



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SERVICIOS DE SALUD DE MICHOACÁN**

**Caracterización del carcinoma mamario en mujeres menores de
30 años Hospital General "Dr. Miguel Silva". 2008-2013.**

TÉSIS

PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD EN:

ANATOMÍA PATOLÓGICA

PRESENTA:

Dr. FRANCISCO JAVIER SALAS ISIDORO

ASESORES:

DRA. GRACIELA VELÁZQUEZ DELGADO.

DR. MIGUEL ALBERTO FLORES FAJER.

MORELIA, MICHOACÁN, JUNIO 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DIRECTORIO

DR. RAÚL LEAL CANTÚ
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA".

DR. CARLOS AREAN MARTÍNEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. LINA URANIA HERNÁNDEZ ROMÁN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

DR. JESÚS ÁNGEL VILLAGRÁN URIBE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD ANATOMIA PATOLÓGICA.

DRA. GRACIELA VELÁZQUEZ DELGADO.
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. ADSCRITA
AL CENTRO ESTATAL DE ATENCION ONCOLÓGICA DE MICHOACÁN.
ASESORA DE TESIS.

DR. MIGUEL ALBERTO FLORES FAJER.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CLINICA DE MAMA, MEDICO CIRUJANO
ONCOLOGO ADSCRITO AL CENTRO ESTATAL DE ATENCION ONCOLÓGICA DE
MICHOACAN.
ASESOR DE TESIS.

DR. FRANCISCO JAVIER SALAS ISIDORO
MÉDICO EXRESIDENTE ASPIRANTE AL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD

AGRADECIMIENTOS

Familia sin ustedes, estoy seguro que no hubiera tenido la fuerza necesaria para alcanzar este logro, los amo.

A mis padres (ROSA Y JAVIER) quienes en la medida de sus posibilidades, me brindaron lo necesario para crecer y desarrollarme y por quienes existo; A mi Esposa FANY aparte mis hijas VALERIA Y FERNANDA. Sé que con ustedes puedo hacer todo lo que me proponga, son personas demasiado importantes y agradezco por tenerlos siempre a mi lado.

A mis médicos adscritos al Departamento de Patología por su interés y dedicación a la hora de instruir a sus alumnos son Excelentes en su área y mejores personas.

A mis asesores de tesis: gracias a su apoyo e interés este trabajo es una realidad.

A mis compañeros de la especialidad, con quienes compartí la mayor parte de los días y apoyarme (Camelia, Jazmín, Mayra, Sareni, Morelos, Kena, Uriel, Humberto y Héctor).

A los que integran y/o integraron a su vez el servicio de Anatomía Patológica: los químicos (Esperanza, Beti, René, Verónica), las secretarías (Janeth, Laura, Marcela, Maricarmen, Flor, Laura, Xóchitl) y el Gallo (Alejandro). Muchas gracias por su apoyo y amistad.

Contenido

| | |
|--|----|
| AGRADECIMIENTOS..... | 3 |
| RESUMEN..... | 5 |
| CANCER DE MAMA EN MENORES DE 30 AÑOS DE EDAD..... | 6 |
| EPIDEMIOLOGIA DE CANCER DE MAMA EN EL MUNDO Y EN MÉXICO..... | 6 |
| ETIOLOGIA..... | 10 |
| FACTORES DE RIESGO..... | 11 |
| DIAGNÓSTICO..... | 21 |
| HISTOPATOLOGIA..... | 25 |
| TRATAMIENTO..... | 41 |
| JUSTIFICACIÓN..... | 47 |
| Objetivo general:..... | 48 |
| Objetivos específicos:..... | 48 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 49 |
| Tipo de investigación según metodología..... | 49 |
| Universo o población..... | 49 |
| Muestra..... | 49 |
| Definición de las unidades de observación:..... | 49 |
| Criterios de inclusión:..... | 49 |
| Criterios de exclusión:..... | 49 |
| Criterios de eliminación:..... | 50 |
| Definición de variables y unidades de medida:..... | 50 |
| Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información..... | 60 |
| RESULTADOS..... | 62 |
| DISCUSION..... | 74 |
| CONCLUSIONES..... | 79 |
| RECOMENDACIONES..... | 80 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:..... | 81 |
| ANEXO..... | 91 |

RESUMEN

El cáncer de mama en mujeres menores de 30 años de edad en una entidad rara, se presenta en estadios avanzado, con un comportamiento agresivo, un grado histológico alto y receptores hormonales negativos. Además de presentarse en este grupo etario con un diagnóstico difícil por no sospechar con la enfermedad lo cual retrasa el tratamiento. Mismo que provoca recidivas locales y regionales. Ocasionando desenlaces desfavorables para estas pacientes.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, analítico, retrospectivo y transversal. Haciéndose el estudio con material obtenido en el laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General y los expedientes clínicos del archivo del Centro Estatal Oncológico.

Resultados: 32 de los casos con cáncer de mama y correspondió a un 1.99%. Con una media de 27.44 años de edad. Lado izquierdo y el cuadrante superior externo fueron los más afectados. No se encontró antecedentes familiares con cáncer en un 71.9%. El 50% tenían una menarca menor de 12 años de edad. Se obtuvo un 81.2% con mujeres con 1 o más hijos. Lactancia fue un 50% positiva. El 71.9% no usaron ningún método de planificación hormonal. El 53.1% eran asintomáticas y el 46.9% tenía un síntoma y el más frecuente fue nódulo doloroso. De los estudio realizados a estas pacientes fueron 43.8% ultrasonidos, 46.9% mastografías y 25% biopsias. La etapa clínica más frecuente fue IIA y el 9.8% tenían una etapa IV. Había mujeres embarazadas en protocolo de estudio y fue 9.4%. Se diagnosticó el 93.8% carcinomas ductal infiltrante y presentaron ganglios positivos en un 43.8%. El tamaño del tumor más frecuente fue 2.1-5cm el 53.1%. Se presentó el cáncer poco diferenciado en 41.9%, Los receptores hormonales de estrógenos y progesterona fueron del 53.1%, triple negativos 18.8% y Her2-neu+ en un 21.9%. Los aspectos terapéuticos se les administro quimioterapia neoadyuvante 50%, adyuvante en 78.1%, paliativa en 21.9%, la radioterapia fue 71.9%, se dio tratamiento hormonal a 43.8% y se usó terapia blanco en un 18.8%. El procedimiento quirúrgico fue la mastectomía radical en 84.4%, cirugía conservadora en 12.5 El seguimiento fue de 24 meses en promedio, se identificaron 9 recurrencias, y el sitio más frecuente de metástasis fue a pulmón. Se documentaron el 12.5% de defunciones.

Conclusión: Se encontrón una frecuencia de cáncer de mama en mujeres menores de 30 años de edad en 1.99% solo 32 casos diagnosticados en un periodo del 2006-2013 en Hospital General "Dr. Miguel Silva" y del Centro Estatal Oncológico en la Ciudad de Morelia, Michoacán. Los estudios de diagnósticos que se obtuvieron del expediente fueron el ultrasonido, mastografía y la biopsia.. La etapa clínica más frecuente fue IIA, el carcinoma ductal infiltrantes grado 3 el más frecuente. Los receptores hormonales de estrógenos y progesterona fueron los más frecuentes en los estudios de inmunohistoquímica. El tratamiento que se les ofreció a las pacientes no difiere al que se le da a las mujeres de mayor de 30 años de edad. La mediana de tiempo de seguimiento de este estudio es aún corta (24 meses).

CANCER DE MAMA EN MENORES DE 30 AÑOS DE EDAD

EPIDEMIOLOGIA DE CANCER DE MAMA EN EL MUNDO Y EN MÉXICO

En el mundo se estima que cada año se descubren 1.38 millones de casos nuevos con 458 mil muertes por esta causa, es más frecuente entre las mujeres. (Organización Mundial de la Salud OMS 2016).¹ La incidencia de este tipo de neoplasia es igual en países desarrollados y en desarrollo, pero la mayoría de muertes se da con frecuencia en países en desarrollo, donde se diagnostica en etapas avanzadas con la enfermedad.²

A nivel mundial, el cáncer de mama representa el 16% de todos los casos de cáncer en esta población. En 2014 los casos de cáncer diagnosticados en la población mexicana de 20 años y más, es el de mayor presencia con un 19.4%.¹

En el año 2006 en México, el cáncer de mama se convirtió en la primera causa de muerte, en mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino.^{3,4}

En países en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es del 30% a 45%, con una diferencia en países desarrollados donde es 80%. Esto depende del acceso que tenga la población para la detección oportuna de cáncer (DOC) y a un tratamiento óptimo.⁵

Como el resto del mundo, la tasa de mortalidad aumenta con la edad, y es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama. En el estudio se realiza una revisión en grupo de mujeres de una edad menor de 30 años de edad.⁴

Es raro el cáncer de mama en mujeres jóvenes. En esta población es catastrófico física y emocionalmente. La definición de mujer joven con esta neoplasia es muy ampliamente definida por varios autores desde menores de 30, 35, 40, 45 o incluso de 50 años de edad.⁶

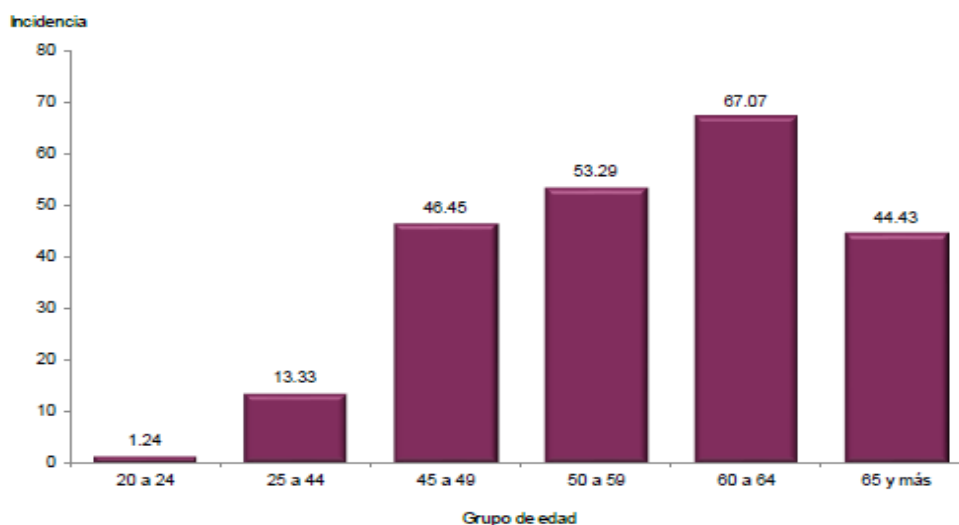
El cáncer de mama es muy infrecuente en las mujeres jóvenes de menos de 40 años de edad y aún más raras en la mujer menor de 30 años. En efecto el 75% de los casos de cáncer de mama aparecen en mujeres de más de 50 años, la incidencia estimada es menor de 0.1% por 100 000 mujeres menores de 20 años, aumentando 1.4 para mujeres de 20-24 años, 8.1 en mujeres de 25-29 años y 24.8 en mujeres entre 30-34 años. En los Estados Unidos muestran menos del 1% de pacientes con cáncer de mama menores de 30 años de edad y 2.7% son menores de 35 años de edad.⁷

En Latinoamérica existe poca información al respecto, en el año 2001, 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 años, 20-29 años y 30-39 años de edad, respectivamente.⁸

En México los casos nuevos de cáncer de mama por grupo de edad en 2004-2006 en los diferentes grupos de edad son: el grupo de 15-19 años es 0.04%, el grupo de 20-24 años de edad es 0.32%, en el grupo de 25-29 años de edad es 1.29% y grupo de 30-34 años de edad es 4.1%, para cáncer de mama in situ e infiltrante. Los datos se recopilaron de las diferentes regiones en país. Obteniendo estos resultados. Casos nuevos de cáncer de mama por grupo de edad y tipo identificados por RHNM México 2004-2006.³

La incidencia de tumor maligno de mama en mujeres de 20 años y más por grupo de edad en 2013, por 100 mil mujeres de cada grupo edad fue: 1.24 para grupo de 20-24 años, y 13.33 para el grupo de 25-44 años de edad. En donde se encuentra nuestra muestra estudiada y su alta incidencia en grupo de edad de 60-64 años de edad.² Como muestra en la imagen número 1.

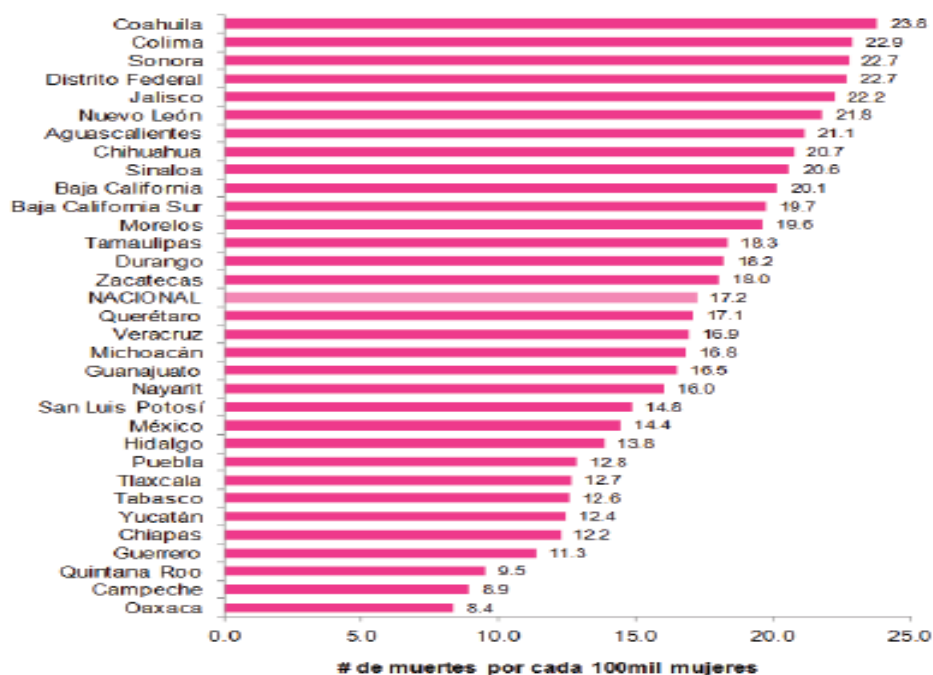
Imagen no1.- Incidencia de tumor maligno de mama en mujeres de 20 años y más, por grupo de edad 2013. Por 100 mil mujeres de cada grupo de edad.



Fuente. SSA, CENAVECE (2014). Anuarios de morbilidad 1984-2013; y CONAPO (2014), Proyecciones de la Población 2010-2050.

La tasa nacional de mortalidad por cáncer de mama en 2012 es de 17.2 por cada 100 mil mujeres de 25 y más años de edad. El estado de Michoacán ocupa el lugar 18 y está por debajo de tasa nacional con tasa de 16.8.⁹ Como se observa en la a continuación imagen número 2.

Imagen no2.- Tasa de mortalidad de mujeres mayores de 25 años por cáncer de mama por entidad federativa, México, 2012.



Fuente. CEAMEG con base en INEGI, estadísticas de mortalidad y CONAPO. Proyecciones de población 2010-2013.

Las defunciones por tumor maligno de mama de la mujer en grupo de mujeres entre 25-34 años de edad en 2008 es del 8% de un total de 40 casos que se presentaron en ese año.³ Ver imagen número 3 y 4.

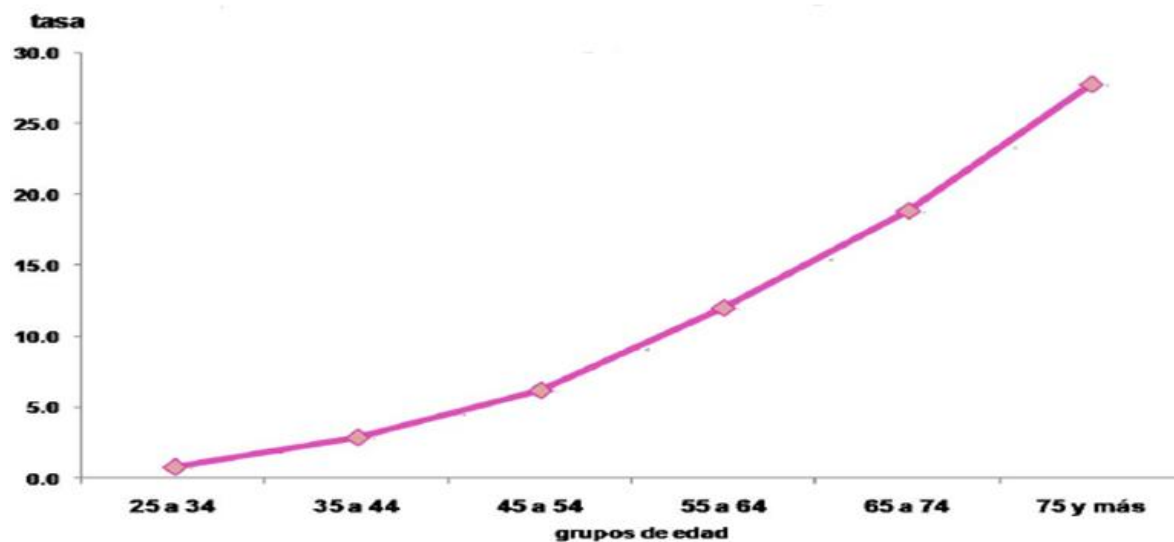
Imagen no 3. Defunciones por tumor maligno de la mama de la mujer, según grupo de edad. 2008.

| Grupos de edad | Tumor maligno de la mama de la mujer | Tasa ^{1/} | Porcentaje |
|----------------|--------------------------------------|--------------------|--------------|
| Total | 4,822 | 16.8 | 100.0 |
| 25 a 34 | 40 | 0.9 | 0.8 |
| 35 a 44 | 129 | 2.9 | 2.7 |
| 45 a 54 | 254 | 6.3 | 5.3 |
| 55 a 64 | 430 | 12.0 | 8.9 |
| 65 a 74 | 573 | 18.9 | 11.9 |
| 75 y más | 676 | 27.9 | 14.0 |
| N. E. | 653 | 34.6 | 13.5 |

Fuente. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979-2008. Proyecciones de la población en México CONTE 2005. 1990-2012. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS).

^{1/} Por cada 100,000 mujeres por grupo de edad de 25 años y más.

Imagen no 4. Tasa de mortalidad por tumor maligno de la mama de la mujeres, según grupo de edad. 2008.



Fuente. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979-2008. Proyecciones de la población en México CONTE 2005. 1990-2012. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS).

En relación con la presentación en la mujer joven no se han estandarizado los criterios sobre las divisiones etarias; distintos estudios consideran la edad límite de menos de 30, 35, 40 y hasta 50 años, lo que refleja las divergencias en la incidencia, que va de 0.56% a 21% de este grupo en mujeres de cáncer mamario y con ello se dificulta el análisis en la literatura de la incidencia de esta neoplasia en mujeres jóvenes. Y no sólo eso, sino que también se han notificado diferentes incidencias de acuerdo con grupos etarios y raciales.¹⁰

El cáncer de mama en mujeres jóvenes tiene características especiales que se comentan de forma breve.⁵

- + Es más difícil de diagnosticar por no pensar en una neoplasia maligna por su edad.
- + La precisión en el uso de la mastografía es difícil realizar este grupo etario por la densidad del tejido mamario en la mujer de menos de 40 años que en la mujer de más edad, la cual no permite visualizar de forma adecuada alguna lesión.
- + Hay con más frecuencia una historia positiva familiar de cáncer de mama.

- + Las características clínicas se suele presentar más a menudo como una masa palpable o como una anomalía por el estudio de mastografía, por lo que, cuando se diagnostica, tiene un estado más avanzado.
- + El tamaño promedio del tumor es de 2 cm, en comparación con el tamaño que se presenta en las mujeres mayores que es de 1,5 cm.
- + El carcinoma ductal in situ se ve con menos frecuencia.
- + La mayoría de los cáncer de mama en mujeres jóvenes son diagnosticados en estadios II y III, en comparación con los estadios 0 y I en mujeres de más de 36 años.
- + Se presenta con mayor frecuencia metástasis en ganglios linfáticos.
- + Los márgenes suelen estar afectados con más frecuencia y de tener un extenso componente intraductal.
- + El cáncer de mama en la mujer joven es más pobremente diferenciado y con más frecuencia a presentar receptores de estrógeno y progesterona negativos.
- + El cáncer de mama en la mujer joven puede presentarse como una masa circunscrita, bien delimitada, al igual que la forma de presentación del fibroadenoma. Por ello, siempre será necesario el diagnóstico histopatológico en todas las lesiones mamarias detectadas en la mujer joven.
- + En relación a tratamiento es igual que en otros grupo de edades mayores pero hay más recaídas.

ETIOLOGIA

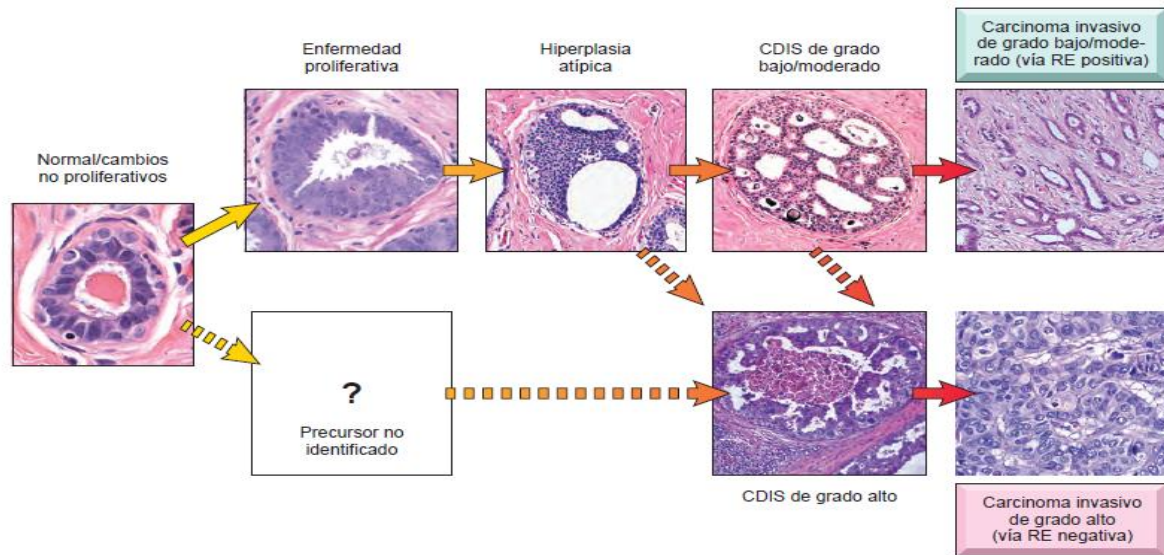
La etiología del cáncer mama es multifactorial e involucra la dieta, factores reproductivos y desequilibrios relacionados con las hormonas.¹²

El cáncer mama que ocurren en mujeres jóvenes, son más frecuentes el carcinoma ductal infiltrante y representa un 70% de casos. Se presenta en etapas más avanzadas en comparación con su contraparte de mujeres mayores. Esto puede ser por las características biológicas del cáncer en mujeres jóvenes. El tumor tiende a tener receptores hormonales negativos, más agresivos, con mayor expresión a Ki-67 y p53. Se observan con más frecuencia micrometástasis a médula ósea. Los tumores de tipo basal se observan con más frecuencia con cáncer de mama asociados con BRCA1. Las mujeres afroamericanas jóvenes son más propensas a tener cáncer de tipo basal. Y explicar un peor pronóstico en comparación con mujeres caucásicas jóvenes.¹³

Los principales factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama son hormonales y genéticos. Por lo tanto, los carcinomas de mama pueden dividirse en casos esporádicos, probablemente relacionados con la exposición hormonal y casos hereditarios, asociados con mutaciones en la línea germinal.¹⁴

El cáncer de mama en mujeres jóvenes en los países occidentales se debe a factores de estilos de vida que pueden ser modificables. La mayor parte de los estudios epidemiológicos sobre los factores de riesgo en el cáncer de mama se han realizado en poblaciones de mujeres posmenopáusicas, y los pocos estudios que han incluido a mujeres premenopáusicas han encontrado que los factores de riesgo en mujeres posmenopáusicas pueden ser diferentes e incluso contrarios en mujeres premenopáusicas. Alrededor de 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no tienen factores de riesgo identificables, aparte del hecho de ser mujeres.¹⁰

Imagen no 5. Secuencias precursoras de carcinoma propuestas en el cáncer de mama. Los cambios morfológicos se muestran de izquierda a derecha de acuerdo con el riesgo de carcinoma invasivo subsiguiente.



Fuente. Lester S.C. Capítulo 23 Mama, en: Kumar V, Abbas A K, Fausto N, Aster J.C. Robbins y Cottran. Patología estructura y funcional. España, 8ª edición. ELSEVIER SUNDERS. 2010. 1065-1093.

FACTORES DE RIESGO

Se han identificado múltiples factores de riesgo de cáncer de mama, algunos que no pueden modificarse y otros que sí.

TABLA DE FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

| NO MODIFICABLES | | MODIFICABLES | |
|------------------------------------|--|-----------------------------|---|
| EDAD, SEXO | | INDICE DE MASA CORPORAL | |
| MUTACION BRCA EN LA LINEA GERMINAL | | ALIMENTACION | |
| ANTECEDENTES FAMILIARES | | ALCOHOL | |
| RAZA/GRUPO ETNICO | | ESTROGENOS EXOGENOS | |
| EDAD MENARCA | | EJERCICIO | |
| DENSIDAD MAMARIA | | TABAQUISMO | |
| ATIPIA EN BIOPSIAS PREVIAS | | ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS | |
| | | EDAD PRIMER PARTO A TÉRMINO | |
| | | LACTANCIA | |
| | | RADIACION DE TORAX | |
| | | FACTORES AMBIENTALES | Y |
| | | LABORALES | |

SEXO.

El factor de riesgo más importante es el sexo. Es más frecuente en las mujeres que en los hombres.¹⁴

EDAD.

El cáncer de mama en mujeres jóvenes es raro.^{14, 15, 16.}

ANTECEDENTES FAMILIARES.

El riesgo de cáncer de mama aumentó con el antecedente de familiar de primer grado afectado (madre, hermana o hijas), y sobre todo si ocurrió a una edad temprana o si tenía un cáncer mamario bilateral. Representa un 10-13% de tener un familiar de primer grado afectado con cáncer de mama.^{14, 16} En un estudio sueco basado en la población de 262 mujeres con 40 años de edad y cáncer de mama, el 48% de los pacientes tenían antecedentes de cáncer de mama o de ovario.¹³ En este estudio, la prevalencia de antecedentes familiares de cáncer de mama fue de 19.72 *versus* 8.45% en la población global con cáncer de mama de nuestra Institución (19.72 *vs* 8.45%, $p < 0.001$). Los antecedentes familiares con cáncer de ovario hasta 10% y con otro tipo de cáncer hasta 7%.¹⁷

Es probable que la mayor parte de riesgo de familiar se deba a interacción de genes de susceptibilidad de riesgo bajo y de factores no genéticos.

La historia de una familiar de primer grado afectado se asocia con un incremento de dos a tres veces el riesgo de cáncer de mama, mientras que una familiar en segunda línea se

asocia con la mitad del riesgo que con una familiar en primer grado. Sin embargo, la historia familiar parece no estar asociada con la supervivencia.¹⁰

FACTORES GENETICOS

Los estudios realizados en genética han reportado casos con desarrollo de cáncer de mama por la presencia del gen *BRCA-1* alrededor 5-7% de casos.

En relación con mutaciones genética del *BRCA 1* Y *BRCA 2* tienen características de tumores de alto grado histológico, bilaterales, multifocales que no expresan receptores hormonales, de gran tamaño, cáncer de novó sin lesión precursora, y con metástasis a ganglios linfáticos. Con inmunorreacción al oncogen Her-2 nue, riesgo de recidiva y con más frecuencia en mujeres jóvenes.¹⁸

Dos genes de susceptibilidad al cáncer mamario de alto riesgo, *BRCA1* y *BRCA2*, contribuyen con un 20 a un 50% de los casos.¹⁹

Un pequeña parte de los canceres mamarios familiares es atribuible a mutaciones en genes de alta penetración, como *p53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *ATM* (ataxia-telangiectasia), *CHEK2* (síndrome variante de Li-Fraumeni) y *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers). Entre otros como se observa en el cuadro número 1.

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* son supresores de tumor y muestran un patrón de herencia autosómico dominante con penetración variable.

El *BRCA1*, localizado en el cromosoma 17q21, participa en la reparación del ADN, la regulación de la transcripción, la remodelación de la cromatina y la ubiquitinación de las proteínas. Las mutaciones en la línea germinal de *BRCA1* confieren un riesgo de cáncer mamario de toda la vida de entre un 37 y un 85% a los 70 años de edad, del cual más de la mitad se presenta antes de los 50 años. Sin embargo, el 30% de los canceres en mujeres menores de 45 años de edad se produce en las portadoras de la mutación. Las portadoras también tienen un riesgo significativamente mayor de otros canceres, el más notable el ovárico, con un riesgo de por vida del 15 al 40%, así como canceres de cuello uterino, endometrio, trompa de Falopio, estomago, hígado y, en individuos de sexo masculino, de próstata. Alrededor del 0.1% de la población presenta mutaciones de *BRCA1* en la línea germinal, pero las tasas son mayores en judíos askenazies y franco-canadienses. Los canceres mamarios que aparecen en pacientes con mutaciones en la línea germinal por lo general son carcinomas ductales de alto grado, sin algún tipo

especial; no obstante, muestran muchas de las características presentes en los cánceres similares a los medulares, con bordes que protruyen, respuesta inflamatoria acentuada, ausencia de formación de túbulos, elevadas cifras de mitosis y pleomorfismo nuclear significativo. En su mayor parte, los cánceres son negativos al RE, el receptor de progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), con mutaciones más frecuentes de p53. Es común la edad juvenil al inicio.^{19,20,21}

Las mutaciones en la línea germinal del gen *BRCA2*, localizadas en el cromosoma 13q12, se vinculan con el 30 al 40% del riesgo de por vida de presentar cáncer mamario y un mayor riesgo de cáncer ovárico, así como del tracto uveal y de melanoma cutáneo, además de los carcinomas pancreático, biliar y prostático. En su mayor parte, estos pacientes presentan tumores ductales invasivos de alto grado sin ningún tipo especial. A diferencia de los cánceres relacionados con el gen *BRCA1*, los vinculados con el *BRCA2* son en su mayor parte positivos al RE y al RP. De manera similar, son frecuentes las mutaciones en p-53. No se encontró diferencia significativa en cuanto al estado de HER2.^{20,21,22,23,24}

Cuadro no 1.- GENES SUSCEPTIBLES PARA CÁNCER DE MAMA

| GEN | LOCALIZACION | ASOCIA SINDROME |
|-------------------------|--------------|---|
| BRCA 1 | 17q12-21 | Cáncer de mama y ovario hereditario, tumor mama bilateral, multifactorial. Riesgo de cáncer de próstata, colon y hueso |
| BRCA 2 | 13q-12-13 | Cáncer de mama y ovario hereditario, Anemia de Fanconi, Riesgo de cáncer mama hombre, páncreas, vesícula biliar faringe, estomago, melanoma y próstata. |
| Tp53 | 17q13.1 | Síndrome Li-Fraumeni. Cáncer de mama, sarcoma de tejidos blandos, tumor del SNC, cáncer adrenocortical, leucemia, riesgo de cáncer de próstata. |
| hcHk2/CHEK2 | 22q12.1 | Síndrome Li-Fraumeni, cáncer mama, cáncer de mama hombre, riesgo de cáncer de próstata y colonorrectal. |
| pTEN1/MMAC1/TEP1 | 10q23.3 | Síndrome Cowden, 30-50% cáncer de mama, hamartomas, tumor de tiroides, mucosa oral, endometrio y cerebro. |
| HSH2 | 2p22-21 | Síndrome Muir-Torres, carcinoma mama y colorrectal, genitourinario y piel. |
| MLH1 | 3p21.3 | Síndrome Muir-Torres, carcinoma mama y colorrectal, genitourinario y piel. |

| | | |
|---------------------------------|-----------|---|
| STK11/LKB1 | 19p13.3 | Síndrome Peutz-Jegher, carcinoma mama, ovario, cervical, útero, testículo, colon y pólipos hamatomatosos. |
| ATM | 11q22.3 | Ataxia- Telangietasia, cáncer de mama y ovario, leucemia, linfoma, cáncer estómago, páncreas y vesicular biliar. |
| BRIP1 | 17q22-q24 | Anemia Fanconi FA-J, causada por una mutación bialelica, cáncer mama. |
| PALB2 | 16q12.1 | Anemia Fanconi FA-N, predispone a tumores en la infancia, tumor de Wilms, meduloblastoma, riesgo de cáncer de mama bilateral. |
| RAD50 | 5q31 | Síndrome Nijmegen Breakage y linfomas, cáncer de mama, ovario, próstata, leucemias y melanoma. |
| NBS1 | 8q21 | Síndrome Nijmegen Breakage y linfomas, cáncer de mama, ovario, próstata, leucemias y melanoma |
| CASP8 | 2q33-q34 | Cáncer mama causa por variantes genéticas. |
| TGFB1 | 19q13.1 | Cáncer mama causa por variantes genéticas. |
| FGFR2 | 10q26 | Síndrome de Crouzon, Síndrome Pferffer, craneosinostosis, Síndrome Apert, Síndrome Jackson-weiss, Síndrome Beare-Stevenson cortis girata, Síndrome Saethre Chotzen. |
| TNRC9/TOX3 | 16q12.1 | Cáncer de mama. |
| MAP3k1/MEKK | 5q11.2 | Cáncer de mama. |
| LSP1/WP34/PP52/Leufactin | 11p15.5 | Cáncer de mama. |

EXPOSICIÓN A LA RADIACIÓN

La irradiación a tórax, en tratamiento contra cáncer, exposición a una bomba atómica o accidente nuclear, tienen riesgo de presentar cáncer de mama. Es más el riesgo si se presenta a una edad joven y dosis altas. Tratamiento de linfoma de Hodgkin tienen riesgo de 20-30% de presentar un cáncer de mama en tiempo estimado de 10-30 años.¹⁴

La mamografía anual debe comenzar a los 5 años después de la radiación, 8 años después del tratamiento o a los 40 años (lo que ocurra primero), pero no antes de los 20 años de edad.¹³

RAZA Y ETNIA

Las mujeres blancas no hispanas tienen las tasas más altas de cáncer de mama. El riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo dentro de los 20 años siguientes a la edad de

50 años, es de 1:15 en ese grupo, 1:20 en las mujeres afroamericanas, 1:26 en las asiáticas/de las islas del Pacífico y 1:27 en las hispanas.

Sin embargo, las mujeres de origen africano o hispano se presentan en una fase más avanzada y tienen una tasa de mortalidad aumentada. Las mujeres afroamericanas e hispanas tienden a desarrollar cáncer a una edad más joven, antes de la menopausia, y sus neoplasias tienen más probabilidad de ser poco diferenciadas y receptores de estrógenos negativos.

Las mutaciones del gen *p53* son más frecuentes en las afroamericanas y menos en las hispanas, comparadas con las blancas no hispanas. Se sospecha que la variación de los genes de riesgo de cáncer de mama en los diferentes grupos étnicos es responsable, al menos en parte, de esas diferencias.¹⁴

Factores socioeconómicos, promoción de la salud, la genética y la biología tumoral juegan un papel en estas marcadas diferencias raciales.¹³

EDAD MENARCA

Las mujeres que experimentan la menarquia antes de los 11 años de edad tienen un aumento del riesgo del 20% en comparación con las que llegan a la menarquia después de los 14 años.

DENSIDAD MAMARIA

La densidad mamaria por mamografía refleja los porcentajes de estroma y epitelio, más que de grasa, en las mamas. Las pacientes con mamas más densas (p. ej., >75% de densidad) tienen un riesgo de cuatro a cinco veces mayor de padecer cáncer mamario. La densidad tiene influencia de la edad, la paridad, el índice de masa corporal y el estado respecto de la menopausia, pero los factores genéticos también pueden participar.

Otras pruebas, como la RM, pueden ser útiles en estas mujeres.

ATIPIA EN BIOPSIAS PREVIAS

Los antecedentes de biopsias de mama previas, sobre todo si revelan hiperplasia atípica, aumenta el riesgo de carcinoma invasivo. Existe un aumento menor del riesgo relacionado con cambios mamarios proliferativos sin atipia. La presencia de hiperplasia atípica, particularmente en mujeres premenopáusicas, y sugieren que se debe alentar a estas mujeres a que se sometan a exámenes de detección de cáncer de mama.²⁸

Imagen no 6. Lesiones mamarias epiteliales y riesgo de desarrollo de carcinoma invasivo.

| Lesión anatomopatológica | Riesgo relativo (riesgo absoluto a lo largo de la vida)* |
|---|--|
| CAMBIOS MAMARIOS NO PROLIFERATIVOS (Cambios fibroquísticos) Ectasia ductal Quistes Cambio apocrino Hiperplasia leve Adenosis Fibroadenoma con características complejas | 1 (3%) |
| ENFERMEDAD PROLIFERATIVA SIN ATIPIA Hiperplasia moderada o florida Adenosis esclerosante Papiloma Lesión esclerosante compleja (cicatriz radial) Fibroadenoma con características complejas | 1,4 a 2 (5-7%) |
| ENFERMEDAD PROLIFERATIVA CON ATIPIA Hiperplasia ductal atípica (HDA) Hiperplasia lobulillar atípica (HLA) | 4 a 5 (13-17%) |
| CARCINOMA <i>IN SITU</i> Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (CLIS) Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS) | 8 a 10 (25-30%) |

*El riesgo relativo es el riesgo comparado con el de mujeres sin ningún factor de riesgo. El riesgo absoluto a lo largo de la vida es el porcentaje de pacientes que probablemente desarrollan carcinoma invasivo si no reciben tratamiento.

Fuente. Lester S.C. Capítulo 23 Mama, en: Kumar V, Abbas A K, Fausto N, Aster J.C. Robbins y Cottran. Patología estructura y funcional. España, 8ª edición. ELSEVIER SIDDERS. 2010. 1065-1093.

TALLA CORPORAL

Se ha relacionado la obesidad con un riesgo incrementado de cáncer de mama y una supervivencia más pobre en las mujeres posmenopáusicas. En cambio, en las mujeres premenopáusicas la obesidad puede reducir la incidencia de cáncer de mama. Pero la relación entre la masa corporal y el riesgo de cáncer es más compleja que eso; parece que el riesgo de cáncer de mama puede diferir no sólo de acuerdo con el estatus de la menopausia, sino también con la distribución de la grasa corporal y la masa corporal total en las diferentes etapas de la vida.²⁹

En 1990 dos estudios, uno de cohorte y un caso control, reportaron que las mujeres con distribución mayor de grasa en el área abdominal en relación con otras áreas tienen un riesgo significativo aumentado de cáncer de mama independientemente de la masa corporal. Ballard reportó que este efecto se ve sólo en mujeres de más de 50 años de edad y en posmenopáusicas.³⁰⁻³¹

DIETA

La evidencia epidemiológica para la asociación entre el consumo de grasa y la incidencia de cáncer de mama no ha sido muy fuerte. La mayor parte de los estudios de casos y controles son compatibles con una modesta asociación positiva entre el consumo de grasas saturadas y el riesgo de cáncer de mama. El riesgo relativo reportado de esta asociación entre las mujeres de 1.46 para el consumo de grasa saturadas. El riesgo relativo observado en estudios epidemiológicos entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas ha sido ligeramente más elevado en estas últimas. El porcentaje de cáncer de mama se podría prevenir mediante modificación dietética.³²

ALCOHOL

En diversos estudios epidemiológicos. Hay asociación entre el consumo de alcohol con el cáncer de mama. Que hay una mínima asociación. Hay varios mecanismos para explicar la asociación. El alcohol incrementa los niveles de estrógeno y más frecuente en tumores con receptores positivo a estrógenos. Los derivados del metabolismo del alcohol son tóxicos y también puede tener daño en DNA. Las investigaciones reciente se ha enfocada que influyen la velocidad con la que se metabolizan el alcohol y elevan las concentraciones de acetaldehído que se piensa puede aumentar los riesgo de cáncer de mama.³³

En los estudios de casos y controles han reportado una asociación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de cáncer de mama, la evidencia aún no ha sido contundente. Longnecker calculó el riesgo de cáncer de mama con una ingesta de alcohol de 24 g al día. Los estudios que han examinado el consumo previo, edad de inicio del consumo de alcohol y edad de suspensión de la ingesta han reportado que la edad temprana de inicio de ingesta se relaciona con un riesgo alto que favorece el desarrollo del cáncer de mama.³⁴ Los posibles mecanismos biológicos para el efecto del alcohol en el cáncer de mama podrían incluir:

1. Efecto sobre la permeabilidad de la membrana que potencia la carcinogénesis.
2. Estimulación de la liberación de prolactina.

3. Aumento de la peroxidación lipídica y radicales libres con daño al DNA.
4. Efecto sobre la función hepática.

ANTICONCEPTIVOS POR VÍA ORAL

Ha sido ampliamente estudiado el efecto de las hormonas exógenas en forma de tratamiento de sustitución hormonal y de anticonceptivos por vía oral sobre el riesgo de cáncer de mama, aunque aún no se ha establecido de manera clara.

Muchos estudios del tipo metaanálisis han concluido que no existe una asociación significativa entre el uso de anticonceptivos por vía oral, incluso por tiempo prolongado, y el cáncer de mama. Sin embargo, el aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso de este tipo de anticonceptivos ha sido observado en ciertos subgrupos, como en mujeres de bajo riesgo para el cáncer de mama, nulíparas y de manera más consistente en mujeres jóvenes. Desde 1980, el incremento del riesgo de cáncer de mama de 20 a 100% por cuatro o más años de uso de anticonceptivos por vía oral se ha encontrado en estudios de mujeres menores de 45 años de edad. Se ha visto que el riesgo es más elevado en mujeres con inicio de uso de anticonceptivos orales a edades tempranas.³⁵

Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociaciones estadísticas significativas. Otros más han reportado que las mujeres con cáncer de mama que inician el uso de estos anticonceptivos antes de los 20 años de edad tienen una supervivencia a cinco años de 62%, comparadas con 78% de aquellas que lo empiezan entre los 20 y los 25 años y con 86% de aquellas que lo inician después de los 25 años de edad.

En resumen, no hay pruebas convincentes de mayor riesgo de cáncer de mama premenopáusico en mujeres jóvenes (menores de 35 años de edad) que hayan utilizado alguna vez anticonceptivos por vía oral. Algunos estudios indican que se observa un mayor riesgo de cáncer de mama premenopáusico en mujeres jóvenes (menores de 35 años de edad) que utilizan ese tipo de anticonceptivos y que este riesgo puede estar relacionado con la duración de su utilización.

El incremento en el riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de anticonceptivos por vía oral es más importante en mujeres jóvenes. Si esta asociación es causal, el efecto específico de la edad puede deberse a la respuesta diferente a las hormonas del cáncer de mama que tienen las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

TABAQUISMO

El efecto del tabaquismo sobre el riesgo de cáncer de mama no ha sido establecido a pesar de numerosas publicaciones que han examinado dicha asociación. Lo que sí se ha relacionado con el tabaco es que provoca un aumento de receptores de estrógeno en

modelos animales.¹⁴ Pero cuando se está expuesto en una edad temprana como en la adolescente incrementa el riesgo de cáncer mama por presencia de carcinógenos y la mama en desarrollo.^{36-37.}

FACTORES REPRODUCTIVOS

La mayor parte de los estudios epidemiológicos sobre los efectos reproductivos en el cáncer de mama han confirmado los hallazgos de que edad temprana de menarca y edad tardía de menopausia están relacionadas con un aumento en el riesgo de cáncer de mama. Otros factores asociados son la edad tardía del primer embarazo, baja paridad o nuliparidad. Sin embargo, algunos de estos factores ejercen efectos diferentes o controversiales en pacientes jóvenes.¹²

Las mujeres que experimentan la menarquia antes de los 11 años de edad tienen un aumento de riesgo del 20% en comparación con las que llegan a la menarquia después de los 14 años.¹⁰

La edad temprana de la menarca, nuliparidad y edad tardía de la madre en su primer embarazo hay un aumento de riesgo de cáncer de mama. Y ocurre lo contrario cuando hay un aumento de paridad a un edad temprana, lactancia positivas de varios meses que se le ofrece a su primer hijo hay un riesgo menor. También con una menarca tardía hay más protección para evitar cáncer de mama en mayores de 14 años de edad.¹¹

FACTORES AMBIENTALES Y OCUPACIONALES

Existen pocos estudios acerca de la relación del factor ocupacional y el riesgo de cáncer de mama en mujeres jóvenes. Uno de los estudios más relevantes reportó que entre las mujeres premenopáusicas el riesgo relativo de cáncer de mama era de más del doble que en las mujeres que se dedicaban al procesamiento de alimentos, seguridad, transporte y estilistas. Por otro lado, no reportó ninguna asociación con mujeres posmenopáusicas, sugiriendo que los factores de riesgo pueden desempeñar un papel muy importante en la etiología de las mujeres premenopáusicas.

Sin embargo, es difícil determinar si una actividad específica puede relacionarse como factor de alto riesgo para el desarrollo del cáncer de mama, independientemente de factores como el nivel socioeconómico y estilos de vida, ambos muy relacionados con la actividad.

Diversos factores se clasifican como factores ambientales relacionados con el desarrollo del cáncer mamario: implantes mamarios, colorantes para el cabello, consumo de café, exposición a campos electromagnéticos y pesticidas. La mayoría de ellos, a excepción de los colorantes para el cabello y el café (no se ha demostrado que sean un factor de riesgo

para el desarrollo de cáncer en mujeres jóvenes), no han sido sometidos a grandes estudios para el desarrollo del cáncer de mama a determinada edad.³⁸

DIAGNÓSTICO

A pesar de que se sabe cuáles son los factores de riesgo que tiene la mujer joven de presentar cáncer de mama, esto no ha repercutido en hacer diagnósticos más tempranos, como en el caso de las mujeres mayores de 35 años de edad que han tenido diagnósticos de cáncer de mama con tumores más pequeños y con un menor porcentaje de ganglios metastásicos. No se sabe todavía si es por un tamizaje poco efectivo en mujeres jóvenes o por una biología del tumor más agresiva; de cualquier manera, siempre hay que sospechar de la enfermedad para poder hacer un diagnóstico oportuno.^{39-40-41-42.}

A continuación se presenta información con respecto al diagnóstico del cáncer de mama en mujeres menores de 30 años de edad, útil para el médico en el protocolo de estudio individualizado para cada paciente.

La Norma Oficial Mexicana para cáncer de mama recomienda la autoexploración mamaria mensual a partir de la menarca, y examen clínico anual a toda mujer mayor de 25 años de edad; también deben hacerse una mastografía anual o bianual las mujeres de 40 a 49 años de edad y anual a partir de los 50 años, o hacerse una mastografía 10 años antes de la edad en que haya presentado cáncer de mama una familiar (madre o hermana) antes de los 40 años de edad.⁴

Las recomendaciones para mujeres jóvenes con mutaciones BRCA son que completen la paridad alrededor de los 35 años de edad y, además del autoexamen mamario, deben tener examen clínico de dos a cuatro veces por año y discutir las opciones de imagen anuales con un especialista en mama. Sin embargo, es difícil la decisión de seguir esta modalidad de tamizaje clínico–radiológico vs. la cirugía profiláctica al término de la paridad con ooforectomía, evitar la terapia hormonal de reemplazo y considerar también la mastectomía profiláctica.⁴³⁻⁴⁴⁻⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷

Sin embargo, para aquellas que no tienen este tipo de mutación, el cáncer de mama en mujeres menores de 30 años de edad es relativamente raro y, a pesar de que es alta la percepción del cáncer mamario por parte del público y de los profesionales de la salud, su diagnóstico suele plantearse de manera inesperada a la mujer y a su médico.

El abordaje diagnóstico no debería diferir en las mujeres menores de 30 años de edad en relación con las mayores de 30 años; sin embargo, la presentación clínica en las mujeres jóvenes cuando está en estadios tempranos es diferente. Por un lado, tienen una mayor propensión a presentar ganglios axilares positivos y es menos probable que se diagnostiquen tan sólo con mastografías.⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰ De acuerdo con la *National Cancer Database* de EUA, en 1991 casi 50% de las pacientes mayores de 50 años de edad tuvieron tumores T1, en tanto que 29.7% de las de 30 años o más jóvenes tuvieron lesiones menores de 2 cm. A la inversa, cerca de 50% de las mujeres menores de 30 años de edad tuvieron tumores mayores de T1, en comparación con 30.8 % de las mayores de 50 años.

También se observó un incremento de cinco veces en el carcinoma inflamatorio en menores de 30 años de edad en comparación con lo ocurrido en las mayores de 50 años.⁵¹⁻⁵²⁻⁵³

Y por otro lado, las mamas de la mujer joven son mucho más activas desde el punto de vista fisiológico que las de la mujer de mayor edad, lo que da por resultado nodularidad y engrosamiento cíclicos y autoexploración de la mama y exploración física de la misma más difíciles. Por tales motivos, el ultrasonido (US) puede ser la prueba de imagen inicial para mujeres jóvenes sintomáticas, y las mastografías pueden ser útiles para confirmar las características.⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷

Si bien es cierto que el ultrasonido no debe hacerse sin el beneficio de la revisión minuciosa de mastografías recientes, las pacientes menores de 25 a 30 años de edad son la excepción. El ultrasonido se ha convertido en el estudio de primera línea para visualizar el contenido de los quistes y detectar tumores intraquísticos, así como para evaluar las mamas de las adolescentes, adultas jóvenes y mujeres embarazadas y las que estén lactando. Se debe hacer una breve exploración física antes de realizar el estudio, aunque hay quien recomienda sólo hacer el estudio sobre el área en que se palpe la masa o de acuerdo con los hallazgos mastográficos; revisar la mama completa y la región axilar en conjunto con la cadena mamaria interna no toma mucho tiempo y da mucha información valiosa. P. ej., la detección de otros focos de malignidad puede tener gran impacto en el manejo de la enfermedad en una paciente para la que se considere cirugía conservadora.

Además, la mayoría de los cánceres que se presentan como una masa en la mastografía se visualizan en un ultrasonido si el operador es experimentado, si el equipo es el adecuado y si la mastografía está disponible para servir como guía del examen. Carcinomas tan pequeños como de 4 a 5 mm detectados en las mastografías se pueden identificar y ser sujetos de biopsia guiada por ultrasonido.⁵⁸⁻⁵⁹⁻⁶⁰

Las pacientes con microcalcificaciones sospechosas no deben ser evaluadas con ultrasonido si no está presente un tumor palpable. Sin embargo, el ultrasonido puede demostrar carcinomas que no se ven bien o que no se ven en las mastografías. Esto suele suceder en mamas muy densas (como en las mujeres menores de 30 años de edad) y en mamas que presentan muchos cambios posquirúrgicos o posradioterapia, quizá mamas con implantes, sin importar si los tumores son o no palpables.⁶¹⁻⁶²

Di Nubila y col.⁵⁴ presentaron las características mastográficas y de ultrasonido, así como su exactitud, en mujeres jóvenes menores de 35 años de edad con cáncer de mama, para ver si las podían correlacionar con los factores patológicos y biológicos. Encontraron una sensibilidad para la mastografía de 89.9% y para el ultrasonido de 88%, con una correlación estadística significativa positiva entre la alta sensibilidad del ultrasonido y el tipo histológico, así como la expresión de receptores de progesterona. Lo mismo sucedió entre la sensibilidad de la mastografía y el tipo histológico, y vieron que las microcalcificaciones se asocian con la edad y la sobreexpresión de HER2/neu.⁵⁴ Debido a que no hubo diferencias en la exactitud de las dos pruebas, se puede usar cualquiera de ellas para el protocolo de estudio en una mujer joven en quien se sospeche cáncer de mama.

En la octava revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario se menciona que el ultrasonido mamario es el método de imagen de elección inicial en el estudio de la mujer con patología mamaria menor de 35 años de edad, así como en aquellas con sospecha de cáncer que cursen con embarazo o lactancia.¹⁰

La mastografía digital puede ser superior a la mastografía analógica para el tamizaje de las mujeres menores de 50 años de edad.⁶³

Otro estudio que se puede utilizar en el estudio de un cáncer de mama en una mujer joven es la resonancia magnética (RM). Es útil en mujeres con riesgo alto y que tengan un tejido mamario muy denso en la mastografía.⁶⁴⁻⁶⁵⁻⁶⁶⁻⁶⁷ Por otro lado, puede dar información en relación con el tamaño y el contorno del tumor, sobre todo cuando se piensa hacer una cirugía conservadora, lo cual incrementa la posibilidad de tener márgenes negativos, y también tiene utilidad para identificar de manera más precisa a las mujeres en quienes el tratamiento conservador de la mama no sea el más apropiado.⁶⁸⁻⁶⁹⁻⁷⁰⁻⁷¹⁻⁷²

Siempre que sea posible se debe hacer una biopsia para tener el diagnóstico histológico. Esto es de suma importancia, sobre todo cuando se desea hacer una mastectomía conservadora de piel, ya sea para tratamiento de una lesión extensa o para las pacientes a quienes se les piense realizar una mastectomía bilateral para tratamiento y prevención de cáncer de mama.

Cuando se hagan biopsias quirúrgicas se debe evitar hacer tunelizaciones, ya que esto aumenta la cantidad de tejido mamario que habría que quitar en caso de tener que hacer una rescisión. Por lo tanto, todas las biopsias quirúrgicas deben estar orientadas a permitir una rescisión limitada en caso de que resulten márgenes positivos.

En cuanto a su diagnóstico, habrá que tener en cuenta los siguientes factores:

1. Forma de presentación: la mayoría de las mujeres jóvenes con cáncer de mama presentan síntomas (hasta en un 93% de los casos), mientras que en la mujer mayor se presenta de forma asintomática y se detecta en el cribado mamográfico realizado.
2. Examen clínico: es menos sensible en la mujer joven, de modo que hay un bajo nivel de sospecha de cáncer de mama cuando se explora a una mujer joven con síntomas mamarios.
- 3.- Mamografía: tiene mucha menor exactitud en la mujer de menos de 40 años de edad (en comparación con la mujer de más edad) debido a la gran densidad del tejido glandular en la mujer joven que puede ocultar lesiones. Por otra parte, algunos cánceres de mama en este grupo de mujeres jóvenes no presentan en el estudio mamográfico hallazgos típicos de malignidad.
4. Ecografía: se ha demostrado que tiene más exactitud que la mamografía en la mujer joven, hasta tal punto que se considera como la prueba de diagnóstico por imagen de elección. Sin embargo, una proporción de cáncer de mama en mujeres jóvenes se ha informado ecográficamente como lesiones benignas; en concreto, hasta un 10% de las lesiones mamarias malignas en mujeres jóvenes se han informado como fibroadenomas.
5. Por dichos motivos, y para maximizar la exactitud diagnóstica por imagen, especialmente en aquellas mujeres jóvenes en las que hay hallazgos clínicos significativos, se debe combinar la mamografía con la exploración ecográfica.
6. Triple test (mamografía + ecografía + biopsia percutánea): la gran dificultad de diferenciar las lesiones benignas de las malignas por la clínica y los hallazgos por imagen realzan la importancia de realizar este triple test diagnóstico.

HISTOPATOLOGIA

Globalmente, el pronóstico es más desfavorable en las mujeres menores de 25 años, pero no hay diferencias especiales en la clínica y en la histología. Hay retraso en el diagnóstico por no pensar en cáncer (la sensibilidad de la mamografía es del 68% frente al 91% en las mayores de 50 años). Y hay dificultad de interpretación en las mamas densas.

Estudio histopatológico

1. Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario invasor:

A. Tipo de procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado y localización anatómica.

B. Parámetros macroscópicos; tamaños del espécimen:

- Tamaño del tumor en sus tres dimensiones.
- Tipo de bordes: infiltrantes y no infiltrantes.

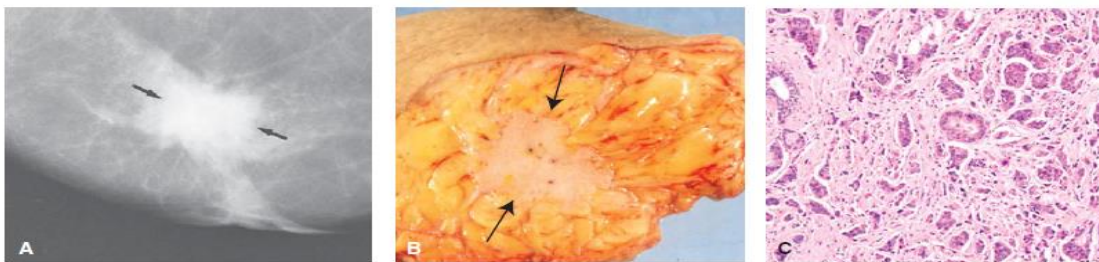
Distancia del tumor con los bordes y el lecho quirúrgico.

C. Parámetros microscópicos:

Tipo histológico

- Canalicular infiltrante sin patrón específico

Imagen no 7. Carcinoma mamario. A. Mamografía. Se observa una masa densa de forma irregular (*flechas*) dentro del tejido mamario graso, sano desde otros puntos de vista. B, Especimen de mastectomía. La masa blanca firme e irregular del centro está rodeada por tejido graso. C. Microfotografía en la que se muestran cordones irregulares y nidos de células de carcinoma ductal invasivo que penetran el estroma.

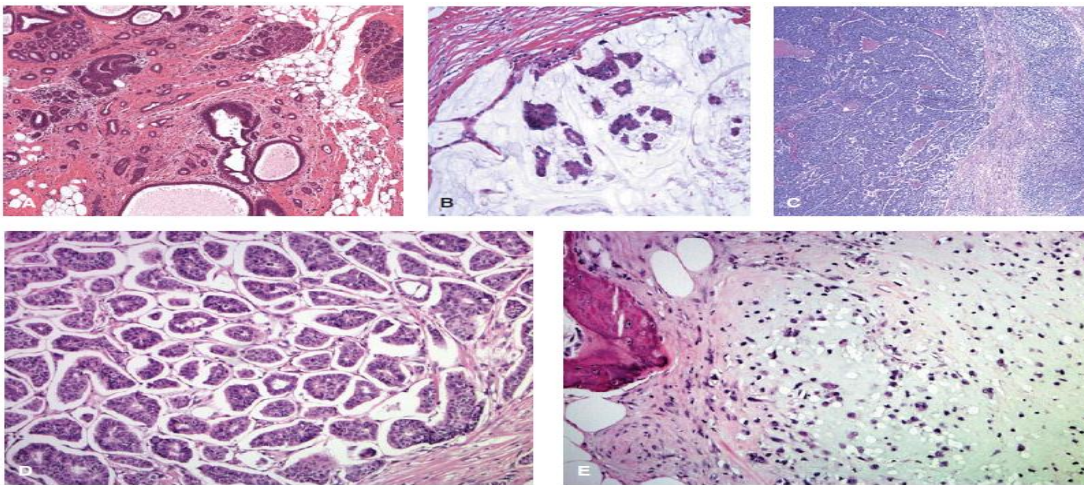


Fuente. Rubin R, Strayree D.S, RUBIN Patología Fundamentos Clinicopatológicos en Medicina. 6ª edición. España. Wolters Kluwer Health. 2012.

Tipos especiales

- Tubular
- Medular
- Mucinoso
- Secretor
- Papilar infiltrante
- Adenoideo quístico
- Metaplásico
- Cribiforme infiltrante
- Apocrino
- Otros
- Lobulillar
- Clásico
- Alveolar
- Solido
- Pleomórfico
- Con células en anillo de sello
- Túbulolobular

Imagen no 8. Patrones del carcinoma mamario. A. Carcinoma tubular. Hay glándulas malignas abiertas y anguladas dispersas entre lobulillos normales y muestran extensión hacia la grasa. Una sola capa de epitelio reviste los túbulos y hay ausencia de células mioepiteliales. B. Carcinoma coloide (mucinoso). Grupo de células malignas que flotan en sustancia mucinosa extra celular. C. Medullary carcinoma. Grupos de células malignas flotan entre grandes cúmulos de mucina extracelular. D. Carcinoma medular. Las células malignas son pleomórficas y proliferan en hojas sólidas, que forman un borde romo. No hay formación de glándulas. Se observan numerosas mitosis. El tumor es rodeado por un infiltrado linfocitario denso. E. Carcinoma micropapilar. Patrón a manera de esponja de los espacios vacíos que contienen glándulas y pequeños cúmulos de epitelio maligno. Se observa el aserrado focal de los bordes de las glándulas. F. Carcinoma metaplásico. Matriz cartilaginosa y ósea dentro de un carcinoma metaplásico con elementos heterólogos. En otros sitios se observan focos de un adenocarcinoma mal diferenciado.



Fuente. Lester S.C. Capítulo 23 Mama, en: Kumar V, Abbas A K, Fausto N, Aster J.C. Robbins y Cottran. Patología estructura y funcional. España, 8ª edición. ELSEVIER SIDDERS. 2010. 1065-1093.

En caso de encontrar diferentes patrones, especificar el porcentaje de cada uno de ellos.

Grado histológico

El carcinoma canalicular infiltrante y todas sus variantes, con excepción del carcinoma medular, deben ser graduados con el esquema de Scarff-Bloom-Richarson modificado, que se describe a continuación:

- Formación de túbulos:

- Calificación de 1: 75% o más del tumor compuesto por túbulos.
- Calificación de 2: 10% a 75% del tumor compuesto por túbulos.
- Calificación de 3: < 10% del tumor compuesto por túbulos.

- Grado nuclear:

- Calificación de 1: núcleo pequeño, uniforme, cromatina densa.
- Calificación de 2: núcleo con moderada variación en tamaño y forma; puede observarse nucléolo prominente.
- Calificación de 3: núcleo con marcado incremento de tamaño, forma y contornos irregulares, dos o más nucléolos prominentes, cromatina gruesa.

- Numero de mitosis:

- Calificación de 1: < 10 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
- Calificación de 2: 10 a 20 mitosis en 10 campos consecutivos a gran aumento en el área de mayor actividad mitótica.
- Calificación de 3: > 20 mitosis en 10 campos de gran aumento.

Se debe reportar por separado cada uno de los parámetros mencionados y el puntaje final para determinar el grado histológico, el cual será como sigue:

- Grado I: 3 a 5 puntos
- Grado II: 6 a 7 puntos
- Grado III: 8 a 9 puntos

En estudios recientes se ha demostrado que el carcinoma lobulillar, al igual que el ductal, debe evaluarse con la escala de Scarff-Bloom-Richardson.

Ante la presencia de carcinoma canalicular *in situ* o neoplasia intralobulillar, mencionar el tipo y porcentaje que ocupa en la totalidad de los cortes observados (componente de extensión intraductal).

Permeación vascular y linfática valorada en el tejido peritumoral.

En los especímenes postratamiento (quimioterapia o radioterapia) se debe reportar el porcentaje de residual tumoral (al menos incluir 20 cortes del parénquima mamario) tanto en el parénquima mamario como en los ganglios linfáticos.

Tabla 1. Clases de respuesta al tratamiento según índice RCB (Residual Cancer Burden) M.D. Anderson Center.

| CLASE | RESPUESTA |
|--------------|---|
| RCB 0 | Respuesta patológica completa (no carcinoma invasor ni metástasis linfáticos) |
| RCB 1 | Respuesta parcial, enfermedad residual mínima |
| RCB 2 | Respuesta parcial, enfermedad residual moderada |
| RCB 3 | Quimiorresistente, respuesta mínima o ausencia de respuesta |

Fuente. Octava Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mamario. Colima, 2019.

Infiltración a piel musculo o pezón.

Otras entidades relacionadas (mastopatía, hiperplasia, etc.).

Disección axilar:

- Especificar el total de ganglios disecados.
- Numero de ganglios con metástasis.
- Reportar presencia o ausencia de infiltración por células neoplásicas en los tejidos blandos

Periganglionares.

2. Recomendaciones para el reporte histopatológico del carcinoma mamario *in situ*:

A. Correlación anatomorradiológica

- Mastografía del espécimen (microcalcificaciones, alteración de la densidad)

B. Tamaño del tumor

- Multiplicar el número de laminillas con tumor por 2 o 3 mm.
- Si está presente en una sola laminilla, medir el diámetro mayor.

C. Grado citonuclear

a) Grado nuclear

Grado nuclear bajo (GN I):

- Núcleos monótonos
- De 1.5 a 2 veces el tamaño de un eritrocito o el núcleo de una célula epitelial
- Cromatina difusa
- Nucléolos y mitosis ocasionales
- Polarización celular

Grado nuclear alto (GN III):

- Marcado pleomorfismo
- Mas de 2 veces el tamaño de un eritrocito
- Distribución irregular de cromatina
- Nucléolos prominentes
- Abundantes mitosis
- Pérdida de la polaridad

Grado nuclear intermedio (GN II)

Comparte características de ambos grupos.

Nota: cuando se encuentre presente más de un grado, el porcentaje de cada uno de ellos debe ser consignado.

b) Necrosis

Comedonecrosis: necrosis de la zona central del conducto.

Habitualmente presenta un patrón lineal en las secciones longitudinales.

c) Polarización

D. Presencia y características de la multicentricidad en caso de existir. La multicentricidad tiene varias definiciones, por lo general focos separados en una distancia de 4 a 5 cm. En la actualidad se considera que es parte del crecimiento tumoral a través de los conductos.

E. Patrones de arquitectura:

- Comedo
- Cribiforme
- Papilar
- Micropapilar
- Solido

Son variantes poco frecuentes:

- Células apocrinas
- Quístico hipersecretor
- Tipo mucocele
- Células en anillo de sello
- Células pequeñas
- Tipo escamoso

Lesiones papilares:

- Papiloma complicado con carcinoma
- Carcinoma papilar
- Carcinoma papilar encapsulado

F. Márgenes quirúrgicos: especificar la distancia entre el foco más próximo de CDIS y el margen entintado. En caso de ser positivos, reportar si son focales o difusos.

G. Microcalcificaciones:

- Relacionadas con carcinoma *in situ*
- Adyacentes al área de carcinoma *in situ*

H. Factores pronósticos:

Tamaño

Márgenes

Grado histológico

I. Otros parámetros: determinación de receptores hormonales y Her 2neu.

J. Carcinoma microinvasor

El término de carcinoma microinvasor se refiere a la presencia de un carcinoma intraductal o lobulillar *in situ*, con uno o más focos invasores de 1 mm de diámetro.

3. Recomendaciones para el reporte histopatológico del ganglio centinela

La evaluación del ganglio centinela incluye:

A. Sala de transoperatorio:

- Cortes seriados longitudinales, cada 2 mm.
- Evaluación citológica por aposición o impronta.

En el medio los estudios reportan para la impronta una sensibilidad de 70% (73.6% para micro/macrometástasis, 82.3% para macrometástasis) y 100% de especificidad.

- No se recomienda el uso de cortes congelados en el transoperatorio

B. Diez cortes definitivos en parafina, seriados, con intervalo de 200 micras e IHQ (citoqueratinas AE1/AE3) en el corte # 5, solo en casos seleccionados o con carcinoma lobulillar.

Informe histopatológico:

- Ganglio negativo a metástasis por HE e inmunohistoquímica.
- Ganglio positivo con macrometástasis (metástasis > 2 mm).

C. Ganglio positivo con micrometástasis de 0.2 mm, hasta 2 mm de dimensión mayor. (Consignar si fueron detectadas por H.E. o inmunohistoquímica.)

D. Ganglio positivo con células tumorales aisladas (células solas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm). (Consignar si fueron detectadas por H.E. o inmunohistoquímica).

4. Recomendaciones para el reporte de biopsia por aspiración fina (BAAF) de tumor mamario

A. Benigna.

B. Indeterminada (los hallazgos celulares no son concluyentes).

C. Sospechosa, probablemente maligna (los hallazgos citológicos son altamente sospechosos de malignidad).

Se recomienda la biopsia para establecer un diagnóstico definitivo.

D. Maligna (se debe especificar el tipo histológico del tumor cuando esto sea posible).

E. No satisfactoria, debido a escasa celularidad, artefactos por mala fijación, limitada por sangre o proceso inflamatorio, u otros factores).

5. Recomendaciones para el reporte de biopsia por aspiración fina (BAAF) de ganglio axilar con posible metástasis

A. Positiva a metástasis.

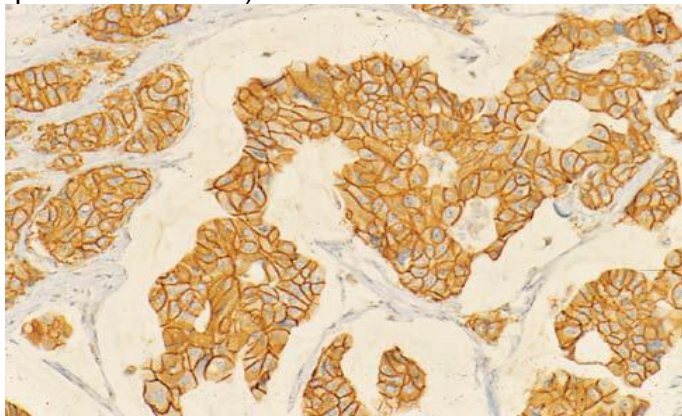
B. Negativa a metástasis.

C. Insuficiente para diagnóstico.

Inmunohistoquímica y biología molecular

Los receptores hormonales (de estrógenos y progesterona) y la sobreexpresión de la proteína HER2 son factores pronósticos y predictivos indispensables en el cáncer de mama, por lo que estos marcadores deben realizarse en todas las pacientes con este tipo de cáncer. Como se observa en la imagen no 9.

Imagen no 9. Anomalías de HER-2/neu en un cáncer mamario. A. Tinción por inmunoperóxido de un carcinoma ductal invasivo que muestra sobreexpresión de la proteína codificada por HFR2 (erbB-2).



Fuente. Rubin R, Strayree D.S, RUBIN Patología Fundamentos Clinicopatológicos en Medicina. 6° edición. España. Wolters Kluwer Health. 2012.

I. Manejo de tejido mamario neoplásico

- a. Se debe utilizar formol amortiguado al 10%.
- b. El tejido debe ser colocado lo más rápido posible en el fijador, máximo una hora después de la cirugía.
- c. El tejido debe estar seccionado en cortes de 0.5 a 1.0 cm de espesor.
- d. La relación entre el volumen de la muestra y el fijador debe ser de 20:1.
- e. Se recomienda la fijación mínima de 6 h y máxima de 48.
- f. Se recomienda determinar receptores en el tumor primario y en los tumores metastásica.

II. Criterios de interpretación

a. Los siguientes lineamientos reducen la probabilidad de interpretaciones equivocadas:

- Se deben emplear clonas de anticuerpos validadas
 - °° Clonas para receptores de estrógeno: 1D5, 6F11, SP1, 1D5+ER.2.12318
 - °° Clonas para receptores de progesterona: 1 A6, 1294, 636, 31217
 - °° Clonas para HER2: 4D5, CB11, A08519.

Siempre se deben revisar los controles positivos y negativos del tejido, con particular atención en los tejidos que se esperan negativos, para asegurar ausencia de tinción inespecífica.

Revisar el control de reactivo negativo que acompaña al caso. No debe haber tinción inespecífica de fondo.

Interpretar cada tinción solo en áreas de tejido bien conservado

b. Los receptores de estrógenos son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de células neoplásicas.

c. Los receptores de progesterona son positivos cuando se expresan como tinción nuclear en más de 1% de células neoplásicas.

Recomendación para la evaluación de receptores hormonales.

Se recomiendan los métodos de H-score y Allred para la evaluación de los receptores hormonales.

El sistema H-score consiste en lo siguiente:

- % células positivas x 3 (tinción nuclear intensa)
- + % células positivas x 2 (tinción nuclear moderada)
- + % células positivas x 1 (tinción nuclear leve)
- = índice H-score (0-300)

El sistema de Allred para medir los receptores hormonales se calcula añadiendo dos números; el primero expresa el porcentaje de células positivas en el tumor (0, ninguna; 1 < 1%; 2 para 1% a 10%; 3 para 11% a 33%; 4 para 34% a 66%; y 5 para 67% a 100%). El segundo número expresa la intensidad de la tinción (1, débil; 2, moderado; y 3 fuerte), obteniendo una calificación máxima de 8 con un punto de corte para considerar positivo de 3.

d. Sobreexpresión de HER2.

- Positivo (3+): tinción de membrana intensa y uniforme en > 30% de células neoplásicas.
- Indeterminado (2+): tinción de membrana completa, débil en > 10% de células neoplásicas.
- Negativo (0-1+): no se identifica tinción o esta es débil e incompleta en al menos 30% de las células neoplásicas.

En HER2, la clasificación solo se aplica en el carcinoma invasor, no para el carcinoma *in situ*. Los casos que presenten positividad de HER2 en conductos y lobulillos normales no son valorables y deben repetirse.

III. Formato de reporte

- El reporte de inmunohistoquímica debe vincularse con el reporte principal de patología para asegurar que los resultados se incorporen al diagnóstico final.
- Receptores hormonales. El reporte debe incluir el porcentaje de células neoplásicas con núcleos positivos.
- Proteína HER2. Se debe especificar la positividad e intensidad de la tinción.

Nota: para asegurar que los resultados sean reproducibles, el reporte debe incluir la clona, dilución y marca del anticuerpo, así como los criterios utilizados para determinar un resultado positivo.

IV. Control de calidad rutinario

El control de calidad de rutina es esencial para el éxito de la reacción de inmunohistoquímica.

a. Controles positivos de tejido:

- Se debe incluir un control positivo en la misma laminilla donde se analice el tejido problema. Si el control positivo está en una laminilla separada, se debe asegurar que sea sometido a procedimientos idénticos.

- Para obtener una tinción adecuada es necesario el uso de controles que contengan antígenos en tres niveles (negativo, débil/moderadamente positivo, fuertemente positivo).

b. Controles negativos de tejido:

- Es indispensable contar con un control negativo de tejido
- El control negativo carece del antígeno blanco
- Debe ser fijado y procesado de manera idéntica al tejido estudiado y sometido al mismo protocolo de recuperación antigénica e inmunotinción

V. Control de calidad externo

Los laboratorios de patología que realizan pruebas de inmunohistoquímica deben participar en un programa de control de calidad externo.

Se considera que para tener un adecuado control de calidad de inmunohistoquímica es necesario que el laboratorio procese un mínimo de 200 casos por año.

Amplificación de HER2

En la actualidad existen diferentes técnicas para identificar la amplificación del gen HER2; la hibridación *in situ* fluorescente (FISH) se considera el estándar de oro. Otras variantes de la técnica son la hibridación *in situ* cromogénica (CISH) y la hibridación *in situ* con plata (SISH).

Estas dos últimas técnicas pueden ser sencillas o duales, es decir, identifican la amplificación con base solo en la detección de HER2 (sencillas) o en la relación de HER2 y el centrómero del cromosoma 17 con la sonda CEP17 (dual).

Recomendaciones para la realización de FISH:

- Se debe realizar amplificación de HER2 en los casos que resulten indeterminados (positivo 2+) por inmunohistoquímica.
- Se pueden emplear las técnicas de CISH o SISH siempre y cuando se haya realizado un proceso de validación de ellas en paralelo con la técnica de FISH. y se haya demostrado una concordancia de al menos 95% entre el FISH y la otra metodología.

Criterios de interpretación:

I. Los siguientes lineamientos reducen la probabilidad de errores en la interpretación:

a. En el corte del tumor con hematoxilina y eosina se debe seleccionar la zona de carcinoma invasor; el estudio no se realiza en áreas de carcinoma *in situ*.

b. Inicialmente se evalúa el control; si no es adecuado, se debe repetir la prueba.

c. Se debe contar un mínimo de 20 células neoplásicas en dos campos diferentes de carcinoma invasor.

II. Criterios de amplificación para FISH y SISH dual:

- Positivo: razón HER2-CEP 17 > 2.2
- Indeterminado: razón HER2-CEP = 1.8-2.2
- Negativo: razón HER2-CEP 17 < 1.8

III. Criterios de amplificación para CISH sencillo:

- Positivo: > 6 copias/núcleo
- Indeterminado: < 6 copias/núcleo
- Negativo: < 4 copias/núcleo

Clasificación clínica TNM

La última modificación a la clasificación TNM la 8va edición. En el nuevo documento se hace énfasis en el uso de imagenología, incluidos mastografía, ultrasonido y resonancia magnética como ayuda para determinar el tamaño del tumor primario. También hace una clara recomendación para que la medición microscópica sea la utilizada para carcinomas invasores pequeños que pueden ser incluidos en un solo bloque de parafina, además de que la medida macroscópica sea la usada en carcinomas de mayor tamaño que requieren dos o más bloques de parafina. Por otra parte, hace la aclaración de que solamente la enfermedad de Paget no relacionada con neoplasia *in situ* o invasora subyacente debe clasificarse como Tis (Paget).

La enfermedad de Paget vinculada con un carcinoma subyacente debe clasificarse de acuerdo con el tamaño del tumor.

Los cambios en la 8va. edición de la AJCC contienen la eliminación del carcinoma lobulillar *in situ*, debido a que no corresponde a una lesión maligna y sólo es un marcador de riesgo. Por otra parte, además, se incluyen marcadores biológicos para determinar ahora un “Estadio Anatómico y Patológico Pronóstico”.

Finalmente, la etapa I ha sido dividida en IA y IB; la etapa IB incluye los tumores pequeños (T1) que tienen exclusivamente micrometástasis en ganglios linfáticos (N1m1) (Tabla 1).

TABLA 1. Tumor primario

| | |
|--------------------|--|
| Tx | No se puede evaluar el tumor primario. |
| T0 | No existe prueba de tumor primario. |
| Tis | Carcinoma <i>in situ</i> |
| Tis (CDIS) | Carcinoma ductal <i>in situ</i> |
| Tis (CLIS) | Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> |
| Tis (Paget) | Enfermedad de Paget del pezón que NO está relacionada con el carcinoma invasor o carcinoma in situ (CDIS o CLIS) en el parénquima mamario relacionados con la enfermedad de Paget se clasifican sobre la base del tamaño y las características de la enfermedad parenquimatosas, aunque la presencia de la enfermedad de Paget aún se debería señalar. |
| T1 | El tumor mide ≤ 20 mm en su mayor dimensión. |
| T1mi | El tumor mide ≤ 1 mm en su mayor dimensión. |
| T1a | El tumor mide >1 mm, pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión. |
| T1b | El tumor mide >5 mm, pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión. |
| T1c | El tumor mide >10 mm, pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión. |
| T2 | El tumor mide >20 mm, pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión. |
| T3 | El tumor mide >50 mm en su mayor dimensión. |
| T4 | El tumor mide cualquier tamaño con extensión directa a la pared pectoral a la piel (ulceración o nódulo cutáneos). |
| T4a | Extensión a la pared torácica que no sólo incluye adherencia o invasión a los músculos pectorales. |
| T4b | Ulceración de la piel o nódulos satélites ipsilaterales o edema (incluida la piel de naranja), lo cual no satisface el criterio de carcinoma inflamatorio. |
| T4c | Ambos, T4a y T4b. |
| T4d | Carcinoma inflamatorio. |

Ganglios linfáticos.

| | |
|-----------|---|
| N | Ganglios linfáticos regionales (Clínico). |
| Nx | No se puede evaluar el ganglio linfático regional (por ejemplo, fue extirpado previamente). |
| N0 | Sin ganglios linfáticos regionales palpables. |
| N1 | Metástasis palpables a uno o varios ganglios linfáticos homolaterales axilares móviles. |
| N2 | Metástasis a ganglio(s) axilar(es) homolateral(es) fijo(s) entre sí o a otras estructuras o detectados clínicamente en la cadena mamaria interna homolateral en ausencia de metástasis axilares |

| | |
|------------|--|
| | palpables. |
| N2a | Metástasis en ganglio(s) axilares fijo(s) entre sí o a otras estructuras. |
| N2b | Metástasis clínicamente aparentes en la cadena mamaria interna sin evidencia clínica de metástasis axilares. |
| N3 | Metástasis a ganglio(s) linfático(s) intraclavicular(es) homolateral(es) o a ganglios clínicamente aparentes de la cadena mamaria interna homolateral y en presencia de ganglio(s) axilar(es) palpable(s) o metástasis a ganglio(s) de la región supraclavicular homolateral con o sin ganglios. |
| N3a | Metástasis a ganglio(s) linfático(s) intraclavicular(es) homolateral(es) o a ganglio(s) axilar(es). |
| N3b | Metástasis a ganglio(s) de la mamaria interna y axilar(es) homolateral(es). |
| N3c | Metástasis a ganglio(s) linfático(s) supraclavicular(es) homolateral(es) |

| | |
|------------------|---|
| pN | Ganglios linfáticos regionales (patológicos) |
| pNX | No se estudiaron los ganglios regionales. |
| pN0 | Sin metástasis histopatológicas. Sin examen adicional para células tumorales aisladas. Células tumorales aisladas se definen como células aisladas o pequeños nidos no mayores de 0.2 mm, generalmente detectados por métodos de inmunohistoquímica o moleculares, pero verificados por hematoxilina y eosina. No necesariamente, son evidencia de actividad maligna y pueden corresponder a proliferación o reacción estromal. |
| pN0(i-) | Sin metástasis histopatológicas y con inmunohistoquímica negativa. |
| pN0(i+) | Sin metástasis histopatológicas pero con inmunohistoquímica positiva. Sin nidos de células tumorales mayores de 0.2mm. |
| pN0(mol-) | Sin metástasis por histopatológicas ni estudio de RT-PCR. |
| pN0(mol+) | Sin metástasis histopatológicas pero positivo a estudio de RT-PCR. La clasificación se basa en disección ganglionar axilar con o sin linfadenectomía de centinelas. La clasificación basada sólo en disección de centinelas sin disección completa de ganglios axilares se designa con las siglas sn, p. ej., pN0(i+)(sn). |
| pN1 | Metástasis en uno a tres ganglios axilares y/o ganglios mamaros internos con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes. |
| pN1mi | Micrometástasis (mayor de 0.2mm y no mayor de 2 mm). |
| pN1a | Metástasis en uno a tres ganglios axilares. |
| pN1b | Metástasis en ganglios mamaros interno con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio linfático centinela pero sin detección clínica. |
| pN1c | Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna con enfermedad microscópica detectada por biopsia de ganglio centinela pero que no son clínicamente aparentes. |
| pN2 | Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares. |

| | |
|-------------|--|
| pN2a | Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares con al menos uno o con diámetro mayor de 0.2 mm. |
| pN2b | Metástasis en ganglios de cadena mamaria interna clínicamente aparentes en ausencia de metástasis a ganglios axilares. |
| pN3 | Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares, o en ganglios de cadena mamaria interna junto con uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos sin adenopatías clínicas en ganglios de mamaria interna; o con ganglio supraclavicular positivo homolateral. |
| pN3a | Metástasis en 10 o más ganglios axilares positivos con al menos una metástasis mayor de 2mm o bien metástasis a ganglios infraclaviculares. Metástasis a los ganglios infraclaviculares (ganglios axilar de grado III). |
| pN3b | Metástasis en ganglios clínicamente evidente en cadena mamaria interna en presencia de uno más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares positivos con metástasis microscópicas de ganglios de mamaria interna detectados por biopsia de ganglios centinela pero no evidencia clínicamente (clínicamente evidencia significa encontradas al examen clínico o por métodos de imagen). |
| pN3c | Metástasis a ganglios supraclaviculares homolaterales. |

Metástasis a distancia

| | |
|-----------|-----------------------------|
| MX | No evaluable. |
| M0 | Sin metástasis a distancia. |
| M1 | Con metástasis a distancia. |

RT-PCR: Transcriptasa reversa- reacción en cadena de la polimerasa.

Estadificación

| Estadio | T | N | M |
|----------------|-------------------|----------|----------|
| 0 | Tis | N0 | M0 |
| IA | T1(incluye T1mi) | N0 | M0 |
| IB | T0 | N1mi | M0 |
| | T1 (incluye T1mi) | N1mi | M0 |
| IIA | T0 | N1 | M0 |
| | T1 (incluye T1mi) | N1 | M0 |
| | T2 | N0 | M0 |
| IIB | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| IIIA | T0 | N2 | M0 |
| | T1 (incluye T1mi) | N2 | M0 |
| | T2 | N2 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T3 | N2 | M0 |
| IIIB | T4 | N0 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |

| | | | |
|-------------|-------------|-------------|----|
| | T4 | N2 | M0 |
| IIIC | Cualquier T | N3 | M0 |
| IV | Cualquier T | Cualquier N | M1 |

Fuente: Octava Revisión del Consenso Nacional sobre el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mamario. Colima, 2019.

Posterior a la reunión del Consenso se publicaron los cambios de la 8a edición para la estadificación del cáncer de mama del American Joint Comite on Cancer (AJCC), la cual se ha propuesto que se implemente a partir del 1 de enero de 2018.

En relación con ella y para fines del presente consenso, se hace referencia a que adicionalmente a los factores contemplados en las ediciones anteriores: T (tumor), N (estado ganglionar), M (metástasis), se deberán incluir factores biológicos determinados por inmunohistoquímica (receptores de estrógenos, receptores de progesterona y sobreexpresión de Her 2) y resultados de pruebas genómicas (Oncotype Dx u otras) para categorizar con mayor precisión los grupos de riesgo. Además, se decidió eliminar el carcinoma lobulillar *in situ* debido a que no corresponde a una lesión maligna y solo es un marcador de riesgo.

TRATAMIENTO

A veces, hay que hacer cirugía mutilante y después la reconstrucción tras la mastectomía. Se da quimioterapia y con receptores estrogenos positivos, tamoxifeno por 5 años. Respecto a la extirpación ovárica, son mejores los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante que la ovariectomía o la radioterapia sobre el ovario. La menopausia avanza en el 80-100%. Con tamoxifeno dar una anticoncepción eficaz en la mujer joven, porque es teratógeno en animales. Con cáncer de mama y anti-concepción, se recomienda el dispositivo intrauterino de Cu. Para el embarazo, conviene esperar 2-3 años con buen pronóstico o 5 años con mal pronóstico.

El cáncer de mama en la mujer joven suele ser de mayor tamaño y con márgenes positivos, lo que le confiere una mayor agresividad y, por consiguiente, una mortalidad más alta e intervalos libres de enfermedad más cortos, con más recurrencias locales y a distancia.

Las opciones de tratamiento son las mismas en la mujer joven que en las de más edad. Las opciones de tratamiento local son, la cirugía más radical, es decir, la mastectomía, o el tratamiento conservador seguido de radioterapia. En relación con ello, hay trabajos que sugieren que la edad joven por sí sola no es una contraindicación para realizar un tratamiento conservador y no existen diferencias en cuanto a la supervivencia, pero en un seguimiento a largo plazo, la tasa de recurrencias locales fue más alta cuando se realizó tratamiento conservador.

Tal como ocurre en la mujer mayor, las recomendaciones del tratamiento deben estar guiadas por diversos factores, como el tamaño del tumor y la localización, los resultados cosméticos y la preferencia de la paciente, entre otros.

La recurrencia local, tras el tratamiento conservador, puede ser más elevada en la mujer joven, por lo que se recomienda que la radioterapia posterior incluya un incremento de la radiación en el lecho del tumor para reducir dicho riesgo de recurrencia.⁷

Es decisivo que, tras el tratamiento conservador, los márgenes de la lesión estén libres de tumor. La recisión se tendrá en cuenta si se halla en el informe anatomopatológico un extenso componente intraductal o una extensa invasión de linfáticos, especialmente si hay duda de que los márgenes estén libres.

Cuando esté indicada la mastectomía, se le debe ofrecer a la paciente la reconstrucción mamaria inmediata o diferida.

En cuanto a la quimioterapia adyuvante, es usualmente recomendada para mujeres de menos de 30 años, con mayores beneficios, incluso, que los obtenidos en la paciente de más edad.

La incidencia de receptores hormonales positivos es menor en la mujer joven que en la mujer mayor. En las mujeres con receptores hormonales positivos, se les ofrecerá un tratamiento endocrinológico, que puede ser tamoxifeno, supresión ovárica (ooforectomía o agonistas de la LHRH, p. ej., goserelina) o una combinación de ambos. Los inhibidores de la aromatasa tienen un papel incierto en la mujer joven.¹⁰

Al igual que el diagnóstico, el tratamiento de las mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama tampoco debería diferir del de las mayores de 30 años. A pesar de ello, hay muchos temas controvertidos del tratamiento de las mujeres jóvenes con cáncer de mama en relación con las mujeres mayores que el médico debe mencionarles a sus pacientes para elegir el mejor tratamiento posible individualizado, entre ellos el momento de la cirugía respecto al ciclo menstrual, las opciones de cirugía conservadora y radiación o mastectomía y reconstrucción, el efecto de la quimioterapia sistémica como terapia adyuvante o para la enfermedad metastásica, así como el concepto de ablación ovárica.^{71-72-73-74-75.}

Elegir el mejor tratamiento quirúrgico para las mujeres jóvenes con cáncer de mama es todo un reto, debido a los factores de riesgo genético concurrente, una biología tumoral

más agresiva en tumores de mayor tamaño y evidentemente los factores psicológicos únicos de la mujer joven.

Hay factores patológicos preponderantes en las mujeres menores de 30 años de edad en relación con las de mayor edad que pueden inclinar a los médicos y a las pacientes a escoger un determinado tipo de tratamiento. Marcus y colaboradores, observó en un metaanálisis que el número de pacientes de las series notificadas por lo general era pequeño; sin embargo, las sometieron a análisis estadístico, encontrando que las incidencias relativas de carcinoma medular y ductal *in situ* están incrementadas en mujeres jóvenes, y que el número de cánceres lobulares y tubulares disminuyó. Mediante un índice de marcación de timidina, la fracción de la fase S por citometría de flujo y la medición de las proteínas relacionadas con la proliferación se observó que las mujeres más jóvenes tenían cánceres invasivos de grado más alto y más proliferativos.⁷⁶

También se han visto otros factores patológicos adversos en las mujeres jóvenes, entre ellos aumento de la incidencia de ganglios linfáticos positivos, componente intraductal extenso, invasión linfática o vascular, reacción importante de células mononucleares, así como negatividad a los receptores de estrógenos y progesterona. Todo esto es compatible con la supervivencia de peor calidad observada de manera uniforme en relación con la observada en las mujeres de mayor edad.⁷⁷⁻⁷⁸⁻⁷⁹⁻⁸⁰⁻⁸¹

En otro metaanálisis Albain et al⁸⁰ vio que las mujeres menores de 35 años de edad con ganglios positivos experimentaron peor pronóstico que sus contrapartes de mayor edad. En el caso de las mujeres con ganglios negativos los datos fueron menos sostenidos, pero de manera global se concluyó que las más jóvenes tenían peor pronóstico que las de más edad. Las más jóvenes también presentan con mayor frecuencia ganglios positivos y tumores de mayor tamaño y son negativas a los receptores de hormonas esteroides. Muchísimos cánceres en las mujeres menores de 30 años de edad tuvieron fracciones altas de fase S y expresión anormal del gen *p53*. El análisis multivariado confirmó que la edad joven era un factor de predicción independiente de gran importancia sobre los resultados adversos, pero no sucedió así de manera sostenida a través de todos los estudios, ni se observó que fuera un factor de predicción firme como la fracción alta de fase S, el grado tumoral alto o el *p53* anormal. Se concluye que la edad joven sirve como sustitutivo de los perfiles pronósticos adversos incrementados en relación con las mujeres de mayor edad, lo que sugiere un proceso patológico más agresivo en las jóvenes.

Mientras que las mujeres jóvenes escogen con mayor frecuencia el tratamiento quirúrgico conservador, también se ha visto un mayor número de recurrencias asociadas con la menor edad. Sin embargo, también se ha visto que el aumento en las recurrencias locales

se incrementa en las pacientes tratadas con mastectomías. Así, el riesgo aumentado de recurrencia locorregional parece ser similar, independientemente del procedimiento quirúrgico para tratar el tumor inicial.⁸²⁻⁸³⁻⁸⁴⁻⁸⁵⁻⁸⁶

En las mujeres menores de 30 años de edad sometidas a tumorectomía más radioterapia presentaba recurrencias locales de 30% en comparación con 0% en mujeres mayores de 50 años de edad.⁸⁷⁻⁸⁸ A pesar de que se han hecho otros estudios que corroboran lo mismo,⁴⁵ otros no lo han podido confirmar.⁸⁹⁻⁹⁰⁻⁹¹ En un análisis multivariado en el que se identificaron reacción de células mononucleares y componente intraductal extenso como aspectos de predicción importante para la recurrencia local, Kurtz observó que las pacientes sin factores de riesgo menores de 40 años de edad tuvieron una tasa de sólo 3.1%, en contraste con 48% de quienes tenían uno o ambos factores de riesgo, lo que sugiere la aplicación de los criterios de selección histológica para el tratamiento conservador de la mama en jóvenes.⁹² Por su parte, Kim observó que las mujeres menores de 35 años de edad tratadas con cirugía conservadora seguida de radioterapia tienen mayor riesgo de presentar recurrencias locorregionales y muerte por la enfermedad; sin embargo, la mayor tasa de mortalidad no parece ser un resultado directo de la recurrencia locorregional.⁹³ Oh confirma que los hallazgos apoyan un riesgo de recurrencia aumentado como función de la menor edad después de la terapia de conservación de la mama, incluso entre mujeres de 40 años de edad y menores.⁹⁴

Otros autores observaron que las recurrencias locales en mujeres jóvenes con componente intraductal extenso podrían disminuirse hasta 6% mediante resecciones locales más amplias⁵² y Guenther reporta que se requerirán más operaciones por la dificultad de obtener márgenes adecuados para el control local.⁹⁵

En vista de esto y de que se ha observado que la mortalidad no se incrementa con las recurrencias locales después de cirugía conservadora de la mama, no debe negarse a las mujeres jóvenes el beneficio de tal cirugía nada más con base en su edad.⁹⁶⁻⁹⁷⁻⁹⁸⁻⁹⁹⁻¹⁰⁰ Sin embargo, recuérdese decirles a las pacientes, cuando den el consentimiento informado, que la radioterapia a la mama o a la pared torácica de mujeres jóvenes se asocia con cardiotoxicidad a largo plazo (más si es del lado izquierdo) y a un riesgo aumentado de cáncer de mama secundario, y que el riesgo de desarrollarlo parece relacionarse con la edad en que se recibe la radiación, con la dosis recibida por el tejido mamario, y si se incorporó o no la quimioterapia en el tratamiento integral.¹⁰¹⁻¹⁰²⁻¹⁰³

A pesar de que más de 90% de las mujeres prefieren un procedimiento conservador, hay otra modalidad de tratamiento que está aumentando en popularidad: la mastectomía con reconstrucción. Si bien los resultados de la reconstrucción parecen ser los mismos para

las mujeres de todas las edades con cáncer de mama, los problemas de la reconstrucción son diferentes para las mujeres jóvenes, ya que difieren de las de mayor edad en muchos sentidos que afectan su experiencia con la reconstrucción de mama después de mastectomía. Se sabe que las más jóvenes experimentan una mayor morbilidad psicológica y peor calidad de vida que las de mayor edad. Las actividades relacionadas con la paternidad, el trabajo o recreativas, pueden influir en la decisión de una mujer joven de ser o no reconstruida, y en el momento y tipo de la reconstrucción.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵

La anatomía y fisiología de la mama de una mujer joven y las mejores condiciones generales médicas producen menos comorbilidad física, lo cual permite más opciones reconstructivas; por ejemplo, las mujeres jóvenes pueden tolerar mejor la reconstrucción autóloga, y más mujeres jóvenes están teniendo interés en la transferencia de tejido libre basado en perforantes para reducir la morbilidad del sitio donante.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷

Ante el hecho de que el cáncer mamario en mujeres jóvenes es más agresivo y tiene peor pronóstico que en las de mayor edad, y el concepto ampliamente aceptado de que la quimioterapia general coadyuvante es más eficaz en las premenopáusicas que en las posmenopáusicas, esta forma terapéutica la reciben la mayoría de las jóvenes con ese cáncer.¹⁰⁸⁻¹⁰⁹⁻¹¹⁰ A pesar de ello, en la actualidad no hay estudios prospectivos aleatorios para saber si otro tratamiento, además de la cirugía conservadora y radioterapia, pudiera mejorar las tasas de recurrencias locales.¹¹¹⁻¹¹² No obstante, la reacción al tratamiento con quimioterapia en las premenopáusicas más jóvenes puede no ser tan buena como en las premenopáusicas de mayor edad con ganglios negativos, tumores negativos a los receptores de estrógenos y en mujeres con enfermedad metastásica.¹¹³⁻¹¹⁴⁻¹¹⁵

El cáncer de mama representa la tercera parte de los cánceres en la edad reproductiva y una de las grandes preocupaciones de esas mujeres es la inducción de insuficiencia ovárica que se presenta con mucha frecuencia en las de mayor edad, causando amenorrea en 93% de las mayores de 40 años de edad en comparación con 50% de las menores de 40 años. Además, se ha visto que la dosis total de ciclofosfamida necesaria para producir esta inducción en menores de 40 años es de 9.3 g vs. sólo 5.2 g en mayores de 40 años de edad.⁶⁰

Por último, una consideración de gran importancia en cuanto al cáncer mamario en jóvenes es el impacto psicosocial de la enfermedad y su tratamiento. Las demandas de la vida a esas edades están a menudo cerca del punto de saturación (encontrar pareja, iniciar una familia administrar la casa, desarrollarse profesionalmente y encontrar una red social en la sociedad) y, junto con la carga añadida del diagnóstico de cáncer de mama, los cambios en la imagen corporal, los efectos en la fertilidad y la interferencia de los tratamientos en esas demandas, la capacidad de la paciente y de su familia para adaptarse es sumamente abrumadora, haciendo que las jóvenes experimenten un nivel más alto de tensión emocional y más dificultades para adaptarse al diagnóstico de cáncer mamario que las mujeres de mayor edad. Se cree que esto es motivo de la destrucción de los matrimonios, aunque no se ha comprobado.¹¹⁷

Pero lo que sí se ha visto es que la práctica avanzada de la enfermedad más allá de los dominios de la oncología quirúrgica, médica y radioterápica puede tener un papel muy importante en el cuidado de estas mujeres y ser la balanza que integre y sintetice todos los aspectos del manejo del cáncer de mama.¹¹⁸

JUSTIFICACIÓN.

En el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” es donde se reciben los estudios de patología: citologías, biopsias, piezas quirúrgicas, donde se les realizan las técnicas adecuadas para diagnosticar el cáncer de mama en el Estado de Michoacán, se recibieron en un periodo de ocho años un total de 2988 muestras. Pero no se tiene la frecuencia del cáncer de mama mujeres menores de 30 años de edad.

Los datos obtenidos de la siguiente investigación proporcionaron al hospital una evaluación del servicio de Patología e información útil sobre el cáncer de mama en mujeres jóvenes para el personal de la salud, así como, tener una fuente de información para estudios posteriores.

Para realizar la presente investigación, por un ex residente del Patología, se tiene la autorización la dirección del Hospital para tener acceso a la información en el archivo patología como son los resultados de biopsias, laminillas y bloques de parafina con tejidos en estudio. Así como autorización a la dirección del Centro Estatal de Oncología para tener acceso al archivo clínico donde se encuentran los expedientes clínicos, para obtener la información requerida de cada paciente en estudio.

Este proyecto le dará beneficios al Hospital al evaluar el costo beneficio de los estudios de inmunohistoquímicos que se están realizando en el servicio al conocer el tratamiento y desenlace de estas pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Caracterizar el cáncer de mama en mujeres menores de 30 años de edad en el Hospital General "Miguel Silva", en el periodo del 2006 al 2013.

Objetivos específicos:

1. Conocer la frecuencia y distribución que presenta el cáncer de mama en mujeres menores de 30 años de edad.
2. Identificar factores de riesgo: antecedentes heredofamiliares, ginecológicos y obstétricos; así como síntomas clínicos y método diagnóstico que se utilizaron en este grupo de pacientes.
3. Describir las características histopatológicas y usando la clasificación de Scarff-Bloom-Richarson y los receptores hormonales con el sistema Allred y sobreexpresión del Her-2neu.
4. Identificar el tipo de tratamiento y desenlace de los casos cáncer de mama en mujeres menores de 30 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de investigación según metodología

Se realiza un estudio descriptivo, observacional, analítico, retrospectivo y transversal.

Universo o población

Todos los casos de cáncer de mama de mujeres menores de 30 años que cuente con expediente en laboratorio de anatomía patológica: material de laminillas con tinción con hematoxilina y eosina, laminillas con tinciones de inmunohistoquímica y bloques de parafina con tejido en estudio.

Muestra.

Muestra no probabilística a conveniencia por periodo 1er enero del 2008 al 31 de diciembre del 2013 con diagnóstico definitivo de cáncer de mama en menores de 30 años de edad.

Definición de las unidades de observación:

Expediente clínico: Con historia clínica completa, notas de evolución y tratamientos.

Expediente de patología: laminillas y bloques de parafina.

Criterios de inclusión:

Expedientes clínicos y material del archivo de Anatomía Patológica completos.

Criterios de exclusión:

Expedientes clínicos y material del archivo de Anatomía Patológica incompletos.

Criterios de eliminación:

Expedientes clínicos y material del archivo de Anatomía Patológica no localizados.

Definición de variables y unidades de medida:

| Objetivo específico | Variable de estudio | Clasificación de variable | Unidades de medida |
|--|--|---------------------------|--------------------|
| Conocer la frecuencia y distribución que presenta el cáncer de mama en mujeres menores de 30 años de edad. | Total de Casos con cáncer de mama | Cuantitativa continua | Absoluto |
| | Casos menores de 30 años de edad | Cuantitativa continua | Absoluto |
| | <u>Edad</u> | Cuantitativa discreta | Años cumplidos |
| | <u>Localización de la mama</u> 1.-Mama izquierda 2.- Mama derecha. 3- Bilateral | Cualitativa nominal | Elegir opción |

| Objetivo específico | Variable de estudio | Clasificación de variable | Unidades de medida |
|--|--|---------------------------|--------------------|
| | <p style="text-align: center;"><u>Localización por cuadrante</u></p> <p>1.-Cuadrante superior externo.</p> <p>2.-Cuadrante superior interno.</p> <p>3.-Cuadrante inferior externo.</p> <p>4.-Cuadrante inferior interno.</p> <p>5.- Multicentrico.</p> | Cualitativa nominal | Elegir opción |
| Identificar factores de riesgo: antecedentes heredofamiliares, ginecológicos y obstétricos; así como síntomas clínicos y el método | <p><u>Antecedentes heredofamiliares de cáncer de mama</u></p> <p>1.-En primera rama</p> <p>2.- Segunda rama</p> | Cualitativa nominal | Elegir opción |

| Objetivo específico | Variable de estudio | Clasificación de variable | Unidades de medida |
|---|--|---------------------------|--------------------|
| diagnostico en este grupo de pacientes. | 3.-Sin antecedentes 4.-Otro tipo de cáncer | | |
| | <u>Menarca menores de 12 años de edad</u> | Cualitativa dicotómica | Si o no |
| | <u>Número de embarazos</u> | Cuantitativa discreta | Absoluta |
| | <u>Historia reproductiva.</u> 1.-Nuligestas 2.- Con una gesta o Multigestas 3.- Núbil | Cualitativa nominal | Elegir opción |

| Objetivo específico | Variable de estudio | Clasificación de variable | Unidades de medida |
|---------------------|--|---------------------------|--------------------|
| | <u>Lactancia</u> | Cualitativa dicotómica | Si o no |
| | <u>Uso de métodos anticonceptivos</u> | Cualitativa dicotómica | Si o no |
| | <u>Manifestaciones clínicas.</u> 1.-Asintomática 2.-Nódulo doloroso 3.-Secreción por pezón 4.-Otro síntoma | Cualitativa nominal | Elegir opción |
| | Método diagnóstico. A.- Ultrasonido B.- Mastografía C.- Biopsia D.- Tomografía E.- No se realizo | Cualitativa dicotómica | Si o no |

| Objetivo específico | Variable de estudio | Clasificación de variable | Unidades de medida |
|---------------------|---|---------------------------|--------------------|
| | <u>Estadificación para el cáncer de mama TNM.</u> 1.- Estadio 0 2.- Estadio I 3.- Estadio IIA 4.- Estadio IIB 5.- Estadio IIIA 6.- Estadio IIIB 7.- Estadio IIIC 8.- Estadio IV 9.- No clasificado | Cualitativa nominal | Elegir opción |
| | <u>Cursa con embarazo actual</u> | Cualitativa dicotómica | Si o no |

| Objetivo específico | Variable de estudio | Clasificación de variable | Unidades de medida |
|--|--|-------------------------------|-------------------------------------|
| <p>Describir las características histopatológicas usando la clasificación de Scarff-Bloom-Richardson y para evaluar los receptores hormonales con el sistema Allred y sobreexpresión del Her-2neu.</p> | <p><u>Características Histología del Cáncer Mama</u></p> <p><i>Qué tipo de específico de cáncer se encontró.</i></p> <p>1.-Ductal</p> <p>2.-Lobulillar</p> <p>3.- Mixto</p> <p>4.- Otro tumor</p> | <p>Cualitativa nominal</p> | <p>Elegir opción</p> |
| | <p>A.-Hay carcinoma in situ ductal.</p> <p>B.- Hay carcinoma in situ lobulillar.</p> <p>C.- Permeación linfovascular</p> <p>D.-Infiltración a piel</p> <p>E.-Ganglios positivos</p> <p>F.-Bordes quirúrgico</p> <p>G.-Multicentricidad</p> | <p>Cualitativa dicotómica</p> | <p>Elegir opción</p> <p>Si o no</p> |

| Objetivo específico | Variable de estudio | Clasificación de variable | Unidades de medida |
|---------------------|---|---------------------------|--------------------|
| | H.-Calcificaciones I.-Infiltración neuronal | | |
| | <u>Número de Ganglios positivos</u> | Cuantitativa discreta | Absoluta |
| | Tamaño del tumor 1.- 0-2 cm 2.- 2.1-5 cm 3.- > 5 cm 4.- no hay medición | Cuantitativa ordinal | Elegir opción |
| | <u>Clasificación de Bloom-Richardson</u> 1.-Grado 1 2.-Grado 2 3.- Grado 3 | Cualitativa ordinal | Elegir opción |

| Objetivo específico | Variable de estudio | Clasificación de variable | Unidades de medida |
|--|--|---------------------------|--------------------|
| | Perfil inmunohistoquímicos 1.-RE+ RP+ 2.-Triple negativo 3.- Her2 nue positivo | Cualitativa ordinal | Elegir opción |
| Identificar el tipo de tratamiento y evolución de los casos de cáncer de mama en mujeres menores de 30 años. | <u>Aspectos terapéuticos:</u> Quimioterapia: A) Neoadyuvante B) Adyuvante C) Tratamiento paliativo | Cualitativa dicotómica | Si o no |
| | D)Radioterapia E) Terapia Endocrina D)Terapia biológica | Cualitativa dicotómica | Si o no |

| Objetivo específico | Variable de estudio | Clasificación de variable | Unidades de medida |
|---------------------|---|---------------------------|--------------------|
| | <u>Tipo de tratamiento quirúrgico:</u> 1.-Mastectomía radical 2.-Cirugía conservadora 3.-Ninguna cirugía | Cualitativa ordinal | Elegir opción |
| | Tiempo de seguimiento | Cuantitativa discreta | Absoluta en meses |
| | Tipo de recurrencia 1.- Distal 2.- Local 3.- Ninguna | Cualitativa dicotómica | Elegir opción |
| | Cuál fue el sitio de metástasis que presentó paciente. | Cuantitativa continua | Respuesta abierta |

| Objetivo específico | Variable de estudio | Clasificación de variable | Unidades de medida |
|---------------------|---|---------------------------|--------------------|
| | Estado actual 1.- Viva 2.- Muerta 3.- no se sabe | Cualitativa ordinal | Elegir opción |

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

Presentación de la información

En laboratorio de Anatomía Patológica se buscaran los casos en la base de datos que cuenta el servicio, que se presentaron en mujeres menores de 30 años con diagnóstico de cáncer de mama, se realizara un búsqueda del material como son laminillas con tejidos en estudio con tinción con hematoxilina y eosina, laminillas con estudio de inmunohistoquímica y bloques de parafina. Se realizara la correlación del diagnóstico previo y con la interpretación en el momento actual para corroborar el diagnostico. Se buscara por nombre del paciente y número consecutivos del expediente en los archivos del Hospital Miguel Silva y del Centro Oncológico, para realizar búsqueda de los factores de riesgo, las características clínicas. Y que se encuentren completos en este momento y se verificara el tratamiento y seguimiento de los casos. Se obtendrán en una tabla de recolección de datos para después realizar el estudio de estadística pertinente. Se realizara una exhaustiva búsqueda de literatura en medios impresos o electrónicos sobre el tema en estudios para realizar el contenido de la tesis.

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información:

Plan de análisis estadístico

Se realizara estadística descriptiva reportándose media, mediana, moda, rango y porcentajes; proporciones y porcentajes. Para la interpretación de la información se usaran gráficas y tablas.

Aspectos éticos:

El protocolo tendrá que ser aprobado por el comité de ética del Hospital General “Dr. Miguel Silva” de Morelia, Michoacán.

En la presente investigación estamos sujetos a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos basados en los lineamientos de la 59ª declaración de Helsinki de la asociación médica mundial; así como, de la carta de derechos de los pacientes de la Secretaría de Salud, Comisión de Conciliación y Arbitraje.

Estamos sujetos a la norma mexicana:

- Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998 para el manejo del expediente clínico.

Ningún paciente se pondrá en riesgo durante la investigación; con un manejo protocolizado del expediente clínico; siempre respetando la confidencialidad del individuo.

Plan de difusión y publicación de resultados:

Se presentará el estudio como trabajo de tesis para obtener el posgrado en Anatomía Patológica del Dr. Francisco Javier Salas Isidoro.

Para publicación en artículos de divulgación científica.

Para realizar exposición ante personal médico.

RESULTADOS

En el periodo comprendido de enero del 2008 y hasta diciembre del 2013, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Miguel Silva” se realizaron 2527 estudios de patología perteneciente a la glándula mamaria y de estas fueron diagnosticadas con cáncer de mama 1606 casos. En este periodo de tiempo se analizaron un total de 43,803 biopsias.

Se hallaron 32 casos de mujeres con cáncer de mama menores de 30 años de edad y representa el 1.99% de los casos que se revisaron durante el periodo estudiado.

Se adquirieron los siguientes resultados con relación a los datos clínico de los expedientes de cada paciente del Hospital General “Dr. Miguel Silva” y del Centro Estatal de Oncología del Estado de Michoacán.

La edad promedio que se obtuvo de los casos de mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama, una media 27.44, una moda de 30, con un rango de 21-30 años de edad. En la siguiente tabla número 1, se representa el porcentaje de las diferentes edades, la edad de 30 años de edad fue el que se presentó con mayor frecuencia en un 28.1% (9 casos). Se presentó en un 6.3% con una edad de 21 años de edad como edad mínima en el estudio.

Tabla No 1. Porcentajes por edad en mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Edad | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-------|------------|----------------|
| 21 | 2 | 6.3 |
| 23 | 2 | 6.3 |
| 24 | 1 | 3.1 |
| 25 | 2 | 6.3 |
| 26 | 4 | 12.5 |
| 27 | 2 | 6.3 |
| 28 | 2 | 6.3 |
| 29 | 8 | 25.0 |
| 30 | 9 | 28.1 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

La glándula mamaria de lado izquierdo se afectó con más frecuencia en 18 casos y representa el 56.3%, se representa en siguiente tabla número 2.

Tabla no 2. Localización del cáncer de mama en mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Glándula mamaria | Frecuencia | Porcentaje(%) |
|------------------|------------|---------------|
| Mama izquierda | 18 | 56.3 |
| Mama derecha | 14 | 43.8 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

La localización del tumor en la glándula mamaria se realizó en cuadrantes. El cuadrante superior externo fue el más afectado en un 59.4% y se presenta 1 caso con multicentricidad.

Tabla no 3. Localización por cuadrantes en la mama, en mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Localización por cuadrantes | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-----------------------------|------------|----------------|
| Cuadrante superior externo | 19 | 59.4 |
| Cuadrante superior interno | 3 | 9.4 |
| Cuadrante inferior externo | 9 | 28.1 |
| Multicentrico | 1 | 3.1 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

Las características clínicas: los antecedentes familiares se obtuvo los siguientes resultados. De 32 paciente que se analizaron, el 12.5 % tuvieron un familiar directo con cáncer de mama, el 15.6% tuvieron un segundo familiar con cáncer de mama y otro tipo de cáncer. El 71.9% de los casos no se encontró un antecedente familiar con relación a cáncer.

Cuadro No 4. Antecedentes familiares en mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Antecedentes familiares | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|--------------------------------|-------------------|-----------------------|
| En primera rama | 4 | 12.5 |
| En segunda rama | 1 | 3.1 |
| Sin antecedentes | 23 | 71.9 |
| Otro tipo cáncer | 4 | 12.5 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

En los antecedentes gineco-obstétricos: La mitad de los pacientes que presentan en estudio tuvieron una menarca menor de 12 años de edad.

Cuadro no 5. Paciente que presentaron una menarquia menor de 12 años de edad en mujeres menores de 30 años con cáncer de mama.

| Menarca menor de 12 años | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|
| SI | 16 | 50.0% |
| NO | 16 | 50.0% |
| Total | 32 | 100.0% |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

En el estudio se obtuvo un 18.8% de nuligesta que representa 6 casos. Las pacientes que tenían más de un hijo se presentó en un 81.3%. Con una media 1.94, mediana 2, una moda 2 y límite de 0 a 8 embarazos.

Tabla no 6. Recopilación de número de embarazos que presentaron los casos de mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Número de embarazos | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------------------------|-------------------|-----------------------|
| Nuligesta (0) | 6 | 18.8 |
| 1 | 7 | 21.9 |
| 2 | 9 | 28.1 |
| 3 | 7 | 21.9 |
| 4 | 2 | 6.3 |
| 8 | 1 | 3.1 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

En la historia reproductiva se encontró en el estudio. Un mayor porcentaje tenían una gesta o varias gestas en momento del estudio el cual representa el 81.3%. Presentando estado núbil 9.4% y nuligesta 9.4%.

Tabla no 7. Historia reproductiva de mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Historia reproductiva | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------------------------|------------|----------------|
| Nuligesta | 3 | 9.4 |
| Con una gesta o multigesta | 26 | 81.3 |
| Núbil | 3 | 9.4 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

La lactancia materna positiva se presentó en un 56.3%.

Tabla no 8. Representa si se realizó lactancia en mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| LACTANCIA | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-----------|------------|----------------|
| si | 18 | 56.3 |
| no | 14 | 43.8 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

El uso de método anticonceptivo hormonal en las mujeres menores de 30 años de edad fue 28.1% que si usaron control, el 71.9% que no uso ningún método anticonceptivo.

Cuadro no 9. Mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama que usaron un método de planificación familiar.

| Método anticonceptivo | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-----------------------|------------|----------------|
| SI | 9 | 28.1 |
| NO | 23 | 71.9 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

Las características clínicas que se presentaron en estudio de mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

Se demostró que el 53,1% de pacientes eran asintomáticas y el 46.9% tenían algún síntoma. El síntoma más frecuente fue el nódulo doloroso.

Cuadro no 10. Se presenta las características clínicas en mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Característica clínica | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|------------------------|------------|----------------|
| Asintomática | 17 | 53.1 |
| Nódulo doloroso | 14 | 43.8 |
| Otro síntoma | 1 | 3.1 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

Los estudios de gabinete que se le realizaron a las pacientes fue: el 43.8% se realizó ultrasonido de mama, el 46.9% se realizó mastografía, ningún caso se realiza resonancia magnética y 25% se realizar biopsia diagnóstica.

Cuadro no 11. Estudios diagnóstico en se utilizaron en mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| ESTUDIO DIAGNOSTICO | ULTRASONIDO(%) | MASTROGRAFIA(%) | RESONANCIA MAGNETICA(%) | BIOPSIA(%) |
|---------------------|----------------|-----------------|-------------------------|------------|
| SI | 43.8 | 46.9 | 0 | 25 |
| NO | 56.2 | 53.1 | 100 | 75 |
| TOTAL | 100 | 100 | 100 | 100 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

De acuerdo con la clasificación de TNM de la AJCC en su octava edición las etapas en donde se diagnosticaron con más frecuencia fueron estadio IIA, IIIA y IIIB, 28.1%, 12.5% y 12.5% respectivamente. El 25% no se clasificó. El 9.8% se encontró en un estadio IV.

Cuadro no 12. Etapa clínica que presentaron mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Etapa clínica | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-----------------|------------|----------------|
| Estadio IIA | 9 | 28.1 |
| Estadio IIB | 3 | 9.4 |
| Estadio IIIA | 4 | 12.5 |
| Estadio IIIB | 4 | 12.5 |
| Estadio IIIC | 1 | 3.1 |
| Estadio IV | 3 | 9.4 |
| No se clasifico | 8 | 25.0 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

Estadio Clínico:

Temprano (etapa I y IIA) fueron 9 casos.

Localmente avanzado (etapas IIB a IIIC) fueron 12 casos.

Metastásicos (etapa IV) fueron 3 casos.

Las paciente que cursaban con embarazo durante el periodo de estudio fue de 9.4% (3 casos).

Cuadro no 13. Mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama que cursaban con embarazo durante el periodo de estudio.

| Estado gravídico | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|------------------|------------|----------------|
| SI | 3 | 9.4 |
| NO | 29 | 90.6 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

En la población estudiada se diagnosticaron el 93.8% de casos con carcinoma ductal infiltrante, el 3.1 % carcinoma ductal y lobulillar infiltrante y 3.1% carcinoma papilar infiltrante.

Cuadro no 14. Tipo específico de cáncer de mama en mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Tipo específico de cáncer de mama | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-----------------------------------|------------|----------------|
| Carcinoma Ductal | 30 | 93.8 |
| Mixto(Ductal y lobulillar) | 1 | 3.1 |
| Otro tipo cáncer | 1 | 3.1 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

Entre sus características histológicas, el 31.3% se encontró carcinoma ductal in situ, el 31.3% se encontró carcinoma lobulillar in situ en los casos estudiados. Se encontró permeación linfática el 9.4%, ganglios linfáticos positivos en un 43.8 %. Calcificaciones en 3.1%, infiltración neuronal 6.3%, multicentricidad en 12.5%, no se encontró en los casos analizado que hayan tenido bordes quirúrgicos positivos. Se obtuvieron un total de 83 ganglios positivos de 313 ganglios linfáticos analizados. Con una media 5.18, una mediana de 2 y una moda de 2.

Tabla no 15. Se concentran las características histológicas que se encontraron en mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama, en porcentajes en las estudio.

| Características histológicas | SI (%) | NO (%) |
|-------------------------------|--------|--------|
| Carcinoma ductal in situ | 31.2 | 68.8 |
| Carcinoma lobulillar in situ | 3.1 | 96.9 |
| Permeación linfovascular | 9.4 | 90.6 |
| Borde quirúrgico positivo | 0 | 100 |
| Ganglios linfáticos positivos | 43.8 | 56.2 |
| Multicentricidad | 12.5 | 87.5 |
| Calcificaciones | 3.1 | 96.9 |
| Infiltración neuronal | 6.2 | 93.8 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

En tamaño del tumor se presentó en un 18.8% para tumores que media entre (0-2 cm), los casos en donde el tumor midió 2.1-5 cm fueron del 53.1% de casos y mayor de 5 cm de tamaño del tumor fueron 9.4%, no se registró la medición del tumor en 9.4% (3 casos).

Cuadro no 16. Se observan las medidas que presentaron los tumores que tenían las mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Medida del tumor en cm. | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-------------------------|------------|----------------|
| 0-2 cm | 6 | 18.8 |
| 2.1-5 cm | 17 | 53.1 |
| mayor de 5 cm | 6 | 18.8 |
| No hay medición | 3 | 9.4 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

En el grado histológico según el sistema de Scarff Bloom Richardson-Nottingham, que representan carcinoma bien diferenciados o grado 1 el 25.8% de casos, carcinoma moderadamente diferenciados o grado 2 un 32.3% de casos y poco diferenciados o grado 3 represento el 41.9% de casos.

Tabla no 17. Se observa el grado histológico por el sistema Scarff Bloom Richardson-Nottingham en mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Grado histológico | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|-------------------|------------|----------------|
| Grado 1 | 8 | 25.0 |
| Grado 2 | 10 | 31.3 |
| Grado 3 | 13 | 40.6 |
| Total | 31 | 96.9 |
| SIN GRADIFICACION | 1 | 3.1 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

En cuanto al estado de los receptores hormonales fueron positivos el 53.1% (17 casos), la sobreexpresión de HER2-neu (3+) fue el 21.9% (7 casos) y el 18.8% (6 casos) fueron triples negativos (receptores para estrógenos y progestágenos y HER2-neu negativos).

Tabla no 18. Se observa los resultados de estudio Inmunohistoquímico en las mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Estudio Inmunohistoquímico | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|----------------------------|------------|----------------|
| RE+ RP+ | 17 | 53.1 |
| Triple negativo | 6 | 18.8 |
| Her2-neu+ | 7 | 21.9 |
| Total | 30 | 93.8 |
| NO SE REALIZA ESTUDIO | 2 | 6.3 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

Aspectos terapéuticos

La quimioterapia neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico) se administró a 16 pacientes (50%). Se administró quimioterapia adyuvante en 25 paciente que representa (78.1%) y que no recibieron ningún tratamiento de quimioterapia fue 21.9% de casos. La quimioterapia paliativa se administró a siete casos (21.9%). La radioterapia postoperatoria se administró a 23 pacientes (71.9%). Se le administro un tratamiento hormonal a base de tamoxifeno en 43.8% de paciente y ningún tratamiento hormonal en 56.3%. A las paciente que fueron HER2-neu positivas se les administro el tratamiento con anticuerpos y fue del 18.8% (6 casos).

Tabla no 19. Se observan los tratamientos que se les administro a las mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| TRATAMIENTO | SI (%) | NO (%) |
|-----------------------------|--------|--------|
| Quimioterapia neoadyuvante | 50 | 50 |
| Quimioterapia adyuvante | 78.1 | 21.9 |
| Quimioterapia paliativa | 21.9 | 78.1 |
| Radioterapia postoperatoria | 71.9 | 28.1 |
| Tratamiento hormonal | 43.8 | 56.2 |
| Tratamiento con biológica | 18.8 | 81.2 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

Se realizó el tratamiento quirúrgico a 27 pacientes (84.4%), cirugía conservadora en 4 paciente que representa el 12.5% y solo un caso no se realizó ninguna cirugía.

Tabla no 20. Se muestra el tratamiento quirúrgico que se les otorga a las mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Tratamiento quirúrgico | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|------------------------|------------|----------------|
| Mastectomía radical | 27 | 84.4 |
| Cirugía conservadora | 4 | 12.5 |
| Ninguna cirugía | 1 | 3.1 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

Evolución de enfermedad

El seguimiento que se realizó en este estudio fue de 24.09 meses. Como mínimo de 1 mes y un máximo de 74 meses. Hasta diciembre del 2013, se habían identificado 9 recurrencias (28.1%), de las cuales 1 caso (3.1%) eran locorreregionales y 8 casos (25%) eran a distancia.

Tabla no 21. Se observa el tipo de recurrencia que presentaron las mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Tipo de recurrencia | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|---------------------|------------|----------------|
| Local | 1 | 3.1 |
| Distal | 8 | 25.0 |
| Ninguna | 23 | 71.9 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

El sitio más frecuente de metástasis fue pulmón (5 casos), seguido de columna vertebral (3 casos), hígado (3 casos) y glándula mamaria contralateral (3 casos), sistema nervioso central (2 casos), 1 caso con tejidos blandos. En un caso de presento un tumor de Krukunberg en seguimiento del cáncer de mama.

Se documentaron cuatro defunciones (12.5%), todas debidas a evolución de la enfermedad y se desconoce el desenlace de cuatro paciente. Y se encontraban vivas el 75% de pacientes en momento actual del estudio.

Tabla no 22. Se observa el estado actual de la paciente en del estudio de las mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama.

| Estado de la paciente. | Frecuencia | Porcentaje (%) |
|------------------------|------------|----------------|
| Viva | 24 | 75.0 |
| Muerta | 4 | 12.5 |
| No se sabe | 4 | 12.5 |
| Total | 32 | 100.0 |

Fuente: Base de datos del servicio de Patología.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó estadística descriptiva según el tipo de variables: para las cuantitativas continuas se usó media, mediana, moda, rango y porcentajes; y para las variables discretas cualitativas en frecuencia con su respectivo porcentaje. Para el procesamiento de los datos se empleó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS Ver. 23.0).

DISCUSION

En el año 2006 en México, el cáncer de mama se convirtió en la primera causa de muerte, en mujeres de 25 años en adelante y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino.⁴

Desde enero del 2008 a diciembre del 2013 en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Miguel Silva" se realizó 2527 estudios de patología perteneciente a la glándula mamaria siendo diagnosticados con cáncer de mama 1606 casos, de un total de 43,803 biopsias.

Los casos de mujeres con cáncer de mama en menores de 30 años de edad es raro encontrar pero ha ido en aumento en los últimos años. Se hallaron 32 casos con cáncer de mama en mujeres menores de 30 años de edad que representa el 1.99% de los casos que se revisaron durante el periodo estudiado en el presente estudio.

La definición de mujer joven con esta neoplasia es muy amplia definida por varios autores desde menores de 30, 35, 40, 45 o incluso de 50 años de edad.⁶

En efecto el 75% de los casos de cáncer de mama aparecen en mujeres de más de 50 años, en los Estados Unidos se muestran menos del 1% de pacientes con cáncer de mama menores de 30 años de edad y 2.7% son menores de 35 años de edad.⁷ En el estudio que se realizó se encontró cifras similares a los de la literatura.

En Latinoamérica existe poca información al respecto, en el año 2001, reportó 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 años, 20-29 años y 30-39 años de edad, respectivamente.⁸

La edad promedio que se obtuvo de los casos de mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama fue 27 años con un límite de 21-30 años de edad. En México los casos nuevos de cáncer de mama por grupo de edad en 2004-2006 en los diferentes grupos de edad son. El grupo de 15-19 años es 0.04%, el grupo de 20-24 años de edad es 0.32%, en el grupo de 25-29 años de edad es 1.29% y grupo de 30-34 años de edad es 4.1%, para cáncer de mama in situ e infiltrante.²

Las glándulas mamarias de la mujer joven son mucho más activas desde el punto de vista fisiológico que las de la mujer de mayor edad, lo que da por resultado nodularidad y engrosamiento cíclicos y la autoexploración de la mama y exploración física de la misma es más difícil. Por tales motivos, el ultrasonido (US) puede ser la prueba de imagen inicial para mujeres jóvenes sintomáticas, y las mastografías pueden ser útiles para confirmar las características.⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷ Examen clínico es menos sensible en la mujer joven, de modo que hay un bajo nivel de sospecha de cáncer de mama cuando se explora a una mujer joven con síntomas mamarios.

Las características que se obtuvieron en relación con cáncer de mama fueron de la siguiente manera.

La glándula mamaria de lado izquierdo fue la que más frecuente se afectó con 18 casos que representa el 56.3%. El cuadrante superior externo fue el más afectado en 59.4%, como se reporta en el estudio de Robles-Castillo et al.⁸

En la protocolización de paciente es muy importante iniciar y realizar una buena historia clínica para poder determinar los factores de riesgo que pueden presentar los pacientes estudiados.

Se analizaron las características de las pacientes en estudio como sus antecedentes familiares que se muestran a continuación.

De las 32 paciente que se analizaron, el 12.5 % tuvieron un familiar directo con cáncer de mama, el 15.6% tuvieron un segundo familiar con cáncer de mama y otro tipo de cáncer. Se presentó en el 71.9% de los casos no se encontró un antecedente familiar con relación a cáncer.

Se encontró en la literatura que representa hasta un 10-13% de tener un familiar de primer grado afectado con cáncer de mama.¹⁴⁻¹⁶ En un estudio sueco basado en la población de 262 mujeres con 40 años de edad y cáncer de mama, el 48% de los pacientes tenían antecedentes de cáncer de mama o de ovario.¹³

En el estudio realizado se encontraron datos similares a los de la literatura.

Las mujeres que experimentan la menarquia antes de los 11 años de edad tienen un aumento del riesgo del 20% en comparación con las que llegan a la menarquia después de los 14 años, se encontró que el estudio hay 50% de paciente tenía un inicio de menarca menor a los 12 años. Los que apreciamos que hay incremento por este factor a presentar cáncer de mama por la exposición estrogénica a menor edad.

La edad temprana de la menarca, nuliparidad y edad tardía de la madre en su primer embarazo hay un aumento de riesgo de cáncer de mama. Y ocurre lo contrario cuando hay un aumento de paridad a una edad temprana, lactancia positivas de varios meses que se le ofrece a su primer hijo hay un riesgo menor. También con una menarca tardía, hay más protección para evitar cáncer de mama en mayores de 14 años de edad.¹¹

Paciente que nunca se habían embarazado 18.8% (6 casos). Con un promedio de embarazo de 2 hijos fue de 28.1%. Se presentó que el mayor porcentaje tenía una gesta o varias gestas en el momento del estudio el cual representa el 81.3%. Las paciente que realizaron la lactancia fue del 56.3% contra el 3.8% que no realizó la lactancia. El 28.1%, usaron un método anticonceptivo hormonal contra el 71.9% que no uso ningún método anticonceptivo hormonal.

Las características clínicas no difieren mucho de las pacientes de mayor edad. El 53,1% de pacientes fueron asintomáticas y 15 casos (46.9%) tenían sintomatología El síntoma

más frecuente fue el nódulo doloso y cambios en la piel. Las mujeres mayores de 35 años de edad que han tenido un diagnóstico de cáncer de mama, con tumores más pequeños y con un menor porcentaje de ganglios metastásicos. No se sabe todavía si es por un tamizaje poco efectivo en mujeres jóvenes o por una biología del tumor más agresiva; de cualquier manera, siempre hay que sospechar de la enfermedad para poder hacer un diagnóstico oportuno.^{39-40-41-42.}

Los estudios diagnósticos que se les realizaron a las mujeres menores de 30 años de edad con cáncer de mama, fueron el ultrasonido, mastografía y toma de biopsia con aguja fina (BAF) o por otro método y uso de citología por punción con aguja fina⁶⁵. En el estudio se obtuvieron los siguientes datos en relación al tipo de estudio. En el 43.8% se realizó ultrasonido de mama⁵⁸ el 46.9% se realizó mastografía,⁵⁹⁻⁶³⁻⁶⁶ ningún caso se realiza resonancia magnética y 25% se realizar biopsia o punción con aguja fina (PAF) diagnóstica para cáncer de mama, estos son los datos obtenidos de los expedientes clínicos.

De acuerdo con la clasificación de TNM de la AJCC en su octava edición las etapas en donde se diagnosticaron con más frecuencia fueron estadio IIA, IIIA y IIIB, 28.1%, 12.5% y 12.5% respectivamente. El 25% no se clasificó. El 9.8% se encontró en un estadio IV. En los diferentes estudios se reportan como más frecuentes las etapas II y III.^{3-8-10-11-82-90.}

El 9.4 % de las pacientes se encontraban embarazadas, en el periodo que se realizó el estudio que se realizó.

En la población estudiada se diagnosticaron el 93.8% de casos con carcinoma ductal infiltrante, el 3.1 % carcinoma ductal y lobulillar infiltrante y 3.1% carcinoma papilar infiltrante.

Entre sus características histológicas, el 31.3% se encontró carcinoma ductal in situ, el 31.3% se encontró carcinoma lobulillar in situ en los casos estudiados. Se encontró permeación linfática el 9.4%, ganglios linfáticos positivos en un 43.8 %. Las mujeres jóvenes con ganglios negativos y aquellas con lesiones de menos de 5 cm de tamaño, se encontró que tienen una supervivencias significativamente más pobres que las mujeres mayores de 30 años.⁴⁹ Calcificaciones en 3.1%, infiltración neuronal 6.3%, multicentricidad en 12.5%, no se encontró en los casos analizado que hayan tenido bordes quirúrgicos positivos. Se obtuvieron un total de 83 ganglios positivos de 313 ganglios linfáticos analizados.¹⁰⁻⁹¹

El tamaño del tumor fue de 18.8% para tumores que media entre (0-2 cm), los casos en donde el tumor midió 2.1-5 cm fue de 53.1% de casos y mayor de 5 cm de tamaño del tumor fue 9.4%, no se registró la medición del tumor en 9.4% (3 casos).

En el grado histológico según el sistema de Scarff Bloom Richardson-Nottingham, que representan carcinoma bien diferenciados o grado 1 el 25.8% de casos, carcinoma moderadamente diferenciados o grado 2 en un 32.3% de casos y poco diferenciados o

grado 3 represento el 41.9% de casos. En la serie encontrada en mujeres mexicanas menores de 40 años de edad con cáncer de mama se obtuvo grado 1 en 7.84%, grado 2 65.68% y grado 3 26.47%⁸ observando un mayor porcentaje en grado histológico del grado 1, por el método diagnóstico que se realizó de forma oportuna. Los otros grados histológicos se encuentran por debajo del porcentaje probablemente sea por el número de paciente que se obtuvo en muestra. Ya que las series revisadas se observó un mayor porcentaje de casos con grado 3 o poco diferenciado del tumor.^{8,13,20,48}

Los resultados del presente estudio indican que las pacientes muy jóvenes, están teniendo alto grado, tumores triple negativos y HER-2 positivos que representan características de pronóstico más deficientes para mujeres premenopáusicas jóvenes.⁵³ En cuanto al estado de los receptores hormonales fueron positivos el 53.1% (17 casos), la sobreexpresión de HER2-neu (3+) el 21.9% (7 casos) y el 18.8% (6 casos) fueron triples negativos (receptores para estrógenos y progestágenos y HER2-neu negativos). Los receptores de estrógeno positivos identifican a las mujeres que requieren terapia endocrina y la positividad HER2 / neu a las que requieren Herceptin y también se benefician más de las antraciclinas. Las recurrencias locorregionales también son más comunes en las mujeres más jóvenes.^{71,40,41}

La quimioterapia neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico) se administró a 16 pacientes (50%). La quimioterapia paliativa se administró a siete casos (21.9%). La radioterapia postoperatoria se administró a 23 pacientes (71.9%). Se le administró un tratamiento hormonal a base de tamoxifeno en 43.8% de paciente y ningún tratamiento hormonal en 56.3%. A las pacientes que fueron HER2-neu positivas se les administró el tratamiento contra anticuerpos fue de 18.8% (6 casos). En (44%) pacientes en este estudio los tumores con metástasis ganglionares tuvieron una incidencia significativamente mayor de sobreexpresión de HER-2 / neu (P 0.04).⁸⁻¹⁰⁻⁴⁰

Se realizó tratamiento quirúrgico a 27 pacientes (84.4%), cirugía conservadora en 4 paciente que representa el 12.5%, la cirugía conservadora se asoció con una tasa de recurrencia local más alta (hasta cuatro veces más alto)¹¹⁶ también se encontró que las mujeres menores de 35 años tratadas con cirugía conservación mamaria tenían un riesgo nueve veces mayor de recurrencia que las mujeres mayores de 60 años (índice de riesgo, 9.24; intervalo de confianza (IC) del 95%, 3.74 a 22.81); sin embargo, los pacientes más jóvenes tratados con una mastectomía no tuvieron una tasa de recurrencia aumentada en comparación con los pacientes mujeres mayores¹⁰⁶ y solo un caso no se realizó ninguna cirugía. Se administró quimioterapia adyuvante en 25 paciente que representa (78.1%) y que no recibieron ningún tratamiento de quimioterapia fue 21.9% de casos.

Evolución de enfermedad

La mediana de seguimiento en el estudio fue de 24.09 meses. Como un mínimo de uno y un máximo de 74 meses. Durante el tiempo de seguimiento de este estudio⁸, es corto (29.5 meses), hubo 13 (9.15%) casos con recurrencias, la mayoría a distancia. En nuestro estudio es menor el tiempo de seguimiento y comparación nuestro estudio. Hasta diciembre 2013 se habían identificado 9 recurrencias (28.1%), un caso (3.1%) era una recurrencia locorregionales y 8 casos (25%) era una recurrencia a distancia. Se documentaron cuatro casos de defunciones 12.5%, todas debidas a la evolución de la enfermedad y se desconoce el desenlace de cuatro pacientes. Se encuentran vivas el 75% de pacientes en momento actual del estudio.^{57,67}

El sitio más frecuente de metástasis fue pulmón (5 casos), seguido de columna vertebral (3 casos), hígado (3 casos) y glándula mamaria contralateral (3 casos), sistema nervioso central (2 casos),¹³ 1 caso con tejidos blandos. En un caso de presento un tumor de Krukunberg en seguimiento del cáncer de mama.⁷²

CONCLUSIONES

En el Hospital General “Dr. Miguel Silva”, los estudios realizados se cumplieron los objetivos, encontrándose que el 1.99% fueron mujeres menores de 30 años con el cáncer de mama, en el periodo comprendido del 2008 al 2013.

Se percibió que el 71.9% correspondió a mujeres que no contaron con antecedentes familiares con cáncer de mama.

El 12.5% de mujeres menores de 30 años si conto con antecedentes del cáncer de mama en primera rama.

Observado que en mujeres de 12 años con una menarca se presentó en un 50% de los casos estudiados.

En su historia reproductiva de las mujeres se encontró que el 81.3% tuvieron una o más nacimientos y una lactancia positiva del 56.3%, presentando una menor probabilidad de cáncer de mama.

Se encontró en dicho estudios clínicos un 53% fueron asintomáticas y en el 43.7% si se presentó un nódulo doloroso.

Los estudios observados en el expediente clínico correspondieron al ultrasonido, mastografía y la biopsia.

Lo que nos arrojó un triple esquema de protocolo de diagnóstico para el tratamiento del cáncer de mama.

Observado que la glándula mamaria más afectada fue la izquierda y el cuadrante superior externo.

La etapa clínica más frecuente se detectó en estadio IIA, se percibió que el 25% de los casos no se clasificaron por haber hecho los tratamientos fuera de la institución.

El carcinoma ductal infiltrante fue el más frecuente diagnosticándose en un 93.8%. Se vio que las neoplasias en este grupo de edad fue el más agresivo (grado3) debido al comportamiento biológico del tumor en un 42.94% provocando mayor daño ganglionar del 43.84% y la permeación linfovascular fue del 9.4%.

El 53.1% de las pacientes tratado con receptores hormonales de estrógenos y progesterona fueron positivos.

Se notó que la sobreexpresión del HER2-neu(3+) fue del 21.9% en 7 casos y 18.8% con 6 casos fueron triples negativos.

Los tratamientos ofrecidos a las pacientes no difieren a los que se les da a las de mayor edad.

Normalmente en este estudio se hizo un seguimiento corto de 24 meses pero se requieren mayor tiempo de vigilancia para un mejor tratamiento.

La recurrencia distal se presente en un 25% de casos y sin presentar recurrencia del 71.9% de casos.

La metástasis más frecuente fue a pulmón.

RECOMENDACIONES

Reiteramos nuevamente la importancia del conocimiento del cáncer de mama en mujeres jóvenes , tanto el curso y evolución clínica, así como tener en consideración la forma en cómo se presenta en las biopsias, a fin de mejorar las estrategias de diagnóstico, tratamiento y vigilancia oportunas, con el fin de evitar una defunción.

Difundir la información del presente trabajo, por escrito y en electrónico, a nivel institucional, nacional e internacional, con el fin de dar a conocer los resultados obtenidos, para que sean de utilidad en la práctica clínica, a fin de generar una retroalimentación en beneficio de los pacientes que cursan con la enfermedad.

En protocolizar a las pacientes con cáncer de mama, realizar el triple esquema (ultrasonido, mastografía y obtención de material de estudio para biopsia o citología), para evitar complicaciones, sigue siendo un elemento fundamental como control de calidad los diagnósticos que se realizan en el día a día, así como de la calidad de la atención que se brinda en ésta institución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Estadística a propósito del... día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de Octubre). [En línea]. Aguascalientes Ags. 17 Octubre del 2016. [Fecha de acceso 12 noviembre del 2016]. URL disponible en:
http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2016/mama2016_0.pdf
- 2.- SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. [En línea]. Junio 2011. [Fecha de acceso 20 agosto del 2012]. URL disponible en:
https://epidemiologiatlax.files.wordpress.com/2012/10/p_epi_de_los_tumores_malignos_mc3a9xico.pdf
- 3.- Villarreal-Garza C, Águila C, Platas A, Lara-Guerra H. Cáncer de mama en mujeres jóvenes en México: necesidades y retos clínicos. *Revista de Investigación Clínica*. 2014; 66(6):547-558.
- 4.- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención diagnóstico tratamiento control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. Secretaría de Salud. Estado Unidos Mexicanos. Jueves 9 de junio de 2011.
- 5.- Consenso Mexicano sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mamario. Octava revisión. Colima, 2019.
- 6.- Axelrod D, Smith J, Kornreich D, Grinstead E, Singh B, et al. Breast cancer in young women. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008;206(6).
- 7.- Shannon C, Smith I. E. Breast cancer in adolescents and young women. *European Journal of Cancer*. 2003;39:2632-2642.
- 8.- Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limón E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79(8):482-488.
- 9.- 19 de octubre de 2014. Día internacional del cáncer de mama. Comité (comité del centro de estudio para el adelanto de las mujeres y la equidad de género), CEAMEG (centro de estudios para el adelanto de las mujeres y la equidad de género). Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/documentos/octubre/CancerMama_2.pdf
- 10.- Gallo Vallejo J. L, Aguilar Romero M. T, González Perán E, Romero Guadix B, Santalla Hernández A. A. Cáncer de mama en la mujer joven. *Prog Obstet Ginecol*. 2010;53(1):24-29.
- 11.- López-Olmos J. Cáncer de mama en una mujer de 25 años. *Clin Invest Gin Obst*. 2010;37(3):116–123.

- 12.- Tavassoli F. A. Devilee P (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology y genetics tumours of the breast and female genital organs. IARC Press: Lyon 2003.
- 13.- de la Nuez Cobas E, Otaño Rodríguez A, Beltrán Sánchez P.E, Cabarruiz Sánchez A, Álvarez Rodríguez Y. Metástasis cerebral de un cáncer mamario en paciente joven. Revista Cubana de Medicina 2011;50(1):94-100.
- 14.- Lester S.C. Capítulo 23 Mama, en: Kumar V, Abbas A K, Fausto N, Aster J.C. Robbins y Cottran. Patología estructura y funcional. España, 8ª edición. ELSEVIER SUNDERS. 2010. 1065-1093.
- 15.- Winchester D. P. Breast cancer in young women. Surgical Clinics of North America. 1996; 76(2):279-286.
- 16.- Neinstein L.S. Breast disease in adolescents and young women. Pediatric Clinics of North America. 1999;46(3):607-629.
- 17.- Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjostrom-Mattson J. Breast cancer in very young women. EJSO. 2011;37:1030-1037.
- 18.- Rubin R, Strayree D.S, RUBIN Patología Fundamentos Clinicopatológicos en Medicina. 6ª edición. España. Wolters Kluwer Health. 2012.
- 19.- Werner-Lin A, Hoskins L. M, Doyle M. H, Greene M. H. 'Cancer doesn't have an age': Genetic testing and cancer risk management in BRCA1/2 mutation-positive women aged 18–24. Health. 2012;16:636.
- 20.- Kothari A. S, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, Hanby A. M, Ryder K, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. Cancer 2002;94(3):606–14.
- 21.- Avtomonov D, Parokonnaya A, Nechushkin M, Lyubchenko L, Kravchenko D. BRCA-associated breast cancer in women young age. The Breast. 2011;20:12–55.
- 22.- Pal T, Permut-Wey J, Holtie T, Sutphen P. BRCA 1 and BRCA 2 mutations in a study of African American breast cancer patients. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(1):1794-1799.
- 23.- Johnson S. M, Shaw J. A, Walker R.A. Sporadic breast cancer in young women: prevalence of loss of heterozygosity at p53, BRCA1 and BRCA2. Int. J. Cancer. 2002;98:205–209.
- 24.- Golshan M, Miron A, Nixon A. J, Garber J. E, Cash E. P, Iglehart J.D, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast-conservation therapy. The American Journal of Surgery. 2006;192:58–62.

- 25.- Easton D.F, Bishop D.T, Ford D, Crockford G. P. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet.* 1993;53(4):678-701.
- 26.- Maurice A, Evans D.G. R, Shenton A, Ashcroft L, Baildam A, Barr L, et al. Screening younger women with a family history of breast cancer – does early detection improve outcome?. *European Journal of Cancer.* 2006;42:1385 –1390.
- 27.- Nkondjock A. Ghadirian P. Epidemiology of breast cancer among BRCA mutation carriers: an overview. *Cancer* 2004;205(1):1-8.
- 28.- London S.J, Connolly J.L, Schnitt S. J, Colditz G.A. A prospective study of benign breast disease and the risk of the breast cancer. *JAMA.*1992;267(7):941-944.
- 29.- Daling J. R, Malone K. E, Doody D. R, Johnson L. G, Gralow J. R, Porter P L. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(4):720–729.
- 30.- Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Carter CL, Kannel W. B, Kreger BE, D'Agostino R. B, et al. Body fat distribution and breast cancer in the Framingham study. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(4):26-90.
- 31.- Abrahamson PE, Gammon MD, Lund MJ, Flagg EW, Porter PL, Stevens J, et al. General and abdominal obesity and survival among young women with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1871-1877.
- 32.-Hower GR, Hirohata T, Hsilop TG, Ilsovcovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K, Lubin F, Marubini E, Modan B, Rohan T, et al. Dietary factors and risk of breast cancer combined analysis of 12 cases. *Control studies. J Natl Cancer Inst.* 1990;82(7):561-569.
- 33.-Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Méx.* 2011;53(5):446-447.
- 34.- Logneckner M.P, Berlin JA, Orza MJ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA.* 1988;260(5):652-656.
- 35.-Assi H. A, Khoury K. E, Dbouk H, Khalil L. E, Mouhieddine T. H, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in Young women. *J Thorac Dis.* 2013;5(1):2-8.
- 36.-Palmer J. R, Rosenberg L, Clarke E. A, Stolley P. D, Warshauer M. E, Zauber A. G. Breast cancer and cigarette smoking: a hypothesis. *Am J Epidemiol.* 1991;134(1):1-13.
- 37.- Adami H. O, Lund E, Bergstrom R, Meirik O. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of breast in young women. *Br J Cancer.* 1988;58:832-837.

- 38.- Wolff M.S, Collman G.W, Barret J.C, Huff J. Breast cancer and environmental risk: epidemiological and experimental findings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996;36:573-596.
- 39.- Zabicki K, Colbert J. A, Dominguez F. J, Gadd M. A, Hughes K. S, Jones J.L, et al. Breast cancer diagnosis in women <40 or = versus 50 to 60 years: increasing size and stage disparity compared with older women over time. *Annal Of Surgiical Oncology.* 2006;13(8):1072-1077.
- 40.- Maru D, Middleton L. P, Wang S, Valero V, Ahin A. HER-2/neu and p53 overexpression as biomarkers of breast carcinoma in comen age 30 years and younger. *Cancer* 2005;103:900–905.
- 41.- Mane A. Deshmukh S, Zade, B. Sane S. Triple negative breast cancer in young patients in India. *The Breast* 2012;21(1):13–24.
- 42.- Neves,J. P, Costa S, Arteiro D, Soares S, Fernandes C, Correia A, et al. Breast cancer in young women: a single institution experience. *The Breast* 2012;21(1):13–24.
- 43.- Samuel J. C, Ollila D. W. Prophylaxis and screening options: recommedations for young women with BRCA mutations. *Breast Dis.* 2005-2006;23:31-35.
- 44.- 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”? *The Breast.* 2013;22:1046-1051.
- 45.- Biffl W. L, Reginald A. M, Franciose R. J, Gonzalez R. J, Darnella D. Is breast cancer in young Latinas a different disease?. *The American Journal of Surgery.* 2001;182:596–600.
- 46.- Bakkali H. Lesur-Schwander M. A, VerhaegheJ. L. Breast cancer women 30 years old or less. *Cancer/Radiothérapie.* 2003;7:153–159.
- 47.- Aebi S, Castiglione M. The enigma of young age. *Annals of Oncology.* 2006;17(10):1475–1477.
- 48.- Foxcrofl L. M, Evans E.G, Porter A.J. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast.* 2004;13(4):297-306.
- 49.- Noyes R.D, Spanos W. J, Montague E. D. Breast cancer in women aged 30 and under. *Cancer.* 1982;49:1302-1307.
- 50.- Brinton L. A, Sherman M. E, Carreon J. D, Anderson W. F. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1643 – 1648.

- 51.- Osteen R. T, Chmiel J. S, Doggett R.L. S, Clive R.E, Friedman M.A, et al.: 1991 National Survey of the Breast by the Commission on Cancer. *J Am Coll Surg* 1994; 178:213-219.
- 52.- Pinheiro A. B, Lauter D. S, Medeiros G. C, Cardozo I. R; Menezes L. M, Barreto de Souza R. M, et al. Câncer de Mama em mulheres jovens: analise de 12.689 Casos. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2013;59(3):351-359.
- 53.- Aksoy S, Bulut N, Dizdar O, Tosur M, Meral A, Altundag K. Pathological characteristics of very young (<30 years) breast cancer patients: a single-institution experience from Turkey. *Annals of Oncology*. 2009;20(4):790.
- 54.- Di Nubila B, Cassano E, Urban La, Fedelea P, Abbatea F, Maisonneuvecet P, et al. Radiological features and pathological - biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. *Breast*. 2006;15:744-753.
- 55.- Anderson B. O, Senie R. T, Vetto J. T, Wong G. Y, Mc Cormick B, Borgen P. I. Improved Survival in Young Women with Breast Cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 1995;21:584-585.
- 56.- Clarke C.A, Keegan T. H. M, Press J. I. D. J, Kurian A. W, Patel A. H, Lacey J. V. Age-Specific Incidence of Breast Cancer Subtypes: Understanding the Black–White. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1094–1101.
- 57.- Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau S-W, Taylor S, Smith T. L, et al. Female Patients with Breast Carcinoma Age 30 Years and Younger Have a Poor Prognosis. *Cancer* 2001;92:2523–2528.
- 58.- Fornage B.D. Ultrasound of the breast. *Ultrasound*. 1993; 11:1-39.
- 59.- Scharpf P, Rimm A. A. Mammography utilization rates among young White and black women in the USA. *Public Health*. 2006;120:937–941.
- 60.- Di Nubilaa B, Cassanoa E, Urbana L, Fedelea P, Abbatea F, Maisonneuvec P, et al. Radiological features and pathological–biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. *The Breast*. 2006;15: 744–753.
- 61.- Carlson G.W, Curley S. A, Martin J.E, Fornage B. D, Ames F.C. The detection of breast cancer after augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91:837-840.
- 62.- Meterissian S, Fornage B. D, Singletary S. E. Clinically occult breast carcinoma: diagnostic approaches and role of axillaru node dissection. *Ann Surg Oncol*. 1995;2:314-318.
- 63.- Pisano E. D, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum J. K, Acharyya S, et al. Diagnoss performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. *N Engl J Med*. 2005;353:1773-1783.

- 64.- Leach M.O, Boggis C. R, Dixon A.K, Easton R.A, Evans D.G, Gilbert F. J. et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at a high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet* 2005; 365:1769-1778.
- 65.- Dawson A.E, Mulford D.K, Taylor A.S, Logan-Young W. Breast carcinoma detection in women age 35 years and younger mammography and diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Cancer (Cancer Cytopathol)*. 1998;84:163–168.
- 66.- Rahel A. Kubik-Huch. Imaging the young breast. *The Breast*. 2006;15(2):35–40.
- 67.- Lisbona L. Y, Meseguer M. R. N, Pérez B. S, Ferrández C. S, Álvarez M. G, Hernández García J. M. Influencia de las características tumorales del cáncer de mama en mujeres menores de 35 años en el pronóstico de la enfermedad. *Prog Obstet Ginecol*. 2010;53(11):431-438.
- 68.- Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, Thickman D, Hylton N, Warner E, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer*. 1998-1999; 205:103.
- 69.- Stutjesdijk M.J, Boetes C, Jager G.I, Beex L, Bult P, Hendriks JH, et al: Magnetic resonance imaging and mammography in women with hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 93:1095-1102.
- 70.- Tess V. Clendenen, Kimb S, Moyb L, Wanc L, Frank H. R Z. Magnetic resonance imaging of hormone-induced breast changes in young premenopausal women magnetic resonance Imaging. 2013;31:1–9.
- 71.- Wright H, Listinsky J, Rim A, Chellman-Jeffers M, Patrick R, Rybicki L, et al. Magnetic resonance imaging as a diagnostic tool for breast cancer in premenopausal women. *The American Journal of Surgery*. 2005;190:572-575.
- 72.- Hata T, Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Itoh T, et al.: Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography. *J Am Coll Surg*. 2004;198:572-575.
- 71.- Pritchard K.I. Adjuvant therapy of the very young women. *The Breast*. 2007;16(2):136-146.
- 72.- Lewis S, Esser M, McCann M, Rowe J, Singh N. Young and metastatic: addressing the unique needs of advanced breast cancer in young women. *The Breast*. 2012;21:25-27.
- 73.- Gulias Piñeiro A, Sogo Manzano C, Acea Nebril B, Parajo Calvo A, Gayoso García R, Taboada Filgueira L, et al. Cáncer de mama en mujeres menores de 36 años. *Rev. Senología y patol. mam*. 1992;5(2):79-82.

- 74.- Villarreal-Garza C, Platas A, Bargalló-Rocha J. E, Lasa F, Reynoso N, Águila-Mancera C, et al. Cáncer de mama en mujeres jóvenes. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Mex Mastol.* 2015;5(1):12-17.
- 75.- Zuradelli M, Ripamonti, Torrisi V, Basilico C, Tinterri, A, Testori, et al. Characterization of a young women population affected with breast cancer and tested for BRCA1/BRCA2 gene mutations: a monocentric series. *Clinical Research / The Breast.* 2012;21(1):13–24.
- 76.- Marcus J, Watson P, Page DL, Lynch HT. Pathology and heredity of the breast cancer in younger women. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994;27:148-149.
- 77.- De La Rochefordiere A, Asselain B, Campana F et al.: Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-1043.
- 78.- Fowble B, Schulz D, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, et al. The influence of age on outcome in early stage cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:148-149.
- 79.- Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW et al.: Breast carcinoma in women 35 years of age or younger. *Ann Surg* 1984;199:133-142.
- 80.- Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: Are there age differentials? *Monogr Natl Cancer Inst.* 1994;16:35-42.
- 81.- Arias Beatón E, Arias Beatón M. B, Tellería León Y. E, Causa Torres Y. Cáncer de mama en una paciente de 21 años. *Medisan.* 2016; 20(1):84-89.
- 82.- Nixon AJ, Schmitt S, Connolly JL et al. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and the risk of local recurrence for patients with stage I or II breast cancer treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int j Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24:221-222.
- 83.- Forquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand JC, et al.: Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:719-725.
- 84.- Livi L, Meattini, Borghesi S, Petrucci S, Marrazzo R, Di Cataldo, et al. The impact of young age on breast cancer outcome. *EJSO.* 2010;36:639-645.
- 85.- Zhou P, Recht R. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004;101:1264–74.
- 86.- Boukerche A, Bechekat C, Yahia A, Madouri A, Cherigane M, Belmiloud H, et al. Breast cancer in young women in the Algerian west: long term results and prognostic factors. *Universitary Hospital of Oran, Radiation Oncology, Oran, Algeria.*
- 87.- Clarke DH, Lé MG, Serrazin D et al.: Analysis of local-regional relapses in patients with early breast cancer treated by excision and radiotherapy. Experience of the Institut Gustave-Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11:137-145.

- 88.- Beadle BM, Woodward Allen J. L, Oh E, Strom A, Perkins H.H, Tereffe W, et al. Locoregional recurrence rates in young women with breast cancer by treatment approach. Proceedings of the 49th annual ASTRO meeting. The University of Texas–M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.
- 89.- Kurtz JM, JaqueimierJ, Amalric R et al.: Why are local recurrences after breast conserving therapy more frequent in Young patients? J Clin Oncol. 1990; 8:591-598.
- 90.- Gajdos C, Tartter P I, Bleiweiss I J, Bodian C, Brower S T. Stage 0 to Stage III Breast cancer in young women. J Am Coll Surg 2000; 190:523–529.
- 91.- Yao S, Xu B, Ma F, Liao Y, Fan Y. Breast cancer in women younger than 25: clinico pathological features and prognostic factors. Annals of Oncology. 2009;20(2): 387-389.
- 92.- Kurtz JM, Spitalier JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Bressac C, et ak.: Mammary recurrences in women younger thaht forty. Int J Radiat On col Biol Phys. 1988;15:271-276.
- 93.- Kim SH, Simkovich HA, Tran KN et al.: Women 35 years of age or younger higher locorregional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. J Am Coll Suurg 1988; 187:1-8.
- 94.-Oh JL, Bonne M, Outlaw ED et al.: The impact of young age on locorregional recurrence after doxorubicin-based breast conservation therapy in patients 40 years old or younger: how young is “young”? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65:1345-1352.
- 95.- Guenther JM, Kirgan DM, Giuliano AE: Feasibility of breast-conserving therapy for younger women with breast cancer. Arch Surg 1996; 131:632-636.
- 96.- Raj KA, Marks LB, Prosnitz RG: Late effects of breast radiotherapy in young women. Breast Dis 2005-2006; 23:53-65.
- 97.- Torres-Mejía G, Angeles-Llerenas A. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. Salud Pública Méx. 2009;51(2):165-171.
- 98.- Delgado Graciela V, Sánchez Víctor P, Maldonado Martínez M, Arrieta Rodríguez H. Factores pronósticos en mujeres mexicanas menores de 40 años con cáncer de mama en el Instituto de Cancerología México.
- 99.- Bhatnagar A.R, Singh D.P. Breast conserving surgery and whole breast radiation therapy followed by high dose rate brachytherapy boost versus electron beam boost in the treatment of early breast cancer in young Indian women: which is cosmetically better?. Medical College & Attached Hospitals, Department of Radiotherapy & Clinical Oncology, Jaipur, India.
- 100.- Vicini F.A, Kestin L.L, Goldstein N.S, Chen P.Y, Pettinga J, Frazier R.C, et al. Impact of young age on outcome in patients with ductal carcinoma in-situ treated with breast-conserving therapy. J Clin Oncol 18:296-306.

- 101.- Barton M.K. Mastectomy and breast-conserving confer equivalent outcomes in young women with early stage breast cancer. *Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65: 335-336.
- 102.- Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Annals of Oncology*. 2002;13:273–279.
- 103.- Haffty B. G, Harrold E, Khan A, Pathare P, Ward B. A, Matloff E, et al. Conservatively managed breast cancer in young women: outcome as a function of BRCA 1/2 status. *J. Radiation Oncology*. 2000;4(3):142.
- 104.- Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2012;48:3355– 3377.
- 105.- El Saghir N S, Seoud M, Khalil MK, Charafeddine M, Salem ZK, Geara FB, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer*. 2006;6:194.
- 106.- Courtney A G, Domchek SM. Breast cancer in Young women. *Breast Cancer Res*. 2010;12(5):212.
- 107.- Boyd N, Martin L, Chavez S, Gunasekara A, Salleh A, Melnichouk O, et al. Breast-tissue composition and other risk factors for breast cancer in young women: a cross-sectional study. *Lancet Oncol* 2009;10: 569–80.
- 108.- El Saghir N. S, Seoud M, Khalil M. K, Charafeddine M, Salem Z. K, Geara F. B. Effects of Young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 2006;6:194.
- 109.- Maggard M. A, O'Connell J. B, Lane K. E, Liu J. H, Etzioni D. A, Ko C. Y. Do young breast cancer patients have worse outcomes?. *Journal of Surgical Research*. 2003;113:109–113.
- 110.- Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. 2009;4(11):7695.
- 111.- Koyama H, Wade T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39:1403-1409.
- 112.- Hankey B.F, Miller B, Curtis R, Kosary C. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*.1994;16:7-14.
- 113.- Ali A, Warner E. PYNK: Breast cancer program for young women. *Curr Oncol*. 2013;20(1):34-39.

114.- Bartelink H. Is reduction of high local recurrence rate in young women possible?. The Netherlands Cancer Institute, Radiotherapy Department, Amsterdam, The Netherlands.

115.- Ravi, P, Patel K, Karsif M, Warhol D, Nori. Treatment outcomes and prognostic implications for basal and non-basal like triple negative breast. Cancer in younger women. Proceedings of the 51st annual ASTRO meeting. New York Hospital, Flushing, NY.

116.- Van Nes J.G.H, Van de Velde C.J.H. The preferred treatment for young women with breast cancer – mastectomy versus breast conservation. *The Breast*. 2006;15(2):3–10.

117.- Van Nes, J.G.H, Van de Velde C.J.H, Rahul R, Qifeng Yang P, Higgins S.A, Haffty B.G. Outcomes in young women with breast cancer of triple-negative phenotype: the prognostic significance of ck19 expression. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2008;70(1):35–42.

118.- Roche N. Follow-up after treatment for breast cancer in young women. *The Breast*. 2006;15(2):71–75.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

No DE CASOS CON CACER DE MAMA MENOR DE 30 AÑOS DE EDAD.

No PROTOCOLO: _____ EDAD: _____ AÑOS CUMPLIDOS

| |
|---|
| <p>Conocer la frecuencia y distribución de cáncer de mama en menores de 30 años.</p> <p>¿Cuál fue la localización de cáncer de mama?</p> <p>1.-Mama izquierda. 2.- Mama derecha. 3.- Bilateral.</p> |
| <p>¿Cuál fue la localización por cuadrante del cáncer de mama?</p> <p>1.- Cuadrante superior externo 2.- Cuadrante superior interno</p> <p>3.-Cuadrante inferior externo 3.- Cuadrante inferior interno 5.- Multicentrico</p> |
| <p>Antecedentes heredo familiares de cáncer de mama.</p> <p>1.- En primera rama. 2.- Segunda rama. 3.- Sin antecedentes 4 Otro tipo cáncer.</p> |
| <p>Menarca menor de 12 años: SI NO Número de embarazos:</p> |
| <p>¿Cuál fue historia reproductiva?</p> <p>1.-Nuligesta 2.-Con una gesta o multigesta 3.- Núbil</p> |
| <p>Uso de método anticonceptivo: SI NO</p> <p>Manifestaciones clínicas:</p> <p>1.- Asintomática 2.- Nódulo doloroso 3.- Secreción por pezón. 4.- otro síntoma</p> <p>Método diagnóstico:</p> <p>A.- Ultrasonido SI NO B.- Mastografía SI NO C.- Biopsia SI NO D) Tomografía SI NO E) No se realizó.</p> |
| <p>¿En qué estadio se encuentra la paciente según TNM?</p> <p>1.- Estadio 0 2.- Estadio I 3.- Estadio IIA 4.- Estadio IIB 5.- Estadio IIIA</p> <p>6.-Estadio IIIB 7.- Estadio IIIC 8.-Estadio IV 9.- No se clasifico</p> <p>Curso con embarazo actual: SI NO</p> |
| <p>Características histológicas del cáncer de mama en grupo estudiado.</p> |

| | | | |
|---|---------------------|---|---------------------|
| ¿Qué tipo específico de cáncer se encontró? | | | |
| 1.-Ductal | 2.- Lobulillar | 4.- Mixto | 5.-Otro tumor |
| Hay carcinoma ductal in situ: SI NO | | Hay carcinoma lobulillar in situ: SI NO | |
| Hay permeación linfovascular: SI NO | | Hay bordes quirúrgicos positivos: SI NO | |
| Hay ganglios linfáticos positivos a cáncer: SI NO | | Hay multicentricidad: SI NO | |
| Hay calcificaciones SI NO | | Hay infiltración neuronal: SI NO | |
| Número de ganglios linfáticos positivos: | | | |
| ¿Cuál es tamaño de tumor? | | | |
| 1.- 0-2 cm | 2.- 2.1- 5 cm | 3.- mayor de 5 cm | 4.- No hay medición |
| ¿Cuál es la clasificación de Scarff-Bloom-Richarson en estas pacientes? | | | |
| 1.- Grado I | 2.- Grado II | 3.- Grado III | |
| ¿Cuál es su perfil inmunohistoquímico que se presentó en estas pacientes? | | | |
| 1.- RE+ RP+ | 2.- Triple negativo | 3.- Her2 neu + | 4.- Sin estudio |

| | |
|--|---|
| Aspectos terapéuticos y seguimiento del grupo estudio | |
| ¿Qué tipo de quimioterapia recibió la paciente? | |
| Quimioterapia Neoyuvante: SI NO | Quimioterapia Adyuvante: SI NO |
| Recibió radioterapia: SI NO | Recibió tratamiento paliativo: SI NO |
| ¿Qué tipo de tratamiento quirúrgico se le ofreció a la paciente? | |
| 1.-Mastectomia radical | 3.-Cirugía conservadora 3.- Ninguna cirugía |
| Recibió tratamiento hormonal: SI NO | Recibió tratamiento con anticuerpos: SI NO |
| ¿Cuál fue el tiempo de seguimiento de la paciente en meses?:_____ | |
| ¿Cuál fue el tipo de recurrencia? 1.- Local 2.- Distal 3.- Ninguna | |
| ¿Cuál fue el sitio metástasis que presentó la paciente?:_____ | |
| ¿Cuál es su estado actual de la paciente? 1.- Viva 2.- Muerta 3.- No se sabe | |