacientes con cáncer de mama de <40 años y >50 años de edad. **Material y métodos:** Estudio observacional, comparativo, longitudinal retrospectivo, que incluyó 80 pacientes <40 años de edad con cáncer de mama y 180 pacientes >50 años de edad con cáncer de mama, que fueron tratadas quirúrgicamente en el servicio de Oncología Mamaria de la UMAE HGO4 LCA, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2011. Se recolectaron las principales variables demográficas, clínicas e histopatológicas relacionadas con el diagnóstico de cáncer de mama, además del tiempo de supervivencia global, periodo libre de enfermedad y recurrencia a los 5 años de seguimiento. Se realizó estadística descriptiva con tablas y gráficos de frecuencias para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Se evaluaron las asociaciones entre características clínicas e histopatológicas usando tablas de contingencia y χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher. La asociación de tiempo a la muerte y la edad se realizó mediante la técnica de Kaplan-Meier, la cual toma en cuenta tanto la información que proporcionan las mujeres que murieron como la de aquellas que se censuraron por alguna de las causas ya descritas, además de la supervivencia por estadio clínico. En el análisis estratificado por edad se utilizó la prueba de log Rank para evaluar diferencias entre las curvas de supervivencia. Se efectuó análisis multivariado de las variables con diferencias estadísticamente significativas por grupo de edad mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El estimador puntual empleado fue la razón de riesgos con intervalos de confianza al 95%. La evaluación del modelo se llevó a cabo a través del supuesto de riesgos proporcionales. Se verificó el ajuste del modelo. **Resultados:** La mayor parte de las pacientes incluidas en el estudio fueron diagnosticadas en el año 2007 y 2008. El grupo de pacientes >50 años de edad, representó el 69% (180 pacientes), mientras que el grupo de pacientes <40 años de edad correspondió al 31% (80 pacientes). El promedio de días de diferimiento desde la primera valoración hasta el tratamiento fue mayor en las mujeres <40 años de edad. El principal motivo de envío en ambos grupos de pacientes fue la presencia de nódulo mamario y sospecha mastográfica o ultrasonográfica. El antecedente heredofamiliar de cáncer, fue más frecuente en las mujeres <40 años de edad. Existieron claras diferencias en el número de gestaciones por grupo de edad, siendo mayor en las mujeres >50 años de edad. En cuanto a los hallazgos clínicos de las pacientes, las principales alteraciones identificadas fueron el nódulo mamario y la adenomegalia axilar. La etapificación clínica, mostró que el estadio clínico más frecuente en el grupo de pacientes >50 años de edad fue el IIA, mientras que en las mujeres <40 años de edad, en el 20% de los casos durante la visita inicial se consideraron como tumores benignos y el 12.5% se encontraban en estadio clínico IIIA. La clasificación BI-RADS, fue reportada con mayor frecuencia en clasificación 2 y 3 en mujeres <40 años de edad. La frecuencia de tratamiento conservador y disección radical de axila que se realizó en ambos grupos de estudio fue similar, sin embargo, en gran proporción de las pacientes >50 años de edad no se realizó biopsia de ganglio centinela. El tipo histológico más frecuente fue similar al reportado en la literatura para ambos grupos de edad, es decir carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico y de tipo mixto. Una mayor proporción de mujeres <40 años de edad mostró grado histológico mayor, así como infiltración linfovascular y negatividad para los receptores HER2/neu en comparación con las mujeres >50 años de edad. Una gran proporción de pacientes de ambos grupos de estudio recibió tratamiento con quimioterapia, sin embargo fue significativamente mayor en el grupo de pacientes <40 años de edad. El promedio de meses de seguimiento y periodo libre de enfermedad en las mujeres <40 años fue menor en comparación con las mujeres >50 años de edad, sin embargo al comparar la supervivencia global por grupo de edad, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas. Del total de las mujeres incluidas en el estudio, sólo se obtuvo información sobre el estado de vida en 38 mujeres <40 años y 93 mujeres >50 años de edad. En estos casos, se observaron 5 muertes en el grupo de mujeres <40 años de edad y 11 muertes en el grupo de mujeres >50 años de edad. Al realizar método de Kaplan-Meier se observó una media de seguimiento estimada para el grupo de mujeres <40 años de 80.37 meses y para el grupo de mujeres >50 años de edad de 95.47 meses. Al realizar comparación global mediante prueba de Log Rank no hubo significancia estadística. Al realizar análisis de regresión de Cox, se observó que la adenomegalia axilar, se asoció en forma independiente con reducción en la supervivencia global en ambos grupos de edad, siendo mayor la reducción de la supervivencia en mujeres <40 años de edad. En cuanto al antecedente heredofamiliar de cáncer, se observó que las pacientes <40 años de edad con antecedente positivo, tuvieron una mayor supervivencia global. **Conclusión:** El promedio del periodo libre de enfermedad en las mujeres <40 años de edad fue menor en comparación con las mujeres >50 años de edad. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global por grupo de edad. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de recurrencia y persistencia por grupo de edad. La adenomegalia axilar se asoció independientemente con reducción en la supervivencia global en ambos grupos de edad, siendo mayor la reducción de la supervivencia en mujeres <40 años de edad. El antecedente heredofamiliar de cáncer en pacientes <40 años de edad

se asoció independientemente con una mayor supervivencia global. El cáncer de mama es considerado un tema prioritario a nivel nacional, es necesario considerar en las Guías de Práctica Clínica nacionales, Norma Oficial Mexicana y las diferentes guías institucionales, el adecuado tamizaje, tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de mama <40 años de edad. Es importante considerar el asesoramiento genético, diagnóstico molecular y seguimiento estrecho de pacientes <40 años de edad con cáncer de mama y sus familiares, lo cual pudiera ofrecer a las pacientes un diagnóstico oportuno, mejores expectativas en resultados oncológicos, más opciones de tratamiento y mejor calidad de vida.

SUPERVIVENCIA GLOBAL, PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y RECURRENCIA EN MUJERES CON CANCER DE MAMA MENORES DE 40 AÑOS DE EDAD

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

Se define en forma arbitraria a las pacientes jóvenes con cáncer de mama de edad igual o menor a 40 años, distinguiéndose como un grupo etéreo con características y necesidades especiales (1,2).

Epidemiológicamente, las tasas de incidencia son más altas en países desarrollados en comparación con países en vías de desarrollo y varían de 27 por cada 100,000 mujeres en África, a 96 por cada 100,000 mujeres en el oeste de Europa. En los Estados Unidos de Norteamérica, aun cuando la incidencia de cáncer de mama disminuyó entre 1999 y 2005 (2% por año) y se ha mantenido estable de 2005 a 2009, la incidencia de cáncer de mama metastásico en mujeres menores de 40 años se ha incrementado (3,4). En Ginebra, Suiza, la incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años se duplicó entre 1995 y 2004. La misma tendencia se observó en España y Holanda (5,6,7).

En México, en el año 2001, Rodríguez-Cuevas y colaboradores reportaron una prevalencia de 16.4% de pacientes con cáncer de mama menores de 40 años de edad con 0.08, 2.22 y 14.1% en pacientes menores de 20, 20-29 y 30-39 años de edad respectivamente (8).

En un estudio realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, Luis Castelazo Ayala, IMSS (UMAE HGO4 LCA) en el que se evaluaron 1437 casos de cáncer de mama entre 1997 y 2004, el 8.9% correspondió a mujeres de 40 años de edad y menores lo cual es similar a lo reportado en otros estudios a nivel mundial (9,10,11).

Factores de riesgo

Aun cuando se ha reportado la contribución de algunos factores ambientales para el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años de edad, los factores genéticos son los que más impactan en la frecuencia de cáncer de mama en pacientes jóvenes. Mutaciones en genes *BRCA1*, *BRCA2* y *TP53* son reconocidos como los principales factores de riesgo en mujeres menores de 40 años. Ante la presencia de cáncer de mama en una mujer joven debe considerarse la posibilidad de un síndrome de cáncer familiar y por lo tanto de realizar pruebas moleculares para identificar potenciales mutaciones en los genes antes mencionados.

Diversos estudios han mostrado una alta prevalencia de mutaciones en *BRCA1/BRCA2* en mujeres jóvenes con cáncer de mama. Por ejemplo, un estudio realizado en el Reino Unido, mostró que el 13% de los cánceres de mama en mujeres jóvenes son atribuibles a mutaciones en *BRCA1/BRCA2* comparado con el 2.2% en mujeres con cáncer de mama entre los 40 y los 49 años de edad (12,13).

Características clínicas

Existe evidencia de la relación del riesgo de muerte por cáncer de mama en función de la edad, siendo mayor el riesgo cuando la enfermedad se diagnostica a más temprana edad, por ejemplo, se ha reportado un riesgo relativo de 1.7 para las mujeres de 30 a 34 años y un riesgo relativo de 1.8 años para las menores de 30 años en comparación con mujeres de 40-45 años de edad. También se ha relacionado a la edad con mayor afectación ganglionar, siendo reportada de 37% en menores de 40 años vs. 25% en mujeres mayores de 40 años. Por otro lado, la proporción de tumores con invasión linfática disminuye progresivamente con el aumento de la edad, con un 43% en menores de 40 años de edad, 23% a los 40 a 50 años, 20% a los 50 a 70 años y 11% en mayores de 70 años (14).

Así, el cáncer de mama en mujeres jóvenes se considera que es una enfermedad biológicamente más agresiva con alta frecuencia de características histopatológicas adversas, peores resultados e incluso predisposición a tumores secundarios de mama u ovario (15,16).

Cuando se comparan las variables clinopatológicas de mujeres con cáncer de mama de 40 años o menos, se ha demostrado baja incidencia de positividad a receptores estrogénicos, una alta expresión de HER2/neu, tumores de alto grado, mayor tamaño tumoral y mayor incidencia de diseminación linfática comparado con mujeres de 45 años de edad (17,18).

Tratamiento

La mastectomía y la cirugía conservadora seguida de radiación, son las opciones actuales de tratamiento, sin embargo el tratamiento conservador en pacientes jóvenes aún es controversial. Por un lado, se ha reportado que no hay mayor riesgo de muerte en mujeres con cirugía conservadora cuando se comparan con mujeres a quienes se realiza mastectomía radical sin importar la edad al momento del diagnóstico y que cuando la técnica quirúrgica es óptima y los márgenes son libres de tumor, la edad no constituye una contraindicación para cirugía conservadora. Por otra parte, también se ha reportado que las mujeres menores de 35 años de edad en quienes se realiza cirugía conservadora tienen mayor riesgo de recurrencia local que las pacientes de mayor edad (19).

Un estudio realizado por el *Danish Breast Cancer Cooperative Group* reportó 5.2 veces mayor incidencia de recurrencia (15.4% versus 3%) de cáncer de mama en los siguientes 5 años posteriores a la cirugía conservadora en pacientes menores de 35 años comparado con pacientes de 45-49 años de edad. Sin embargo, no se reportó incremento de riesgo de muerte entre los tratamientos en función de la edad, estadio clínico o estado del receptor de estrógenos (20).

A pesar de la escasa evidencia que sugiera la superioridad de la mastectomía en pacientes menores de 40 años de edad, en Estados Unidos de Norteamérica, se ha observado un incremento en la tendencia para realizar mastectomía (unilateral o bilateral) en lugar de cirugía conservadora. Un estudio del *National Cancer Data Base* mostró que de 2003 a 2010, la lumpectomía en pacientes menores de 45 años disminuyó de 61.4% a 49.4% y la mastectomía bilateral aumento de 9.3% a 24.1%, aun cuando la mastectomía unilateral permaneció relativamente estable de 29.3% a 26.4%. A diferencia de la tendencia reportada en pacientes mayores de 40 años de edad, en donde la cirugía conservadora se ha mantenido estable o incluso ha aumentado (21,22).

Un estudio de cohorte que usó el *California Cancer Registry*, reportó que en 189,734 pacientes con estadio clínico 0 a IIIC, la frecuencia de mastectomía bilateral aumento más de 6 veces (2% en 1998 a 12% en 2011). Aunque este incremento fue considerablemente mayor en pacientes menores de 40 años de edad (3.6% en 1998 a 33% en 2011). En el mismo periodo, la cirugía conservadora en pacientes menores de 40 años disminuyó de 45% a 28%. Sin embargo, independientemente del aumento observado en la frecuencia de cirugía más agresiva, no se correlacionó con mejoría de la supervivencia (23).

Además de la cirugía y la radiación, la quimioterapia y terapia hormonal también se han considerado como parte importante del tratamiento en pacientes jóvenes. Sin embargo, desde el punto de vista reproductivo, en los Estados Unidos de Norteamérica, menos del 50% de los médicos siguen las guías de práctica clínica de la *American Cancer Society of Clinical Oncology* publicadas en 2006 para referir a las pacientes con un biólogo de la reproducción (24).

Es importante mencionar, que los resultados preliminares de la cohorte europea del *Young Women's Breast Cancer Study*, muestran que casi la mitad de las pacientes menores de 40 años de edad que sobreviven al cáncer de mama, consideran la posibilidad de embarazarse después del tratamiento (25).

Sin embargo, el riesgo de infertilidad inducida por quimioterapia depende del régimen recibido, dosis total, intensidad de la dosis, duración del tratamiento, edad y reserva ovárica de la paciente al momento de iniciar el tratamiento (26).

Por ejemplo, se ha reportado mayor riesgo de infertilidad para las pacientes que reciben tratamiento con agentes alquilantes (ciclofosfamida). En cuanto al desarrollo de amenorrea permanente relacionada con el uso de taxanos, es difícil evaluarlo, ya que estos fármacos generalmente son administrados en forma secuencial o concurrente con antraciclinas y ciclofosfamida (27).

El efecto del tamoxifen sobre la fertilidad es debatible, ya que algunos estudios demuestran mayor incidencia de infertilidad, pero otros no reportan impacto sobre la fertilidad en mujeres jóvenes (28).

Con respecto al trastuzumab, la evidencia es limitada, mientras que la radioterapia estándar para el tratamiento del cáncer de mama no se ha asociado con toxicidad a ovario (29).

Actualmente, las opciones para preservar la fertilidad en pacientes tratadas por cáncer de mama incluyen: criopreservación de oocitos y embriones, criopreservación de tejido ovárico y supresión ovárica (30).

ANTECEDENTES

Aun cuando el cáncer de mama es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, se ha incrementado el número de mujeres menores o iguales a 40 años de edad que desarrollan cáncer de mama. Por esta razón, se han sumado esfuerzos a nivel mundial para identificar potenciales diferencias en el cáncer de mama que ocurre en mujeres jóvenes en comparación con mujeres mayores de 40 años de edad, tanto desde el punto de vista genético, clínico, patológico, tratamiento, respuesta a tratamiento y supervivencia. En la tabla 1, se muestran algunos estudios realizados a nivel mundial en pacientes con cáncer de mama de 40 años de edad o menores y sus principales hallazgos.

REFERENCIA	TAMAÑO DE MUESTRA	OBJETIVO	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIÓN
Copson et al. Natl Cancer Inst 2013;105:978-988.	2956 pacientes. Reino Unido	Identificar factores clínicos, patológicos, tratamiento, supervivencia global (SG) y periodo libre de enfermedad que afectan el pronóstico de las pacientes de 40 años de edad y menores.	Mediana de 5 años.	SG a 5 años fue mayor para pacientes con tumores con receptores de estrógenos (ER)+ que los ER- (85% vs. 75.7% p<0.001). Sin embargo a los 8 años, la supervivencia fue similar. 10.2% de las pacientes con tumores ER+ tuvieron recurrencia entre los 5 y 8 años.	Mayor frecuencia de tumores ER- y recurrencia temprana en pacientes jóvenes.
Fowble et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:23-33.	980 pacientes. USA	Evaluar el impacto de la edad sobre el pronóstico en mujeres jóvenes con cáncer de mama en etapa temprana (I y II) bajo tratamiento quirúrgico conservador y radiación. Pacientes divididos en 3 grupos de edad al momento del diagnóstico: ≤35 años (64 pacientes), 36-50 años (363 pacientes) y >50 años (553 pacientes). Se evaluaron factores clínicos, histopatológicos, tratamiento, SG, periodo libre de recurrencia (PLR), supervivencia por causa específica y patrones de recurrencia (mama, ganglio o metástasis a distancia).	Mediana de 4.6 años.	Disminución de PLR a 8 años (53 vs. 67 vs. 74% p=0.009), supervivencia por causa específica (SCE) (73 vs. 84% vs. 90% p=0.02), libertad de metástasis a distancia (76% vs. 75% vs. 83% p=0.02) e incremento del riesgo de recurrencia a mama (24% vs.14% vs. 12%) y ganglionar (7% vs. 1% vs. 1% p=0.0002) en pacientes más jóvenes. Las mujeres con ganglios axilares negativos tuvieron disminución de la SG (71% vs. 83% vs. 92%), PLR (51% vs. 65% vs. 76%), SCE (71% vs. 86% vs. 93%), libertad de metástasis a distancia (77% vs. 76% vs. 88%) e incremento del riesgo de recurrencia a mama (40% vs. 16% vs. 13%) y ganglionar (3% vs. 1% vs. 0%). El riesgo de recurrencia a mama en mujeres jóvenes con ganglios axilares negativos disminuyó al agregar quimioterapia adyuvante sistémica.	El cáncer de mama en etapa temprana en mujeres jóvenes con ganglio negativo es más agresivo, con incremento del riesgo para todos los patrones de recurrencia y disminución de la supervivencia.
Nixon et al. J Clin Oncol 1994;12:888-894.	1398 pacientes. USA	Establecer la relación de la menor edad al momento del diagnóstico con las características patológicas del tumor y el pronóstico en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana (I y II) tratadas con cirugía conservadora. 170 pacientes <35 años y 1228 ≥35 años de edad. Se evaluaron factores clínicos, patológicos, tratamiento, supervivencia global, tiempo de recurrencia, tiempo de falla a distancia y mortalidad global.	Mediana de 99 meses para 1032 pacientes que sobrevivieron.	Mayor tasa de recurrencia global (p=0.002), mayor riesgo de metástasis a distancia (p= 0.03) en mujeres <35 años. Mayor frecuencia de factores de pronóstico adverso en mujeres jóvenes. La edad <35 años factor predictivo para recurrencia con un riesgo relativo (RR) de 1.7, para tiempo de falla a distancia con un RR de 1.6 y para mortalidad global con un RR de 1.5.	El cáncer de mama en pacientes menores de 35 años de edad tiene peor pronóstico. La diferencia es parcialmente explicada por la mayor frecuencia de factores histopatológicos adversos en mujeres jóvenes.
Gonzalez-Angulo et al. Cancer 2005; 103:2466-2472.	452 pacientes. USA	Describir una población de pacientes jóvenes con cáncer de mama, así como sus características al momento del diagnóstico y su asociación con supervivencia libre de recurrencia (SLR) y SG. Mujeres ≤35 años de edad.	Mediana de 36 meses.	SRL y SG fueron menores en pacientes con historia familiar de cáncer de ovario (p <0.0001 y p=0.001) y con tumores receptor hormonales negativos (p=0.001 y p<0.0001). SG menor en pacientes con tumores con grado nuclear >3 (p=0.005).	Las mujeres jóvenes con cáncer de mama tiene características biológicas mas agresivas.
Brandt et al. World J Surg Oncol 2015;7:13-33.	4453 pacientes. Suecia	Evaluar la edad de la paciente al momento del diagnóstico como factor pronóstico para cáncer de mama en una cohorte unicéntrica y su asociación con el tamaño, <i>status</i> ganglionar axilar y metástasis a distancia.	5 y 10 años para análisis final de 4119 pacientes.	Mujeres <40 años tuvieron RR de muerte a 10 años de 1.40 vs. mujeres de 40-49 años y RR de 1.80 vs. mujeres ≥80 años de edad. Las pacientes con ganglios negativos <40 años de edad tuvieron mayor tasa de mortalidad a 5 años (RR de 2.65)	Las mujeres <40 años de edad tienen mal pronóstico, siendo mayor la asociación en mujeres jóvenes con ganglios axilares negativos.
Keegan et al. Breast Cancer Res 2013;15:R95.	5331 pacientes. USA	Examinar la asociación entre subtipos de cáncer de mama y supervivencia a corto plazo en mujeres adolescentes y adultas jóvenes, así como determinar si la distribución de los distintos subtipos moleculares explica la pobre SG en este grupo de mujeres.	6 años con promedio de supervivencia de 3.1 años.	Incremento de riesgo de muerte en mujeres por todas las causas y por cáncer de mama con receptores hormonales (HR)- y HER2+ (Hazard Ratio de 1.55 y de 1.63) y triples negativos (TN) (Hazard Ratio de 2.75 y de 2.71) en comparación con mujeres del mismo grupo de edad con HR+/HER2-. Nivel socioeconómico bajo, seguro de salud público y población negra tuvieron peor pronóstico. La asociación del grupo poblacional/etnicidad se redujo después de ajustar por subtipos de cáncer (Hazard ratio de 1.33).	La supervivencia a corto plazo varía de acuerdo a los subtipos de cáncer de mama, explicando parcialmente la pobre supervivencia en población negra joven.

Tabla 1. Factores de riesgo identificados en adolescentes y mujeres adultas jóvenes con cáncer de mama.

En lo que respecta a ciudades latinoamericanas, en el año 2013 Villarreal y colaboradores realizaron un estudio basado en datos obtenidos de Globocan 2008 y de la *International Agency for Research on Cancer's Cancer Incidence in Five Continents*, con el objetivo de obtener datos locales sobre la prevalencia, características, pronóstico y tópicos relacionados con la supervivencia de las pacientes jóvenes con cáncer de mama. Ellos reportaron una mayor prevalencia de cáncer de mama en mujeres <40 años, así como mayor prevalencia de etapas II y III, alto grado histológico y triples negativos en comparación con la observada en países desarrollados (36).

En México, Robles-Castillo y colaboradores, reportaron que en 1430 pacientes atendidas con diagnóstico de cáncer de mama en el Instituto de Enfermedades de la Mama (FUCAM) entre 2005 y 2010, 142 correspondieron a mujeres <40 años de edad. En su estudio, no lograron demostrar un comportamiento similar a lo reportado para este grupo de edad en la literatura mundial con respecto a mayor agresividad, invasión ganglionar y estado de receptores hormonales. Por otro lado, la mediana de seguimiento de dicho estudio era corta (29.5 meses), por lo que se propuso un mayor tiempo de seguimiento (8).

Hasta el momento, no existen reportes en México sobre factores clínicos y patológicos, así como la asociación de estos con la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y recurrencia en mujeres jóvenes con cáncer de mama en comparación con mujeres de mayor edad.

JUSTIFICACIÓN

La identificación de factores clínicos e histopatológicos que influyen en los resultados oncológicos a corto, mediano y largo plazo en las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama es un área de investigación clínica importante en la actualidad cuyo objetivo es ofrecer el tratamiento adecuado, considerando características clínicas, socio-demográficas y reproductivas de éste grupo de pacientes. A nivel mundial se han hecho múltiples estudios tratando de encontrar características clínicas e histopatológicas que contribuyen a la conducta biológica agresiva del cáncer de mama en pacientes jóvenes. En México, sólo un centro oncológico ha estudiado de manera formal éste grupo de pacientes, justificando con sus resultados la apertura de una clínica de pacientes jóvenes con cáncer de mama.

Es necesario que en nuestro hospital se analice la experiencia obtenida en éste grupo de pacientes, para contribuir a la identificación de factores histológicos y clínicos prevalentes en nuestra población y de qué manera influyen en sus resultados oncológicos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo al registro del servicio de patología de nuestro hospital, 2 (0.38 %) pacientes con edad entre 20 y 30 años y 22 (8.08 %) pacientes entre 31 y 40 años de edad, fueron diagnosticadas en el año 2014, lo cual corresponde a los hallazgos en otros estudios a nivel mundial, sin embargo, no se cuenta con un estudio en nuestro hospital sobre los resultados oncológicos (supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, recurrencia) en este grupo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y frecuencia de recurrencia en mujeres con cáncer de mama menores de 40 años, en comparación con mujeres >50 años de edad, tratadas en la UMAE HGO4 LCA, IMSS?

OBJETIVOS

- Conocer la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y frecuencia de recurrencia en mujeres con cáncer de mama.
- Comparar la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y frecuencia de recurrencia en mujeres con cáncer de mama de <40 años y >50 años de edad.

HIPÓTESIS

La supervivencia global y periodo libre de enfermedad serán menores y la frecuencia de recurrencia será mayor, en mujeres con cáncer de mama de <40 años en comparación con mujeres >50 años de edad, tratadas en la UMAE HGO4 LCA, IMSS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Observacional, comparativo, longitudinal retrospectivo.

Ubicación

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Oncología Mamaria de la UMAE HGO 4 LCA y la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva (UIM MR) de la Coordinación de Investigación en Salud, IMSS Delegación Sur Distrito Federal (Ciudad de México).

Población de estudio

Pacientes con cáncer de mama que fueron tratadas quirúrgicamente en el servicio de Oncología Mamaria de la UMAE HGO4 LCA.

Tamaño de la muestra

Grupo de mujeres con cáncer de mama <40 años de edad: Todas las pacientes tratadas quirúrgicamente en el servicio de Oncología Mamaria de la UMAE HGO4 LCA en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2011.

Grupo de mujeres con cáncer de mama >50 años de edad: Todas las pacientes tratadas quirúrgicamente en el servicio de Oncología Mamaria de la UMAE HGO4 LCA en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2011.

Muestreo

Muestreo de casos consecutivos.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama.
- Mujeres <40 y >50 años de edad.

- Cualquier histología de cáncer de mama.
- Derechohabientes IMSS.
- Atendidas en el servicio de Oncología Mamaria de la UMAE HGO4 LCA.

Criterios de exclusión

- Pacientes con otro cáncer ginecológico.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no tengan completa la información en el expediente clínico.

Tabla 2. Variables de estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de cáncer de mama	Cuantitativa continua	Años
Grupo de edad	Grupo al que pertenece la paciente en función de la edad	Grupo al que pertenece la paciente en función de la edad	Cualitativa dicotómica	0= <40 años de edad 1= >50 años de edad
Antecedente heredofamiliar de cáncer de mama	Antecedente de familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama	Antecedente de familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama	Cualitativa dicotómica	SI= 1 NO= 0
Gestas	Número de embarazos que ha tenido una mujer	Número de embarazos al momento del estudio	Cuantitativa discreta	Número de embarazos
Tamaño clínico de tumor	Diámetro mayor del tumor en la exploración física	Diámetro mayor del tumor en la exploración física	Cuantitativa continua	Centímetros
Etapa clínica inicial	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación clínica para cáncer de mama de la <i>American Joint on Cancer Committe</i> (TNM) (Ver anexo 1).	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación clínica para cáncer de mama de la <i>American Joint on Cancer Committe</i> (TNM) (Ver anexo 2).	Ordinal	0= 1 IA= 2 IB= 3 IIA= 4 IIB= 5 IIIA= 6 IIIB= 7 IIIC= 8 IV= 9 Benigno= 10
BI-RADS en primera mastografía	Estándar creado por el <i>American College of Radiology</i> para describir hallazgos y resultados de las mastografías	Estándar creado por el <i>American College of Radiology</i> para describir hallazgos y resultados de las mastografías	Ordinal	0-6
Cirugía conservadora	Tratamiento de referencia locorregional en estadio I y II del cáncer de mama	Tratamiento de referencia locorregional en estadio I y II del cáncer de mama	Cualitativa dicotómica	SI= 1 NO= 0

Manejo quirúrgico de axila	Se incluye la realización de alguno de los siguientes procedimientos: -Biopsia de ganglio centinela: excéresis del primer ganglio o ganglios linfáticos localizados en la ruta de drenaje del área de un tumor primario -Dissección radical de axila: procedimiento quirúrgico estándar ante pacientes con ganglio centinela positivo a metástasis o ganglio clínicamente positivo	Se incluye la realización de alguno de los siguientes procedimientos: -Biopsia de ganglio centinela: excéresis del primer ganglio o ganglios linfáticos localizados en la ruta de drenaje del área de un tumor primario -Dissección radical de axila: procedimiento quirúrgico estándar ante pacientes con ganglio centinela positivo a metástasis o ganglio clínicamente positivo	Cualitativa dicotómica	SI= 1 NO= 0
Tamaño del tumor en el reporte histopatológico definitivo	Medida de diámetro mayor del tumor maligno en el reporte histopatológico definitivo	Medida de diámetro mayor del tumor maligno en el reporte histopatológico definitivo	Cuantitativa continua	Centímetros
Tipo histológico en reporte histopatológico definitivo	Estirpe histológica del tumor en reporte histopatológico definitivo, de acuerdo a la <i>World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Breast</i>	Estirpe histológica del tumor en reporte histopatológico definitivo, de acuerdo a la <i>World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Breast</i>	Cualitativa nominal	Canalicular/ductal infiltrante. Tubular. Medular. Mucinoso. Secretor. Carcinoma papilar encapsulado. Papilar infiltrante. Adenoideo quístico. Metaplásico. Cribiforme infiltrante. Apocrino. Lobulillar no pleomórfico - Clásico. - Alveolar, sólido, túbulo-lobular. Lobulillar pleomórfico. Otros tipos histológicos.
Grado histológico	Puntuación del tumor de acuerdo al esquema de Scarff-Bloom-Richardson	Puntuación del tumor de acuerdo al esquema de Scarff-Bloom-Richardson	Ordinal	1= Grado I: 3-5 puntos. 2= Grado II: 6-7 puntos. 3= Grado III: 8-9 puntos.

Índice de Scarff-Bloom-Richardson	Gradación de Nottingham o sistema modificado de Elston-Ellis, que da un grado a los tumores de acuerdo a formación tubular, grado nuclear e índice mitótico. Otorga 1-3 puntos para cada tópico	Gradación de Nottingham o sistema modificado de Elston-Ellis, que da un grado a los tumores de acuerdo a formación tubular, grado nuclear e índice mitótico. Otorga 1-3 puntos para cada tópico	Cuantitativa discreta	1-9
Infiltración linfovascular	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos	Cualitativa dicotómica	Presente= 1 Ausente= 0
Estado de receptores hormonales	Presencia o ausencia de receptores hormonales (estrógenos, progesterona y HER2) en las células tumorales	Presencia o ausencia de receptores hormonales (estrógenos, progesterona y HER2) en las células tumorales	Cualitativa dicotómica	Positivo= 1 Negativo= 0
Inmunofenotipo	Clasificación de los carcinomas de mama de acuerdo al subtipo molecular	Clasificación de los carcinomas de mama de acuerdo al subtipo molecular	Cualitativa nominal	1=Luminal A: RE+, Receptores de progesterona (RP)>20 %, GH 1 o 2,HER2+. 2=Luminal B: RE+, RP<20%, GH 3, HER2 + ó negative. 3=HER-2: HER2 +, RE y RP negativos. 4=Triple negativo: RE-, RP-, HER2-.
Etapas patológicas	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes, con reporte histopatológico definitivo, de acuerdo al <i>American Joint on Cancer Committe</i>	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes, con reporte histopatológico definitivo de acuerdo al <i>American Joint on Cancer Committe</i> (ver anexo 2)	Ordinal	Etapa 0. Etapa IA Etapa IB Etapa IIA Etapa IIB Etapa IIIA Etapa IIIB Etapa IIIC Etapa IV
Tratamiento adyuvante	Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir riesgo de recurrencia. Puede incluir quimioterapia, radioterapia.	Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir riesgo de recurrencia. Puede incluir quimioterapia, radioterapia.	Cualitativa dicotómica	SI= 1 NO= 0
Hormonoterapia	Tratamiento para bloqueo hormonal en cáncer de mama	Tratamiento para bloqueo hormonal en cáncer de mama	Cualitativa dicotómica	Presente= 1 Ausente= 0

Supresión de la función ovárica	Bloqueo de la función hormonal de ovario ya sea por análogos de hormona liberadora de gonadotropina, salpingo-orectomía bilateral o radioterapia dirigida al ovario	Bloqueo de la función hormonal de ovario ya sea por análogos de hormona liberadora de gonadotropina, salpingo-orectomía bilateral o radioterapia dirigida al ovario	Cualitativa dicotómica	SI= 1 NO= 0
Reconstrucción mamaria	Cirugía que se realiza para reconstruir la forma de la mama después de una mastectomía	Cirugía que se realiza para reconstruir la forma de la mama después de una mastectomía	Cualitativa dicotómica	Presente= 1 Ausente= 0
Tiempo de seguimiento	Tiempo de control de la salud de un paciente durante el tiempo después de tratamiento	Tiempo de control de la salud de un paciente durante el tiempo después de tratamiento para cáncer de mama	Cuantitativa discreta	Meses
Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Cualitativa dicotómica	Vivo= 1 Muerto= 0
Supervivencia global	Porcentaje de pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independientemente de la causa de muerte.	Porcentaje de pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independientemente de la causa de muerte	Cuantitativa continua	Porcentaje
Periodo libre de enfermedad	Tiempo transcurrido desde la desaparición de evidencia clínica, radiológica y analítica de enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o fallecimiento del paciente por otra causa	Tiempo transcurrido desde la desaparición de evidencia clínica, radiológica y analítica de enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o fallecimiento del paciente por otra causa	Cuantitativa continua	Meses
Recurrencia	Reaparición de una enfermedad en el mismo paciente. Tumor maligno que ha regresado después de un periodo de tiempo en el que no era posible detectarlo, al mismo sitio anatómico o sitio distante	Reaparición de una enfermedad en un mismo paciente. Tumor maligno de la mama que ha regresado después de un periodo de tiempo en el que no era posible detectarlo, al mismo sitio anatómico o sitio distante	Cualitativa dicotómica	SI= 1 No= 0
Persistencia	Presencia de células malignas después del tratamiento con intención curativa de cáncer	Presencia de células malignas después del tratamiento con intención curativa de cáncer		SI= 1 N= 0
Tiempo de persistencia	Tiempo en el cual aún están presentes las células malignas después del tratamiento con intención curativa de cáncer	Tiempo en el cual aún están presentes las células malignas después del tratamiento con intención curativa de cáncer de mama	Cuantitativa continua	Meses

La variable de tiempo de supervivencia se construyo con base en el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y la ocurrencia de la muerte. La variable de censura se definió a partir de las mujeres que sobrevivieron durante un periodo de 5 años, y como mecanismo de censura se utilizaron los siguientes criterios: todas las mujeres que permanecieron vivas hasta el final del periodo de estudio, pérdida de seguimiento (cambio de domicilio no notificado, falta de seguimiento del tratamiento y muerte por otra causa diferente al cáncer de mama).

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se revisó la libreta de programación de cirugía del servicio de Oncología Mamaria a partir del 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre del 2011. Se seleccionaron a las pacientes que cumplieron los criterios de selección. En hoja de recolección de datos diseñada para tal fin, se recolectó la información de cada paciente a partir del expediente clínico y electrónico (Figura 1).

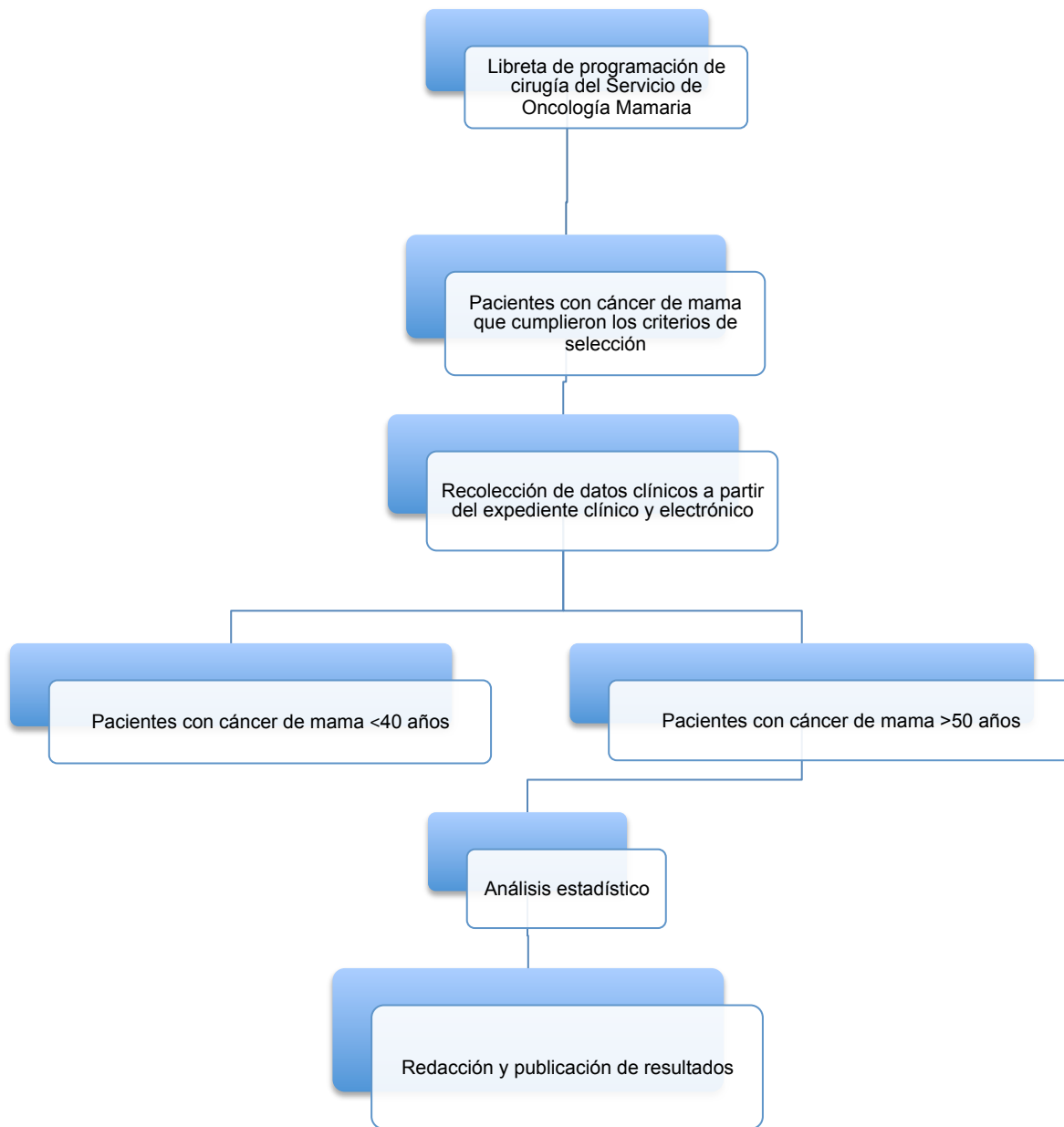


Figura 1. Algoritmo de procedimientos

RECOLECCIÓN DE DATOS

Ver anexo 1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con tablas y gráficos de frecuencias para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

Se evaluaron las asociaciones entre características clínicas e histopatológicas usando tablas de contingencia y X^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher. La asociación de tiempo a la muerte y la edad se realizó mediante la técnica de Kaplan-Meier, la cual toma en cuenta tanto la información que proporcionan las mujeres que murieron como la de aquellas que se censuraron por alguna de las causas ya descritas, además de la supervivencia por estadio clínico.

La supervivencia se determinó a los 5 años para cada variable. En el análisis estratificado por edad se utilizó la prueba de log Rank para evaluar diferencias entre las curvas de supervivencia.

Se efectuó análisis multivariado de las variables con diferencias estadísticamente significativas por grupo de edad, mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El estimador puntual empleado fue la razón de riesgos con intervalos de confianza al 95%. La evaluación del modelo se llevó a cabo a través del supuesto de riesgos proporcionales. Se verificó el ajuste del modelo. Se utilizó Software Microsoft Excel 2011 para Mac, Versión 14.4.6 para elaboración de base de datos.

PROCESAMIENTO DE DATOS

El análisis de datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS IBM para Mac, Versión 22.

ASPECTOS ÉTICOS

1. El investigador garantiza que este estudio se apegó a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brindó mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación fue considerado como investigación sin riesgo ya que sólo se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 1905 del Instituto Mexicano del Seguro Social, otorgandose el número de registro: R-2016-1905-3.
 - c. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - d. Este protocolo guarda la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que se garantizara reducir al mínimo el impacto del estudio sobre la integridad física, mental y personalidad de las personas.
 - e. En este protocolo los riesgos no superaron a los posibles beneficios.
 - f. En la publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
 - g. Al tratarse de un estudio retrospectivo sin riesgo, no requirió consentimiento informado por escrito.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg y el Informe Belmont.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos Humanos

- ***Investigador responsable***

Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous

Médico Subespecialista en Oncología Quirúrgica, Jefe del Servicio de Oncología Mamaria de la UMAE HGO4 LCA, IMSS.

- ***Investigador asociado adscrito al IMSS***

Dra. en C. Eunice López Muñoz

Médico Especialista en Genética, Maestra y Doctora en Ciencias Médicas. Investigador Asociado A de la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva de la UMAE HGO4 LCA, IMSS.

- ***Investigador asociado no adscrito al IMSS***

Dra. Lizzette Sabrina De Hoyos Arevalo

Médico residente de la subespecialidad en Ginecología Oncológica de la UMAE HGO4 LCA, IMSS.

Recursos materiales

- Hojas de papel bond, suministradas por los participantes del estudio.
- Equipo de cómputo de cada uno de los participantes.
- Software para procesamiento de textos y base de datos proporcionado por los participantes del estudio.

Recursos financieros

Este proyecto fue financiado con los recursos personales de los participantes del estudio.

FACTIBILIDAD

Se cuenta con información sobre el diagnóstico y seguimiento de pacientes valoradas en el servicio de Oncología Mamaria (independientemente de su edad), por ejemplo, en el año 2014 se atendieron por cáncer de mama un total de 273 mujeres, de las cuales 8.46 % (24 pacientes) tenían edad igual o menor a 40 años de edad.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 260 pacientes con cáncer de mama, de las cuales 80 correspondieron a <40 años (31%) y 180 (69%) a >50 años de edad (Figura 2).

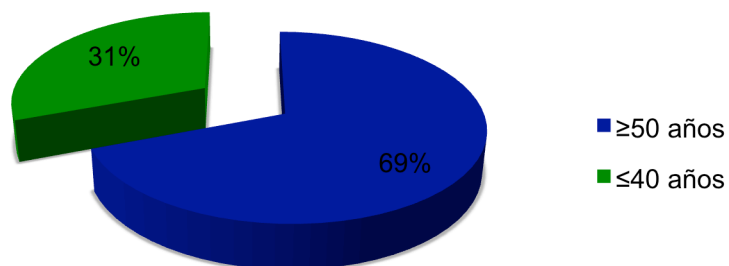


Figura 2. Porcentaje de pacientes por grupo de edad.

La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio fueron diagnosticadas en el año 2007 (41.2 %) y 2008 (38.5 %), tal como se ilustra en la figura 3.

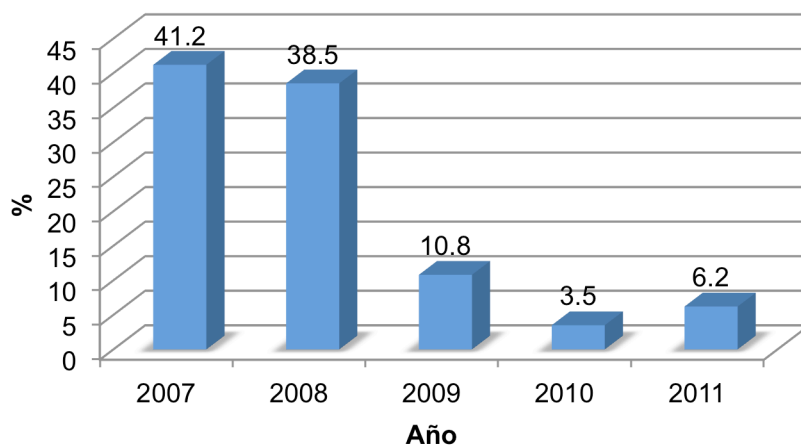


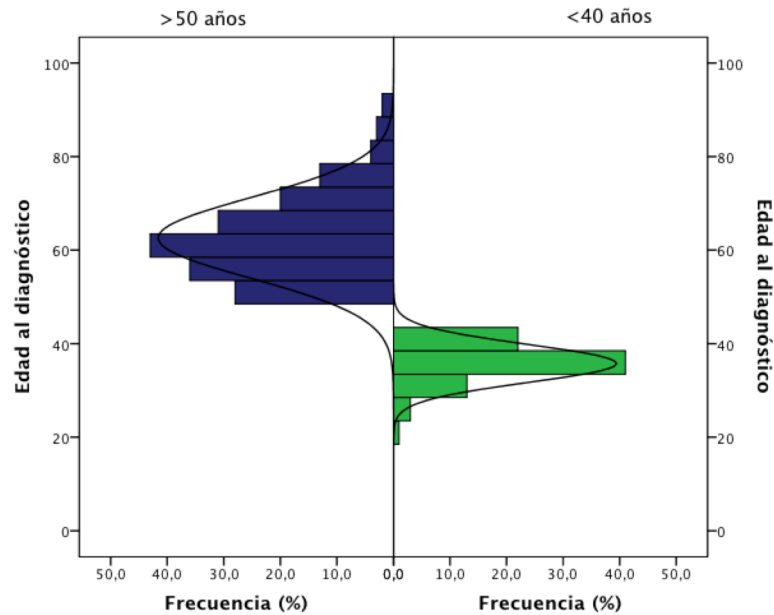
Figura 3. Porcentaje de pacientes por año de estudio.

Al clasificar a las pacientes por quinquenios de edad (Tabla 3), en las pacientes <40 años se registró mayor número de pacientes en el grupo de 36-40 años con 19.6% (51 pacientes) y el menor número se registró entre los 21-25 años de edad con 1.2% (3 pacientes). Del grupo >50 años de edad, el grupo más numeroso fue de 56-60 años de edad con 16.2% (42 pacientes) y el menos numeroso fue de 86-89 años de edad con 0.8% (2 pacientes).

Edad	N	%
<20	0	0
21-25	3	1.2
26-30	6	2.3
31-35	20	7.7
36-40	51	19.6
41-45	0	0
46-50	9	3.5
51-55	33	12.7
56-60	42	16.2
61-65	37	14.2
66-70	28	10.8
71-75	19	7.3
76-80	5	1.9
81-85	5	1.9
86-89	2	0.8
	260	100

Tabla 3. Frecuencia de edad por quinquenios.

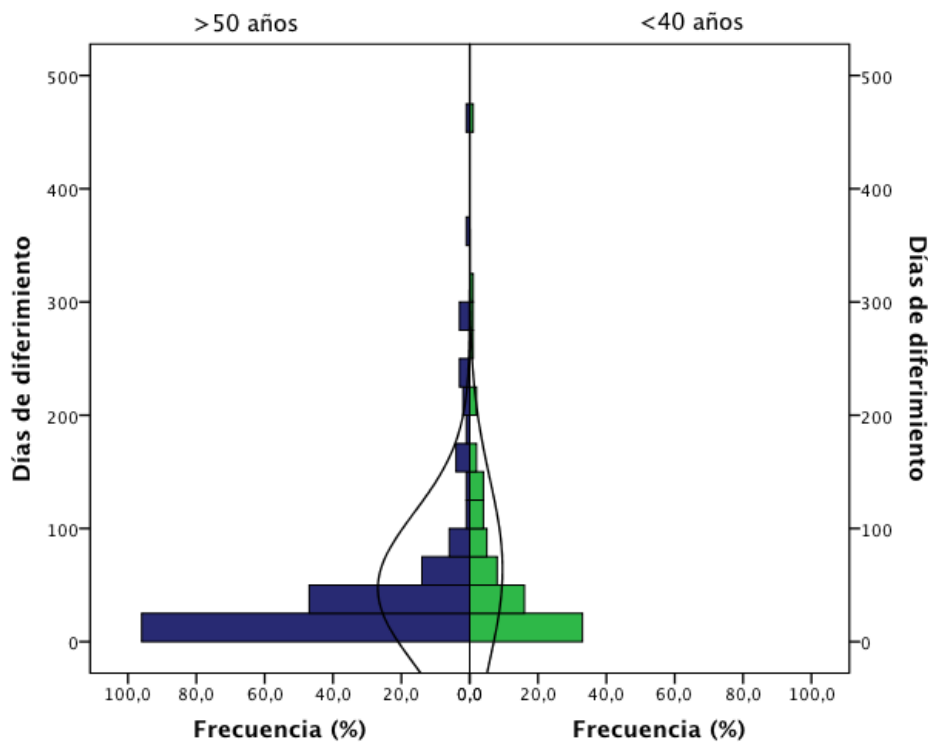
En la figura 4, se muestra el promedio de edad de las pacientes de acuerdo al grupo de estudio. La media de edad en el grupo <40 años fue de 36 años (rango 21-40, DE ± 4 años), y en el grupo >50 años fue de 63 años (rango 50-89, DE ± 9 años).



	Media	Min	Max	DE
<40 años	36	21	40	4
>50 años	63	50	89	9

Figura 4. Distribución de la edad al diagnóstico en ambos grupos de estudio.

En las 260 pacientes, el promedio de días de diferimiento desde la primera valoración por el servicio de oncología médica en la UMAE HGO4 hasta que las pacientes recibieron tratamiento fue de 258 días (DE ± 71.66 días). En el grupo <40 años la media fue de 64 días (rango 2-474 días, DE ± 81 días) y en el grupo >50 años la media fue de 47 días (rango 0-462 días, DE ± 67 días) (Figura 5).



	Media	Min	Max	DE
<40 años	64	2	474	81
>50 años	47	0	462	67

Figura 5. Días de diferimiento para recibir tratamiento quirúrgico.

En la figura 6, se muestra una gráfica con los principales motivos de envío de las unidades de primer nivel de atención. Como podemos observar, el principal motivo de envío en ambos grupos fue el nódulo mamario.

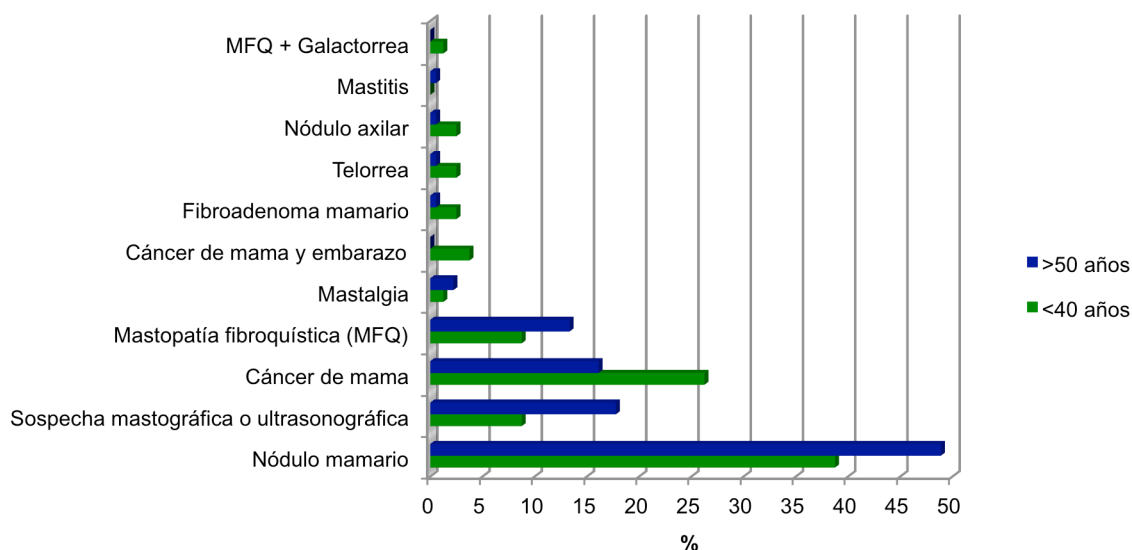


Figura 6. Principales motivos de envío por grupo de edad.

El 23.8% de los casos del grupo <40 años y el 18.9% de los casos del grupo >50 años de edad tenían antecedentes heredofamiliares de cáncer. Cabe mencionar que en el 26.3% de las pacientes no se especificó en el expediente si las pacientes tenían antecedente heredofamiliar de cáncer (Figura 7).

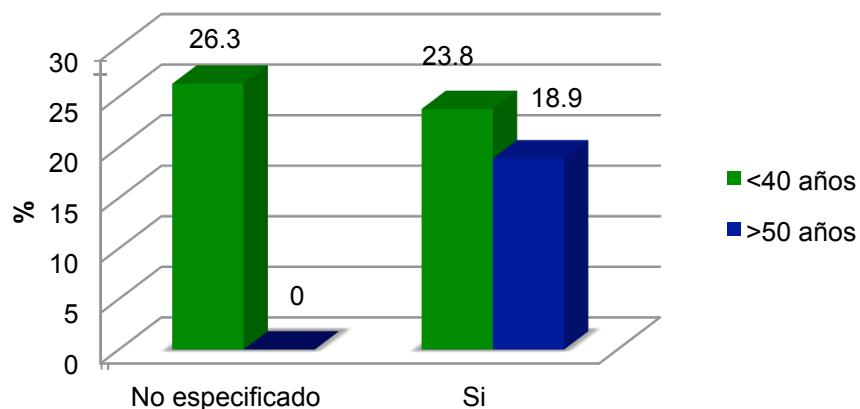


Figura 7. Antecedentes heredofamiliares de cáncer por grupo de edad.

De las pacientes que contaban con antecedente heredofamiliar de cáncer, en la tabla 4 se muestra si correspondía a un familiar de primero, segundo grado o ambos.

	1er. Grado		2do. grado		Con familiares de ambos grados	
	N	%	N	%	N	%
<40 años	8	29.62	15	55.55	4	14.81
>50 años	26	72.22	9	25	1	2.77

Tabla 4. Grado de antecedente heredofamiliar de cáncer.

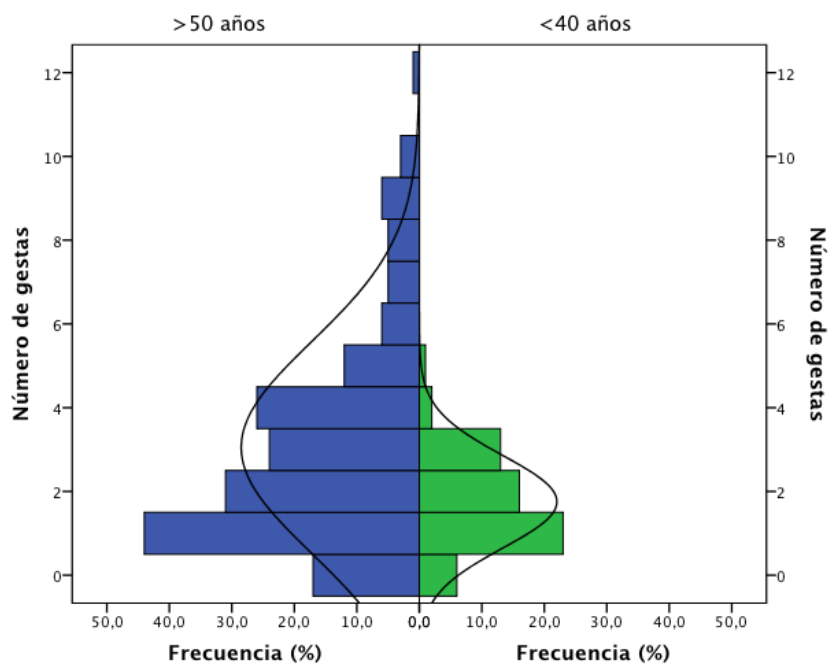
Al comparar a frecuencia de pacientes con antecedente heredofamiliar de cáncer de acuerdo al grupo de edad mediante la prueba X^2 de Pearson, se observó una $p=0.000$, siendo mayor en el grupo de mujeres <40 años.

En cuanto a los antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes, en la tabla 5 y figura 8 se muestra la frecuencia de embarazos por grupo de edad.

	No especificado		Nuligestas		Uni o multigestas	
	N	%	N	%	N	%
<40 años	19	23.8	6	7.5	55	68.8
>50 años	0	0.0	17	9.4	163	90.6

Tabla 5. Antecedente de embarazo por grupo de edad.

El número de pacientes nuligestas fue proporcionalmente similar en ambos grupos con 7.5% de las pacientes <40 años y 9.4% de las pacientes >50 años de edad. El 90.6% de las pacientes >50 años de edad tuvieron al menos un embarazo de término a lo largo de su vida, lo cual contrasta con sólo el 68.8% de las pacientes del grupo <40 años de edad (figura 8).



	Media	Min	Max	DE
<40 años	2	0	5	1
>50 años	3	0	12	3

Figura 8. Número de gestaciones por grupo de edad.

Al comparar mediante prueba U de Mann Whitney el promedio de gestaciones por grupo de edad, se observó una $p= 0.001$, siendo mayor en las mujeres >50 años de edad.

En la tabla 6, se observan las principales alteraciones encontradas a la exploración física. El dato clínico más frecuentemente identificado en ambos grupos de edad fue la adenomegalia axilar, con 36.4 % (28 pacientes) en el grupo <40 años de edad y 23.3 % (42 pacientes) en el grupo de >50 años de edad.

El otro hallazgo clínico más frecuentemente reportado fue la retracción de pezón, con 5 % (4 pacientes) de las pacientes ≤40 años de edad y 46.6% (84 pacientes) del grupo ≥50 años de edad. Cabe mencionar que por lo menos 7 médicos adscritos realizan la exploración física en la valoración de primera vez en este servicio.

Dato clínico	Presencia	<40 años		>50 años	
		N	%	N	%
Piel de naranja	No	79	98.8	173	96.1
	Si	1	1.3	6	3.3
	No especificado	0	0	1	0.5
Depresiones u hoyuelos	No	76	95	167	92.8
	Si	1	1.25	13	7.2
	No especificado	3	3.75	0	0
Ulceración	No	76	95	177	98.3
	Si	1	1.25	3	1.7
	No especificado	3	3.75	0	0
Infiltración a piel	No	76	95	173	96.1
	Si	1	1.25	7	3.9
	No especificado	3	3.75	0	0
Retracción del pezón	No	73	91.25	95	52.7
	Si	4	5	84	46.6
	No especificado	3	3.75	1	0.5
Adenomegalia axilar	No	49	63.6	138	76.7
	Si	28	36.4	42	23.3
	No especificado	3	3.75	0	0

Tabla 6. Manifestaciones clínicas por grupo de edad.

Al realizar prueba X^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher (en caso de frecuencia menor o igual a 5 en las celdas) para dos colas, para comparar la frecuencia de cada uno de los datos clínicos en relación a la edad, se observó una $p=0.442$ para la presencia de piel de naranja, $p=0.071$ para las depresiones u

hoyuelos, $p=1$ para la ulceración, $p= 0.442$ para la infiltración a piel, $p=0.000$ para la retracción del pezón (observándose mayor frecuencia de retracción del pezón en las mujeres >50 años de edad) y una $p=0.034$ para la adenomegalia axilar (observándose mayor frecuencia de adenomegalia axilar en las mujeres >50 años de edad).

En la tabla 7 se muestra que en gran proporción de pacientes, la detección inicial la realizó la misma paciente: 92.5 % (74 pacientes) en el grupo <40 años y 90.5 % (163 pacientes) en el grupo >50 años de edad. Al realizar prueba X^2 de Pearson para comparar la frecuencia del método de detección por grupo de edad se encontró una $p=0.251$ para la autodetección y $p=0.128$ para la detección mastográfica.

	Autodetección		Detección mastográfica		Ambas		No especificado	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<40 años	74	92.5	3	3.75	0	0	3	3.75
>50 años	163	90.55	14	7.77	3	1.66	0	0

Tabla 7. Método de detección por grupo de edad.

En la figura 9 se observa el diagnóstico que recibieron las pacientes después de la primera valoración en el servicio de Oncología Mamaria. En gran proporción de pacientes hubo sospecha clínica de cáncer, sin embargo, en el grupo de pacientes <40 años de edad, la frecuencia de sospecha de cáncer de mama fue menor.

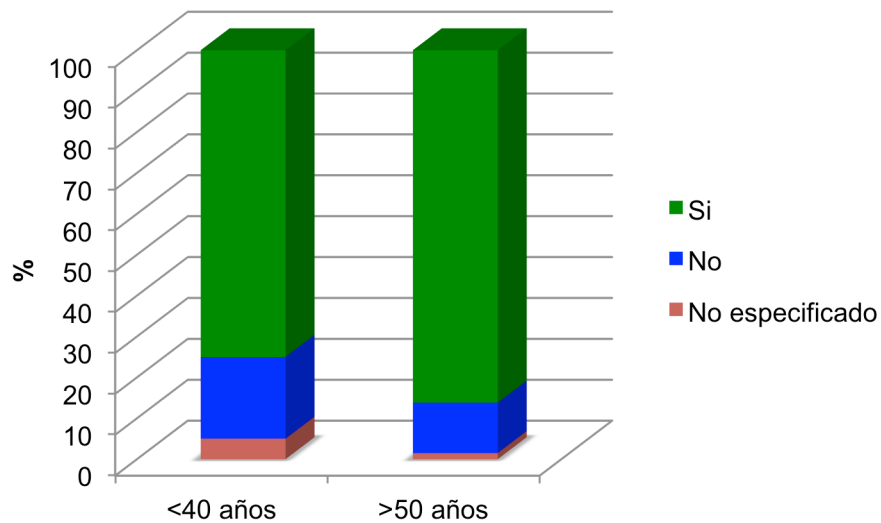


Figura 9. Diagnóstico inicial de cáncer de mama por grupo de edad.

Al realizar prueba exacta de Fisher para comparar la frecuencia del diagnóstico inicial de cáncer de mama por grupo de edad se observó una $p=0.000$, siendo mayor la probabilidad de establecer un diagnóstico negativo para cáncer de mama en mujeres <40 años de edad. En el grupo <40 años de edad se reportó tumoración aparentemente benigna en el 20% de los casos.

En cuanto a las pacientes en quienes se efectuó la etapificación clínica, el estadio inicial más frecuentemente reportado en ambos grupos de edad fue el IIA (33.8% en las pacientes <40 años de edad y 38.9% en las pacientes >50 años de edad). El otro estadio reportado con mayor frecuencia en las pacientes <40 años de edad fue el IIIA (12.5%) y en las pacientes >50 años de edad fue el IA (30%) (figura 10).

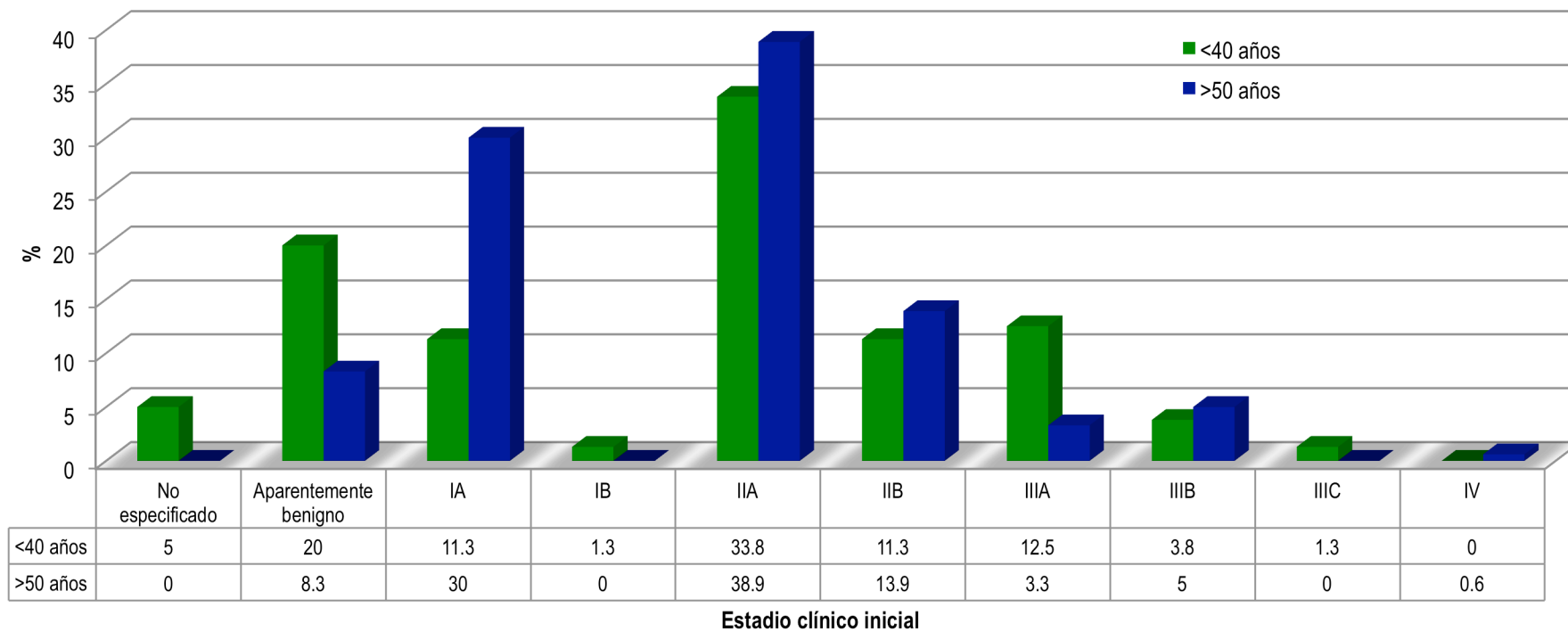


Figura 10. Estadio clínico inicial por grupo de edad.

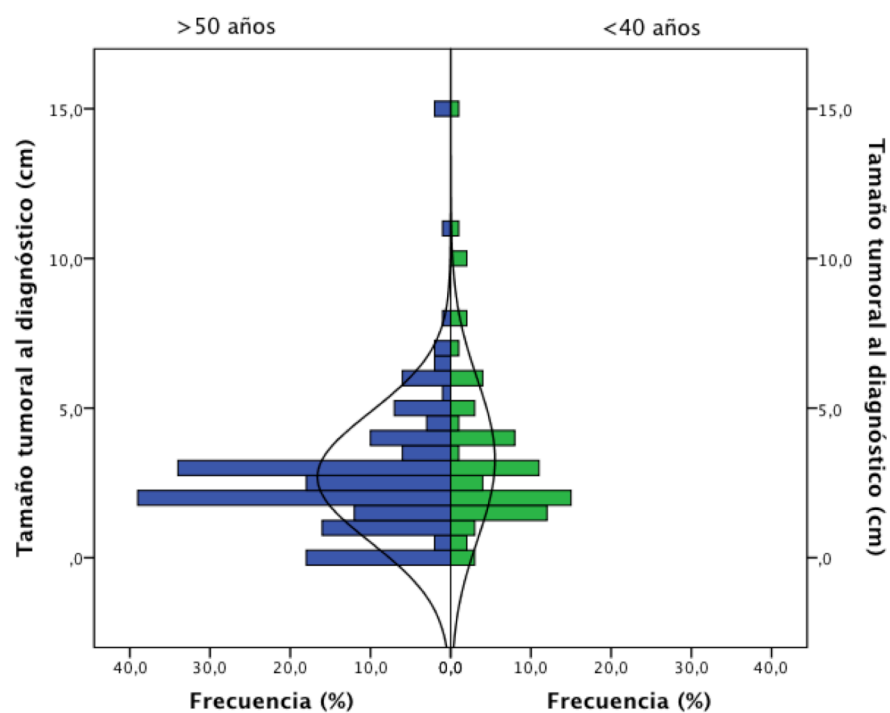
En la tabla 8 se muestra la frecuencia de tumor único o multifocal/multicéntrico al momento del diagnóstico por grupo de edad. La proporción tanto de tumores únicos como de tumores multifocales/multicéntricos fue muy similar en ambos grupos. En 6.5 % (5 pacientes) del grupo ≤ 40 años de edad no se especificó éste dato en la valoración inicial.

Al realizar prueba χ^2 de Pearson para comparar la frecuencia de los tumores únicos o multifocales/multicéntricos al momento del diagnóstico por grupo de edad se encontró una $p=0.881$.

	Unifocal		Multifocal/multicéntrico		No especificado	
	N	%	N	%	N	%
<40 años	74	92.5	1	1.25	5	6.25
>50 años	178	98.9	2	1.1	0	0

Tabla 8. Tipo de tumor al diagnóstico por grupo de edad.

En cuanto a los tumores unifocales, la media del tamaño tumoral fue de 3.3 cm (DE ± 2.7 cm) en el grupo <40 años de edad y de 2.7 cm (DE ± 2.2 cm) en el grupo >50 años de edad (figura 11).



	Media	Min	Max	DE
<40 años	3.3	0	15.0	2.7
>50 años	2.7	0	15.0	2.2

Figura 11. Tamaño tumoral al diagnóstico por grupo de edad.

Al comparar mediante prueba U de Mann Whitney el tamaño tumoral por grupo de edad, se observó una $p= 0.231$.

En cuanto a la categoría BI-RADS, al momento de la primera valoración la categoría más frecuente fue la 4 (<40 años con 43.8% y >50 años con 61.1%), y en segundo lugar la categoría 5 (<40 años con 31.1% y >50 años con 32.8%). (figura 12).

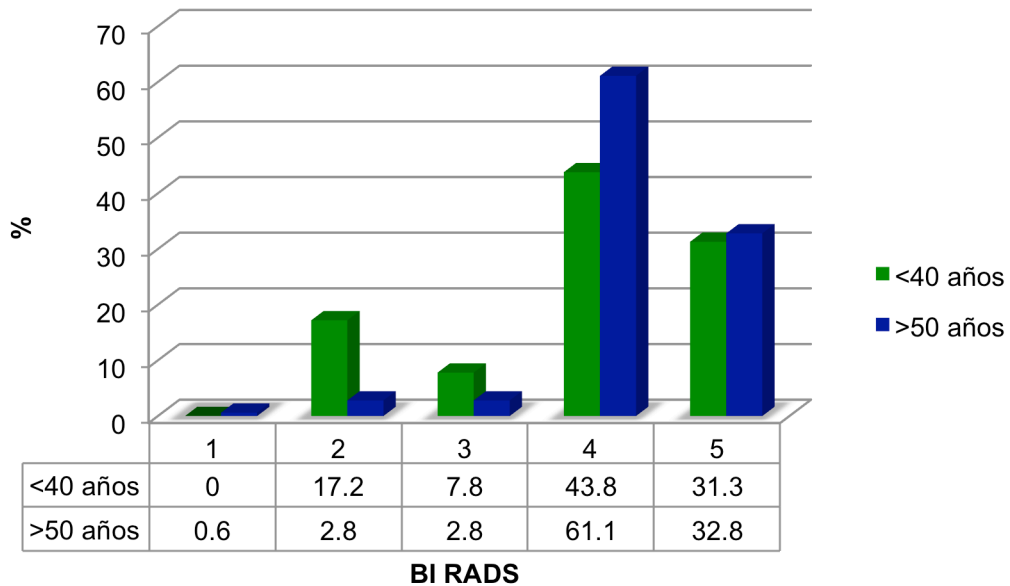


Figura 12. BI-RADS al diagnóstico por grupo de edad.

Al comparar mediante prueba exacta de Fisher la frecuencia la clasificación BI-RADS por grupo de edad, se observó una $p=0.000$, siendo mayor la correspondiente a BIRADS 2 y 3 en mujeres <40 años de edad.

En la tabla 9, se muestra la frecuencia de los hallazgos mastográficos que clásicamente se describen como sugestivos de malignidad, en ambos grupos de edad. Se puede observar que en el grupo >50 años de edad fue más común encontrar este tipo de alteraciones (imagen estelar 70%, distorsión estructural 64.4% y asimetría mamaria 59.4%). En las pacientes <40 años de edad, el hallazgo mas frecuente fue la distorsión estructural en 43.75% (35 pacientes), sin embargo, el resto de las alteraciones clásicas en estudios mastográficos se detectaron con menor frecuencia en estas pacientes (imagen estelar 30%, asimetría mamaria 30% y microcalcificaciones 23.75%). En ambos grupos el hallazgo reportado con menor frecuencia fue el de microcalcificaciones (<40 años con 23.75 % y 50 años con 31.7%).

		<40 años		>50 años	
		N	%	N	%
Imágen estelar	No	40	50	54	30
	Si	24	30	126	70
	No especificado	16	20	0	0
Distorsión estructural	No	29	36.25	64	35.6
	Si	35	43.75	116	64.4
	No especificado	16	20	0	0
Asimetría mamaria	No	40	50	73	40.6
	Si	24	30	107	59.4
	No especificado	16	20	0	0
Microcalcificaciones	No	45	56.25	123	68.3
	Si	19	23.75	57	31.7
	No especificado	16	20	0	0

Tabla 9. Hallazgos mastográficos por grupo de edad.

Al realizar prueba X^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher (en caso de frecuencia menor o igual a 5 en las celdas) para dos colas, para comparar la frecuencia de cada uno de los hallazgos mastográficos en relación a la edad, se observó una $p=0.000$ para la presencia de imagen estelar (observándose mayor frecuencia de imagen estelar en mujeres >50 años), $p=0.180$ para la presencia de distorsión estructural, $p= 0.003$ para la asimetría mamaria (observándose mayor frecuencia de asimetría en las mujeres >50 años de edad) y una $p=0.875$ para la presencia de microcalcificaciones.

La detección de cáncer de mama se efectuó mastográficamente en ausencia de signos clínicos (estadios clínicos tempranos o incluso diagnosticados inicialmente como benignos), se observó en 11 mujeres >50 años de edad (6.11%) y en 2 mujeres <40 años de edad (2.5%) (Tabla 10).

	<40 años		>50 años	
	N	%	N	%
Benigno	0	0	1	9.1
IA	1	50	5	45.5
IIA	0	0	5	45.5
IIB	1	50	0	0

Tabla 10. Estadio clínico en mujeres con detección mastográfica sin signos clínicos por grupo de edad.

En la figura 13 se muestra el método para efectuar el diagnóstico confirmatorio inicial, siendo los más frecuentes, la biopsia por aspiración con aguja fina (35%) y la biopsia excisional (29%).

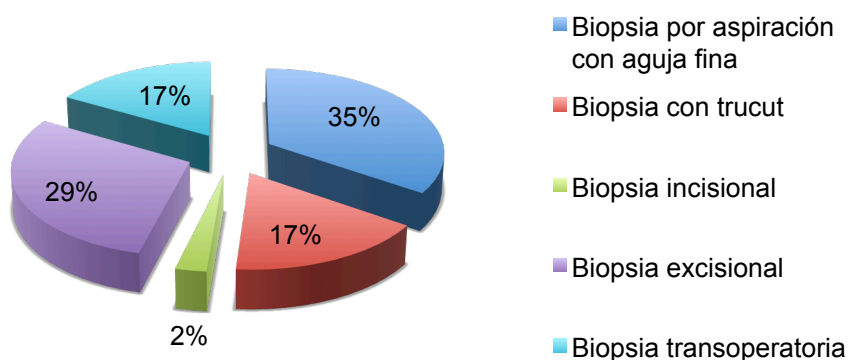


Figura 13. Tipo de biopsia realizada para el diagnóstico inicial.

La frecuencia del tipo de tratamiento quirúrgico, así como la realización o no de biopsia de ganglio centinela y disección axilar por grupo de edad, se muestran en la tabla 11.

		<40 años		>50 años	
		N	%	N	%
Tratamiento conservador	No	42	52.5	79	43.9
	Si	38	47.5	101	56.1
Biopsia de ganglio centinela	No	43	53.8	133	73.9
	Si	37	46.3	47	26.1
Dissección axilar	No	18	22.5	25	13.9
	Si	62	77.5	155	86.1

Tabla 11. Tipo de procedimiento quirúrgico realizado.

El porcentaje de pacientes a quienes se realizó tratamiento quirúrgico conservador de mama en ambos grupos de edad fue muy similar (47.5% en <40 años y 56.1 % en >50 años). En cuanto a realización de biopsia de ganglio centinela, la proporción de las pacientes en el grupo <40 años fue de 46.3% y en el grupo >50 años fue de 26.1% (a 73.9% de las pacientes >50 años de edad no se les realizó biopsia de ganglio centinela). En ambos grupos predominó la realización de dissección radical de axila (<40 años con 77.5% y >50 años con 86.1%).

Al realizar prueba X^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher (en caso de frecuencia menor o igual a 5 en las celdas) para dos colas, para comparar la frecuencia del tipo de procedimiento quirúrgico realizado en relación a la edad, se observó una $p=0.226$ para la realización de tratamiento conservador, $p=0.002$ para la realización de biopsia de ganglio centinela (observándose mayor realización de biopsia de ganglio centinela en las mujeres <40 años de edad), $p=0.103$ para la realización de dissección axilar.

En la tabla 12 se muestra la frecuencia de tumor único o multifocal/multicéntrico en el reporte histopatológico por grupo de edad.

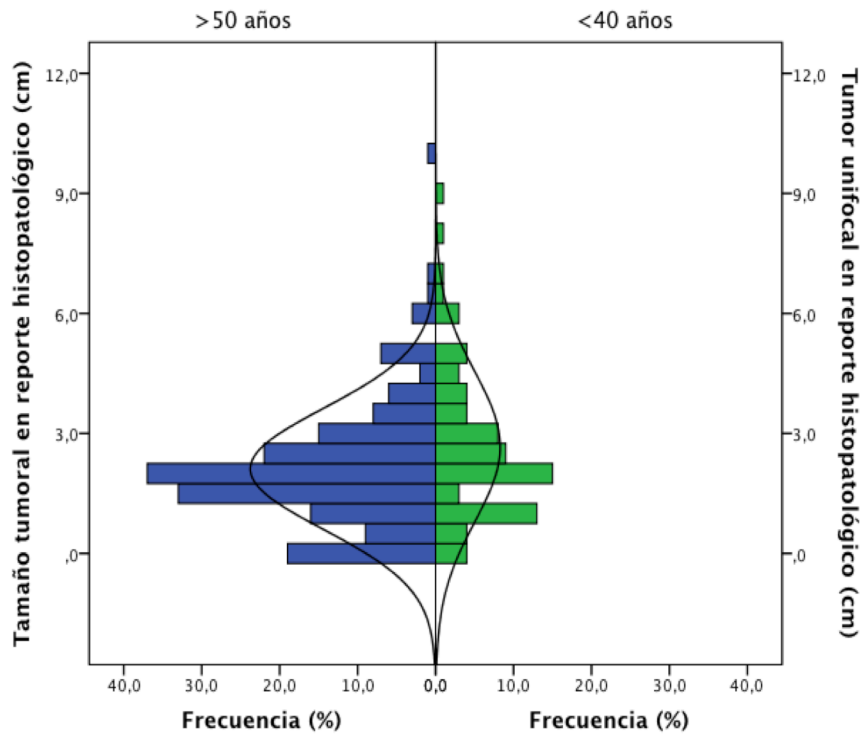
	Únicos		Multifocal/multicéntrico		No especificado	
	N	%	N	%	N	%
<40 años	78	97.5	2	2.5	0	0
>50 años	163	90.55	16	8.88	1	0.55

Tabla 12. Tipo de tumor en el reporte histopatológico por grupo de edad.

Al realizar prueba X^2 de Pearson para comparar la frecuencia de los tumores únicos o multifocales/multicéntricos en el reporte histopatológico por grupo de edad se encontró una $p=0.067$.

Se observó una mayor frecuencia de cáncer de mama en el estudio histopatológico con respecto a la reportada al momento de la valoración inicial. En el reporte histopatológico no se confirmó el caso reportado como multifocal/multicéntrico al diagnóstico inicial en el grupo de mujeres <40 años de edad, sin embargo, 2 casos que habían sido inicialmente reportados como tumores únicos resultaron multifocales. En el caso de las mujeres >50 años de edad, los dos casos reportados al diagnóstico inicial como multifocales fueron confirmados en el reporte histopatológico.

La media del tamaño tumoral en el reporte histopatológico del grupo <40 años de edad fue de 2.7 cm (DE \pm 1.9 cm) y del grupo >50 años de edad fue de 2.1 cm (DE \pm 1.5 cm) (figura 14).



	Media	Min	Max	DE
<40 años	2.7	0.0	9.0	1.9
>50 años	2.1	0.0	10.0	1.5

Figura 14. Tamaño tumoral en el reporte histopatológico por grupo de edad.

Al efectuar la correlación del tamaño tumoral inicial con el tamaño tumoral en el reporte histopatológico, se observó una $r=0.360$ con una $p=0.01$ (figura 15).

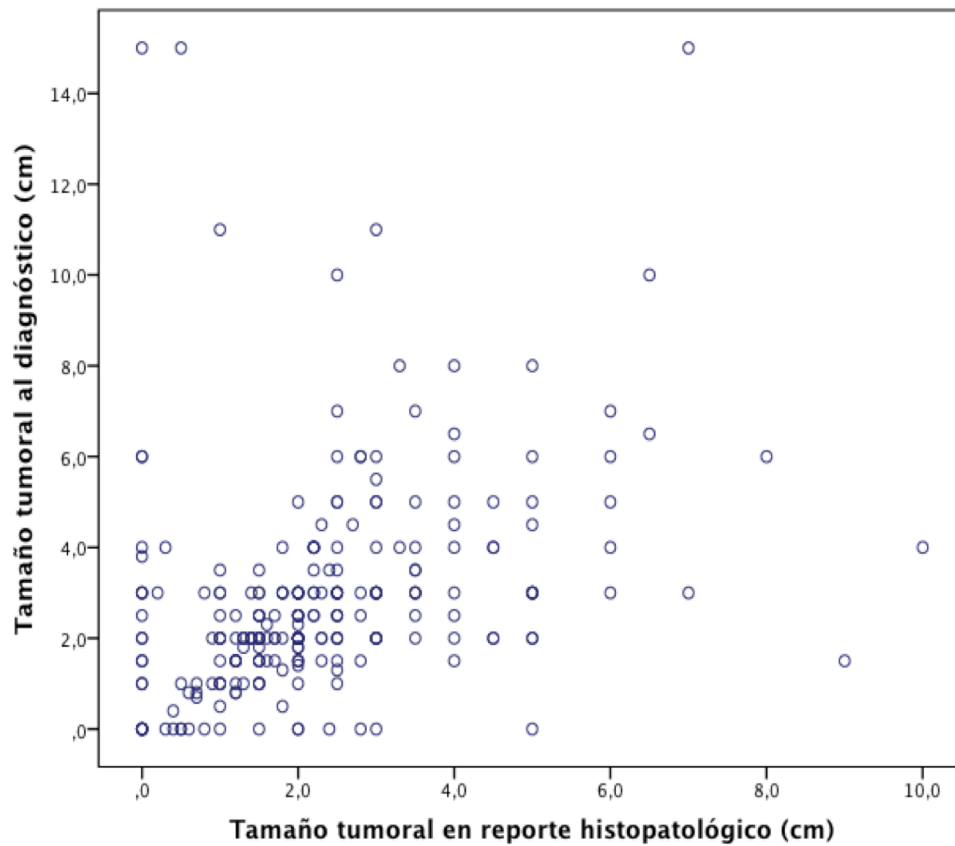


Figura 15. Correlación del tamaño tumoral al diagnóstico vs. en el reporte histopatológico.

En la figura 16 se puede observar que los tipos histológicos más frecuentes en ambos grupos de edad fueron el carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico y el tipo mixto, siendo la combinación de carcinoma ductal infiltrante con carcinoma lobulillar el más frecuente en ambos grupos de estudio.

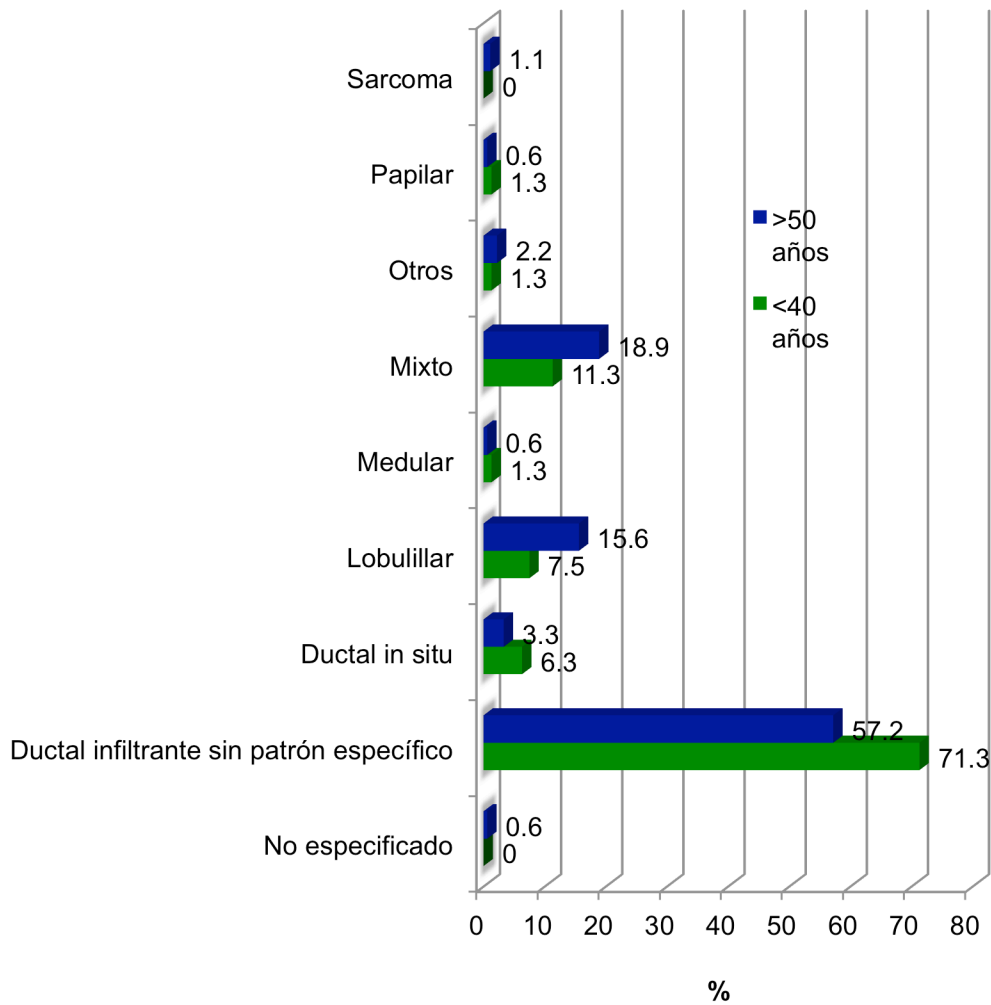


Figura 16. Tipo histológico por grupo de edad.

Al comparar la frecuencia de cada tipo histológico por grupo de edad mediante prueba exacta de Fisher se observó una $p=0.188$.

En la tabla 13 se observa la frecuencia de cada grado histológico por grupo de edad. Es importante hacer mención que las pacientes marcadas como grado 0 son aquellas pacientes con tipos histológicos poco comunes o pacientes con reporte de carcinoma lobulillar en donde no se mencionó el grado histológico.

	<40 años		>50 años	
	N	%	N	%
0	8	10	47	26.1
I	7	8.75	26	14.4
II	34	42.5	67	37.2
III	30	37.5	29	16.1
No especificado	1	1.25	1	0.6

Tabla 13. Grado histológico por grupo de edad.

Al comparar la frecuencia de cada grado histológico por grupo de edad mediante prueba χ^2 de Pearson se reportó una $p=0.000$ (observándose más casos de menor grado histológico en las pacientes >50 años de edad).

En la tabla 14 se muestra el Scarff Bloom Richardson (SBR). En un grupo de pacientes se reportó puntaje SBR de cero, que corresponde a pacientes con tipos histológicos poco comunes o pacientes con reporte de carcinoma lobulillar en donde no se mencionó grado histológico.

El mayor porcentaje en el grupo de pacientes <40 años correspondió al puntaje de 6 de SBR y en el grupo de >50 años al grupo de cero puntos, seguido del puntaje de 7 de SBR.

SBR	<40 años	%	>50 años	%
0	9	11.25	47	26.11
1	0	0	0	0.00
2	3	3.75	0	0.00
3	0	0	4	2.22
4	0	0	11	6.11
5	6	7.5	13	7.22
6	26	32.5	31	17.22
7	6	7.5	34	18.89
8	20	25	20	11.11
9	10	12.5	9	5.00
No especificado	0	0	11	6.11

Tabla 14. Scarff-Bloom-Richardson por grupo de edad.

Al comparar la distribución del SBR por grupo de edad mediante prueba U de Mann-Whitney se obtuvo una $p=0.001$ (observándose más casos de mayor SBR en las pacientes <40 años de edad).

En la figura 17 se observa igual proporción de pacientes con o sin infiltración linfovascular en el grupo de pacientes <40 años de edad, mientras que en el grupo >50 años de edad, se encontró que el 39.44% de las pacientes tuvieron infiltración linfovascular y 58.89% no la tuvieron. La presencia o no de infiltración linfovascular no se especificó en el 1.67% de las pacientes >50 años de edad.

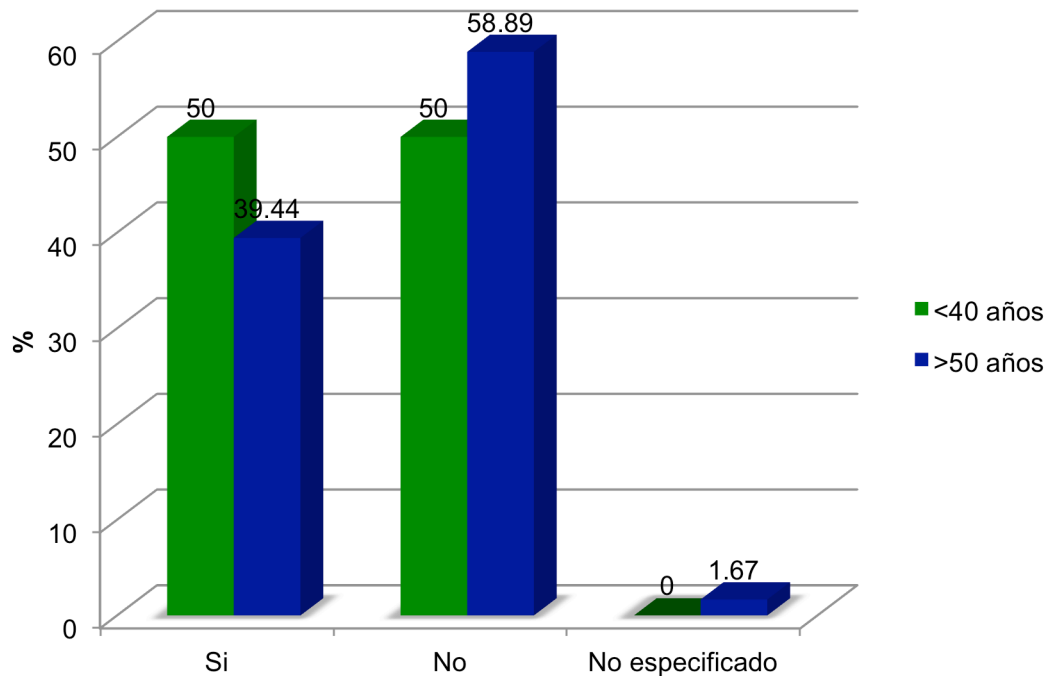


Figura 17. Invasión linfovascular por grupo de edad.

Al comparar la frecuencia de invasión linfovascular por grupo de edad mediante prueba X^2 de Pearson se observó una $p=0.174$.

En la tabla 15 se observa que de las pacientes en quienes se documentó *status* de receptores hormonales en el expediente clínico, cerca de la mitad de cada grupo de pacientes tuvo receptores de estrógenos positivos (52.5% en <40 años de edad y 47.22% en >50 años de edad). En cuanto a los receptores de progesterona, hubo menor porcentaje de positividad en el grupo de pacientes >50 años de edad (33.89%) en comparación con lo reportado para el grupo <40 años de edad (45%). El *status* de receptores HER2/neu fue negativo en la mayoría de las pacientes <40 años de edad (71.25 %), mientras que en el grupo de pacientes >50 años fue de 51.67%. Es importante mencionar que en nuestro hospital, antes del año 2010 no se solicitaba de forma rutinaria la realización de estudios de inmunohistoquímica a todas las pacientes y en otros casos se reportaba de forma irregular.

		<40 años		>50 años	
		N	%	N	%
Receptores de estrógenos	Positivos	42	52.5	85	47.22
	Negativos	26	32.5	33	18.33
	No especificado	12	15	62	34.44
Receptores de progesterona	Positivos	36	45	61	33.89
	Negativos	32	40	57	31.67
	No especificado	12	15	62	34.44
Receptores HER2/Neu	Positivos	11	13.75	15	8.33
	Negativos	57	71.25	93	51.67
	No especificado	12	15	72	40.00

Tabla 15. Receptores hormonales por grupo de edad.

Al comparar la frecuencia de los receptores hormonales por grupo de edad mediante prueba χ^2 de Pearson se observó una $p=0.190$ para los receptores de estrógenos, una $p=0.880$ para los receptores de progesterona y una $p=0.828$ para los receptores HER2/Neu.

En la figura 18, se observa la proporción de pacientes para cada inmunofenotipo (de acuerdo al Consenso de Colima 2015), por grupo de edad. Se reporta mayor porcentaje de pacientes con inmunofenotipo luminal A en las pacientes <40 años de edad con 46.25 %, seguido de 22.5 % para el inmunofenotipo triple negativo. En el grupo de pacientes >50 años de edad, el inmunofenotipo luminal A tuvo 36.11 % e inmunofenotipo no especificado en 34.44% (esto por el antecedente referido de la inmunohistoquímica en nuestro hospital).

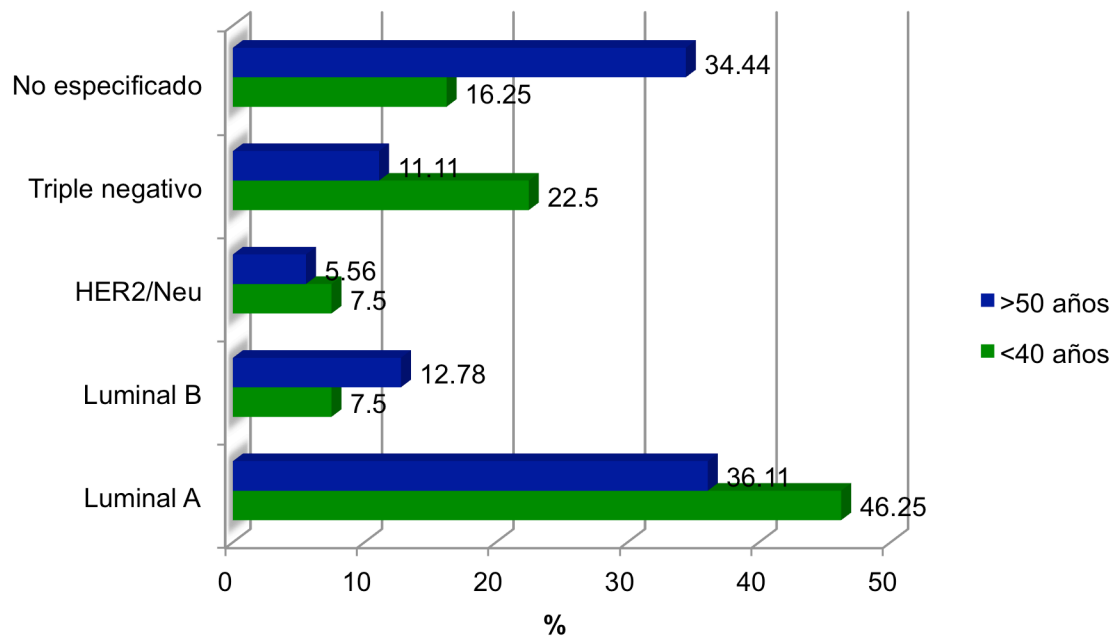


Figura 18. Inmunofenotipo por grupo de edad.

Al comparar la frecuencia de los receptores hormonales por grupo de edad mediante prueba X^2 de Pearson se observó una $p=0.169$.

En la tabla 16 se observa la media de ganglios disecados para ambos grupos de edad, siendo de 16 (DE ± 11 ganglios). En cuanto a la media de ganglios linfáticos positivos a metástasis, la media fue de 4 ganglios (DE ± 8) en el grupo de pacientes <40 años de edad y de 2 (DE ± 4) en el grupo de pacientes >50 años. El índice ganglionar metastásico, fue mayor en el grupo de pacientes <40 años de edad (0.228, DE ± 0.346).

	<40 años				>50 años			
	Media	Min	Max	DE	Media	Min	Max	DE
Ganglios disecados	16	0	50	11	16	0	44	9
Ganglios linfáticos positivos	4	0	42	8	2	0	30	4
Índice ganglionar metastásico	0.228	0	1	0.346	0.106	0	1	0.198

Tabla 16. Ganglios disecados, metastásicos e índice ganglionar por grupo de edad.

Al comparar la distribución por grupo de edad mediante prueba U de Mann-Whitney se obtuvo una $p=0.670$ para los ganglios disecados, una $p=0.083$ para los ganglios metastásicos y una $p=0.067$ para el índice ganglionar.

En la figura 19 se aprecia que el mayor porcentaje de las pacientes del grupo de <40 años de edad, tuvieron etapa patológica IIB (25%), seguido de la etapa patológica IIIB (20%), mientras que en el grupo de las pacientes >50 años de edad, el mayor porcentaje correspondió a pacientes en etapa patológica IA (33.33%) y en segundo lugar las pacientes en etapa patológica IIA (27.22%).

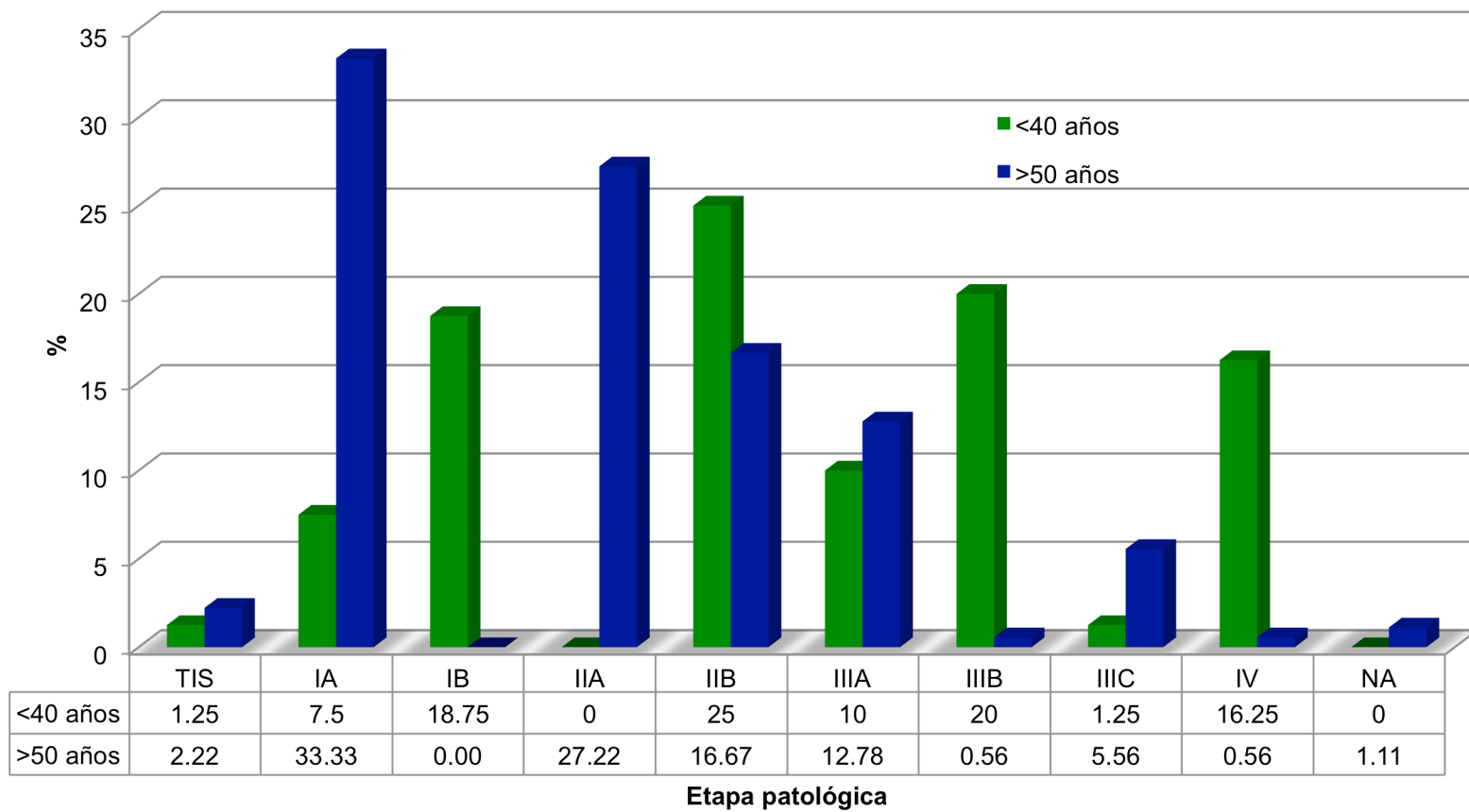


Figura 19. Etapa patológica por grupo de edad.

En la tabla 17 se observa que más del 70 % de las pacientes en ambos grupos de edad recibieron tratamiento con quimioterapia y radioterapia, ya sea en forma de neoadyuvancia (en el caso de la quimioterapia) o como tratamiento adyuvante. En cuanto a hormonoterapia, en el grupo de <40 años de edad, el 52.5% de las pacientes (42 pacientes) y del grupo >50 años de edad 63.33% (114 pacientes) fueron tratadas con tamoxifeno. La mayor parte de las pacientes en ambos grupos no recibió tratamiento con inhibidor de aromatasa (80% en <40 años de edad y \geq 77.78% en >50 años). Las pacientes que no recibieron alguna hormonoterapia, correspondió a 37.5% (30 pacientes) en el grupo <40 años de edad y al 18.33% (33 pacientes) en el grupo de las pacientes >50 años de edad.

		<40 años		>50 años	
		N	%	N	%
Quimioterapia	No	9	11.25	51	28.33
	Si	70	87.5	129	71.67
	No especificado	1	1.25	0	0.00
Radioterapia	No	15	18.75	42	23.33
	Si	63	78.75	138	76.67
	No especificado	2	2.5	0	0.00
Tamoxifeno	No	31	38.75	66	36.67
	Si	42	52.5	114	63.33
	No especificado	7	8.75	0	0.00
Inhibidores de aromatasa	No	64	80	140	77.78
	Si	9	11.25	40	22.22
	No especificado	7	8.75	0	0.00
Sin hormonoterapia	No	43	53.75	147	81.67
	Si	30	37.5	33	18.33
	No especificado	7	8.75	0	0.00

Tabla 17. Quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia por grupo de edad.

Al comparar la frecuencia del tipo de tratamiento adyuvante por grupo de edad mediante prueba χ^2 de Pearson se observó una $p=0.002$ para la quimioterapia (observándose mayor frecuencia de quimioterapia en mujeres <40 años), una $p=0.094$ para la radioterapia, una $p=0.396$ para el tratamiento con tamoxifeno, una $p=0.048$ para el tratamiento con inhibidores de aromatasa (observándose mayor frecuencia de uso de inhibidores de aromatasa en mujeres >50 años) y una $p=0.000$ para el manejo de las pacientes sin hormonoterapia (observándose menor uso de hormonoterapia en las mujeres <40 años de edad).

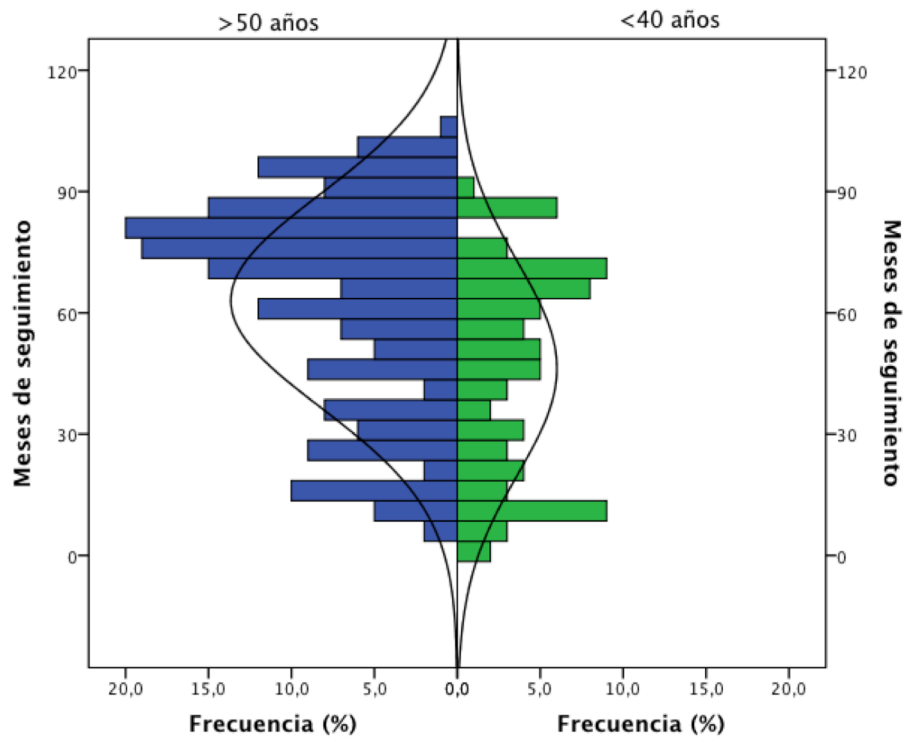
El promedio de ciclos de quimioterapia y de sesiones de radioterapia en cada grupo de edad se muestran en la tabla 18. La media de ciclos de quimioterapia fue mayor en el grupo <40 años de edad (4 ciclos, DE \pm 4). La media de sesiones de radioterapia recibidas en el grupo <40 años de edad fue de 20 sesiones (DE \pm 10) y en el grupo >50 años de edad la media fue de 19 sesiones recibidas (DE \pm 11).

	<40 años				>50 años			
	Media	Min	Max	DE	Media	Min	Max	DE
Número de ciclos de quimioterapia	6	0	25	4	4	0	8	3
Número de sesiones de radioterapia	20	0	33	10	19	0	28	11

Tabla 18. Ciclos de quimioterapia y sesiones de radioterapia por grupo de edad.

Al comparar la distribución del número de ciclos de quimioterapia por grupo de edad mediante prueba U de Mann-Whitney, se obtuvo una $p=0.000$ (mayor número de ciclos de quimioterapia en mujeres <40 años) y al comparar la distribución del número de sesiones de radioterapia por grupo de edad, se obtuvo una $p=0.310$.

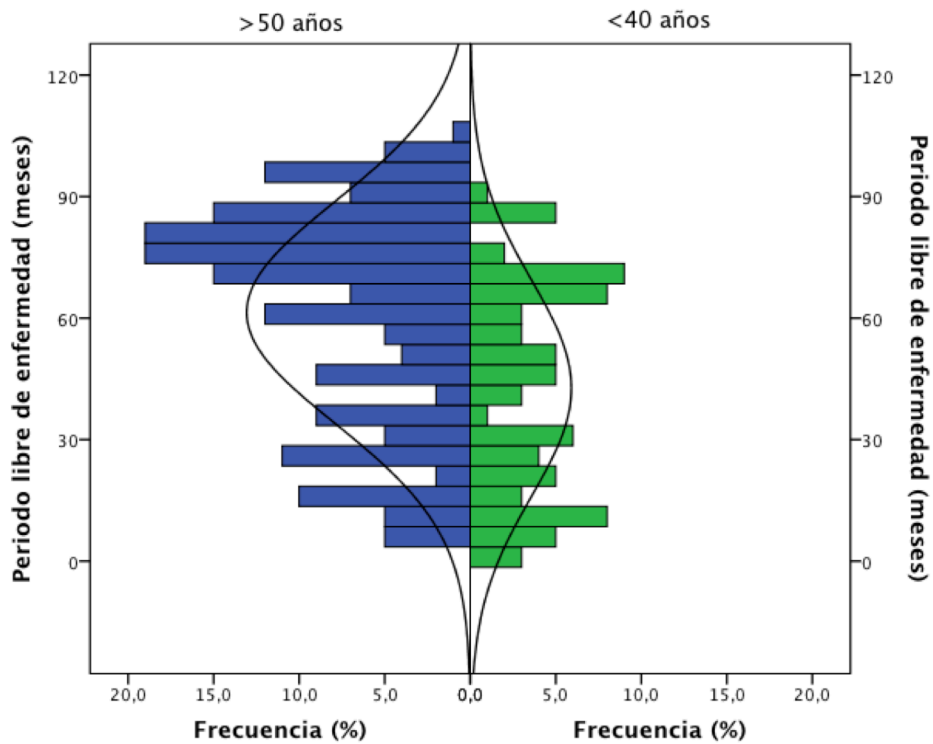
El promedio de meses de seguimiento para las pacientes <40 años de edad fue de 46 meses (DE \pm 26) y para el grupo >50 años de edad fue de 63 meses (DE \pm 26). (figura 20).



	Media	Min	Max	DE
<40 años	46	1	90	26
>50 años	63	7	104	26

Figura 20. Meses de seguimiento por grupo de edad.

En cuanto al periodo libre de enfermedad, la media en el grupo <40 años de edad fue de 43 meses (DE \pm 27) y en el grupo <50 años la media fue de 61 meses (DE \pm 27) (figura 21).



	Media	Min	Max	DE
<40 años	43	1	90	27
>50 años	61	4	104	27

Figura 21. Periodo libre de enfermedad (meses) por grupo de edad.

En la tabla 19 se observa que la persistencia fue reportada en sólo 3 casos (3.8%) del grupo <40 años y en 2 casos (1.9%) del grupo >50 años de edad. En cuanto a recurrencia de la enfermedad, en el grupo >40 años de edad hubo 13 pacientes (16.3%) y en el grupo >50 años de edad hubo 18 pacientes reportadas (11.9%).

		<40 años		>50 años	
		N	%	N	%
Persistencia	No	77	96.3	178	98.1
	Si	3	3.8	2	1.9
Recurrencia	No	67	83.8	162	88.1
	Si	13	16.3	18	11.9

Tabla 19. Frecuencia de persistencia y recurrencia por grupo de edad.

Al comparar la frecuencia de persistencia por grupo de edad mediante prueba exacta de Fisher se obtuvo una $p=0.171$ y al comparar la frecuencia de recurrencia mediante prueba X^2 de Pearson se obtuvo una $p=0.111$.

La reconstrucción se efectuó en 15 mujeres <40 años de edad y en sólo 3 mujeres >50 años de edad, por lo que se obtuvo una $p=0.000$ al efectuar la comparación de la frecuencia de reconstrucción mamaria por grupo de edad mediante prueba X^2 de Pearson.

De total de las mujeres incluidas en el estudio, sólo se obtuvo información sobre el estado de vida en 38 mujeres <40 años y 93 mujeres >50 años de edad. En estos casos, se observaron 5 muertes en el grupo de mujeres <40 años de edad y 11 muertes en el grupo de mujeres >50 años de edad. Al realizar método de Kaplan-Meier se observó una media de seguimiento estimada para el grupo de mujeres <40 años de 80.37 meses (IC 95% 72.43-88.31) y para el grupo de mujeres >50 años de edad de 95.47 meses (IC 95% 90.67-100.287). Al realizar comparación global mediante prueba de Log Rank se obtuvo un valor de X^2 de Pearson de 0.175 con una $p=0.676$ (Figura 22).

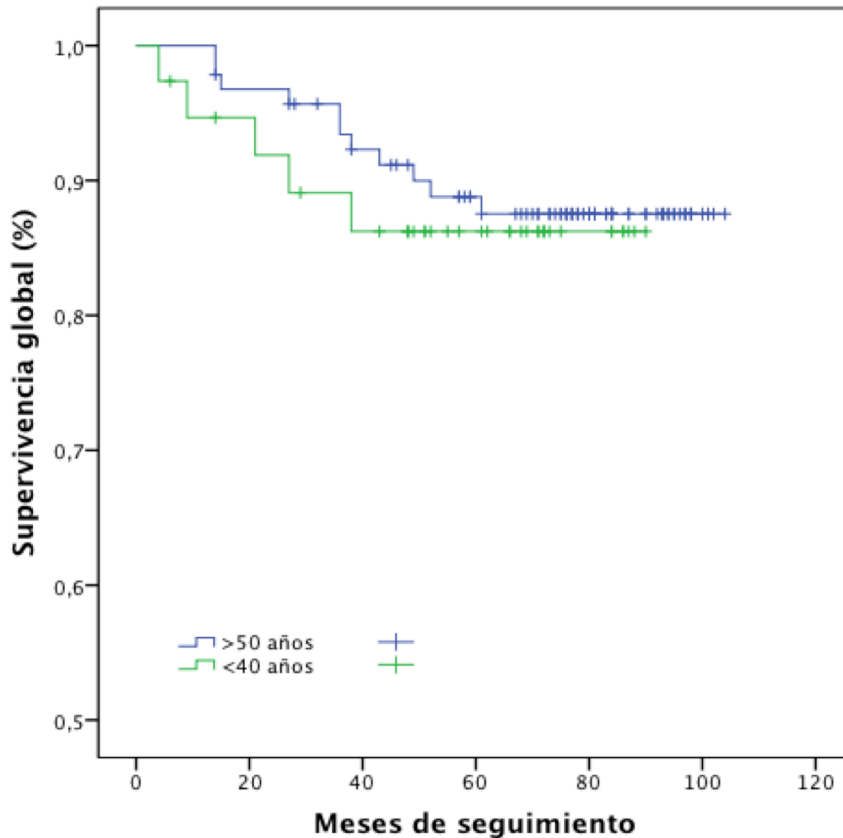


Figura 22. Supervivencia global por grupo de edad.

Las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas por grupo de edad (presencia de antecedentes heredofamiliares de cáncer, número de gestaciones, presencia de retracción del pezón, presencia de adenomegalia axilar, diagnóstico inicial de cáncer de mama, clasificación BI-RADS, presencia de imagen estelar o asimetría mamaria en la mastografía, realización de biopsia de ganglio centinela, grado histológico, Scarff Bloom Richardson, uso y número de ciclos de quimioterapia, uso de inhibidores de aromatasa así como uso de hormonoterapia) fueron analizadas mediante análisis de regresión de Cox, obteniendo una $p=0.010$ para la adenomegalia axilar (figura 23 y 24) y una

p=0.021 para la presencia de antecedente heredofamiliar de cáncer (figura 25 y 26).

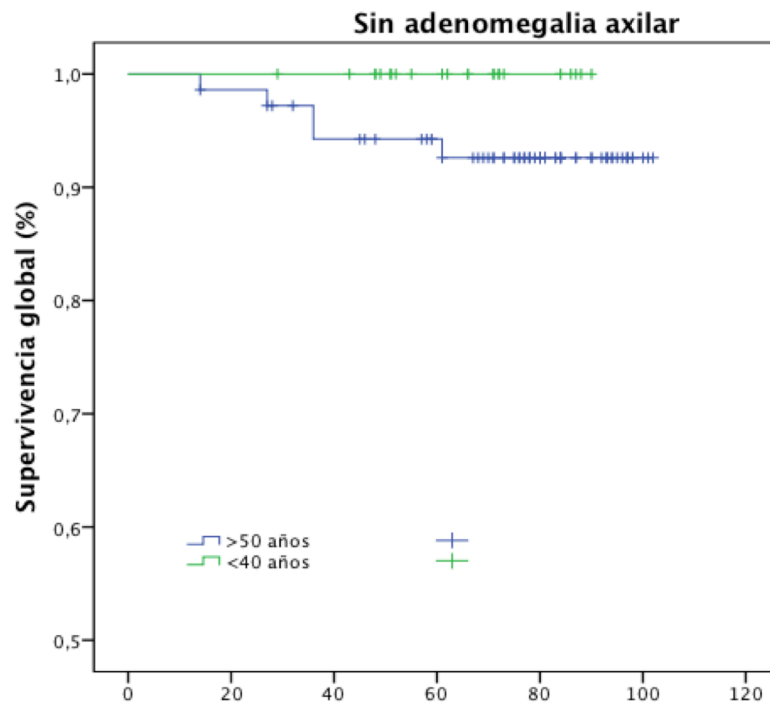


Figura 23. Supervivencia global por grupo de edad sin adenomegalia axilar

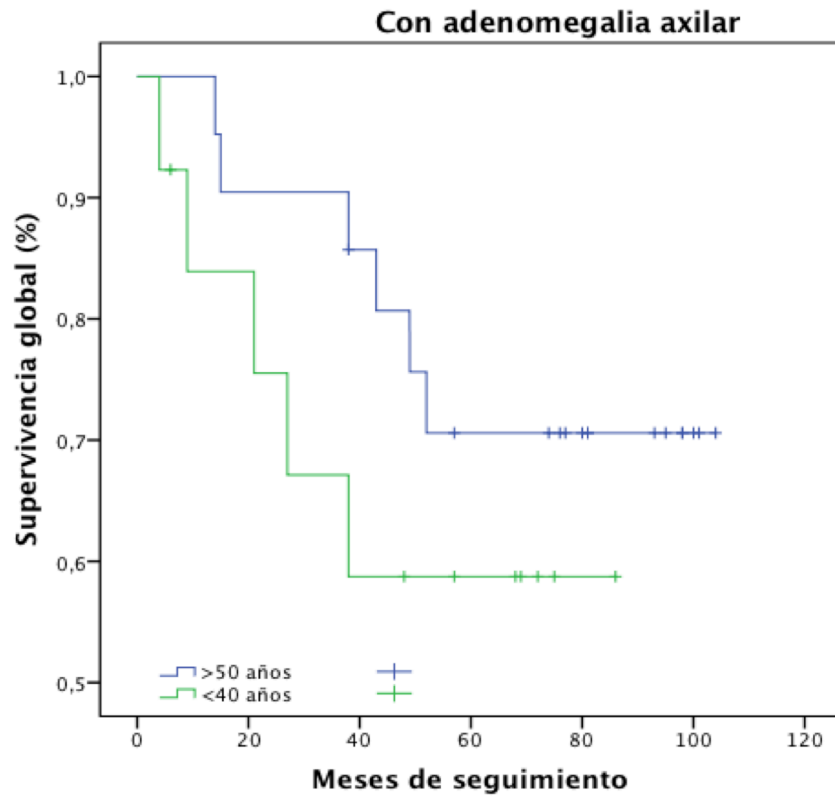


Figura 24. Supervivencia global por grupo de edad con adenomegalia axilar.

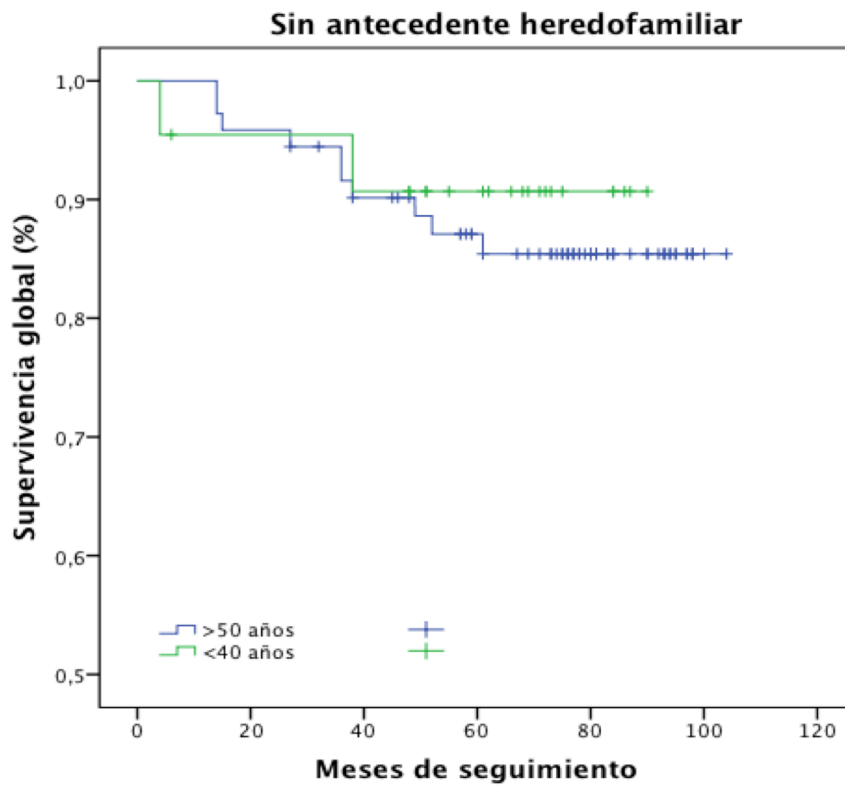


Figura 25. Supervivencia global por grupo de edad sin antecedente heredo-familiar de cáncer.

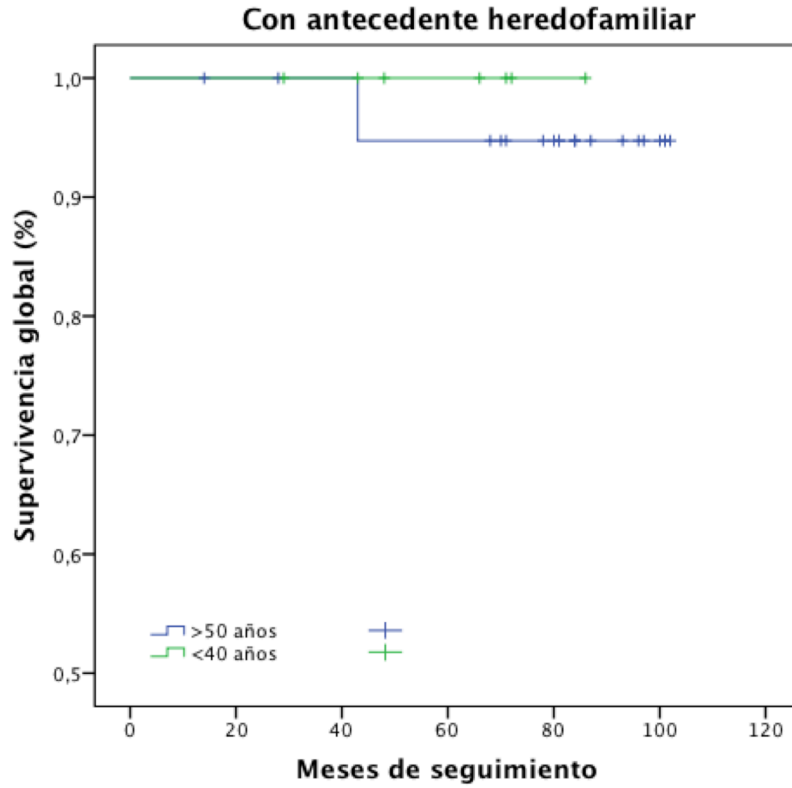


Figura 26. Supervivencia global por grupo de edad con antecedente hereditario de cáncer.

DISCUSIÓN

En México, el cáncer de mama es un importante problema de salud pública ya que a través de las últimas décadas, la mortalidad y el número de casos han aumentado de forma gradual.

Según el Registro Histopatológico de Neoplasias de México, desde el 2006 el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en las mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de ésta posición al cáncer cérvico-uterino.

Existe una tendencia del cáncer de mama a incrementar su incidencia y la tasa de mortalidad relacionada con su presencia, representando aproximadamente 6% de las muertes por tumores malignos. En 2007 el tumor maligno de mama se colocó como la séptima causa de muerte general para el sexo femenino (todas las edades). Cuando se observa la mortalidad en las mujeres de más de 15 años esta se coloca en el cuarto lugar como causa de mortalidad. Por sexo, el cáncer de mama tiene una tasa cruda de mortalidad de 8.9 por 100,000 habitantes.

En la población mexicana, alrededor de 25 mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama diariamente. Tomando en cuenta que se le ha asociado con un nivel socioeconómico alto, consumo abundante de grasa de origen animal y bajos hábitos de lactancia, es posible suponer que la distribución de ésta neoplasia en México puede variar. Las mejores condiciones de vida y tomando en cuenta que éste cáncer es más frecuente en áreas urbanas que en rurales, los estados del norte del país son los que presentan las tasas más altas de mortalidad, tales como Sonora, Chihuahua, Baja California Sur, Nuevo León y Aguascalientes.

Aun cuando el cáncer de mama es más frecuente en mujeres postmenopáusicas, se ha incrementado el número de mujeres menores o iguales a 40 años de edad que desarrollan cáncer de mama. Por esta razón, se han sumado esfuerzos a nivel mundial para identificar potenciales diferencias en el cáncer de mama que ocurre en mujeres jóvenes en comparación con mujeres mayores de 50 años de edad, tanto desde el punto de vista genético, clínico, patológico, tratamiento, respuesta a tratamiento y supervivencia. Actualmente, el cáncer de mama en mujeres jóvenes se considera como una enfermedad biológicamente más agresiva

con alta frecuencia de características histopatológicas adversas, peores resultados e incluso predisposición a tumores secundarios de mama u ovario.

Dado que hasta el momento, no existen reportes en México sobre factores clínicos y patológicos, así como la asociación de estos con la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y recurrencia en mujeres jóvenes con cáncer de mama en comparación con mujeres de mayor edad, decidimos realizar este estudio.

El cáncer de mama en mujeres <40 años de edad, ha sido reportado con diferentes frecuencias, por ejemplo, Robles-Castillo y cols. reportaron una frecuencia de 10% (142 casos) en un grupo de pacientes diagnosticadas entre 2005-2010 en la Ciudad de México, mientras que Garza y cols. reportaron una frecuencia de 20% en países de Latinoamérica (entre ellos un grupo de pacientes mexicanas) y de 12% en países desarrollados de Norteamérica. Por otro lado, Copson y cols. reportaron una frecuencia de 4% en Reino Unido.

Según el Registro de Patología UMAE 4 Luis Castelazo Ayala del año 2014 (datos no publicados), de un total de 273 casos de cáncer de mama, 24 casos (8.46%) correspondían a pacientes de <40 años de edad, y en nuestro estudio, en el que la mayor parte de las pacientes incluidas fueron diagnosticadas en el año 2007 (41.2%), seguido en frecuencia por el año 2008 (38.5%); el grupo de pacientes >50 años de edad, representó el 69% (180 pacientes), mientras que el grupo de pacientes <40 años de edad correspondió al 31% (80 pacientes).

Hay varias explicaciones para ésta diferencia. La primera es la pirámide de distribución de edad joven en nuestro país, que sólo explica dos terceras partes del total de casos, según el reporte de López-Carrillo y cols. La segunda es la falta de un registro adecuado de casos de cáncer de mama en todo el país y la carencia de cobertura de los programas de tamizaje en países en vías de desarrollo.

Por otro lado, en nuestro estudio llama la atención que el promedio de días de diferimiento desde la primera valoración hasta el tratamiento fue mayor en las mujeres <40 años de edad, esto debido a que el diagnóstico de cáncer de mama

no fue establecido desde el punto de vista clínico en la visita inicial, sino hasta la confirmación histopatológica de la enfermedad.

El principal motivo de envío en ambos grupos de pacientes fue la presencia de nódulo mamario y sospecha mastográfica o ultrasonográfica, muy similar a lo reportado en la literatura (14-18).

En cuanto al antecedente heredofamiliar de cáncer, este fue más frecuente en las mujeres <40 años de edad. Según estudios genéticos existe una mayor proporción de mutaciones que condicionan síndromes heredofamiliares en México y otras poblaciones latinas. En Estados Unidos, Weitzel y cols. identificaron nueve mutaciones recurrentes, así como una mutación fundadora mexicana (BRCA1 ex9-12del) que explica 10% de las mutaciones en BRCA1 en dicha muestra de población americana-mexicana. Ésta delección no se ha identificado en otras poblaciones de Latinoamérica y España y constituye la primera mutación fundadora mexicana reportada. Por esta razón consideramos sumamente importante la realización del estudio molecular en pacientes con sospecha de cáncer de mama familiar para identificar las mutaciones causales y posteriormente otorgar el asesoramiento genético pertinente.

Al respecto de los antecedentes gineco obstétricos de las pacientes, existieron claras diferencias en el número de gestaciones por grupo de edad, esto probablemente relacionado con los cambios socio culturales que se viven en la actualidad como resultado de embarazos a edades más tardías y a los efectos de la planificación familiar.

En cuanto a los hallazgos clínicos de las pacientes, las principales alteraciones identificadas fueron el nódulo mamario y la adenomegalia axilar. En cuanto a la retracción del pezón y adenomegalia axilar, esta fue más frecuente en las mujeres >50 años de edad. Sin embargo, Brandt y cols. reportaron un estudio que incluyó 4453 pacientes con cáncer de mama en Suecia (1961-1991), en donde demostraron que las pacientes <40 años de edad sin compromiso ganglionar tenían mayor riesgo relativo de mortalidad específica por cáncer de mama, en comparación con otros grupos de edad, hecho que no se modificó a pesar de la introducción de quimioterapia (1981-1991), por lo que la adenomegalia axilar en

función de la edad pudiera relacionarse directamente con el pronóstico de las pacientes, en cuanto a supervivencia se refiere.

La etapificación clínica, mostró que el estadio clínico más frecuente en el grupo de pacientes >50 años de edad fue el IIA, mientras que en las mujeres <40 años de edad, en el 20% de los casos durante la visita inicial se consideraron como tumores benignos, lo cual confirma el hallazgo de mayor tiempo de diferimiento para recibir tratamiento quirúrgico en este grupo de pacientes. Llama la atención que en las mujeres <40 años de edad, hubo una alta frecuencia de estadio IIIA (12.5%), probablemente relacionado con el subdiagnóstico del cáncer de mama en estadios clínicos tempranos en mujeres jóvenes.

También, en el caso de la clasificación BI-RADS, fue reportada con mayor frecuencia en clasificación 2 y 3 en mujeres <40 años de edad, además de reportarse con menor número de alteraciones clásicas mastográficas, lo cual también pudo contribuir a la disminución en la sospecha de cáncer de mama de este grupo de mujeres en la visita inicial.

Al respecto del tipo tratamiento quirúrgico que recibieron las pacientes, fue muy similar la frecuencia de tratamiento conservador y disección radical de axila que se realizó en ambos grupos de estudio, sin embargo, en gran proporción de las pacientes >50 años de edad no se realizó biopsia de ganglio centinela.

Al efectuar la correlación del tamaño tumoral de acuerdo a la valoración clínica inicial con respecto al reportado en el estudio histopatológico, se observó una correlación estadísticamente significativa ($p=0.01$).

El tipo histológico más frecuente es similar al reportado en la literatura para ambos grupos de edad, es decir carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico y de tipo mixto (14-18). Una mayor proporción de mujeres <40 años de edad mostró grado histológico mayor, así como infiltración linfovascular y negatividad para los receptores HER2/neu en comparación con las mujeres >50 años de edad, datos que confirman los hallazgos reportados en la literatura sobre el cáncer de mama en mujeres jóvenes (17,18).

En cuanto al tratamiento, Van der Leest y cols., reportaron un análisis de mujeres de 40 años y menores con cáncer de mama en etapa temprana, tratadas con

cirugía conservadora, en donde encontraron que la quimioterapia redujo la tasa de recurrencia local en más de 50%. Por otro lado, Bready y cols. reportaron igualmente beneficio locorregional con tratamiento sistémico (13.5% con quimioterapia vs. 27.9 % sin quimioterapia). A este respecto, en nuestro estudio, se observa que una gran proporción de pacientes de ambos grupos de estudio recibió tratamiento con quimioterapia, sin embargo fue significativamente mayor en el grupo de pacientes <40 años de edad. En cuanto a la hormonoterapia, el uso de inhibidores de aromatasa fue significativamente mayor en las mujeres <50 años de edad.

El promedio de meses de seguimiento y periodo libre de enfermedad en las mujeres <40 años fue menor en comparación con las mujeres >50 años, sin embargo al comparar la supervivencia global por grupo de edad, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas, lo cual probablemente se deba a la considerable reducción en el tamaño de la muestra por pérdida de seguimiento y desconocimiento del estado de vida de todas las pacientes. Aunque también debe tomarse en cuenta que las pacientes jóvenes, tanto por la edad como por el estadio clínico en que fueron diagnosticadas (IIIA) recibieron tratamiento más agresivo en comparación con las >50 años de edad.

Al realizar análisis de regresión de Cox, se observó que la adenomegalia axilar, se asoció en forma independiente con reducción en la supervivencia global en ambos grupos de edad, siendo mayor la reducción de la supervivencia en mujeres <40 años de edad, lo cual confirma los datos reportados por otros estudios (14-18). En cuanto al antecedente heredofamiliar de cáncer, se observó que las pacientes <40 años de edad con antecedente positivo, tuvieron una mayor supervivencia global, lo cual puede explicarse por el hecho que las pacientes con antecedentes de cáncer realizaron pruebas de tamizaje desde una edad más temprana y por lo tanto una detección oportuna (en estadio clínicos iniciales) que aquellas sin antecedente heredofamiliar.

CONCLUSIÓN

- El promedio del periodo libre de enfermedad en las mujeres <40 años de edad fue menor en comparación con las mujeres >50 años de edad, probablemente relacionado con el diagnóstico más tardío en algunas de las pacientes jóvenes en comparación con las mayores (estadio IIIA vs. IIA).
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global por grupo de edad.
- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de recurrencia y persistencia por grupo de edad.
- La adenomegalia axilar se asoció independientemente con reducción en la supervivencia global en ambos grupos de edad, siendo mayor la reducción de la supervivencia en mujeres <40 años de edad.
- El antecedente heredofamiliar de cáncer en pacientes <40 años de edad se asoció independientemente con una mayor supervivencia global, probablemente por que este grupo de mujeres realizaron pruebas de tamizaje desde una edad más temprana.
- Siendo un tema considerado como prioritario a nivel nacional, es necesario considerar en las Guías de Práctica Clínica nacionales, Norma Oficial Mexicana y las diferentes guías institucionales, el adecuado tamizaje, tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de mama <40 años de edad.
- Es importante considerar el asesoramiento genético, diagnóstico molecular y seguimiento estrecho de pacientes <40 años de edad con cáncer de mama y sus familiares, lo cual pudiera ofrecer a las pacientes un diagnóstico oportuno, mejores expectativas en resultados oncológicos, más opciones de tratamiento y mejor calidad de vida.
- Se sugiere realizar un estudio prospectivo con mayor número de muestra y control de variables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in young (≤ 40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast* 2015;24:175-181.
2. Canello G, Maisonneuve P, Mazza M, Montagna E, Rotmensz N, Viale G et al. Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: How much is "very young"? *Breast* 2013; 22:1046-1051.
3. de Deus Moura R, Carvalho FM, Bacchi CE. Breast cancer in very young women: Clinicopathological study of 149 patients ≤ 25 years old. *Breast* 2015;24:461-467.
4. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
5. Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schaefer P, Delaloye JF et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer* 2007;96:1743-1746.
6. Pollan M, Pastor-Biarruso R, Ardanaz E, Arguelles M, Martos C, Galcerán J et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1584-1591.
7. Aben KK, van Gaal C, van Gils NA, van der Graaf WT, Zielhuis GA. Cancer in adolescents and young adults (15-29 years): a population-based study in the Netherlands 1989-2009. *Acta Oncol* 2012;51:922-933.
8. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodriguez-Cuevas S. Breast cancer in Mexican women under 40. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79:482-488.
9. Cuan Martínez JR, Mainero Ratchelous FE, Aguilar Gallegos UI, Bernechea Miranda A, Buenrostro Pineda MA, Burgos Portillo I et al. Comparative study of clinical and pathological features of breast cancer in women with 40 years old and younger vs 70 years old and older. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76:299-306.
10. Copson E, Eccles B, Maishman T, Gerty S, Stanton L, Cutress RI et al. Prospective Observational Study of Breast Cancer Treatment Outcomes for

- UK Women Aged 18–40 Years at Diagnosis: The POSH Study. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:978–988.
11. Pagani O, Azim H Jr. Pregnancy after breast cancer: myths and facts. *Breast Care* 2012;7: 210-214.
 12. Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:943-949.
 13. Gewefel H, Salhia B. Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women. *Clin Breast Cancer* 2014;14:390-5.
 14. Aleyamma M, Balakrishnan R, Manoj P. Do younger women with non-metastatic and non-inflammatory breast carcinoma have poor prognosis?. *World J Surg Oncol* 2004; 2:1-7.
 15. de la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Fenton J, Vilcoq JR, Fourquet A et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-1043.
 16. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1718-1729.
 17. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008;26:3324-3330.
 18. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res* 2012;14:R55.
 19. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen MB, Mouridsen HT, Blichert-Toft M, Melbye M. Effect of breast-conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2004;100:688-693.
 20. Ye JC, Yan W, Christos PJ, Nori D, Ravi A. Equivalent Survival With Mastectomy or Breast-conserving Surgery Plus Radiation in Young Women

- Aged < 40 Years With Early-Stage Breast Cancer: A National Registry-based Stage-by-Stage Comparison. *Clin Breast Cancer* 2015;15: 390-397.
21. Pesce CE, Liederbach E, Czechura T, Winchester DJ, Yao K. Changing surgical trends in Young patients with early stage breast cancer, 2003 to 2010: a report from the National Cancer Data Base. *J Am Coll Surg* 2014;219:19-28.
 22. Escriba JM, Pareja L, Esteban L, Galvez J, Melia A, Roca L et al. Trends in the surgical procedures of women with incident breast cancer in Catalonia, Spain, over a 7-year period (2005-2011). *BMC Res Notes* 2014;7:587.
 23. Kurian AW, Lichtensztajn DY, Keegan TH, Nelson DO, Clarke C, Gomez SL. Use of and mortality after bilateral mastectomy compared with other surgical treatments for breast cancer in California, 1998-2011. *JAMA* 2014;312:902-914.
 24. Quinn GP, Vadaparamil ST, Lee JH, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol* 2009;27:5952-5957.
 25. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. *Maturitas* 2012;73:191-196.
 26. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-2370.
 27. Roche H, Kerbrat P, Bonneterre J, Forgeot P, Fumoleau P, Monnier A, et al. Complete hormonal blockade versus epirubicin-based chemotherapy in premenopausal, one to three-node positive, and hormone-receptor positive, early breast cancer patients: 7-year follow-up results of French Adjuvant Study Group 06 randomised trial. *Ann Oncol* 2006;17:1221-1227.
 28. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.
 29. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* 2010;116:791-798.

30. Haddadi M, Muhammadnejad S, Sadeghi-Fazel F, Zandieh Z, Rahimi G, Sadighi S et al. Systematic Review of Available Guidelines on Fertility Preservation of Young Patients with Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:1057-1062.
31. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer D, Solin LJ, Fox K, Jardines L et al. The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:23-33.
32. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Conolly JL, Schnitt S et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994;12: 888-894.
33. Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V et al. Women Age < 35 Years with Primary Breast Carcinoma Disease Features at Presentation. *Cancer* 2005;103:2466–2472.
34. Brandt J, Garne JP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: a cohort study. *World J Surg Oncol* 2015;13:33.
35. Keegan TH, Press DJ, Tao L, DeRouen MC, Kurian AW, Clarke CA et al. Impact of breast cancer subtypes on 3-year survival among adolescent and young adult Women. *Breast Cancer Res* 2013;15:R95.
36. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, Mohar A, Bargalló E, Meneses A et al. Breast cancer in young women in Latin America: An unmet, growing burden. *The Oncologist* 2013;18:1285-1297.



ANEXO 1. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
SUPERVIVENCIA GLOBAL, PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y
RECURRENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA MENORES DE 40
AÑOS DE EDAD

Nombre		
Afiliación		
Edad	Grupo de edad	
Antecedente heredofamiliar de cáncer SI () NO ()		
Gesta		
Fecha del diagnóstico de cáncer de mama		
Tamaño clínico del tumor		
Etapa clínica inicial		
BIRADS en primera mastografía		
Cirugía conservadora SI () NO ()		
Manejo quirúrgico de axila SI () NO ()		
Tamaño del tumor en el reporte histopatológico definitivo		
Tipo histológico en reporte histopatológico definitivo		
Grado histológico		
Índice de Scarff-Bloom-Richardson		
Infiltración linfovascular Presente () Ausente ()		
Receptores de estrógenos	Positivo	Negativo
Receptores de progesterona	Positivo	Negativo
Receptores HER2/neu	Positivo	Negativo
Inmunofenotipo		
Etapa patológica		
Tratamiento adyuvante SI () NO () Cuál:		
Hormonoterapia Presente () Ausente ()		
Reconstrucción mamaria	Presente	Ausente
Supresión de la función ovárica	Si	No
Tiempo de seguimiento		
Viva SI () NO ()		
Supervivencia global		
Periodo libre de enfermedad		
Recurrencia		
Persistencia		
Tiempo de persistencia		
Elaboró:		
Fecha de elaboración:		

SUPERVIVENCIA GLOBAL, PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y RECURRENCIA EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA MENORES DE 40 AÑOS DE EDAD

ANEXO 2. ESTADIFICACION TNM DE CANCER DE MAMA (71).

Tumor primario

Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para la clasificación clínica y patológica. Si las mediciones son hechas por exploración física, el médico debe usar los estadios mayores (T1, T2 o T3). Si se realizan otras mediciones tales como la mamografía o estudio histopatológico puede usarse los subgrupos de los estadios mayores como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TMN de acuerdo al tumor.

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Carcinoma lobular <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociado con carcinoma invasivo y/o carcinoma <i>in situ</i> en el parénquima mamario subyacente. Carcinomas en el parénquima mamario asociados con enfermedad de Paget son categorizados en base al tamaño y características de la enfermedad del parénquima, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe ser anotada.
T1	Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	Tumor ≥ 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
T1b	Tumor ≥ 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
T1c	Tumor ≥ 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor ≥ 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor ≥ 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos en la piel).
T4a	Extensión a pared torácica sin incluir adherencia/invasión del músculo pectoral
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel, sin cumplir los criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

La clasificación de los ganglios linfáticos regionales mediante la evaluación clínica se observa en la tabla 2.

Tabla 2. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TMN de acuerdo la evaluación de ganglios linfáticos regionales.

NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (por ejemplo, previamente removidos)
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares, móviles ipsilaterales, nivel I y II
N2	Metástasis a ganglios linfáticos axilares, nivel I y II, que están clínicamente fijos o Metástasis a ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente detectables en ausencia de ganglios linfáticos axilares clínicamente detectables
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, nivel I y II fijos a alguna estructura
N2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos sólo clínicamente detectables y en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos clínicamente evidentes nivel I y II
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar) con o sin afección de ganglios linfáticos axilares nivel I y II O Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos clínicamente detectables con metástasis a ganglios linfáticos axilares nivel I y II clínicamente detectables o Metástasis en ganglio linfático supraclavicular ipsilateral con o sin metástasis a ganglios linfáticos axilares o mamaros internos
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos ipsilaterales
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

La evaluación puede realizarse mediante el estudio histopatológico (pN) o por biología molecular como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TMN, evaluación por estudio histopatológico y por biología molecular.

pNX	No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales (por ejemplo han sido removidos previamente)
pN0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales histológicamente.
Nota: ITCs (células tumorales aisladas) son definidos como pequeños grupos de células ≤ 0.2 mm, o células tumorales únicas, o un grupo de < 200 células en una sola sección histológica. ITCs pueden ser detectadas por histología de rutina o por métodos de IHC (inmunohistoquímica). Ganglios que contienen solo ITCs, son excluidos del total del conteo de ganglios positivos para fines de la clasificación N pero deberían ser incluidos en el número total de ganglios evaluados.	
pN0(i-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. Inmunohistoquímica negativa.
pN0 (i+)	Células malignas en ganglios linfáticos regionales ≤ 0.2 mm (detectadas mediante Hematoxilina & Eosina o IHC incluyendo ITC)..
pN0 (mol-)	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. RT-PCR negativa.
pN0 (mol+)	No hay metástasis por histología o IHC en ganglios linfáticos regionales. RT-PCR positiva.
pN1	Micrometástasis o Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o Metástasis en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no identificable clínicamente.
pN1mi	Micrometástasis (> 0.2 mm y/o > 200 células, pero menor de 2.0 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis > 2.0 mm
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela, pero clínicamente no detectable
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela pero no detectable clínicamente
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o Metástasis clínicamente detectable con ganglios mamarios internos en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos 1 depósito tumoral > 2 mm)
pN2b	Metástasis clínicamente detectable en ganglios mamarios internos en ausencia de ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares

	<ul style="list-style-type: none"> o Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilares) o Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente detectables en la presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos nivel I y II o Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares o ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela, pero clínicamente no detectable o Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	<p>Metástasis en ≥10 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2.0mm)</p> <ul style="list-style-type: none"> o Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III axilar)
pN3b	<ul style="list-style-type: none"> o Metástasis clínicamente detectables en ganglios mamaros internos ipsilaterales en presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares positivos o Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio centinela pero clínicamente no detectable
pN3c	Metástasis en ganglios superclaviculares ipsilaterales
Post tratamiento ypN	
<p>-Post tratamiento yp "N" debería ser evaluado por los mismos métodos clínicos pretratamiento "N" antes mencionados. El modificador "SN" es usado solo si se efectúa la evaluación del nodo centinela después del tratamiento. Si no se adjunta el anterior, se asume que la evaluación de ganglios axilares se efectúo por disección de ganglios axilares (AND).</p>	
<p>-La clasificación X será usada (ypNX) si no se efectúo yp SN o AND post tratamiento</p> <p>-Categorías N son las mismas que las usadas para pN</p>	

El apartado M se refiere a la presencia de metástasis a distancia como se observa en la Tabla 4.

Tabla 4. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TMN, clasificación de acuerdo a la presencia de metástasis.

M0	No hay metástasis a distancia clínica o radiográficamente
cM=(i+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero se han detectado molecular o microscópicamente, depósitos de células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o en otro tejido ganglionar no regional que son ≤ 0.2 mm en un paciente sin síntomas o signos de metástasis
M1	Metástasis a distancia detectable mediante métodos clínico o radiográficos clásicos y/o histológicamente > 0.2 mm

Clasificación M post tratamiento: La categoría M para los pacientes tratados con terapia neoadyuvante es la categoría asignada en el estadio clínico, previo al inicio de la terapia neoadyuvante. La identificación de metástasis a distancia después del inicio de la terapia en casos donde la evaluación pre tratamiento no mostró metástasis es considerada como progresión de la enfermedad. Si el paciente fue asignado con presencia de metástasis a distancia (M1) antes de la quimioterapia, el paciente será asignado como M1 a través del tratamiento. La clasificación por estadios quedaría como se puede ver en la Tabla 5.

Tabla 5. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TMN.

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA	T1	N0	M0
ESTADIO IB	T0 T1	N1mi N1mi	M0 M0
ESTADIO IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
ESTADIO IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
ESTADIO IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
ESTADIO IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
ESTADIO IIIC	CUALQUIER T	N3	M0
ESTADIO IV	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page3>