



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER DE  
MAMA EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS ATENDIDAS EN EL  
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA:**

**GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTA**

**DRA. YAZMIN HERNÁNDEZ BALDERAS**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ERICK EFRAIN SOSA DURÁN**

**ASESORES**

**DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA**

**DRA. ANGELA HERNÁNDEZ RUBIO**

**NÚMERO DE REGISTRO: HJM 0186/16-R**

**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 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.

**AUTORIZACIONES**



---

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO  
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA.


---

DR. XICOTENCATL JIMENEZ VILLANUEVA  
ASESOR DE TESIS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION  
EN GINECOLOGIA ONCOLOGICA



---

DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN  
ASESOR DE TESIS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA



---

DRA. ANGELA HERNANDEZ RUBIO  
ASESOR DE TESIS  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA Y CLINICA DE MAMA.

A mis padres Carmen y Cele

A mi Esposo Rodrigo

A mis Hermanos José Luis y Arturo

A mis maestros

A mis pacientes que fueron una fuente de conocimiento.

**YAZMIN**

## INDICE

INTRODUCCIÓN .....	5
ANTECEDENTES .....	7
JUSTIFICACIÓN .....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	20
HIPÓTESIS .....	20
OBJETIVO PRINCIPAL.....	20
OBJETIVOS SECUNDARIO .....	20
METODOLOGÍA.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN .....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	22
RESULTADOS .....	23
DISCUSIÓN .....	52
CONCLUSIONES.....	56
GLOSARIO.....	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	62

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de la glándula mamaria es un problema de salud pública mundial, un análisis del GLOBOCAN en su edición 2012, representó la primera causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en la mujer, 25.2% y 17.7% de los casos respectivamente. En México a partir del año 2006, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres de 25 años en adelante, desplazando de esta posición al cáncer cervicouterino. (1, 2)

La frecuencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años de edad está en incremento, actualmente en México existe poca información con respecto a las características epidemiológicas y formas de presentación del cáncer en mujeres menores de 40 años.

Publicaciones previas al 2010 catalogaron a la “edad temprana de presentación” como un factor predictivo de mal pronóstico, clasificando a estas pacientes pertenecientes a un grupo de alto riesgo. (3,4,5) Sin embargo recientemente Plitchta MD del Hospital General de Massachussets publica en los Anales de Cirugía Oncológica de Estados Unidos que la sobrevida global para este grupo poblacional, es de un 86,5% a 10 años de seguimiento, lo que sugiere reconocer que los avances en detección y tratamiento se han traducido en mejores resultados para las mujeres jóvenes; con ello concluye que el factor edad es un factor independiente.(6,7,8) Por lo tanto la identificación de lesiones tempranas con apoyo de mejores equipos de diagnóstico han permitido influir en el pronóstico de las pacientes jóvenes en países del primer mundo. (13)

En países subdesarrollados es prioritaria la difusión de técnicas de autoexploración para que la mujer que no tiene acceso a servicios de salud identifique lesiones en estadios temprano(6), a diferencia de los países de primer mundo donde el panorama que encamina los programas de atención se enfocan en: mejorar las técnicas de cirugía oncoplástica para el manejo conservador del tejido mamario, las búsquedas de alteraciones genéticas para implementar terapias personalizadas y a la detección de lesiones tempranas con ayuda de equipo con alta tecnología.(6,12)

Nuestra población por otro lado, aquella que acude al Hospital Juárez de México con factores de riesgo diversos y no evaluados a la fecha; mujeres mexicanas de diversos estados de la república con diferentes estatus socioeconómicos, características poblacionales, carga genética y el estilo de vida diferentes; son una muestra representativa de la realidad demográfica concentrada en centro del país y objetivo de estudio de la presente tesis para obtener el grado de subespecialidad.

## ANTECEDENTES

### EL CANCER DE MAMA .

El cáncer de mama es un importante problema de salud pública , número uno en incidencia y mortalidad a nivel mundial de mujeres que habitan en países subdesarrollados. Se define como una enfermedad heterogénea causada por la acumulación progresiva de aberraciones genéticas, incluyendo mutaciones puntuales, amplificaciones cromosómicas, supresiones, reordenamientos, traslocaciones y duplicaciones. Tiene múltiples subtipos moleculares y presentaciones clínicas que van desde agresivo a indolente, y que varían en la distribución por edad, estado menopáusico y grupo racial. (9,15)

Las mutaciones de la línea germinal únicamente representan el 10% de todos los cánceres de mama, el resto es causada por una acumulación de numerosas alteraciones genéticas somáticas.

### EPIDEMIOLOGIA

En el Globocan 2012 el cáncer de mama presenta una incidencia de 1,671,149 25.1% con una tasa de 38.9 x 100 mil habitantes. Mortalidad de 521,907 (14.7%)y tasa de 12.4 x 100 mil habitantes.(1)

En México en el 2010 se registraron 5,680 defunciones con una tasa de mortalidad de 10.1 fallecimientos por 100mil mujeres, lo que hace un total de 20, 444 nuevos casos. En Estados unidos y Europa, la mayoría de los casos de cáncer de mama son de mujeres entre 35 y 54 años de edad. (2,13)

En Latinoamerica existe poca información al respecto; Rodríguez Cueva en el 2001 reporta una prevalencia de 16.% en menores de 40 años de edad, con .08 % menores de 20 años, 2.22% de 20-29 y de 14.1% de 30-39 años. (4,2)

De acuerdo al ultimo reporte epidemiológico INEGI hasta el 11% de las mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama son menores de 40 años, lo cual representa una proporción mayor que en países desarrollados y con una tendencia poblacional en aumento. (14)



## FACTORES DE RIESGO PARA EL CANCER DE MAMA

Hay múltiples factores que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama pero la mayoría de estos se transmiten en un pequeño a moderado aumento en el riesgo para cada mujer. Se ha estimado que aproximadamente el 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen factores de riesgo identificables más allá de la asociación a mayor edad y el sexo femenino. (9,10)

## FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS

Existen factores debidamente identificados con repercusión en el periodo libre de enfermedad, la supervivencia global y respuesta a tratamiento.

**Factor Pronóstico:** Relacionado con la supervivencia o el Periodo libre de enfermedad.

**Factor Predictivo:** Se asocia a respuesta a un tratamiento determinado.

Entre los factores pronósticos anatomopatológicos del cáncer de mama se encuentran: los ganglio histopatológicamente positivos, la rotura capsular y la extensión extracapsular, el patrón histológico, la invasión vascular y linfática, el grado de diferenciación nuclear, la ploidía nuclear determinada mediante los nuevos estudios de citometría de flujo, la necrosis tumoral y la multicentricidad.

Entre los factores pronósticos biológicos en el cáncer de mama se citan los : receptores hormonales, tanto los de estrógeno como los de progesterona, los receptores de factor de crecimiento epidérmico, el marcador proliferativo Ki-67 y la ciclo-oxigenasa-2 (COX-2). (21, 22,23)

Entre los genéticos se encuentran diferentes tipos de mutaciones en diferentes segmentos del gen BRCA-1 del cromosoma 17 y del gen BRCA-2 del cromosoma 13, que se han visto relacionados con el cáncer de mama. El impacto pronóstico en el cáncer de mama hereditario es hoy en la actualidad insuficientemente conocido. (23,24,25)

## FACTORES PRONÓSTICOS

### ESTADO GANGLIONAR

Factor más importante para recurrencia y sobrevida. Se agrupan de acuerdo con el número de ganglios afectados (negativos, 1-3, 4-9, 10 o más). Las pacientes con afectación de >4 GL tienen peor pronóstico. (23)

En promedio la supervivencia libre de enfermedad a 10 años en el cáncer de mama sin afección ganglionar es 70%. Se estima que hasta 20-30% de las mujeres con ganglios negativos sufre recaída. La sobrevida global sin enfermedad ganglionar es del 80%. La Sobrevida global con enfermedad a nivel de ganglios linfáticos de cadena mamaria interna es del 53%. La presencia de ganglios supraclaviculares da una sobrevida global del 35%. (7, 23)

### TAMAÑO TUMORAL

El tamaño tumoral es el factor pronóstico secundario más importante para el riesgo de recurrencia y consiguiente beneficio de la terapia sistémica en cáncer de mama con ganglios linfáticos negativos. Según el tamaño tumoral es el porcentaje de afección de ganglios axilares: (20)

Tamaño Tumoral	Afección GL axilares
Tis	0.8%
T1a	5%
T1b	16%
T1c	28%
T2	47%
T3	68%
T4	86%

### GRADO HISTOLOGICO

Este es un factor pronóstico importante ya que ha mostrado tener valor para predecir la sobrevida en pacientes con cáncer de mama.

Los cánceres de grado I de hasta 2 cm de diámetro tienen una tasa de fracaso sistémico de sólo el 2% a 5 años.

La sobrevida a 20 años por grado histológico: GI: 3-5, bien diferenciado = 40%, GII: 6-7, moderadamente diferenciado = 29% y GIII: 8-9, poco diferenciado = 21%

(22)

## EDAD

Hasta antes de las publicaciones de investigación del 2010, se creía que las pacientes con cáncer de mama muy jóvenes (35 años o menos) tenían un peor pronóstico que las pacientes de mayor edad.

Se entendía que los tipos de cáncer en estos pacientes tendían a ser de mayor grado, con menos frecuencia ER / PR positivo, y más probabilidades de tener la invasión linfovascular que los cánceres en los pacientes mayores. (13,24)

## FACTORES HORMONALES

El desarrollo del cáncer de mama parece estar relacionado con las hormonas reproductivas femeninas, en particular los estrógenos endógenos: la edad temprana de la menarquia, la nuliparidad o la edad tardía al primer embarazo a término. La mayoría de los factores de riesgo hormonales tienen un riesgo relativo menor o igual a 2 para el desarrollo de ca de mama (9).

La edad de la menarquia y el establecimiento de ciclos ovulatorios regulares están fuertemente vinculados, parece que hay una disminución del 20% en el riesgo de cáncer para cada año que se retrasa la menarquia.

La relación entre el embarazo y el riesgo de cáncer de mama se produce después de los 30 años, con un aumento de dos a cinco veces el riesgo de cáncer de mama en comparación en comparación con las mujeres que tienen un primer embarazo a término antes de los 18 años. Las mujeres nulíparas están en mayor riesgo para el desarrollo de cáncer de mama que las pacientes que han tenido hijos, con un RR de aproximadamente 1.4.(9)

El uso de terapia hormonal de reemplazo (THR), estrógeno y progestina combinados se asocia con un índice de riesgo de 1.24 ( $p < 0.001$ ) para el desarrollo de cáncer de mama en comparación con el placebo. Se observó un exceso de mamografías anormales después de un año de uso, observando un aumento en la incidencia de cáncer después de 2 años. Los cánceres que se observaron en usuarias de THR eran más avanzados y más propensos a tener metástasis ganglionares o a distancia en comparación de las que ocurrían en el grupo placebo (25,4 VS 16%  $P=0.04$ ). (9)

Un estudio observacional de millones de mujeres del Reino Unido encontró que el uso actual de la THR se asocio con un riesgo de cáncer de mama de 1,66 ( $p < .001$ ) y un riesgo relativo de muerte por cáncer de mama de 1,22 ( $p = .005$ ).<sup>(9,27)</sup>

Las hormonas son esenciales para la discusión de los mecanismos biológicos que vinculan tanto la actividad física y la obesidad. La actividad física puede alterar los patrones de ciclo menstrual en las mujeres premenopausicas y los perfiles hormonales de las pacientes perimenopausicas y posmenopáusicas.<sup>(26,28)</sup>

El tejido de la mama de las mujeres perimenopausicas con sobrepeso u obesas y mujeres postmenopausicas con riesgo relativamente alto de cáncer de mama han demostrado tener anormalidad citológicas y recuentos de células epiteliales mayores que las mujeres de peso normal, en contraste, en las mujeres premenopausicas obesas experimentan alteraciones del ciclo menstrual, incluyendo ciclos anovulatorios y amenorrea secundaria, lo que reduce su exposición acumulativa al estradiol y a la progesterona. Una posible asociación inversa entre la grasa corporal en la juventud y el riesgo de cáncer de mama es que el tamaño corporal en la juventud se asocia con los niveles adultos de IGF-1 de manera inversa.<sup>(28)</sup>

## FACTORES DIETETICOS Y ESTILO DE VIDA

Los estudios observacionales sugieren que las dietas altas en grasa se asociaron con mayores tasas de cáncer de mama que las dietas bajas en grasa.

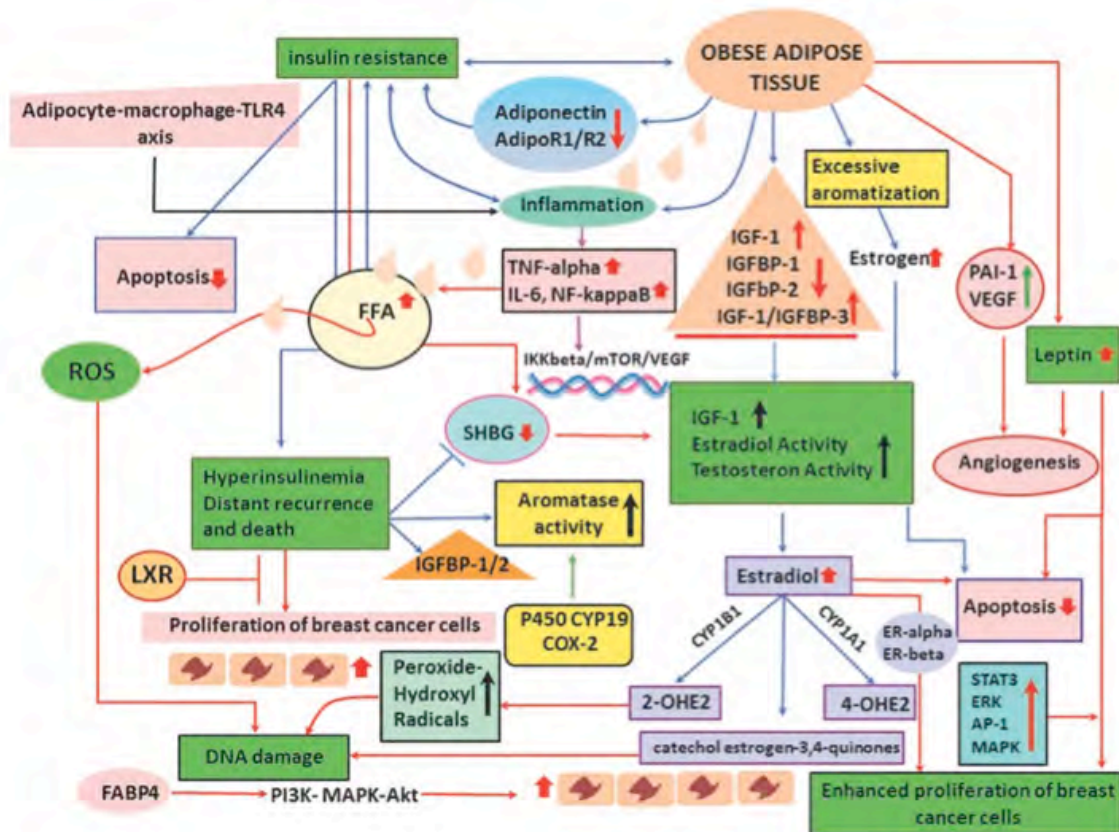
Sin embargo un metanálisis de ocho estudios epidemiológicos prospectivos no identificó una asociación entre la ingesta de grasa y de riesgo de cáncer de mama en mujeres de países desarrollados, sin embargo el riesgo de cáncer de mama aumenta de forma lineal con la cantidad de alcohol consumido. La disminución de ingesta de nutrientes como vitamina C, ácido fólico y beta caroteno puede aumentar el riesgo relacionado con el consumo de alcohol.<sup>(9)</sup>

## OBESIDAD

La Obesidad se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y aumenta la mortalidad del cáncer de mama. Las mujeres con un Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq$  31 tienen 2.5 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas con un índice de masa corporal menor o igual a 22.<sup>(9)</sup>

Durante la infancia las tasas de crecimiento rápido disminuyen la edad de la menarquia (un factor de riesgo establecido). Durante la vida adulta temprana, la obesidad se asocia con una menor incidencia de cáncer de mama antes de la menopausia, pero no con una reducción en la mortalidad. El aumento de peso después de los 18 años de edad se asocia con un aumento gradual y sustancial en el cáncer de mama posmenopáusico, en particular en la ausencia de THR.

Existen diversos estudios que muestran una fuerte asociación entre Índice de masa corporal y la incidencia con el cáncer de mama. La Obesidad en este contexto causa un incremento de los niveles circulantes de estrógeno causando una



actividad excesiva de la aromatasa del tejido adiposo, sobreexpresión de citosinas proinflamatorias, resistencia a la insulina e hiperactividad de los factores de crecimiento asociados a resistencia a la insulina, leptina, hipercolesterolemia y estrés oxidativo en exceso que contribuye a al desarrollo de Cáncer de mama en mujeres obesas. (26,32)

Los niveles incrementados de colesterol en el plasma acelera la formación tumoral y exacerba la agresividad. Por el contrario algunos autores refieren que la Obesidad en la mujer premenopausica se asocia de forma inversa con la probabilidad de cáncer de mama. (31,32)

En el 2010 se publico en la revista The Oncologist un articulo que evalúa las características del cáncer de mama en 46,9 millones de mujeres hispanas/latinas, identificando que las mujeres mexicanas representaban en 64% de la población en estudio y presentaba mayor incidencia de cáncer de mama con estadios clínicos avanzados. Después de analizar la forma de presentación, las características biológicas del tumor, el acceso a atención medica y otros factores de riesgo, identificaron que probablemente las características biológicas y algunos factores ambientales específicos puedan tener diferencias significativas en el efecto hormonal con la posibilidad de que existan polimorfismos genéticos involucrados en el metabolismo estrogénico concluyendo la necesidad de encaminar otros estudios para identificar alteraciones especificas en este grupo poblacional. (31)

Por otro lado en la población de la India, se ha identificado que obesidad Central (circunferencia abdominal - Índice cintura cadera )incrementa el riesgo de cáncer tanto en premenopáusicas como en postmenopáusicas; siendo el factor de riesgo fundamental para el cáncer de mama sin importar la relación con el estado hormonal premenopáusico o postmenopáusico y excluyendo a las mujeres con TRH. (10,27,28,29)

El Índice de Masa corporal Mayor a 30 se ha asociado con un riesgo incrementado para cáncer de mama. La obesidad central se ha asociado con un

mayor riesgo de cáncer en mujeres posmenopáusicas, pero su efecto sobre la premenopausia parece variar según el estatus étnico.

Los marcadores de la obesidad central, como la relación cintura-cadera (WHR), parecen mostrar una fuerte asociación positiva para la premenopausia.<sup>(27,28)</sup>

En las mujeres premenopáusicas, la alta prevalencia de tumores triples negativos requiere otra explicación. Los niveles más altos de factores de crecimiento como la insulina y algunas adipocinas en las mujeres obesas se han sugerido como mediadores en triples negativos tumores . Otra posible explicación de la asociación entre un mayor IMC y el riesgo de presentar peores factores pronósticos podría ser que la obesidad hace difícil detectar un tumor en la mama en una etapa temprana.<sup>(29,32)</sup>

Los futuros estudios sobre cáncer de mama deberían incluir mediciones más precisas de grasa corporal y obesidad central en particular mediante la incorporación de medidas de marcadores bioquímicos (proinflamatorios) y enfocarse en el papel de la nutrición y el crecimiento acelerado en adolescentes.

#### EXPRESION DE RECEPTORES DE ESTROGENOS Y PROGESTERONA

El estrógeno y la expresión del receptor de la progesterona son los factores predictivos más importantes y útiles disponibles en la actualidad . Los pacientes con cáncer de mama invasivo cuyos tumores carecen totalmente de ER y PR no obtienen beneficio del tratamiento hormonal , ya sea en enfermedad metastásica o adyuvante. Aunque hay datos convincentes de que los pacientes cuyos tumores tienen a veces sólo el 1% de las células con tinción positiva para receptores hormonales derivan beneficios de la terapia hormonal adyuvante , aún es controversial si los laboratorios pueden informar de manera reproducible el porcentaje de ER positivo y PR. ER estado / PR también tiene algún valor pronóstico. Los pacientes con tumores positivos para ER / PR han mejorado la supervivencia libre de enfermedad en comparación con estadios similares de

pacientes con ER / PR tumores negativos a los 5 años , pero esta diferencia es menos evidente a los 10 años. (19,)

## FACTORES PREDICTIVOS

Mediante la tecnología de “microarray” es posible determinar la expresión simultánea de un número definido de genes. En función del perfil de expresión de éstos, es posible definir firmas genéticas con un significado pronóstico; es decir, que permitan identificar pacientes con un riesgo significativamente aumentado de recaída y/o que definan una población de pacientes que se beneficien más de un tratamiento determinado. (24)

## DIAGNOSTICO Y TAMIZAJE

La Asociación Estadounidense de Cáncer (ACA) recomienda la autoexploración de glándula mamaria de forma mensual a todas las mujeres a partir de la menarca, sobretodo en las mayores de 20 años.

En México existen diversas publicaciones con respecto a técnicas de difusión de autoexploración mamaria (6) y se concluye que las mujeres son capaces de detectar lesiones de al menos, 1 cm y, cuando son superficiales, de hasta 0.5 cm una vez que han recibido capacitación. El impacto mundial de la autoexploración mamaria muestra datos inconsistentes y no refleja disminución de la mortalidad, pero algunos reportes refieren un mejor pronóstico para las pacientes, ya que se detectan lesiones en etapas clínicas I y II (11,12).

El cáncer de mama es un padecimientos heterogéneo con una evolución tan lenta que permite vivir al 18% de las mujeres que lo padecen un promedio superior a 10 años sin ningún tratamiento. Por otro lado pacientes con tumores tempranos de 1cm presentan enfermedad diseminada en 10 a 20% de los casos.

La mastografía como medio de escrutinio busca visualizar lesiones no palpables (menores a 5mm) como microcalcificaciones agrupadas y la asimetría de la densidad del tejido mamario, dato que sugieren alta posibilidad de tratarse de un cáncer inicial. Es preciso señalar que la mastografía no detecta en 5- 15% los posibles canceres iniciales, sobre todo en mujeres menores de 40 años, por la



fibrosis y densidades de las mamas, sugiriendo en estos casos el estudio complementario de ultrasonido y sobre todo de resonancia magnética. (11,15)

## CUADRO CLINICO

La sospecha que precede al diagnóstico de cáncer de mama en 80% de los casos es el hallazgo de una tumoración indolora; sin embargo en el 10% el dolor es el síntoma inicial, aun con ausencia de tumor palpable, en el restante 10% el tumor es descubierto durante un examen médico rutinario o bien por un estudio de imagen.(4,6,16)

Con mayor frecuencia el tumor es identificado por la paciente durante su aseo personal, en otras ocasiones notan una deformación , protuberancia o retracción de la piel de la mama o del complejo areola pezón.

En pacientes jóvenes se puede retrasar el diagnostico por atribuirse a lesiones benignas, un trauma reciente, cambios por el embarazo o por la lactancia. El cáncer de mama inflamatorio se presenta con edema, eritema inflamación que frecuentemente se confunde con mastitis.

La alta densidad mamaria , que es uno de los factores que limitan los estudios de tamizaje con mastografía, disminuye su efectividad oportuna del cáncer en mujeres asintomáticas menores de 40 años. La modalidad diagnostica “Optima” para este tipo de pacientes continua en controversia. (4,12)

## MÉTODOS DE DETECCIÓN

Las Guías de Practica Clínicas Actuales recomiendan el uso del ultrasonido como primera modalidad diagnóstica.

Recientemente el empleo de la mastografía digital a pesar de los patrones de densidad mamaria encontrados en menores de 40 años, han demostrado brindar mejores imágenes para diagnosticar microcalcificaciones dando la oportunidad de identificar tempranamente lesiones sospechosas de carcinomas in situ. (12)

## MASTOGRAFIA

La mama representa un verdadero desafío para la obtención de su imagen radiológica debido a que está constituida por tejidos muy similares entre sí y porque las lesiones buscadas por el radiólogo como indicadores de la posible presencia de un tumor son muy pequeñas o muy parecidas al tejido normal. Una mamografía de escrutinio busca visualizar lesiones no-palpables (es decir, menores de 0.5 cm si se trata de nódulos), calcificaciones (nunca palpables por su reducido tamaño), asimetrías en la densidad mamaria, y/o distorsión de la arquitectura de la glándula.

La mastografía se asocia con reducción de la mortalidad por cáncer de mama de un 18-45%, según el Consenso Mexicano es un 29-30%. Tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 85-90%. Cuenta con una sensibilidad en mama densa del 44% y en la mama grasa del 98%.<sup>(1,4,12)</sup>

Es el único método útil para evaluar microcalcificaciones sensibilidad del 80-95% y una especificidad del 85-90%. Tiene Falsos negativos 15% y Falsos positivos de un 6-7%. Del 10-20% de los cánceres no serán visibles por mastografía. Existen dos tipos de mastografías de escrutinio y de diagnóstico. <sup>(4)</sup>

En lesiones no palpables tiene una sensibilidad del 68-92% y una especificidad del 80-86%. De todos los exámenes de detección positivos solo 5-10% tendrán cáncer y de todas las biopsias que se realicen solo el 25-40% serán positivas a cáncer. <sup>(4,15)</sup>

Un estudio de tamizaje mastográficos (DMIST) en Treinta Instituciones de America del Norte, demostró que la mastografía digital muestra mejores resultados de interpretación radiológica en mujeres con mamas densas menores de 50 años. Destacando que a pesar del mejor rendimiento para la interpretación con mastografía, la sensibilidad de la mastografía digital permanece considerablemente menor en pacientes menores de 50 años con mamas densas (59,1% en comparación con mamas no densas ( 89,1%) y razonablemente alta sensibilidad (87,5%) en pacientes con sospecha clínica de cáncer de mama menores de 40 años.<sup>(12)</sup>

## ULTRASONIDO DE MAMA

El ultrasonido de mama tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad 55-79% con una frecuencia de falsos positivos del 9.8-91.9%. sin embargo desciende la sensibilidad para Carcinomas In situ.

Bibliograficamente existe suficiente evidencia que apoye el hecho que el uso del ultrasonido mamario mamario en menores de 40 años de edad , sea el estudio como primera modalidad diagnóstica. (1,12,16)

Indicaciones:
-Pacientes menores de 35 años con signos o síntomas de patología mamaria
-Menores de 35 años con sospecha de cáncer en embarazo o lactancia.
-Mama densa
-Diferenciar entre lesión sólida o quística Sensibilidad 96-100%
-Implantes mamarios
-Mastitis/Absceso
-Nódulos no palpables
-Guía para procedimientos.

## RESONANCIA MAGNÉTICA

La Resonancia Magnética con contraste es la modalidad más precisa en la evaluación clínica y estadificación del cáncer de mama y sospecha en mujeres que cumplen criterios para considerarse de alto riesgo , y menores de 40 años.

Tiene una Sensibilidad del 85-100% y una Especificidad del 47-67%. Además de una sensibilidad del 98% en carcinoma ductal in situ alto grado. Sin embargo dentro de sus limitaciones esta la disponibilidad del recurso y su difícil acceso desde los centros de atención de primer contacto en la República Mexicana. (4,16)

## JUSTIFICACIÓN.

La frecuencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años de edad está en incremento considerando las tasas de incidencia reportadas en la literatura mundial. Hasta el 11% de las mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama son menores de 40 años, lo cual representa una proporción mayor que lo reportado para países desarrollados.<sup>(1,2)</sup>

En centros de atención de primer contacto, la única herramienta con la que se cuenta es únicamente el ultrasonido, el cual en muchas ocasiones no cuenta con las características mínimas necesarias para su correcto funcionamiento además de ser considerado operador dependiente.

Existe poca información con respecto a las características epidemiológicas y formas de presentación de cáncer en mujeres mexicanas con cáncer de mama, sobretodo en mujeres jóvenes premenopáusicas y por lo tanto propensas a efectos tempranos o tardíos de estímulos hormonales fisiológicos.

La Obesidad y el sobrepeso son una característica poblacional de los adultos jóvenes mexicanos actualmente asociado con un aumento gradual y sustancial proporcional en el cáncer de mama postmenopausico.

La sospecha de cáncer en una mujer menor de 40 años de edad las clasifica como mujeres de “alto riesgo” por lo tanto la detección en edades mas tempranas y estadios clínicos iniciales permitirá lograr un diagnostico oportuno y tratamiento especifico de acuerdo a las características clínicas de presentación del tumor de este grupo etario.

Las características clínicas del tumor y la frecuencia en su forma de presentación permitirán analizar la necesidad de proponer un algoritmo de tamizaje para mujeres con patología mamaria y así detectar oportunamente tumores en estadio clínico temprano.

Se espera obtener resultados útiles, para aplicarse en las valoraciones iniciales de clínicas especializadas en patología mamaria y difundirse entre los médicos generales y especialistas de hospitales de primer contacto.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

¿Cual es la frecuencia y cuales son las características clínicas del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años atendidas en el Servicio de Oncología del Hospital Juárez de México?

## **HIPÓTESIS.**

El sobrepeso y la obesidad en mujeres menores de 40 años les confiere un riesgo incrementado para desarrollar cáncer de mama.

## **OBJETIVOS.**

### Objetivo principal

Identificar la frecuencia de presentación y las características clínicas de las mujeres mexicanas menores de 40 años con cáncer de mama.

### Objetivo secundario

Evaluar el índice de masa corporal como factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y su asociación con cáncer de mama temprano y localmente avanzado.

## **METODOLOGÍA.**

### **Material y Métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo con 98 pacientes menores de 40 años de edad y diagnóstico confirmatorio para cáncer de mama que acudieron a consulta de primera vez al Servicio de Oncología del Hospital Juárez de México.

Para evaluar la frecuencia de cáncer de mama de menores de 40 años de edad, se corroboró el diagnóstico confirmatorio a cáncer dentro de los reportes del archivo de anatomía patológica a partir de Enero del 2012 a Diciembre del 2016.

Posteriormente se realizó la evaluación de las características clínicas y formas de presentación del cáncer de mama con 100 expedientes del archivo clínico, obteniendo 98 casos de pacientes que cumplían los criterios de inclusión para obtener los datos clínicos y demográficos en una hoja recolectora de Excel y analizar las siguientes variables:

Edad, origen, peso, talla, TNM, Estadio clínico, motivo de consulta en la de "Clínica de mama", tiempo de evolución del padecimiento, antecedentes heredo familiares de cáncer, mama afectada, edad a la menarca, gesta, edad del primer embarazo, diagnóstico de cáncer y embarazo, duración y tiempo de lactancia, uso de anticonceptivos orales, método de imagen inicial para diagnóstico, terapéutica previa al diagnóstico de cáncer implementada. Características biológicas del tumor (incluyendo clasificación molecular), respuesta a la quimioterapia, respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, uso de tamoxifeno y/o castración quirúrgica.

Como objetivo secundario para buscar la asociación entre el índice de masa corporal como factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama en mujeres premenopausicas y su asociación con cáncer de mama temprano y localmente avanzado; se usó una base de datos con 100 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, se eliminaron las no clasificables, los diagnósticos de cáncer in situ y aquellas con valor de IMC en extremos (<18 o >40) un total de 87 pacientes. Se

calculo el IMC, se agruparon en Obesas y no obesas ; clasificándolas en CA-Mama avanzado y no avanzado.

### **Definición de la población.**

#### Criterios de inclusión

Todas las pacientes mexicanas con diagnóstico confirmatorio por biopsia o revisión de laminillas de cáncer de mama, con base a los libros del archivo de anatomía patológica a partir de Enero del 2012 a Diciembre del 2016.

#### Criterios de exclusión

Se excluyeron a pacientes con mas de 40 años de edad y diagnóstico anatomopatológico de linfoma, melanoma y metástasis.

Para la comparación entre el índice de masa corporal Se excluyeron expedientes con pacientes mayores de 40 años de edad, estadios clínicos clasificados como no etapificables, cáncer in situ y valores extremos del índice de masa corporal por ( por abajo de 20 y por arriba de 40)

### **ANÁLISIS ESTADISTICO**

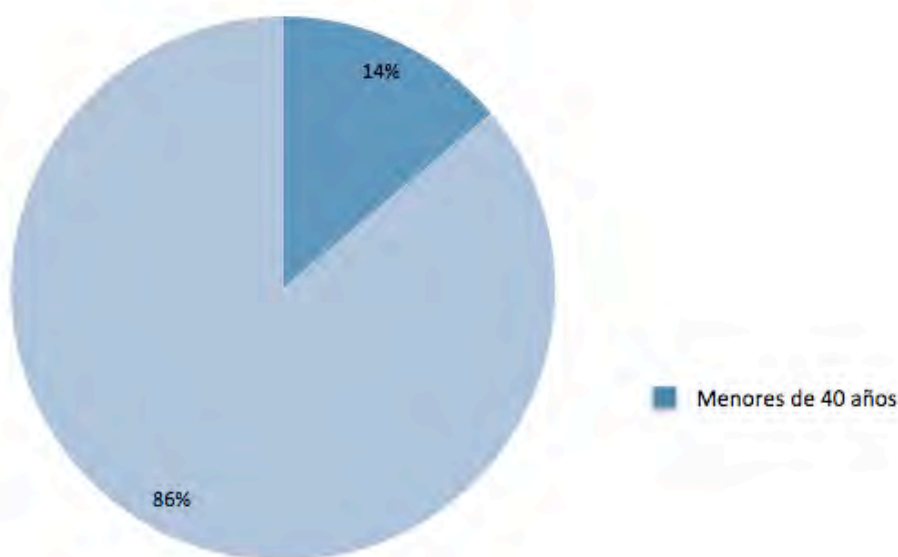
Se realizó el análisis descriptivo con características clínicas y demográfico con 98 expedientes de pacientes con cáncer de mama y edad menor a 40 años, recolectándose en una BASE de DATOS en Excel y analizando las características demográficas y clínicas en el programa Epidat Versión 4.1.

Se aplico una prueba T, de Student (para contraste de 2 medias independientes), para comparar si la media de IMC es significativamente diferente en el grupo de CA-MAMA avanzado versus el grupo de CA-MAMA no avanzado. Así mismo se usa una prueba T, para ver si las medias en el valor de T (TNM) es diferente en las pacientes obesas que en las no obesas. Posteriormente se utiliza pruebas de U-Mann Whitney y prueba de rangos de Wilcoxon por persistir la igualdad en pruebas paramétricas, se decide evaluar por medio de pruebas no paramétricas. Posteriormente para comparar proporciones, se construye una tabla de contingencia. Por ultimo se utiliza método exacto y Chi cuadrada para proporciones entre Ho y H1.

## RESULTADOS

Durante el periodo Enero 2012- Diciembre 2016 se diagnosticaron un total de 1237 casos nuevos de Cáncer de mama, de los cuales el 14%(199 casos) corresponden a mujeres menores de 40 años de edad.

### PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA. PERIODO 2012-2016.

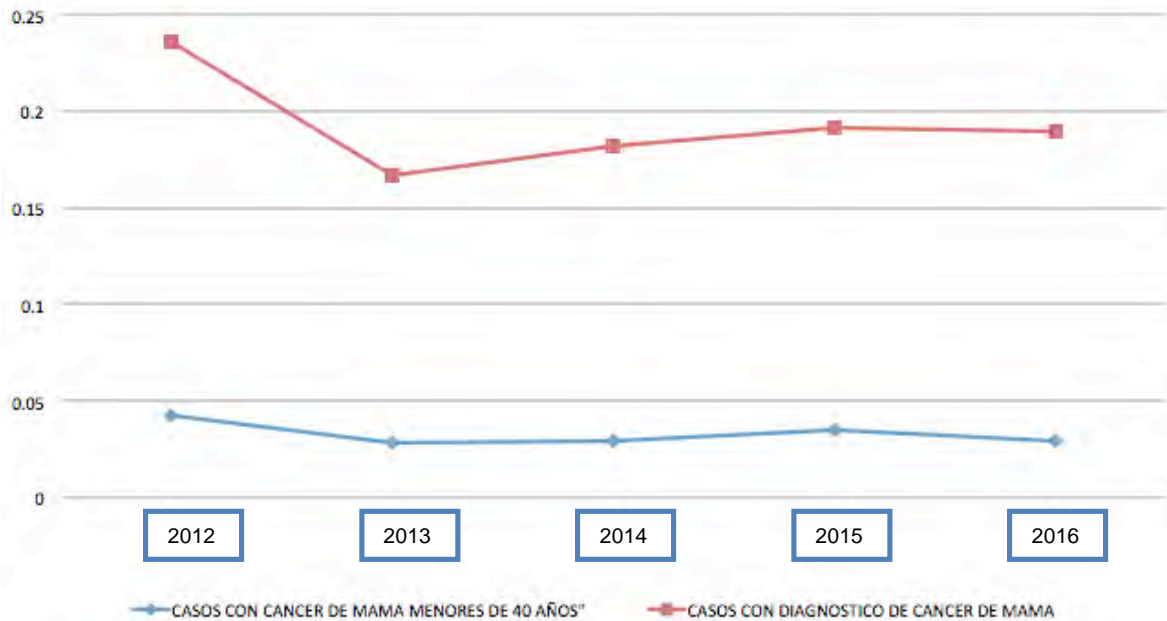


Grafica 1. Casos de cáncer de mama en la población atendida en el periodo 2012-2016 (n=1237) , porcentaje de pacientes menores de 40 años de edad atendidas en la Clínica de mama del Hospital Juárez de México.

La incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años que acudieron al Servicio de Oncología del Hospital Juárez se reporta con 53 casos (19,2%) casos en el 2012, 35 casos (13.83%) en el 2013 , 36 casos (15,31%) en el 2014, 43 casos (15,69%) en el 2015 y 32 casos (16%) en el 2016.



### TENDENCIA EPIDEMIOLOGICA DEL CANCER DE MAMA EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO. PERIODO 2012-2016



Grafica 2. Grafica de dispersión, tendencia epidemiológica de las pacientes con cáncer de mama atendidas en la Clínica de mama del Hospital Juárez de México. Periodo de 5 años-

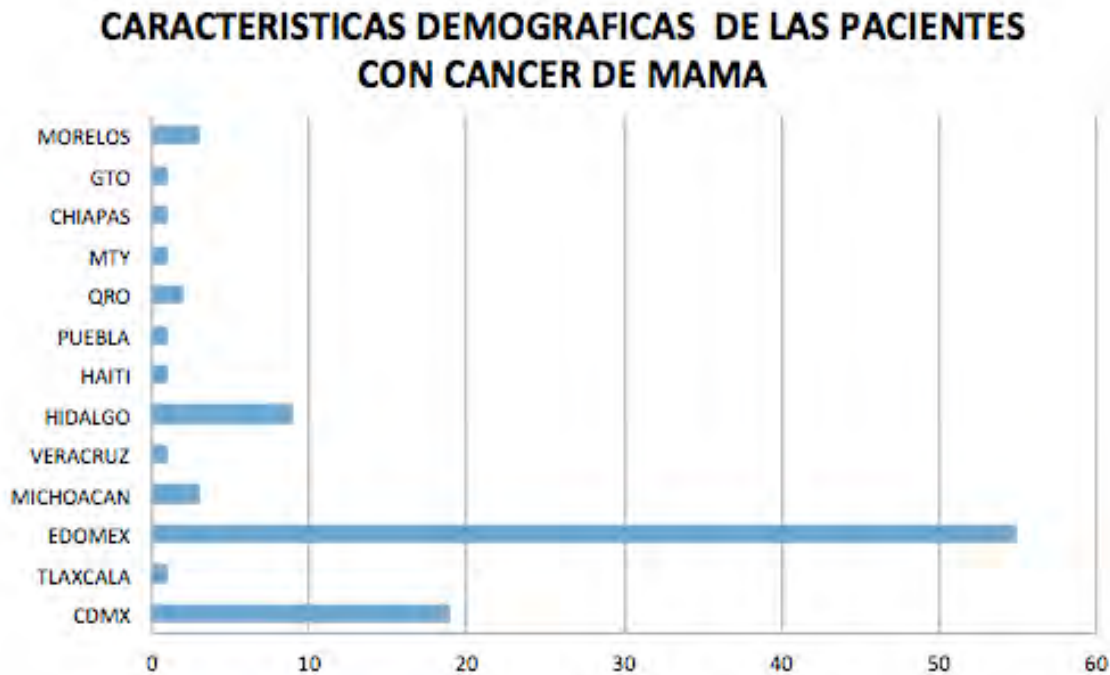
Año	INCIDENCIA DE MUJERES JOVENES	CASOS TOTALES
2012	53	275
2013	35	253
2014	36	235
2015	43	274
2016	32	200
<b>CASOS PERIODO</b>	<b>199</b>	<b>1237</b>

## RESULTADOS DEMOGRAFICOS Y CARACTERISTICAS CLINICAS

El análisis de las características clínicas, demográficas y características biológicas según tipo histológico en mujeres jóvenes se integró por una muestra poblacional con 98 pacientes.

Edad. La edad promedio de presentación fue de 35.3 años. La mujer mas joven con cáncer de mama se diagnosticó a los 17 años.

Origen. Dentro de los estados con mayor incidencia de cáncer destacan: Estado de México, Ciudad de México, Hidalgo, Morelos y Michoacán.



Grafica 3. Origen demográfico de las pacientes que acuden solicitando atención a la clínica de mama.

Dentro de los antecedentes heredo familiares la carga genética para cáncer de mama se presentó en 3 casos(3.06%) en un familiar de primer grado; dos casos de cáncer de mama en menores de 40 (madre) , y 7 casos ( 7.14%) en familiares de segundo grado.

## **ANTECEDENTES GINECOBISTETRICOS**

La edad de presentación promedio de la menarca fueron 12.4 años, el promedio de embarazos es de 2 gestas , la edad promedio al primer embarazo fueron 21 años.

De las 98 pacientes, 10 nunca se embarazaron y en 6 casos se desconoce el número de gestaciones por no encontrarse la información en el expediente clínico.

Con respecto a la lactancia materna , 45 expedientes reportan la practica de esta actividad sin especificar el tiempo exacto de lactancia. 40 expedientes señalan no practicarla y en 13 expedientes se desconoce el dato.

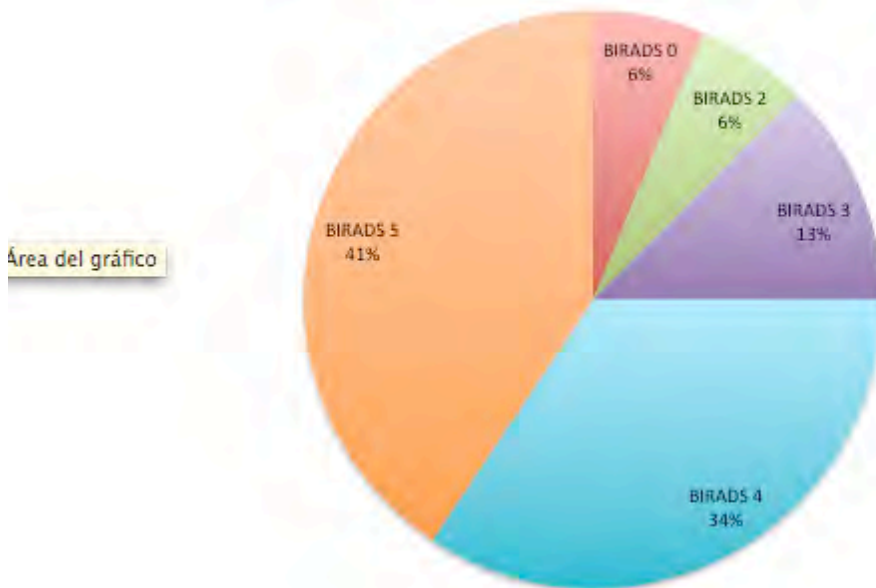
Anatomicamente la glándula mamaria derecha fue la principal afectada con un 50 % de presentación y la izquierda con un 45%. Se identificaron 4 casos con diagnóstico de cáncer de mama bilateral metacrónico.

Se reportaron 5 casos de cáncer y embarazo diagnosticado a la semana 11 de edad gestacional, estadio clínico IIb, quimioterapia neoadyuvante y embarazo culminado a la semana 36 de edad gestacional , oligohidramnios leve y con peso al nacimiento de 2330 gramos. Los otros 4 se presentaron posteriores al puerperio tardío y posterior a la lactancia materna.

## METODOS DIAGNÓSTICOS DE IMAGEN.

En la consulta de primera vez, 39 de 98 casos acudieron con ultrasonido mamario ante sospecha de patología mamaria, reportándose: 2 BIRADS 0, 2 BIRADS 2, 4 BIRADS 3, 11 BIRADS IV Y 13 BIRADS V.

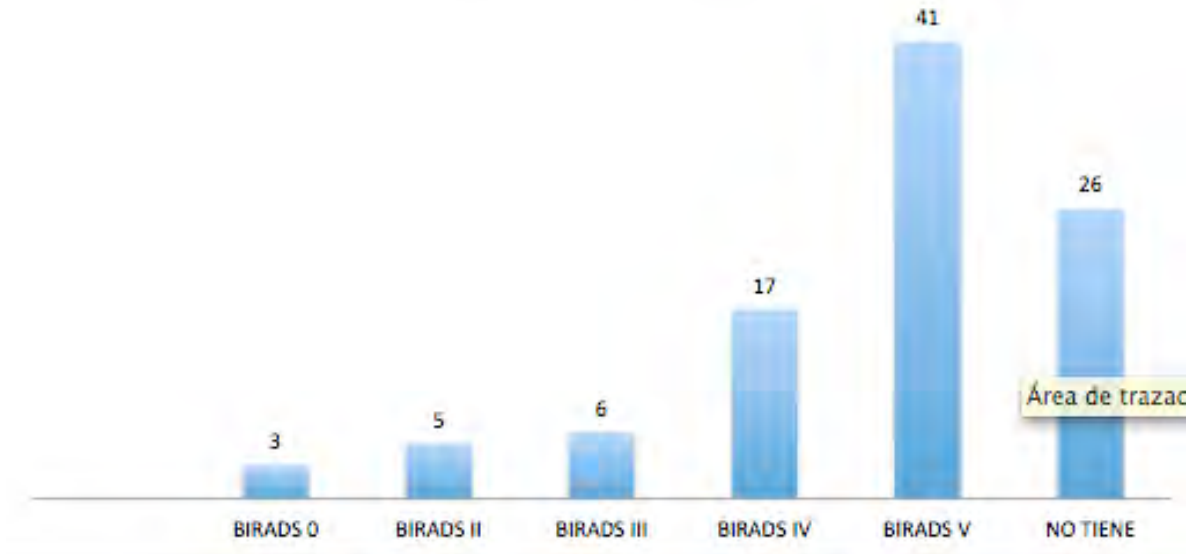
### DIAGNÓSTICO MEDIANTE USO DE ULTRASONIDO MAMARIO EN MUJERES JOVENES CON PATOLOGIA MAMARIA



Grafica 4. Porcentaje de casos confirmados de cáncer de mama en menores de 40 años de edad atendidas en la Clínica de mama del Hospital Juárez de México.

Únicamente se diagnosticaron 3 casos de cáncer de mama con mastografías de tamizaje. En 41 casos( 41.8%) el uso de la mastografía diagnóstica sirvió corroborar diagnóstico y para valorar datos de multicentricidad, multifocalidad y mama contralateral. En 26 pacientes no se encontró mastografía en la base de datos del WEBSERVEX, y tampoco se mencionó en nota inicial del expediente clínico.

## USO DE LA MASTOGRAFIA DIAGNOSTICA EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS



En un solo caso se utilizó la Resonancia magnética como apoyo diagnóstico en una paciente de 33 años con mastografía BIRADS IVb.

### MOTIVO DE CONSULTA

De las 98 pacientes, 9 pacientes acudieron con diagnóstico de cáncer a la clínica de mama, el resto se biopsiaron en el servicio y de confirmo sospecha diagnóstica de carcinoma.

La manifestación clínica más frecuente (84 casos, 85.7%) fue la aparición de un nódulo mamario de crecimiento progresivo con un tiempo promedio de 8 meses de evolución desde la detección hasta el diagnóstico y con un tiempo mínimo de detección de 15 días (desde la autoexploración y el crecimiento progresivo) y un tiempo máximo desde observación hasta diagnóstico posterior a 4 años. (se excluyeron los casos de tamizaje).

El motivo de consulta en la mayoría de los casos fue la aparición de un nódulo mamario de crecimiento progresivo en 80 casos, confusión entre absceso vs nódulo de la lactancia en 7 casos, 3 casos diagnosticados por tamizaje y 4 catalogados como “otros”, por secreción por pezón, dos exoftalmos y un caso con disnea.

Cuatro casos se confirmaron clínicamente como Cáncer inflamatorio de la mama.



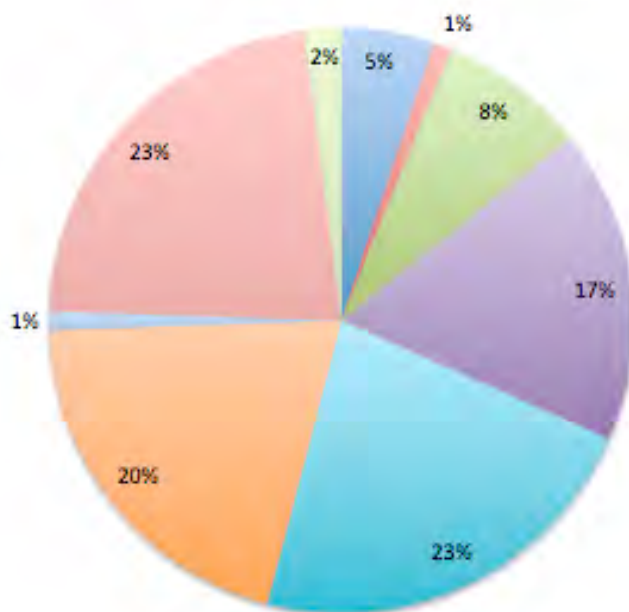
## ESTADIO CLÍNICO.

Con respecto al porcentaje de presentación, los estadios localmente avanzados en conjunto corresponden al 60% de los casos. Predominaron los estadios localmente avanzados y en segundo lugar el metastásico con un 22% de presentación.

ESTADIO	CASOS	PORCENTAJE
IN SITU	5	5.102040816
IA1	1	1.020408163
IIA	8	8.163265306
IIB	17	17.34693878
IIIA	22	22.44897959
IIIB	20	20.40816327
IIIC	1	1.020408163
IV	22	22.44897959
NO ETAPIFICABLES	2	2.040816327
	98	100

## PORCENTAJE DE PRESENTACION POR ETAPA CLINICA

■ IN SITU ■ IA1 ■ IIA ■ IIB ■ IIIA ■ IIIB ■ IIIC ■ IV ■ NO ETAPIFICABLES



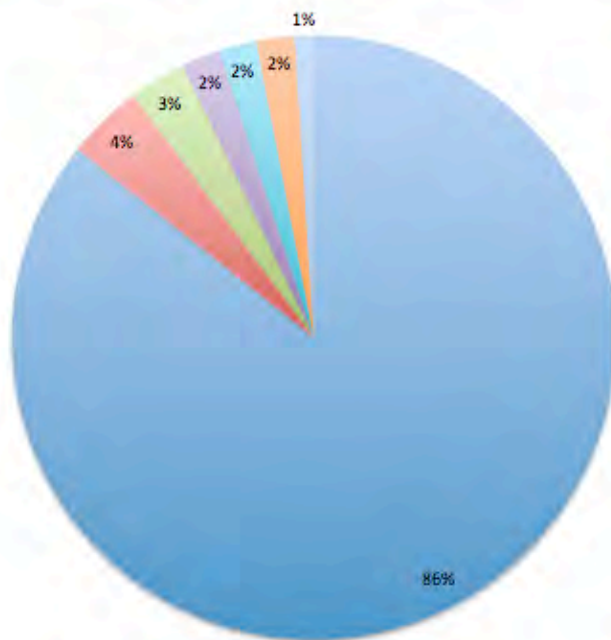
## CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DEL TUMOR

El tipo histológico más frecuente con 85.7% es el carcinoma ductal infiltrante sin patrón específico, el segundo con 4% cáncer ductal in situ, el tercero lobulillar infiltrante, el cuarto lobulillar in situ, quinto mucinoso, sexto poco diferenciado y por último melanoma.

Tipo histológico	Numero de Casos	Porcentaje
Ductal infiltrante	84	85.70%
Ductal In situ	4	4.08%
Lobulillar infiltrante	3	3.06%
Lobulillar in situ	2	2.04%
Mucinoso	2	2.04%
Poco Diferenciado	2	2.04%
Melanoma	1	1.02%
	98	100

**Porcentaje de Presentación según tipo histológico**

■ Ductal infiltrante ■ Ductal In situ ■ Lobulillar infiltrante ■ Lobulillar in situ ■ Mucinoso ■ Poco Diferenciado ■ Melanoma



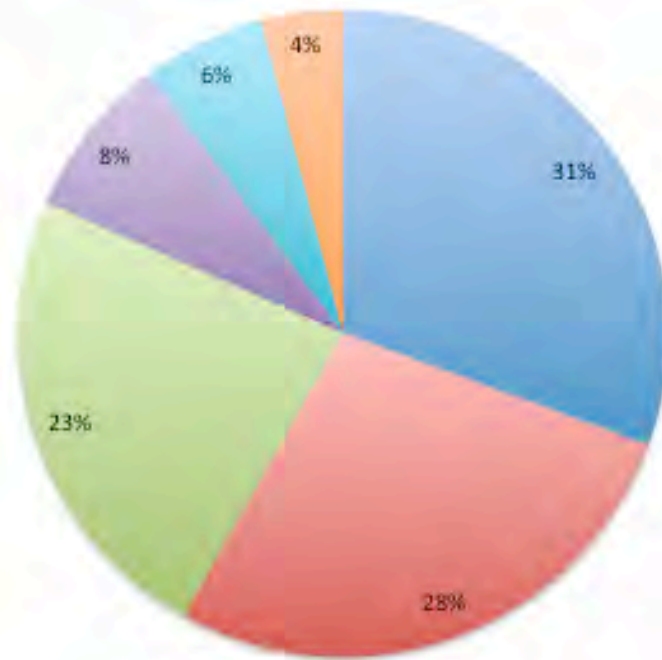


## TIPO MOLECULAR

El tipo molecular mas frecuente fue el Triple Negativo con 31% el segundo el Luminal A con 28%, el Tercero el Her 2 sobreexpresado con 24% el cuarto lugar el Luminal B con 8% , 6% para casos indeterminados Her ++ y 6% se desconoce.

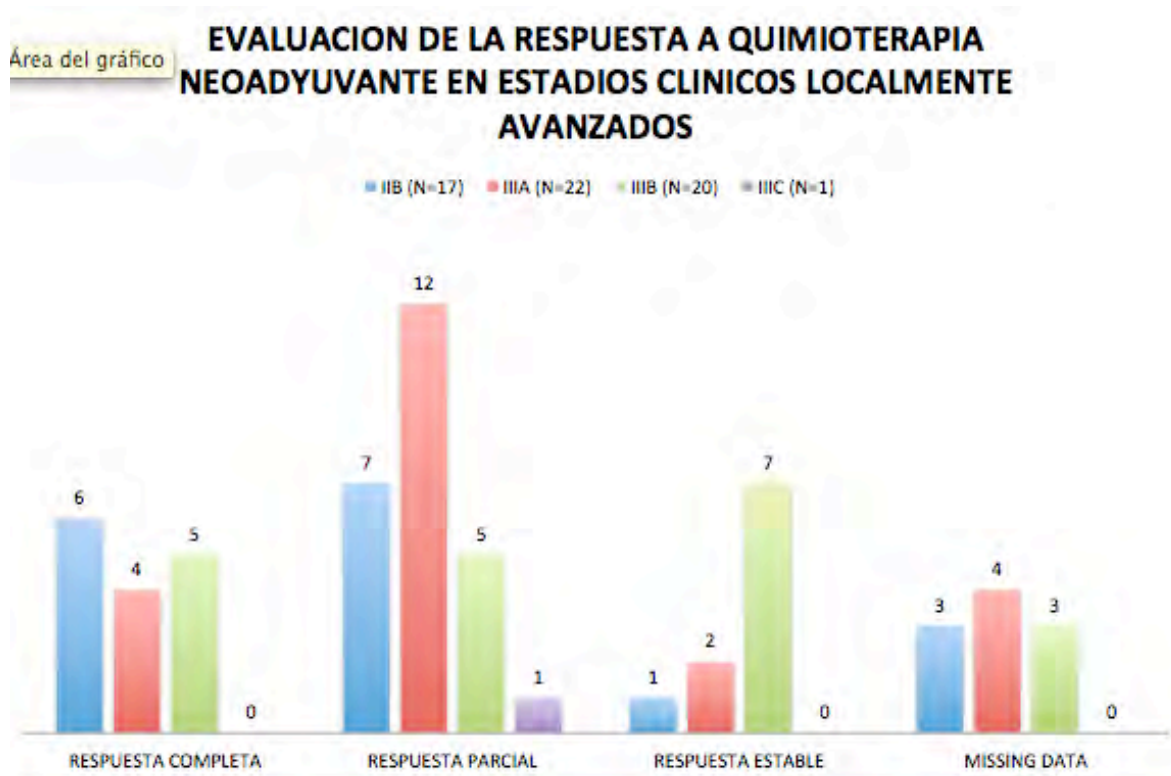
### Porcentaje de Presentación según tipo molecular

■ Triple Negativo ■ Luminal A ■ HER 2 ■ Luminal B ■ Desconocido ■ Indeterminado



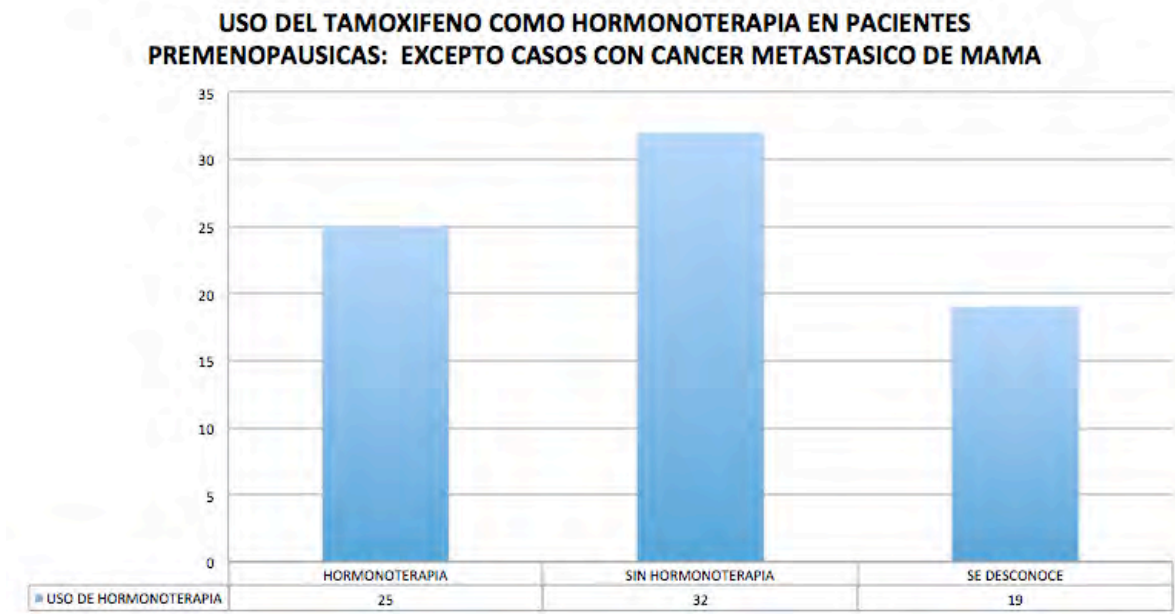
Se consiguió un 15.3 % de respuesta patológica completa al finalizar la quimioterapia neoadyuvante en estadios localmente avanzados. (No se consideró la respuesta con respecto a los tipos moleculares, únicamente se valoró el resultado de respuesta patológica completa considerando la pieza quirúrgica de mastectomía )

ESTADIO	RESPUESTA COMPLETA	RESPUESTA PARCIAL	RESPUESTA ESTABLE	MISSING DATA	TOTAL
IIB (N=17)	6	7	1	3	17
IIIA (N=22)	4	12	2	4	22
IIIB (N=20)	5	5	7	3	20
IIIC (N=1)	0	1	0	0	1
					<b>60</b>



Se dio quimiorradioterapia concomitante al 8.1% de las pacientes (n=8).

De acuerdo a la proporción de casos con receptores hormonales positivos, el uso del tamoxifeno como adyuvancia se indico en 25 pacientes lo que corresponde al 25.5% de los casos.



## ANALISIS Y RESULTADOS DEL OBJETIVO SECUNDARIO.

Se uso una base de datos con 100 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, se eliminaron las no etapificables . los cáncer in situ, melanoma, linfoma y poco diferenciados además de aquellas con valor de IMC en extremos (<18 o >40), un total de 87 pacientes.

Se calculo el IMC

Se agruparon en Obesas y no obesas

Se clasificaron en CA-Mama avanzado y no avanzado.

Tomando el IMC como variable principal, la distribución de los datos cumple con el supuesto de normalidad:

### Resultados:

Contraste de Shapiro-Francia

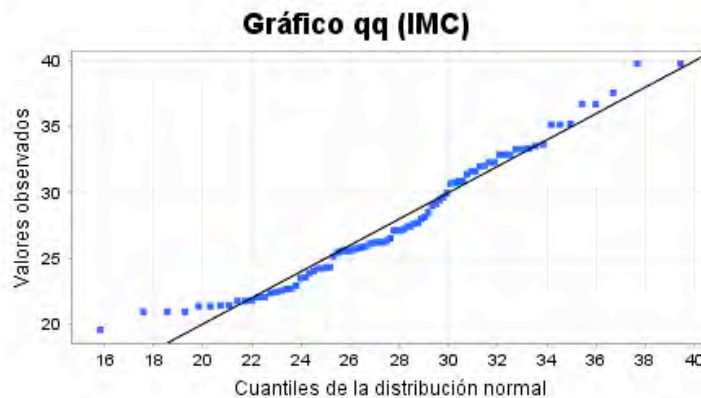
n	W'	Estadístico Z	Valor p
87	0,964	2,109	0,017

Contraste de asimetría y curtosis

n	Asimetría	Curtosis	Asimetría y curtosis		
	Valor p	Valor p	Estadístico $\chi^2$	gl	Valor p
87	0,047	0,330	4,884	2	0,087

gl: grados de libertad

### Gráfico:



A la vista de los resultados, ambos contrastes (Shapiro-Francia y asimetría/curtosis) permiten concluir que la distribución del IMC para la población de mujeres puede ser considerada normal. Esta afirmación coincide con lo que se

observa en el gráfico cuantil-cuantil, donde los puntos se sitúan encima de la diagonal lo que indica normalidad en los datos.

Se procedió a realizar los estadísticos descriptivos:

Primero en pacientes no obesas:

**Resultados para OB+=0:**

	Edad	Peso	Talla	IMC	T
n	59	59	59	59	59
Media	36,847	60,512	1,56	24,84	3
Mediana	37	61	1,55	25,566	3
Desviación estándar	8,177	7,938	0,069	2,582	0,851
Varianza	66,856	63,008	0,005	6,668	0,724
Coefficiente de variación	0,222	0,131	0,044	0,104	0,284
Mínimo	23	45,6	1,44	19,585	1
Máximo	73	78	1,7	29,643	4
Asimetría	2,672	0,147	0,437	-0,063	-0,169
Curtosis	10,89	-0,616	-0,815	-1,047	-1,194

Posteriormente en las pacientes con obesidad:

**Resultados para OB+=1:**

	Edad	Peso	Talla	IMC	T
n	28	28	28	28	28
Media	35,893	82,736	1,569	33,505	3,179
Mediana	37	80	1,56	32,889	3
Desviación estándar	4,358	11,529	0,071	2,634	0,723
Varianza	18,988	132,922	0,005	6,936	0,522
Coefficiente de variación	0,121	0,139	0,045	0,079	0,227
Mínimo	25	69	1,43	29,969	2
Máximo	40	115	1,7	39,792	4
Asimetría	-1,116	1,485	0,175	1,001	-0,271
Curtosis	0,535	2,045	-0,69	0,253	-1

Luego según estadio avanzado o no avanzado:

**Resultados para AV+=0:**

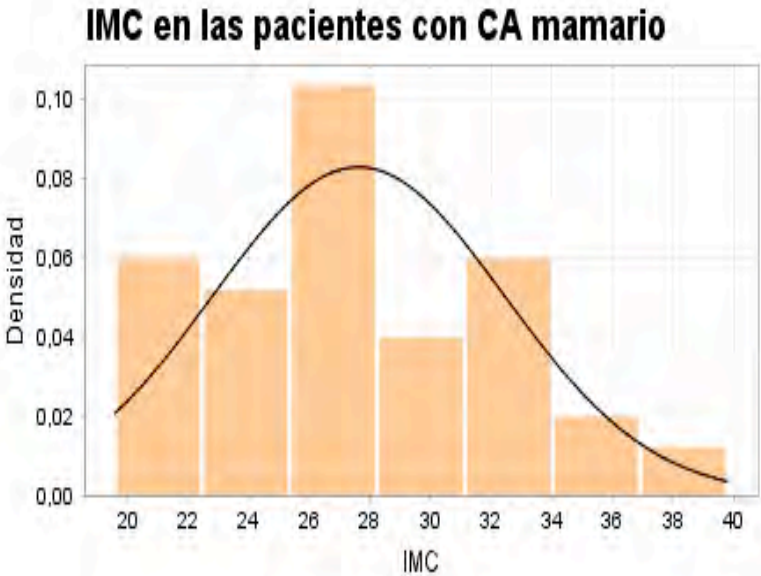
	Edad	Peso	Talla	IMC	T
n	18	18	18	18	18
Media	34,611	65,889	1,571	26,702	2,444
Mediana	35,5	64,5	1,54	26,729	2,5
Desviación estándar	4,742	9,605	0,071	3,527	0,616
Varianza	22,487	92,252	0,005	12,443	0,379
Coefficiente de variación	0,137	0,146	0,045	0,132	0,252
Mínimo	26	49,5	1,48	21,425	1
Máximo	40	89	1,69	33,534	3

**Resultados para AV+=1:**

	Edad	Peso	Talla	IMC	T
n	69	69	69	69	69
Media	37,043	68,128	1,56	27,871	3,217
Mediana	37	68	1,56	26,524	3
Desviación estándar	7,613	14,843	0,069	5,1	0,783
Varianza	57,954	220,323	0,005	26,011	0,614
Coefficiente de variación	0,206	0,218	0,044	0,183	0,244
Mínimo	23	45,6	1,43	19,585	2
Máximo	73	115	1,7	39,792	4

Se procede a graficar las densidades del IMC:

Gráfico:



Y luego se hace la gráfica dividiendo en estadios avanzados y no avanzados:

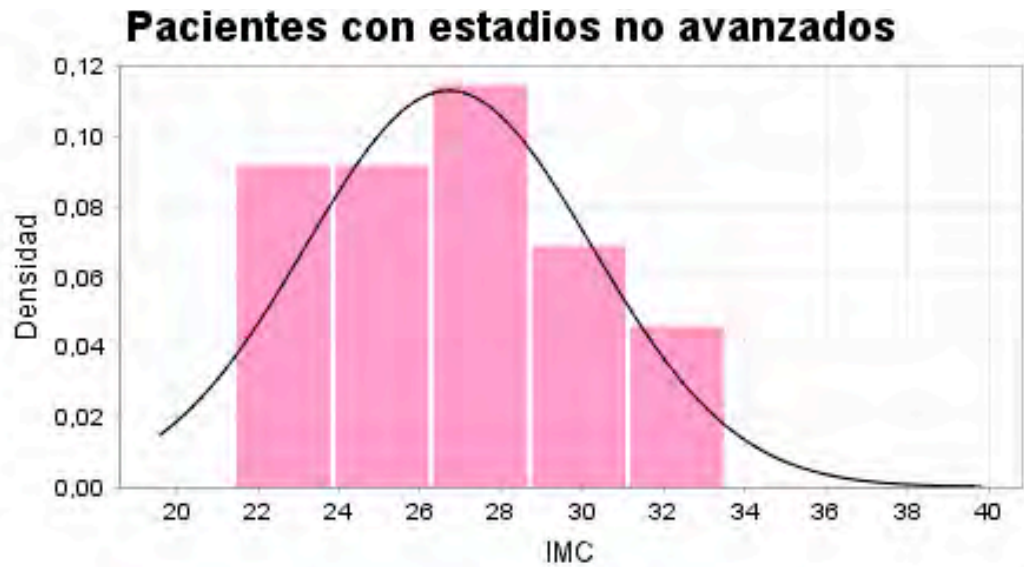
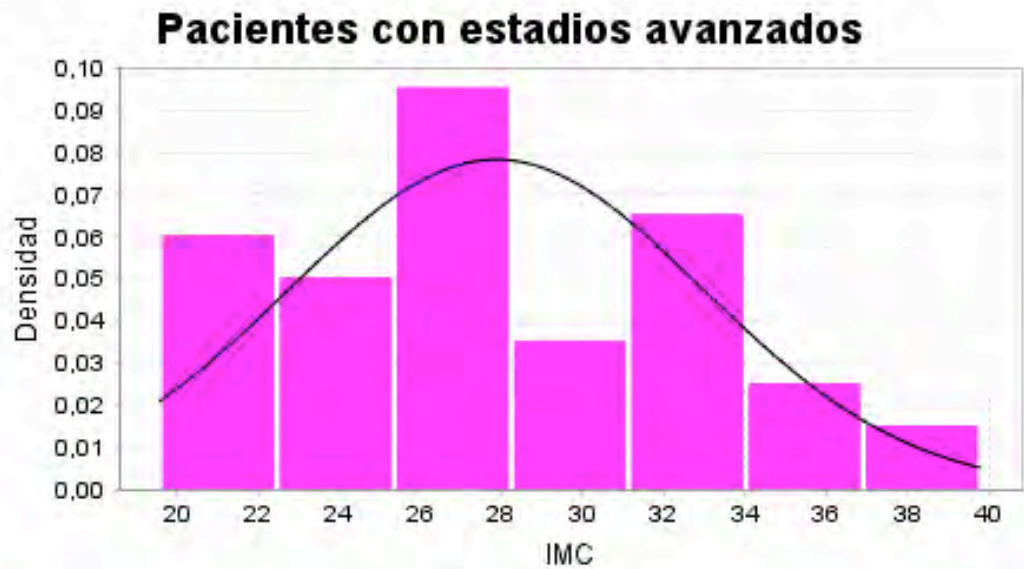
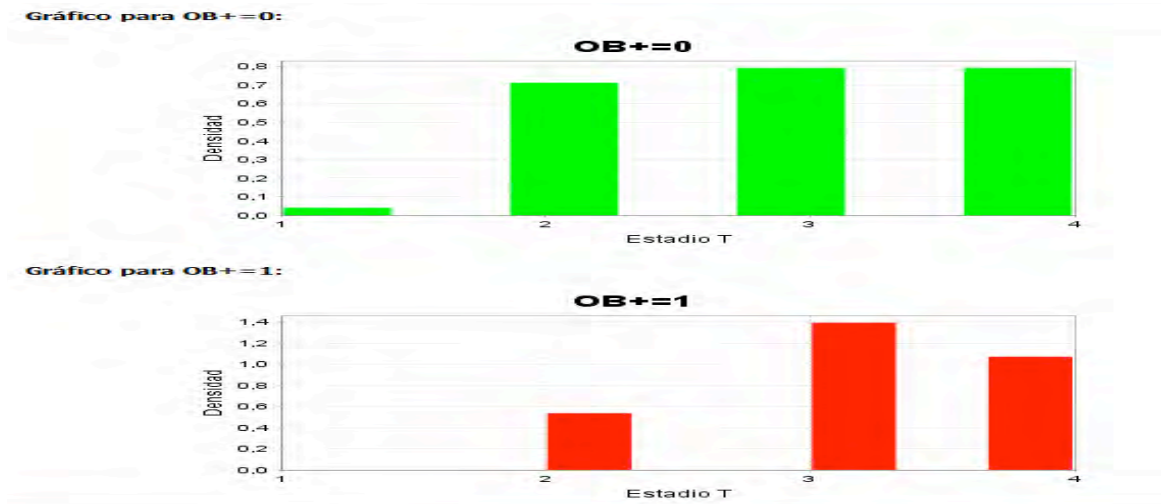


Gráfico para AV+= 1:





Además también se clasificaron en obesos y no obesos para graficar en función al valor de T en la clasificación TNM:



Y con estos mismos datos se realiza un gráfico de dispersión:

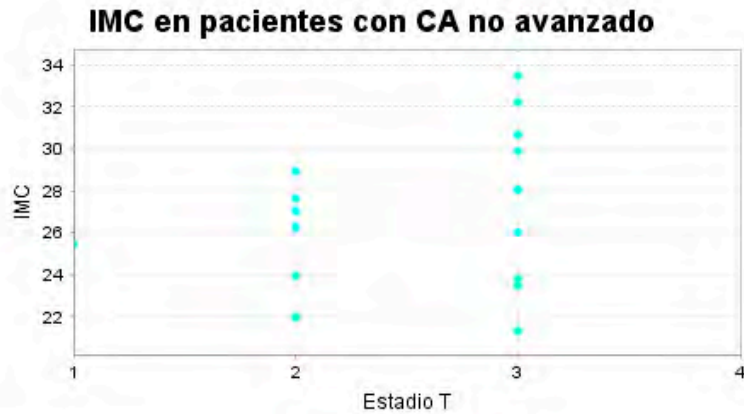
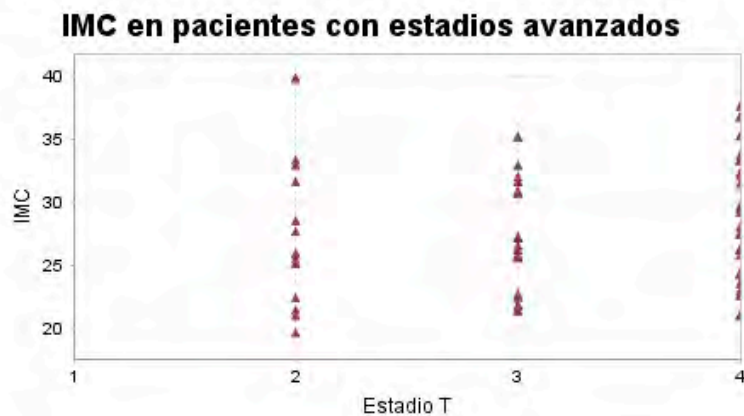
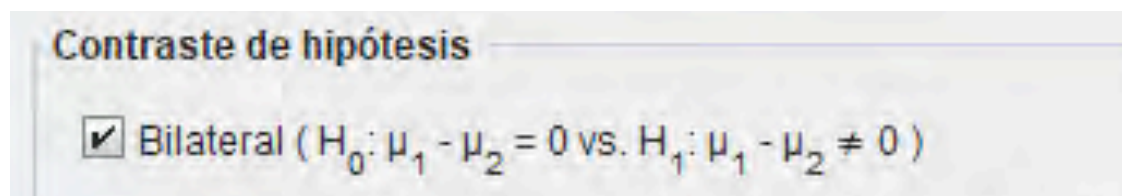


Gráfico para Avanzado=si:



Al tratarse de una distribución normal, se aplicó una prueba T, de Student (para contraste de 2 medias independientes), para comparar si la media de IMC es significativamente diferente en el grupo de CA-MAMA avanzado versus el grupo de CA-MAMA no avanzado.



Donde la hipótesis nula es que las medias son iguales y la hipótesis alterna es que las medias de IMC en pacientes con Cáncer de mama avanzado y no avanzado son diferentes.

La prueba de Levene demuestra varianzas diferentes, por lo que se toma el estadístico T para varianzas desiguales: -1.130, con un valor de p de 0.265, rechazando la hipótesis alterna y considerando que las MEDIAS de IMC no son estadísticamente diferentes.

Grupos:

Grupo 1: AV+ = 0

Grupo 2: AV+ = 1

	Muestra 1	Muestra 2
Media	26,702	27,871
Desviación estándar	3,527	5,100
Tamaño de muestra	18	69

Nivel de confianza: 95,0%

Calcular: Intervalo de confianza y contraste de hipótesis

### Resultados:

Prueba de comparación de varianzas (Levene)

Estadístico W	gl numerador	gl denominador	Valor p
4,687	1	85	0,033

gl: grados de libertad

Intervalo de confianza (95,0%)

Diferencia de medias	Varianzas	Límite inferior	Límite superior
-1,168	Iguales	-3,708	1,372
-1,168	Desiguales	-3,261	0,924

Prueba de comparación de medias (varianzas iguales)

Contraste	Estadístico t	gl	Valor p
Bilateral	-0,915	85	0,363

gl: grados de libertad

Prueba de comparación de medias (varianzas desiguales)

Contraste	Estadístico t	gl	Valor p
Bilateral	-1,130	37,787	0,265

gl: grados de libertad

**Datos:**

Filtro:	AV+ = 1
Media:	27,871
Desviación estándar:	5,100
Tamaño de muestra:	69
Nivel de confianza:	95,0%
Calcular:	Intervalo de confianza y contraste de hipótesis
Valor a contrastar:	26,702

**Resultados:**

Intervalo de confianza (95,0%)

Media	Límite inferior	Límite superior
27,871	26,646	29,096

Prueba para una media

Contraste	Estadístico t	gl	Valor p
Bilateral	1,903	68	0,061

gl: grados de libertad

Al hacer una inferencia sobre la media de IMC en pacientes con CA avanzado (27.871) para contrastar si es estadísticamente diferente de la media 26.702, se obtiene un intervalo de confianza al 95% de 26.646 a 29.096, con un valor p de 0.061, por lo que se infiere que las medias de IMC entre grupos de CA avanzado y no avanzado no son estadísticamente diferentes.

Así mismo se usa una prueba T, para ver si las medias en el valor de T (TNM) es diferente en las pacientes obesas que en las no obesas:

Grupos:

Grupo 1: OB+ = 0  
Grupo 2: OB+ = 1

	Muestra 1	Muestra 2
Media	3,000	3,179
Desviación estándar	0,851	0,723
Tamaño de muestra	59	28

Nivel de confianza: 95,0%

Calcular: Intervalo de confianza y contraste de hipótesis

**Resultados:**

Prueba de comparación de varianzas (Levene)

Estadístico W	gl numerador	gl denominador	Valor p
0,694	1	85	0,407

gl: grados de libertad

Intervalo de confianza (95,0%)

Diferencia de medias	Varianzas	Límite inferior	Límite superior
-0,179	Iguales	-0,549	0,192
-0,179	Desiguales	-0,530	0,173

Prueba de comparación de medias (varianzas iguales)

Contraste	Estadístico t	gl	Valor p
Bilateral	-0,958	85	0,341

gl: grados de libertad

Prueba de comparación de medias (varianzas desiguales)

Contraste	Estadístico t	gl	Valor p
Bilateral	-1,015	61,760	0,314

gl: grados de libertad

Donde la hipótesis nula es que las medias son iguales y la hipótesis alterna es que las medias de IMC en pacientes con obesidad y sin obesidad.

La prueba de Levene demuestra varianzas no estadísticamente diferentes, por lo que se toma el estadístico T para varianzas iguales: -0.958, con un valor de p de 0.341, rechazando la hipótesis alterna y considerando que las MEDIAS de T no son estadísticamente diferentes.

Al persistir la igualdad en pruebas paramétricas, se decide evaluar por medio de pruebas no paramétricas (U-Mann Whitney y prueba de rangos de Wilcoxon) si ambas medias provienen de la misma distribución.

Obteniendo un estadístico Z de 0.554 y un valor p de 0.554, a la vista de los resultados, NO se llega al rechazo de que la distribución del IMC de la población de CAMAMA avanzado y no avanzado sea igual.

Resumir: IMC  
Definir grupos (dos): AV+

**Datos:**

Filtro:  No  
Grupos:  
Grupo 1: AV+ = 0  
Grupo 2: AV+ = 1

**Resultados:**

Grupo	Observaciones	Suma de rangos	Suma esperada
1	18	735,500	792,000
2	69	3.092,500	3.036,000
Total	87	3.828,000	3.828,000

Prueba de suma de rangos de Wilcoxon (Mann-Whitney)

Estadístico Wilcoxon	U de Mann-Whitney	Estadístico Z	Valor p
735,500	564,500	-0,592	0,554

Posteriormente se decide comparar proporciones, para lo cual se construye una tabla de contingencia.

Resultados:

VALORES	0	1	AUSENTE	TOTAL
0	14	45	0	59
	23,73	76,27	0,00	100,00
	77,78	65,22	-	67,82
	16,09	51,72	0,00	67,82
1	4	24	0	28
	14,29	85,71	0,00	100,00
	22,22	34,78	-	32,18
	4,60	27,59	0,00	32,18
AUSENTE	0	0	0	0
	-	-	-	-
	0,00	0,00	-	0,00
	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL	18	69	0	87
	20,69	79,31	0,00	100,00
	100,00	100,00	-	100,00
	20,69	79,31	0,00	100,00

Donde 0/0 indica los pacientes no obesos con CA no avanzado, 14 en total

0/1 indica a los pacientes no obesos con CA avanzado, 45 en total

1/0 indica a los pacientes obesos con CA no avanzado, 4 en total, y

1/1 indica a los obesos con CA avanzado, 24 en total.

Y se utiliza la prueba Z para evaluar si existen diferencias entre ambas proporciones, que sean estadísticamente significativas. El 85.7% de las pacientes tiene CA avanzado en el grupo de obesas, versus 76.2% en el grupo no obesas, pero el valor p es de 0.310, concluyendo que la proporción de CA-avanzado en obesas no es significativamente mayor que en el grupo de no obesas.

	Muestra 1	Muestra 2
Número de casos	24	45
Tamaño de muestra	28	59

Nivel de confianza: 95,0%

Calcular: Intervalo de confianza y contraste de hipótesis

### Resultados:

Población	Porcentaje (%)
1	85,714
2	76,271

Intervalo de confianza (95,0%)

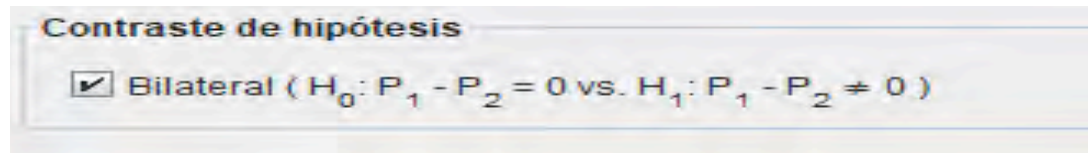
Diferencia de proporciones	Límite inferior	Límite superior
0,094	-0,075	0,263

Prueba de comparación de proporciones

Contraste	Estadístico Z	Valor p
Bilateral	1,016	0,310



Al hacer un contraste de proporciones emparejadas.



Donde H0 es que las proporciones son iguales y H1 es que las proporciones de pacientes obesas y de pacientes con CA avanzado son diferentes estadísticamente (método exacto y Chi cuadrada);

Entrada de datos automática:

Variable 1: OB+  
Variable 2: AV+

**Datos:**

Filtro: No

**Muestra 2**

Muestra 1	Sí	No	Total
Sí	24	4	28
No	45	14	59
Total	69	18	87

Nivel de confianza: 95,0%  
Calcular: Intervalo de confianza y contraste de hipótesis

**Resultados:**

Población	Porcentaje (%)
1	32,184
2	79,310

Método exacto

Intervalo de confianza (95,0%)

Diferencia de proporciones	Límite inferior	Límite superior
-0,471	-0,538	-0,342

Prueba de comparación de proporciones

Valor p
0,000

Método aproximado

Intervalo de confianza (95,0%)

Diferencia de proporciones	Límite inferior	Límite superior
-0,471	-0,594	-0,349

Prueba de comparación de proporciones

Estadístico $\chi^2$	gl	Valor p
34,306	1	0,000

gl: grados de libertad

La comparación de proporciones indica que dichos porcentajes se pueden considerar significativamente distintos, ya que el valor p obtenido de la prueba es inferior a 0,05, tanto por el método exacto como por el aproximado. Esto significa que hay más pacientes con estadio avanzado (79.310%) que pacientes obesas (32.184%) en esta población de mujeres pre-menopáusicas con cáncer de mama.

Finalmente se busca establecer una correlación entre IMC, obesidad y CA mama avanzado.

**Resultados para Avanzado=no:**

**Coefficiente de correlación de Pearson:**

	Edad	Peso	Talla	IMC	T
Edad	1				
Peso	-0,359	1			
Talla	-0,614	0,423	1		
IMC	-0,018	0,803	-0,194	1	
T	-0,441	0,267	0,001	0,284	1

**Coefficiente de correlación de Spearman:**

	Edad	Peso	Talla	IMC	T
Edad	1				
Peso	-0,463	1			
Talla	-0,686	0,504	1		
IMC	-0,066	0,783	-0,079	1	
T	-0,489	0,355	0,079	0,253	1

En el grupo con CA no avanzado, el IMC tiene correlación pequeña con T (r=0.284, Pearson) y (r=0.253, Spearman)

### Resultados para Avanzado=si:

#### Coefficiente de correlación de Pearson:

	Edad	Peso	Talla	IMC	T
Edad	1				
Peso	-0,047	1			
Talla	-0,253	0,517	1		
IMC	0,054	0,906	0,119	1	
T	-0,209	0,005	-0,004	0,037	1

#### Coefficiente de correlación de Spearman:

	Edad	Peso	Talla	IMC	T
Edad	1				
Peso	0,023	1			
Talla	-0,264	0,483	1		
IMC	0,188	0,906	0,099	1	
T	-0,158	0,1	0,039	0,081	1

Cuando se toma en cuenta el grupo, las pacientes con CA avanzado el IMC correlaciona menos con T ( $r=0.037$ , Pearson; y  $r=0.081$ , Spearman), y la edad correlaciona de manera negativa tanto con T como con IMC.

Por último, la correlación entre IMC y T (del TNM), donde se obtiene un coeficiente de Pearson de 0.037, con IC95% entre -0.201 y 0.271, y valor p de 0.011 (la correlación es significativamente distinta de 0.5) por lo que se concluye que no existe correlación lineal entre T y el IMC.

## DISCUSIÓN

La tendencia epidemiológica de cáncer de mama en mujeres jóvenes que recibieron atención en la clínica de mama del Hospital Juárez es mayor a lo reportado en la estadística nacional, siendo de esperarse pues los pacientes que no cuentan con una derechohabiencia a otro tipo de atención en salud acuden a este hospital como referencia de atención del centro del país.

Se realizó la búsqueda anual de casos confirmados de cáncer de mama en la población atendida en la Clínica del mama del Servicio de Oncología del Hospital Juárez de México. La finalidad del estudio fue identificar la tendencia epidemiológica en incidencia del cáncer de mama en menores de 40 años de edad censando el número de casos nuevos confirmatorios a cáncer en un periodo de 5 años. Nuestros resultados muestran una tendencia del incremento en la incidencia como efecto del comportamiento mundial.<sup>(1)</sup> Como lo señala en Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en su edición 2017 las tasas de incidencia varían considerablemente entre regiones y países del mundo. Existe un gran número de estudios epidemiológicos que señalan las posibles causas de esta diversidad en el patrón de ocurrencia del cáncer de mama. En nuestra población la muestra poblacional es reflejo del origen demográfico con respecto a la ubicación geográfica de este Centro de Atención Hospitalaria. Los Estados con mayor incidencia son: Estado de México, Ciudad de México, Hidalgo, Morelos y Michoacán.

En países plenamente desarrollados la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido de manera consistente. Esta reducción se ha asociado con el tratamiento óptimo y la detección oportuna eficiente. En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; en relación al inmunofenotipo la estadística se reporta sin cambios; sin embargo los estadios clínicos avanzados como en nuestra población siguen

apareciendo como estadios clínicos de diagnóstico inicial (el 58 % reportado en la literatura y 60% en nuestra muestra poblacional )<sup>(1)</sup>

La autoexploración mamaria para la identificación de un nódulo sospechoso debe tal cual lo reporta la literatura realizarse entre los 18 – 25 años de edad; siendo la única forma de lograr un diagnóstico oportuno y en estadios clínicos tempranos. En nuestra población la edad menor de presentación fue a los 17 años y la forma de presentación como nódulo mamario se presentó en un 85.7% de los casos , con un promedio de 8 meses de presentación hasta su diagnóstico.

Con lo que se concluye que si bien el acceso universal al tratamiento es eficiente, todavía no hemos logrado mejorar la detección temprana, lo que representa un pendiente histórico de salud pública para el mejor control de esta enfermedad.

Dentro de los factores de riesgo asociados el tiempo de exposición a los estrógenos ha sido bien estudiado y entre éstos destacan los factores reproductivos como la edad de la menarca, menopausia y del primer parto, y el tiempo de lactancia; también son importantes la exposición a terapia hormonal sustitutiva, la obesidad posmenopáusicas, la ingesta de alcohol y el acceso a Detección Oportuna. En nuestra población se analizaron cada uno de los factores de riesgo enfocándose en identificar los factores asociados en las mujeres premenopáusicas , lográndose identificar las edades promedio de presentación y exposición en relación a los antecedentes Ginecoobstétricos sin embargo únicamente de forma descriptiva por no establecerse adecuadamente el tiempo de exposición a varias variables entre ellas : lactancia, uso de anticonceptivos orales u edad del primer embarazo.

Como objetivo secundario se enfocó la búsqueda de las características clínicas de las pacientes con exposición crónica a estrógenos en relación al índice de masa corporal. Publicaciones recientes hacen evidente que el metabolismo de los estrógenos mediado por la vía de oxidación es uno de los mecanismos de carcinogénesis más importantes para desarrollar cáncer de mama. Se realizó una evaluación de subgrupos evaluando la relación del peso (infrapeso, normopeso, sobrepeso y la obesidad) y la presentación de con cáncer avanzado y no

avanzado de acuerdo al TNM. Identificando que a pesar de que la media de IMC es ligeramente superior en las pacientes con cáncer avanzado (27.8 vs 26.7) en pacientes con cáncer no avanzado, esta diferencia no es estadísticamente significativa. ( $p=.265$ ).

La media de T (tamaño) en pacientes obesas es 3.179 cm mientras que en no obesas es de 3cm , tampoco resulta significativo. ( $p=.341$ ).

A pesar de que la proporción de cáncer avanzado en las pacientes obesas es mayor que en las pacientes no obesas (85 vs 76%) tampoco se alcanza significancia estadística. ( $p=.310$ ). Lo anterior significa que hay posibilidades del 26 al 34% de que las diferencias observadas sean por “azar” o error estadístico.

Al buscar correlación, el IMC correlaciona débilmente con el valor de T (TNM) solo en paciente no avanzadas, en casos de cáncer avanzado la correlación se vuelve mas débil.

Con respecto a estadística descriptiva podemos ver que las pacientes con cáncer avanzados tienden a tener un índice de masa corporal mayor ; y que las pacientes con IMC mayores tienen un T entre 3 y 4 cm, frecuentemente (evaluado en tablas de dispersión) Esta relación sin asociarse con alguna significancia estadística.

Existen muchos artículos en relación al riesgo incrementado de cáncer de mama y obesidad en mujeres postmenopáusicas, pocos de ellos hacen referencia a la relación en la premenopausia sin embargo los pocos existentes asocian el riesgo de cáncer de mama con la combinación del Índice de masa corporal, índice cintura cadera y perímetro abdominal; considerándolos como precursores para lipotoxicidad asociada al efecto metabólico de la vía de síntesis del colesterol. En nuestra revisión no se utilizaron otras medidas antropométricas pues no estaban consideradas como información fundamental en el expediente clínico.

Por otro lado Lital Keinan <sup>(28)</sup> culpa a la falta de asociación del sobrepeso y obesidad de adolescentes con un efecto casual desarrollado durante la edad adulta. Por lo tanto es importante identificar los factores de riesgo en la pre, peri y postmenopausica con la finalidad de identificar la tendencia de ganancia de peso, riesgo de exposición a estrógenos con medidas antropométricas evaluándolas en un estudio prospectivo de tipo con casos y controles.

Amadou A et al. (33) sugiere que la distribución de la grasa corporal y el origen étnico guardan estrecha relación durante la premenopausia. Por lo que identificar características epigenéticas en tipos poblacionales podría contribuir a esclarecer la importancia de otros factores independientes.

Por último al analizar a Sahin en el 2016 <sup>(34)</sup> evalúa tanto pacientes premenopáusicas como postmenopáusicas y considera al igual que la evaluación realizada y los resultados obtenidos en esta tesis; que el índice de masa corporal (IMC) se define como un factor pronóstico deficiente en pacientes premenopausicas con cáncer de mama. Existiendo resultados controvertidos con respecto a los diversos efectos del IMC en el cáncer de mama, por lo que la fisiopatología exacta de la relación entre la obesidad y el cáncer todavía está en debate. El trabajo de Sahin tuvo como objetivo investigar la asociación entre el IMC en la presentación del cáncer no así la relación con los subtipos histológicos ni con respecto a la clasificación inmunohistoquímica, al igual que en nuestra población.

Por lo tanto es de relevancia integrar a la evaluación otras medidas antropométricas asociadas a factores bioquímicos para identificar alguna u otra asociación tanto en pacientes premenopáusicas como posmenopáusicas con cáncer de mama.

Nuestros datos indicaron que el IMC fue un factor independiente en las pacientes con cáncer, con una asociación que señala una incidencia disminuida de subtipo luminal e incremento de la incidencia del subtipo triple negativo entre las pacientes premenopáusicas.

Se concluye que debe existir una heterogeneidad etiológica del cáncer que pueda desempeñar un papel entre los subtipos inmunohistoquímicos en todas las etapas de la vida de las mujeres.



## CONCLUSIONES

-La tendencia epidemiológica del cáncer en mujeres jóvenes diagnosticadas y tratadas en el Hospital Juárez, se ha mantenido a través de los últimos 5 años con una frecuencia de presentación promedio del 14% en relación a las pacientes con cáncer de mama. El conocer la incidencia así como las características poblacionales y el conocimiento de los factores de riesgo asociados o predisponentes para el cáncer de mama, nos permiten identificar a las mujeres mexicanas con riesgo incrementado de patología mamaria.

-El cáncer de mama es la neoplasia maligna más común; en México la mujer joven debe identificar el nódulo mamario a la autoexploración como único dato clínico de sospecha y forma de presentación de esta patología. La exploración física es la única herramienta para sospecha diagnóstica de los países subdesarrollados. El consenso Mexicano recomienda la autoexploración mamaria a partir de los 18 años de edad, 7 días después de terminada la menstruación; y examen clínico mamario a partir de los 25 años de forma anual.

-El uso del ultrasonido mamario o la mastografía diagnóstica son de utilidad para decidir el manejo terapéutico en estadios clínicos tempranos.

-La edad promedio de presentación de cáncer en mujeres jóvenes es 35 años y puede ser tan temprana como en nuestra población a los 17 años. La guía de manejo clínico versión 2.2017 de Adultos jóvenes y adolescentes correlaciona al subgrupo poblacional entre 30-35 años de edad, como el de mayor incidencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes.

-Los estadios clínicos localmente avanzados por frecuencia presentan la mayor incidencia con respecto a forma de presentación. A pesar de que existen muchas

clasificaciones histológicas del cáncer de mama no todas se correlacionan con el curso clínico de la enfermedad.

- En nuestra muestra poblacional , los tipos histológicos y moleculares del cáncer de mama en mujeres jóvenes se presentan con un alto grado de diferenciación. El tipo molecular mas frecuente es el triple negativo con un 31%, el segundo el Luminal A con 28%, el Tercero el HER2 sobreexpresado con 24%, el cuarto lugar el Luminal B con 8% , 6% para casos indeterminados HER ++ y 6% se desconoce.

- De acuerdo a la estadística descriptiva si podemos ver que las pacientes con cáncer avanzados tienden a tener un Índice de masa corporal mayor y que las pacientes con IMC mayores tienen un Tamaño tumoral mas frecuentemente entre 3 y 4 cm. Lo anterior sin significancia estadística.

-Se recomienda realizar un estudio prospectivo, descriptivo donde se evalúen características específicas de pacientes pre menopáusicas con recolección de medidas antropométricas ( índice cintura cadera y circunferencia abdominal ) y marcadores serológicos (estradiol circulante, IGF-1) para buscar la asociación entre factores bioquímicos, clínicos y cáncer de mama; como factores de riesgo para lipotoxicidad y exposición incrementada a estrógenos circulantes.

- Se propone un estudio de casos y controles para realizar la comparación entre grupos con un factor asociado en las mujeres premenopausicas.

El cáncer de mama como una enfermedad heterogénea, es el resultado de la suma de alteraciones genéticas y epigenéticas de una población específica. La población latina/hispana es recientemente estudiada tanto en el aspecto genético por presentar mayor incidencia de mujeres y hombres con cáncer a temprana edad; en la mayoría de los casos las revisiones de la literatura señalan que la tendencia para el estudio de las alteraciones celulares se debe tanto a estos

cambios epigenéticos conformacionales como al aspecto demográfico; así como también la asociación con la obesidad, las dislipidemias y otros trastornos metabólicos precursores de lipotoxicidad.

## 12. GLOSARIO

### Variables Independientes

Edad , Paridad , Estado Hormonal , Indice de Masa corporal

### Variables dependientes

Tipo Histológico, Grado de Diferenciación, localización tumoral, Tamaño de Tumor, Estadio Clínico.

### Variables Cualitativas

Genero: Sujeto con fenotipo femenino

### Localización tumoral

Sitio en relación a cuadrante/cuadrantes relacionados a la aparición de nódulo sospechoso confirmatorio a carcinoma: Cuadrantes superiores interno y externo, Cuadrantes inferiores interno y externo , Bilateralidad.

### Cáncer de mama y embarazo

Paciente con embarazo confirmado al momento del diagnóstico o 12 meses después del nacimiento.

### Mujer de Alto Riesgo

Mujeres con cualquiera de los siguientes factores asociados: Puntaje mayor a 1.7% de acuerdo a modelo de Gail, Historia previa de cáncer de mama, carcinoma lobulillar in situ o hiperplasia atípica, historia personal de BRCA 1 o BRCA 2 mutado en diagnóstico de cáncer de mama, familiar de primer grado con diagnóstico de mutación genética BRCA 1 y BRCA 2, Síndrome de Li-Fraumeni , Síndrome de Cowden, Bannayan-Riley Ruvalcaba, Cáncer gástrico hereditario ( con un familiar directo o uno con estos síndromes), Radioterapia a la pared torácica por tratamiento de Linfoma u otra enfermedad alogénica.

### Tipo de tumor

Basado en las características biológicas del tumor identificadas mediante estudio de inmunohistoquímica para clasificar al tipo histológico de carcinoma de mama en carcinoma ductal, lobulillar u otros.

### Comorbilidades

En relación a enfermedades crónico degenerativas Diabetes Mellitus, hipertensión arterial u otra alteración endocrinológica asociada.

### Morbilidad

Es la presentación de una enfermedad o daño que ocurre sobre una población específica en un lugar y tiempo determinado.

### Mortalidad

Son las defunciones que ocurren en una población en un lugar específico y tiempo determinado.

### Edad

Pacientes menores o iguales a 40 años

### Edad de presentación

Edad cumplida a la fecha confirmatoria de cáncer de mama clasificando en rangos de edad menores de 20 años, entre 20 y 30 , y mayores de 30 hasta 40 años cumplidos.

### Tamaño tumoral

Tamaño en centímetros de la lesión sospechosa de acuerdo a lineamientos correspondientes al TNM para Cáncer de mama.

T1 menor o igual a 2cm

T2 mayor a 2cm y menor o igual a 5cm

T3 mayor a 5cm.

## Gestaciones

Numero de embarazos previos o historia de nuliparidad.

## Características Biológicas del tumor

Los 4 fenotipos moleculares del cáncer de mama (luminal, con sobreexpresión de HER-2, fenotipo basal y normal breast-like) definidos inicialmente mediante genómica, ha permitido aproximarse a esta clasificación a través de metodologías más accesibles como la IHQ, empleando marcadores rutinarios como RE, RP, HER-2. En población mexicana la frecuencia en promedio de subgrupos definidos por estos marcadores es la siguiente: Receptores hormonales positivos 60%, HER-2 positivos 20.4%, y triples negativos 23.1%. Por lo tanto se pretende evaluar en porcentaje la positividad a estos grupos de marcadores.

## ETAPA CLINICA

Forma de presentación de acuerdo a las características clínicas y su relación con el TNM para Cáncer de mama. Clasificando a las pacientes en: Cáncer temprano, Localmente avanzado o Enfermedad Metastásica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86.
2. Cardenas J, Bargalló J-E. Et al. CONSENSO MEXICANO SOBRE EL TRATAMIENTO DEL CANCER MAMARIO. Sexta Revisión. 2017. Editorial Elsevier.
3. NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. *Diario Oficial*, 17 septiembre 2003.
4. Brandan M, E. , Villaseñor Yolanda. Detección del Cancer de mama: Estado de la Mamografía en México. *Cancerologia* 1(2006) 147-162.
5. Aleyamma M, Balakrish R, Manoj P. Do younger woman with non-metastatic and non-inflammatory breast carcinoma have poor prognosis? *World Journal of Surgical Oncology* 2004; 2:1-7.
6. Ortega-Altamirano D y López-Cervantes M, Estrategias de la enseñanza de auto examen del seno en mujeres en edad reproductiva. *Salud Publica Mex*. 2000; 42:17-25
7. Bharat A, Aft RL, Gao F, Margenthaler JA. Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women ( $\leq$  40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol*. 2009;100(3):248–51.
8. Love RR, Duc NB, Dinh NV, Quy TT, Xin Y, Havighurst TC. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002;2(4):294–8.
9. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* (Cancer: Principles & Practice (DeVita)(2 Volume Set) 10th Edition. "Breast Cancer".
10. Trine L. Guldberg<sup>1</sup> • Søren Christensen<sup>2</sup> • Robert Zachariae<sup>2</sup> • Anders Bonde Jensen. Prognostic factors in early breast cancer associated with body mass index, physical functioning, physical activity, and comorbidity: data from a nationwide Danish cohort *Breast Cancer Res Treat* (2017) 162:159–167 DOI 10.1007/s10549-016-4099-y
11. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP (2007) Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 8:395–408
12. Destounis S, Newell M, Pinsky R (2011) Breast imaging and intervention in the overweight and obese patient. *AJR Am J Roentgenol* 196:296–302. doi:10.2214/AJR.10.5556
13. Plichta JK, Rai U, Tang R, Coopey SB, Buckley JM, Gadd MA, Specht MC, Hughes KS, Taghian AG, Smith BL. Factors Associated with Recurrence Rates and Long-Term Survival in Women Diagnosed with Breast Cancer Ages 40 and Younger. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jul 12.
14. Consejo Nacional de Población, *Proyecciones de la Población de México 2000-2050*, [http:// www.conapo.gob.mx/](http://www.conapo.gob.mx/)

15. Calderon-Garcidueñas AL. et al., Risk factors of breast cancer in Mexican women. *Salud Publica Mex.* 2000; 42:26-33•
16. Redmond CE, Healy GM, Murphy CF, O'Doherty A, Foster A. The use of ultrasonography and digital mammography in women under 40 years with symptomatic breast cancer: a 7-year Irish experience. *Ir J Med Sci.* 2016 Jun 7
17. Ekwueme DU, Allaire BT, Guy GP Jr, Arnold S, Treatment Costs of Breast Cancer Among Younger Women Aged 19-44 Years Enrolled in Medicaid *Am J Prev Med.* 2016 Feb;50(2):278-85.
18. Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in Young (B40 years) early breast cancer patients: a systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast.* 2015;24(3):175–81
19. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 2011;29(29):3885–91.
20. Beltran Ortega A., *Cancer de mama; el gran reto de la medicina de primer contacto* Edit. Trillas. 2014. Primera Edicion
21. Neville F. Hacker (Author), Jonathan S. Berek (Author), *Oncología Ginecológica*, 7 Lippincott Williams & Wilkins; Fifth edition . January 4, 2012
22. Pérez Sánchez VM, Vela Chávez TMora Tiscareño A. Diagnóstico histopatológico y factores pronóstico en cancer infiltrantede glándula mamaria. *Cancerología* 3 (2008): 7-17
23. Hayes DF. Measurement of prognostic factors in breast cancer. Disponible en: <https://ws001.juntadeandalucia.es/bvsspa/uptodate/contents/measurement-of-prognostic-factors-in-breast-cancer?view=print>
24. González Martín, A. Biomarcadores moleculares y genómica en el cáncer de mama. Disponible en: [http://oncobyg.com/web/archivos/info\\_mama.pdf](http://oncobyg.com/web/archivos/info_mama.pdf)
25. Carey LA. Prognostic molecular profiles of breast cancer. Disponible en: <https://ws001.juntadeandalucia.es/bvsspa/uptodate/contents/prognostic>
26. Cuadros M, Llanos A. Validez clínica y analítica de MammaPrint en tratamiento del cáncer de mama. *MedClin (Barc).* 2011. doi:10.1016/j.medcli.2010.02.009 23.-<http://www.inegi.org.mx/Sistemas / temasV2/Default.aspx?s=est&c=17484>.
27. R. Nagrani a, S. Mhatre a, P. Rajaraman b, I. Soerjomataram c, P. Boffetta d, S. Gupta e, V. Parmar f, R. Badwe f, R. Dikshit a,\* *European Journal of Cancer* 66 (2016) 153e161 Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian Ethnicity
28. Lital Keinan-Boker<sup>1,2</sup> • Hagai Levine<sup>3</sup> • Estela Derazne<sup>4,5</sup> • Vered Molina-Hazan<sup>4</sup> • Jeremy D. Kark<sup>3</sup>. Measured adolescent body mass index and adult breast cancer in a cohort of 951,480 women. *Breast Cancer Res Treat* (2016) 158:157–167 DOI 10.1007/s10549-016-3860-6
29. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in



- healthy postmenopausal woman: The women's health initiative randomized trial. JAMA 2003;289: 3243-3253.
30. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, et al Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006 Feb 8;295(6):629-42.
  31. Tejal A. Patel,<sup>a</sup> Gerardo Colon-Otero,<sup>a</sup> Celyne Bueno Hume,<sup>a</sup> John A. Copland, III,<sup>b</sup> and Edith A. Perez Breast Cancer in Latinas: Gene Expression, Differential Response to Treatments, and Differential Toxicities in Latinas Compared with Other Population Groups Oncologist. 2010 May; 15(5): 466–475.
  32. Engin Ayse Basak , Atilla Engin. Obesity and Lipotoxicity . Advances in Experimental Medicine and Biology. Spring. Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. pp 571-606.
  33. Amadou A, Ferrari Et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. Obesity Reviews (2013)1-14pp.
  34. Sahin S, Gokmen UE et al. The association between body mass index and immunohistochemical subtypes in breast cancer. The Breast (1) Sept 2016 ,
-