

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

“DR EDUARDO LICEAGA”

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA



**PREVALENCIA Y ASPECTOS CLINICO
PATOLÓGICOS ENCONTRADOS EN
MUJERES CON CÁNCER DE MAMA
MENORES DE 40 AÑOS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:
DRA. MARIA DEL SOCORRO ISABEL RÍOS
MERCADO**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS:
DRA GEORGINA GARNICA JALIFFE**

MÉXICO,CDMX. Diciembre 2020



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.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital General de México y a todo el personal que aquí labora; médicos, enfermeras y personal administrativo. Gracias por su colaboración a mi formación.

Un especial agradecimiento a la Dra Georgina Garnica Jaliffe quien siempre mantuvo interés y apoyo a mi continuo aprendizaje.

Dra María del Socorro Isabel Rios Mercado

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mi papá por enseñarme a volar. A mi mamá por mantenerme con los pies en la tierra.

A Sergio que con su amor y ejemplo ha sido la columna de contención que me ha mentenido erguida durante este recorrido

A mis confidentes que me toleraron y nunca se apartaron a pesar de que yo no siempre estuve ahí (Ingrid, Alejandro, Paulina). A mis dos mejores amigos que me cuidan desde el cielo.

A cada uno de mis pacientes, que con su esfuerzo y lucha cada día me permitien aprender y ayudan a formar la persona que soy hoy.

María del Socorro Isabel Rios Mercado

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------------------------|----|
| AGRADECIMIENTOS | 3 |
| AGRADECIMIENTOS PERSONALES | 4 |
| ÍNDICE | 5 |
| RESUMEN | 8 |
| ANTECEDENTES | 9 |
| CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO | 9 |
| FACTORES DE RIESGO | 10 |
| DIAGNÓSTICO | 11 |
| HISTOPATOLOGÍA | 12 |
| PERFIL DE MUTACIONES | 14 |
| ESTADIFICACIÓN | 15 |
| MANEJO QUIRÚRGICO | 16 |
| MANEJO SISTÉMICO | 16 |
| PRONÓSTICO | 17 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 20 |
| JUSTIFICACION | 21 |
| HIPOTESIS | 22 |
| OBJETIVOS | 23 |
| OBJETIVO GENERAL | 23 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 23 |
| MÉTODOLOGÍA | 24 |
| TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO | 24 |
| POBLACIÓN | 24 |
| TAMAÑO DE LA MUESTRA | 24 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN | 24 |
| VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS | 25 |
| METODOLOGÍA | 27 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 27 |
| RESULTADOS | 28 |
| ▪ Características generales | 28 |
| ▪ Características clínicas | 30 |
| ▪ Expresión de marcadores de IHQ | 31 |
| ▪ Características del seguimiento oncológico | 32 |

| | |
|--------------------|----|
| DISCUSIÓN | 38 |
| CONCLUSIONES | 45 |
| REFERENCIAS..... | 46 |





Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes



Of. No. DECS/JPO-717-2020
Ciudad de México a 01 de noviembre del 2020

Dra. María del Socorro Isabel Ríos Mercado
Servicio de Oncología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: **Título anterior: ASPECTOS CLÍNICO PATOLÓGICOS ENCONTRADOS EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA MENORES DE 40 AÑOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. Título actual: PREVALENCIA Y ASPECTOS CLÍNICO PATOLÓGICOS ENCONTRADOS EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA MENORES DE 40 AÑOS**", (498-281/20) como:

APROBADO

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-729-2020

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico y de forma impresa, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. *De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos*

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Rocío Natalia Gómez López

Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse
ccgr



DIRECCIÓN DE
EDUCACIÓN Y
CAPACITACIÓN EN SALUD
www.dgms.salud.gob.mx

Dr. Balma 148
Colonia Doctores
Cuahutémoc 06720

T +52 (55) 5004 9821
Com +52 (55) 2789 1000



2020
LEONA VICARIO

RESUMEN

En el presente estudio se valoraron 3312 pacientes con cáncer de mama, encontrándose 215 pacientes menores de 40 años, que cumplieron con los criterios de inclusión del mismo. Con una incidencia del 6.49%. En diferentes estudios se ha descrito la incidencia de cáncer de mama en mujeres Mexicanas 10 años antes en comparación con mujeres Americanas y Europeas, sin embargo, la incidencia en mujeres jóvenes, se mantuvo similar en dichos estudios en comparación con los hallazgos encontrados en el presente estudio. Al valorar los factores de riesgo asociados a la presentación temprana de la enfermedad, se encontraron múltiples factores de riesgo que se pusieron a consideración; antecedente de cáncer, riesgo asociado a factores hormonales, nuliparidad y uso de anticonceptivos por lo menos durante 5 años. De igual manera riesgos asociados al estilo de vida de las pacientes, sobrepeso, obesidad.

El diagnóstico de cáncer de mama en mujeres jóvenes, se realiza de manera tardía, en el presente estudio se encontró al 30.2% de las mujeres en una EC III y la mayoría de las pacientes en EC II 61.4%. A la valoración del padecimiento inicial, encontramos que la mayoría de las pacientes acudieron a consulta de la unidad, una vez que ya presentaban un nódulo palpable y habían recibido múltiples tratamientos de manera externa.

La histología que presentan las pacientes jóvenes regularmente se espera de un subtipo desfavorable para el pronóstico de la enfermedad, en nuestra recolección de datos encontramos que la mayoría de las pacientes 50.2% presentaban subtipo Luminal y de estas el 20.9% presentaba Luminal A, solo 47 pacientes presentaron HER 2 positivo, de las cuales 22 fueron HER 2 puro y 27.9% triple negativo. No hubo diferencia en el tratamiento secundario a su edad, sin embargo si fue reportada mayor toxicidad para el grupo de pacientes en estudio.

ANTECEDENTES

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la población mundial y la más común en poner en riesgo la vida de mujeres a nivel mundial, con alrededor de 1.5 millones de nuevos casos cada año, con una prevalencia de 6,232,108 lo que representa el 36.3% con 521,907 defunciones anuales, es decir, un 14.7% de mortalidad. [1] El cáncer de mama es predominantemente una enfermedad que afecta a mujeres mayores de 50 años, sin embargo, el 5 al 7% de los pacientes diagnosticados son "pacientes jóvenes" es decir mujeres diagnosticadas con cáncer antes de los 40 años. [2-4] En Latinoamérica existe poca información al respecto; Rodríguez-Cuevas y su grupo, 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, 20-29 y 30-39 años de edad, respectivamente. Numerosos estudios clínicos han confirmado que el cáncer de mama en mujeres jóvenes tiene un grado histológico más alto, un estado hormonal desfavorable y, en general, más alta tasa de mortalidad en comparación con la población de mujeres de mayor edad. [5-7]

Además, el tratamiento de pacientes jóvenes (<40 años) se asocia con numerosos desafíos adicionales, es decir, preservación de la fertilidad, posibilidad de continuar el embarazo a pesar del diagnóstico, o problemas con la lactancia materna. El cáncer de mama en mujeres jóvenes es también un problema social ya que la enfermedad a menudo aparece durante el tiempo de más alta actividad familiar y profesional.

Esta tendencia a detectar el cáncer de mama en mujeres jóvenes es preocupante y en México hay muy pocos estudios que nos permitan definir si este tipo de neoplasia se está presentando en la misma forma que en otros países, por lo que es importante determinar las características de nuestra población para en un futuro generar programas de detección y tratamiento que sean ajustados a las necesidades de esta.

CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO

En México, el cáncer de mama ha tenido un incremento constante tanto en su incidencia como mortalidad en las últimas tres décadas. [8] El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres. Anualmente, se estimaron 27,283 casos nuevos de cáncer de mama que representa el 14.3% y una mortalidad de 6,884 que corresponde al

8.2 % , la edad promedio de presentación de los casos de cáncer de mama es de 54.9 años, la incidencia más alta en el número de casos se registra en el grupo de 50 a 59 años con el 45% de todos los casos. En el grupo específico de mujeres de 25 años y más, en el año 2015 se registraron 6,252 defunciones en mujeres con una tasa cruda de 18 defunciones por 100,000 mujeres. En los últimos 5 años se han diagnosticado 8182 casos nuevos (18%) de cáncer de mama en pacientes menores de 40 años del total de pacientes con cáncer.^[11]

FACTORES DE RIESGO

El cáncer de mama hereditario sugiere la existencia de genes dominantes de alta penetración, además de reunir algunas características, como: edad de aparición antes de los 35 años, aumento de la incidencia de cáncer bilateral, familiares de primera línea materna con cáncer de mama, ovario, colon, endometrio o próstata.^[9] En general, el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta de 1.5 a 3 veces si una mujer tiene una madre o hermana con cáncer de mama, cuando existen dos o más familiares de primer grado el riesgo es 5 a 6 veces mayor.^[10] Sin embargo, los antecedentes familiares son un factor de riesgo heterogéneo con diferentes implicaciones dependiendo del número de parientes con cáncer de mama, la relación exacta, la edad al momento del diagnóstico y el número de parientes no afectados.

Un factor decisivo es la edad de menarca (RM = 1.66; IC95% 0.92-3.0) con reducción incluso de 50% en el riesgo cuando sobreviene después de los 13 años, en comparación con las menores de 12 años. El retraso en el establecimiento de los ciclos menstruales tiene un efecto protector, lo mismo que la actividad física intensa que se asocia con disminución de los ciclos ovulatorios.^[11] Este aumento del riesgo por la menarca temprana es especialmente importante en las mujeres nulíparas.^[12]

La menopausia temprana pero, sobre todo la quirúrgica antes de los 40 años, tiene un efecto protector en contra del cáncer de mama (RM = 0.57).^[13] El embarazo a término en la mujer joven, especialmente antes de los 20 años, reduce de manera significativa el riesgo de cáncer mamario en la mayoría de los estudios revisados. El riesgo relativo es de 1.9 comparado con mujeres nulíparas o con gestación después de los 30 años con respecto al embarazo antes de los 20 años.^[14]

Está demostrado que la función ovárica se ve influida por el tipo de alimentación durante la infancia y adolescencia porque el consumo elevado de grasas incrementa el riesgo de cáncer de mama; y lo disminuyen los antioxidantes. Esto puede interpretarse como que el sobrepeso (RM = 2.50; IC95% 1.14-5.44) y la obesidad incrementan el riesgo (RM = 1.02; IC95% 0.47-2.63).[\[15\]](#)

Existen varios estudios de cohorte que demuestran la asociación de la ingestión de alcohol con el cáncer de mama. La magnitud del riesgo es significativa ante el consumo diario de 12 g de alcohol con un RR = 1.4. El mayor consumo repercute en aumento del riesgo, sobre todo entre mujeres jóvenes.[\[16\]](#)

En un estudio de casos y controles de 265 casos de cáncer de mama diagnosticados a los 34 años o menos, el uso reciente de anticonceptivos orales y antecedentes familiares de cáncer de mama fueron factores de riesgo significativos [\[17\]](#).

DIAGNÓSTICO

Las campañas de prevención precoz han aumentado el número de diagnósticos precoces, sobre todo en las mujeres de edad media. Sin embargo el diagnóstico en la mujer joven se realiza, en un alto número de casos, por la presencia de signos clínicos.[\[18\]](#) El retraso diagnóstico en este subgrupo de mujeres se ha asociado a la densidad del tejido mamario, al no ser una edad común de presentación y los métodos de detección oportuna que se realizan en mujeres mayores de 40 años, realizándose la biopsia hasta que la paciente detecta la tumoración.

Las mujeres jóvenes con sospecha de cáncer de mama deben ser diagnosticadas por un equipo experimentado de médicos e incluso a pesar del riesgo relativamente en pacientes jóvenes (<40 años), cada anomalía detectada a la palpación requiere pruebas de diagnóstico rápidas y cuidadosas utilizando el enfoque conocido como 'prueba triple': examen físico del mama, prueba de imagen y verificación cito o histopatológica. Esto permite confirmar el diagnóstico inicial en el 95% de los casos y evitar la extirpación quirúrgica de lesiones benignas. Las pruebas de ultrasonido se pueden realizar en cualquier fase del ciclo menstrual, mamografía en las primeras dos semanas y resonancia magnética en la segunda semana del ciclo menstrual, aunque en caso de un patrón dinámico de las lesiones es vital realizar las pruebas lo antes posible como sea posible [\[19, 20\]](#).

La literatura no ofrece datos sobre los beneficios de la detección preventiva regular en mujeres <40 [\[21\]](#), ya que la estructura densa de los mamas en ese grupo de edad a menudo dificulta la interpretación adecuada de los resultados de la mamografía. Debido a la baja especificidad de las imágenes de mamografía en mujeres jóvenes, su aplicación en programas de detección podría aumentar la cantidad de resultados falsos positivos y convertirse en la fuente de estrés y ansiedad innecesarios.

Las técnicas de imagen más valiosas en mujeres jóvenes (<40 años) incluyen ultrasonido y resonancia magnética, aunque ambos tienen sus limitaciones. El ultrasonido es una valiosa herramienta de detección, complementaria a una mamografía en caso de densidad significativa de la mama, pero la sensibilidad de la prueba es baja y su valor depende en gran medida de las habilidades y experiencia del ecografista. A su vez, la resonancia magnética tiene una alta sensibilidad pero su insuficiente especificidad resulta en un número significativo de hallazgos falsos positivos.

El método más rápido y barato es la autoexploración, se debe aconsejar a las mujeres jóvenes que realicen un autoexploración de mamas y se sometan a un examen de mamas durante la cita con el médico de forma regular. [\[22\]](#)

HISTOPATOLOGÍA

Los factores pronósticos desfavorables se observan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes en comparación con las de mayor edad. En el momento del diagnóstico, las lesiones son más grandes, menos maduras, con menos frecuencia contienen receptores de estrógenos (ER) y receptores de progesterona (PR), con más casos de sobreexpresión de HER2 e invasión vascular [\[23\]](#).

El cáncer de mama es un grupo de trastornos neoplásicos molecularmente distintos. Las cuatro clases moleculares principales de cáncer de mama se han distinguido por el perfil de expresión génica. La clasificación "intrínseca" de Perou et al. propone que estas cuatro clases se denominen:

- **cánceres de mama de tipo basal:** que en su mayoría corresponden a ER negativo, tumores negativos para el receptor de progesterona (PR) y negativos para HER2 ("triples negativos").
- **cánceres luminal-A:** que en su mayoría son positivos para ER e histológicamente de bajo grado.

- **cánceres luminal-B:** que también son en su mayoría positivos para ER pero pueden expresar bajos niveles de receptores hormonales y con frecuencia son de alto grado. Pueden presentar HER 2 positivo.
- **cánceres positivos para HER2:** que muestran amplificación y alta expresión del gen ERBB2 y varios otros genes de ampliación ERBB2.

Un estudio en donde el objetivo fue definir el papel de las firmas de expresión génica en la predicción del pronóstico en mujeres jóvenes y comprender las diferencias biológicas según la edad se evaluaron tumores de 3.522 pacientes, de las que 451 tenían ≤ 40 años en el momento del diagnóstico de cáncer de mama. Los pacientes jóvenes tenían una proporción significativamente mayor de tumores basales (34.3%) en comparación con 27.7%, 20.8% y 17.9% en pacientes de 41 a 52, 53 a 64 y ≥ 65 años, respectivamente ($P < 0.0001$). También se observó una mayor proporción de tumores enriquecidos con HER2 en pacientes jóvenes. Por otro lado, las mujeres jóvenes tenían menos probabilidades de tener tumores luminales A (17.2%) en comparación con 30.7%, 35.1% y 35.4% en los otros grupos de edad ($P < 0.0001$) [24].

Otro estudio en donde se evaluaron las características biológicas y el estadio en la presentación de 1427 pacientes premenopáusicas de ≤ 50 años con el primer diagnóstico de cáncer de mama invasivo remitido a tratamiento quirúrgico en el Instituto Europeo de Oncología desde abril de 1997 hasta agosto de 2000. Un total de 185 pacientes (13%) tenían < 35 años ("muy jóvenes") y 1242 (87%) tenían entre 35 y 50 años ("menos jóvenes"). En este estudio fueron evaluados; La expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona, presencia de invasión vascular (VI), clasificación (G), expresión de Ki-67, sobreexpresión de HER2 / neu, etapa patológica según el sistema de estadificación TNM (pTNM), el tamaño patológico del tumor y el número de afectación de los ganglios linfáticos axilares. Encontrándose que en comparación con pacientes menos jóvenes, el grupo de pacientes muy jóvenes tuvo un mayor porcentaje de tumores clasificados como ER negativo ($P < 0.001$), PR negativo ($P = 0.001$), mayor expresión de Ki-67 $\geq 20\%$; 62.2% versus 53% ($P < 0.001$), mayor invasión vascular (48.6% versus 37.3%, $P = 0.006$) y grado patológico 3 ($P < 0.0001$). No hubo diferencia entre los dos grupos para pT, tamaño del tumor patológico (pN) y número de ganglios linfáticos positivos. Concluyendo así que las mujeres muy jóvenes cuentan con mayor probabilidad de tener un tumor que no responda a la terapia endocrina, siendo más propensas a presentar al momento del diagnóstico patológico mayor

grado de diferenciación y la presencia de factores de mal pronóstico con invasión vascular, sin embargo no existió diferencia en el tamaño del tumor patológico, el estado ganglionar y los ganglios axilares positivos presentando una distribución similar entre las dos cohortes.

[\[25\]](#)

PERFIL DE MUTACIONES

Estudios recientes han hecho un esfuerzo importante para evaluar el panorama mutacional del cáncer de mama usando “next generation sequencing” (NGS) [\[26\]](#), mediante esta técnica se han observado mutaciones puntuales en genes TP53 y PIK3CA, representando alrededor del 25% de los casos. Sin embargo, hay una falta de evidencia sobre el paisaje de mutaciones somáticas en mujeres jóvenes [\[27\]](#). Recientemente, se evaluó el patrón de mutaciones somáticas en 167 mujeres jóvenes con cáncer de mama, de las cuales 54 fueron diagnosticadas durante el embarazo. Una cantidad de 84 mutaciones en 19 genes fueron evaluados, incluyendo 29 mutaciones diferentes de PIK3CA y 7 y 6 mutaciones para ERBB2 y TP53, respectivamente [\[28\]](#). Los resultados no mostraron diferencias significativas entre embarazadas y no embarazadas, solo el 5% de los pacientes tenían una mutación TP53, aunque debe tenerse en cuenta que solo el 12% de las mutaciones en P53 conocidas fueron exploradas en este estudio. No se observaron mutaciones en ERBB2 en este estudio. Con respecto a la línea germinal mutaciones, las mutaciones BRCA1 / 2 fueron las más comunes, representando hasta el 40% del cáncer de mama familiar [\[29\]](#).

El mayor análisis sobre este tema incluyó a 3340 mujeres con edad ≤ 50 años en el momento del diagnóstico. El hallazgo más importante fue que el 7% de las mujeres con cáncer de mama tenían mutación en BRCA1. Los portadores de BRCA1 eran significativamente más jóvenes (edad media 41.9 versus 44.1, $P \leq 0.001$) y tenía más ERnegativo (84.1 versus 38.1%, $P \leq 0.001$) y HER2- negativo (93 versus 79%, $P \leq 0.001$) [\[30\]](#). Se enfatizó que CHEK21100delC representa otra mutación que ocurre con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes. En particular, la evidencia reciente que evalúa a 25.600 mujeres informó que alrededor del 2% eran CHEK2 * 1100delC heterocigotos [\[31\]](#).

Estas pacientes eran más jóvenes, y la mayoría de ellas estaban en un estado premenopáusico y tiene enfermedad ER-positiva. El aspecto más interesante es que las mujeres con cáncer de mama familiar, desarrolla esta enfermedad agresiva con frecuencia

en un edad más temprana. Este hecho agrega indudablemente una mayor complejidad y heterogeneidad al panorama genético del cáncer de mama en mujeres jóvenes.

ESTADIFICACIÓN

Estadio 0 o carcinoma in situ:

Carcinoma lobulillar in situ: lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento del lobulillo. Raramente se convierte en cáncer invasor pero aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama tanto en la mama de la lesión como en la contralateral.

Carcinoma ductal in situ o carcinoma intraductal: lesión en la que hay células anómalas en el revestimiento de un conducto. No es una lesión invasiva pero si se deja evolucionar, puede convertirse en un carcinoma infiltrante o invasor.

Estadio I.

El tumor mide menos de 2 cm y no se ha diseminado fuera de la mama.

Estadio II. Incluye cualquiera de los siguientes:

El tumor mide menos de 2 cm pero ha afectado a ganglios linfáticos de la axila.

El tumor mide de 2 a 5 cm (con o sin diseminación ganglionar axilar).

El tumor mide más de 5 cm pero no ha afectado a los ganglios linfáticos axilares

Estadio III o localmente avanzado. A su vez se divide en:

Estadio IIIA. Incluye los siguientes:

El tumor mide menos de 5cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares de forma palpable o a los ganglios situados detrás del esternón.

El tumor mide más de 5 cm y se ha diseminado a los ganglios linfáticos axilares o a los ganglios situados detrás del esternón .

Estadio IIIB.

Es un tumor de cualquier tamaño que afecta a la pared del tórax o a la piel de mama.

Estadio IIIC. Es un tumor de cualquier tamaño con:

Afectación de más de 10 ganglios axilares.

Afectación de ganglios axilares y de ganglios situados detrás del esternón.

Afectación de ganglios situados por debajo o por encima de la clavícula.

Estadio IV

El tumor se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

[32]

MANEJO QUIRÚRGICO

Las reglas del tratamiento quirúrgico en mujeres jóvenes y mayores son esencialmente las mismas. La resección radical o conservadora de la mama, el tratamiento conservador seguido de radioterapia siguen siendo el enfoque estándar en el cáncer de mama en estadio temprano, independientemente de la edad de la paciente .

A pesar de que el tratamiento conservador se asocia con una mayor tasa de recurrencia local, ambos métodos permiten lograr una tasa de supervivencia comparable. La edad temprana es un factor de riesgo independiente para la recurrencia local después del tratamiento conservador (los pacientes de menos de 35 años tienen un riesgo 9 veces mayor que las mujeres mayores), pero la SG no se ve afectada. [33] Debido a las expectativas específicas de ese grupo de edad en particular (la necesidad de preservar la sexualidad, el resultado cosmético), se debe ofrecer un tratamiento conservador a los pacientes jóvenes como primera opción.

MANEJO SISTÉMICO

Las recomendaciones anteriores consideraban que la edad temprana era un factor pronóstico independiente y desfavorable, por lo que todos los pacientes <35 años de edad recibieron quimioterapia adyuvante. Según las recomendaciones de 2013 y 2015, la edad del paciente ya no es el factor decisivo para la quimioterapia adyuvante. La biología tumoral tiene una influencia decisiva y los pacientes jóvenes reciben el mismo tipo de terapia que las pacientes de mayor edad. La quimioterapia adyuvante se recomienda en los siguientes casos:

- Cáncer con fenotipo tumoral triple negativo (sin expresión ER y PR y sin sobreexpresión de HER2)
- Cáncer con sobreexpresión de HER2- la recomendaciones incluyen quimioterapia con antraciclinas y taxanos, más un anticuerpo monoclonal contra HER2
- Cáncer con expresión de ER (los llamados cánceres luminales, tratados predominantemente con hormonoterapia - la quimioterapia se usa en caso de factores de riesgo adicionales que incluyen tumores de alto grado (G3), metástasis en al menos 4 ganglios linfáticos, Ki-67 alto índice de proliferación, baja expresión del receptor de esteroides e infiltración extensa de linfa y vasos sanguíneos.[34]

El tratamiento de la enfermedad extensa en pacientes jóvenes se asemeja a la terapia en mujeres mayores. La edad joven no debe ser una indicación para formas más agresivas de tratamiento.[22]

PRONÓSTICO

Existen factores debidamente identificados con repercusión en el periodo libre de enfermedad y la supervivencia global y la respuesta al tratamiento de pacientes con cáncer de mama. Los más estudiados y reconocidos son:

- Estado ganglionar
- Tipo histológico
- Permeación vascular y linfática
- Tamaño tumoral
- Estadio clínico
- Proliferación celular (índice mitótico)
- Grado histológico y nuclear
- Estado de los receptores hormonales para estrógeno y progesterona
- Edad
- Función ovárica (pre y menopáusica)
- Expresión de HER2-neu
- Variedad molecular

El principal factor pronóstico es el estado ganglionar (número de ganglios afectados, carga metastásica y extensión extracapsular). En cuanto a la edad, las mujeres menores de 40 años tienen peor pronóstico en supervivencia global y en periodo libre de enfermedad. [\[36\]](#)

Table 1 Recent large studies investigating the impact of age on breast cancer prognosis

| | Young age, years (n) | Control age, years (n) | Outcome definition | Impact of young age on outcome ^a | | Factors controlled in multivariate model |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| | | | | Hazard ratio | 95% CI | |
| Gnerlich <i>et al.</i> 2009 [5] | <40 (15,548) | ≥40 (227,464) | BC-specific survival | 1.39 | 1.34-1.45 | T, N, grade, race, marital status, ER, PgR, local therapy |
| Fredholm <i>et al.</i> 2009 [6] | <35 (378) | 50-69 (13,486) | BC-specific survival | 1.76 | 1.36-2.28 | T, N, grade, ER, multifocality, local and systemic therapy |
| Cancello <i>et al.</i> 2010 [7] | <35 (315) | 35-50 (2,650) | BC-related event | 1.7 | 1.33-2.18 | T, N, grade, histology, ER, HER2, PgR, ki67 vascular invasion |
| Han <i>et al.</i> 2010 [8] | <35 (1,443) | 40-50 (6,354) | Overall survival | 30-34 years: 1.43 26-29 years: 1.97 | 1.18-1.74 1.48-2.62 | T, N, ER, systemic therapy |
| Azim <i>et al.</i> 2012 [9] | ≤40 (339) | >40 (2,562) | Relapse-free survival | 1.34 | 1.10-1.63 | T, N, grade, BC molecular subtype, systemic therapy |

^aIn multivariate models. BC, breast cancer; CI, confidence interval; ER, estrogen receptor; n, number; N, nodal involvement; PgR, progesterone receptor; T, tumor size.

El riesgo de morir por cáncer de mama se incrementa conforme la enfermedad se diagnostica a más temprana edad, identificándose un riesgo relativo de 1.7 para las mujeres entre 30-34 años y un riesgo relativo de 1.8 para las menores de 30 años, al tomar como grupo de referencia

el de 40-45 años. Está reportado que la peor tasa de supervivencia a 10 años en mujeres con cáncer de mama y enfermedad ganglionar positiva es la correspondiente al grupo de menores de 35 años. Asimismo, la edad se ha relacionado con mayor afectación ganglionar: 37% en mujeres menores de 40 años en comparación con 25% de mujeres mayores de 40 años.

La proporción de tumores con invasión linfática disminuye progresivamente con el incremento de la edad: 43% en mujeres menores de 40 años, 23% entre 40-50 años, 20% entre 50-70 años y 11% en mujeres mayores de 70 años. [\[37\]](#)

En el Congreso ESMO sobre Cáncer de Mama 2019, celebrado en Berlín (Alemania). De acuerdo a los resultados preliminares de dos estudios, las mujeres de menos de 40 años de edad presentaran tasas de supervivencia y de recurrencia local similares a las de la población general de pacientes con cáncer de mama, siempre que reciban el tratamiento adecuado. Estos estudios son:

- Un estudio realizado en Portugal (Ines F.Eiriz et al.) con 207 pacientes menores de 35 años demuestra que los tumores en las mujeres jóvenes son agresivos. En cuanto a los subtipos tumorales de las pacientes del estudio, el 20% eran triple negativo, el 28% HER2 positivo, y un 4% eran de tipo luminal A frente a un 67% de luminal B, lo que confirma que hay mayores porcentajes de subtipos tumorales más agresivos en las mujeres jóvenes. Tras una mediana de seguimiento de 53,5 meses, el 85% de las mujeres estaban vivas, 26 pacientes tenían metástasis y tres habían presentado una recurrencia local. La supervivencia libre de enfermedad más larga se observó en las mujeres con tumores positivos para receptores hormonales, seguido de las que tenían tumores HER2 positivos y, por último, las que tenían cáncer de mama triple negativo. La mediana de la supervivencia de las pacientes sin metástasis fue de 130 meses, en comparación con 37 meses en las pacientes con metástasis.
- Estudio realizado en Suiza (Simona Cima et al.) en el que se analizó la recurrencia del cáncer de mama en 359 mujeres de 50 años de edad o menos se observó que durante una mediana de seguimiento de 45,6 meses 14 pacientes presentaron recurrencia local, seis tuvieron metástasis en otras localizaciones del organismo y nueve, ambas cosas. La mediana del tiempo transcurrido hasta la recurrencia fue

de 31 meses, y los porcentajes de riesgo de recurrencia local a los tres y cinco años fueron del 4.7% y el 9.5%, respectivamente. Asimismo, las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron del 94.3% y 91.2% a los tres y cinco años, respectivamente; mientras que la tasa de supervivencia global a los cinco años fue del 93%.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama continúa siendo un problema de salud pública debido a su alta mortalidad en mujeres en edad reproductiva. Numerosos estudios sugieren que las mujeres jóvenes con cáncer de mama, particularmente menores de 40 años, tienen más probabilidades de que su enfermedad se asocie con factores pronósticos negativos. El poder analizar esta población en nuestro país, nos permitiría conocer cuáles son las características predominantes de este grupo e identificar los grupos de alto riesgo para intervenir oportunamente mediante estudios más eficaces y lograr diagnosticar la enfermedad en etapas clínicas tempranas.

JUSTIFICACION

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la población mundial y la más común que pone en riesgo la vida de mujeres a nivel mundial, con alrededor de 1.5 millones de nuevos casos cada año, con una prevalencia de 6,232,108 lo que representa el 36.3% con 521,907 defunciones anuales, es decir, un 14.7% de mortalidad. El riesgo de cáncer de mama en la tercera década de la vida es de solo 0.04% por año, sigue siendo la neoplasia maligna más común en mujeres menores de 45 años. Y la segunda más común en mujeres menores de 40 años.

A pesar de que la edad ha demostrado ser un factor pronóstico adverso independiente en las mujeres para el diagnóstico de cáncer de mama; existe un efecto lineal continuo con una disminución del riesgo de 4% en recurrencia a distancia y del 6% en local por cada año adicional al momento de realizar el diagnóstico.

Existen diferentes factores de riesgo que deben tomarse en cuenta al momento de la toma de decisión de tratamiento y seguimiento de estas pacientes, debido a que existe un mayor riesgo de cáncer de mama contralateral sobre todo en aquellas que presenten mutación *BRCA1*, además de un incremento en la mortalidad en estas pacientes.

Por lo tanto la identificación precisa de las características clínicas de este grupo de pacientes de manera retrospectiva, debe de ser considerado como una prioridad en la investigación para tener un mejor manejo en el diagnóstico oportuno y respuesta al tratamiento de las pacientes.

HIPOTESIS

La identificación precisa de las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con cáncer de mama menores de 40 años permitirá un mejor manejo en el diagnóstico, tratamiento, respuesta al tratamiento y vigilancia de las pacientes tratadas en el: “Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga” de enero del 2015 a enero del 2020. Identificando una prevalencia mayor al 8% en pacientes con cáncer de mama menores de 40 años y una RR de 0.6.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar y describir las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años asociados a su respuesta a tratamiento y sobrevida global tratadas en el “Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga” de enero del 2015 a enero del 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la incidencia de cáncer de mama en los grupos de edad de pacientes menores de 40 años en el año 2015-2020 del hospital general de México.
- Determinar la etapa clínica de presentación inicial.
- Determinar el subtipo molecular que se presenta más comúnmente.
- Determinar la presencia de factores de riesgo asociado a la edad temprana.
- Determinar tratamiento establecido por etapa clínica.
- Determinar la respuesta al tratamiento específico establecido.

MÉTODOLÓGÍA

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo observacional con seguimiento prospectivo de 3312 pacientes con cáncer de mama menores de 40 años diagnosticadas en el "Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga" en un período de 5 años (2015-2020).

POBLACIÓN

Expedientes de pacientes con cáncer de mama menores de 40 años con diagnóstico confirmado por estudio histopatológico en el período comprendido del 1 de Enero del 2015 al 1 de Enero del 2020

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculo el tamaño de la muestra utilizando la formula que abajo se desarrolla. Se tomo una población de 3312, basada en la cantidad de pacientes con cáncer de mama del servicio de oncología dehos hospital general de México de enero del 2015 a enero del 2020

$$N= Z^2 * (p) * (1-p) / c^2$$

Z= 95

P=0.5

C=10

Población= 3312

N=93.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes que cuenten con diagnóstico confirmado de cáncer de mama.
- Expedientes de pacientes que recibieron tratamiento completo de quimioterapia.
- Expedientes de pacientes femeninos mayores de 18 años y menores de 40 años.
- Expedientes de pacientes que se les realizó el diagnostico de cáncer de mama en el período de 1 de Enero del 2015 al 1 de Enero del 2020
- Expediente clínico completo que consten de historia clínica, nota del servicio oncología médica y notas de seguimiento, así como reportes quirúrgicos y reportes histopatológicos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes menores de 18 años o mayores de 40 años.

- Expedientes de pacientes fuera del período establecido dentro de los criterios de inclusión.
- Expedientes de pacientes con algún proceso neoplásico diferente a cáncer de mama.
- Expedientes clínicos incompletos.
- Expedientes de pacientes que fallecieron por alguna causa no oncológica durante el tratamiento.

VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

| Variable | Definición | Tipo de variable | Unidades de medición | Codificación de la variable |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Edad al diagnóstico | Valor determinado por los años que ha vivido una persona | Cuantitativa Discreta | años | Na |
| Estatus del paciente | Fallecimiento del paciente secundario a progresión de la enfermedad | Cualitativa nominal dicotómica | NA | 0.- Vivo 1.- Muerto |
| Factores de riesgo clínicos | Características clínicas que determinan aumento en la probabilidad de presentar cáncer de mama | Cualitativa nominal dicotómica | NA | Negativo (0) Positivo (1) |
| Etapas Clínicas | Estadificación de la enfermedad por estudios de imagen | Cualitativa nominal politómica | NA | 1.- IA 2.-IB 3.- IIA 4.-IIB 5.-IIIA 6.-IIIB 7.-IIIC 8.-IV |
| Sub-histología | Diversidad histológica | Cualitativa nominal politómica | NA | 1. Ductal in situ 2. Lobulillar in situ 3. Ductal infiltrante 4. Lobulillar infiltrante 4. Mixtos |

| | | | | |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clasificación | Categoría de agrupamiento el tipo de tumor | Cualitativa nominal politómica | NA | 1.-Luminal A 2.-Luminal B 3.-LB HER+ 4.-HER2 puro 5.- Triple Negativo |
| Factores de riesgo patológicos | Características patológicas que determinan mala respuesta al tratamiento o riesgo de recurrencia | Cualitativa nominal dicotómica | NA | Negativo (0) Positivo (1) |
| Tipo de Quimioterapia | Tratamiento utilizado de acuerdo a la etapa clínica | Cualitativa nominal politómica | NA | 1.- Neoadyuvante 2.- Adyuvante 3. Paliativo |
| Tratamiento administrado | Tratamiento utilizado de acuerdo a la etapa clínica | Cualitativa nominal politómica | NA | 0.- Sin tratamiento 1.- Quimioterapia 2.- Terapias dirigidas 3.- Hormonoterapia |
| Grado de toxicidad | Presencia de efectos adversos al tratamiento | Cualitativa nominal dicotómica | NA | Negativo (0) Positivo (1) |
| Respuesta al tratamiento | Ausencia de tumor en la mama y ganglios axilares posteriores al tratamiento sistémico con intención neoadyudante | Cualitativa nominal politómica | NA | 1. RC 2. RP 3. EE 4. PE |
| Resección quirúrgica | Pacientes llevadas a tratamiento quirúrgico | Cualitativa nominal dicotómica | NA | 0.- No 2.-Si |
| Recurrencia | Si el cáncer se detecta mediante datos clínicos, serológicos y radiológicos de actividad tumoral. | Cualitativa nominal dicotómica | NA | 0.- No 1.-Sí |

METODOLOGÍA

Se revisaron los expedientes clínicos de 3312 pacientes con cáncer de mama del servicio de Oncología Médica del “Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga” del 1 de Enero del 2015 al 1 de Enero del 2020. Solo 215 pacientes cumplieron con los criterios de selección, pacientes adultos con diagnóstico confirmado de cáncer de mama menores de 40 años. Los datos y registros del estudio se capturaron en una base de datos para la documentación de los resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con el fin de describir los valores de las variables continuas se emplearon como medidas de tendencia central, a la media o la mediana y como medidas de dispersión, la desviación estándar o los valores mínimo y máximo, dependiendo de la distribución paramétrica o no de los datos (Análisis de normalidad (Kolmogorov y Shapiro Wilk).

La comparación entre las características generales de distintos grupos de pacientes incluidos en el estudio y las variables continuas se realizó con la prueba T de Student o con su alternativa no paramétrica U de Man-Whitney cuando esté indicado de acuerdo a su distribución. El análisis de variables nominales u ordinales se efectuó con prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor significativo de P cuando éste sea ≤ 0.05 . Se utilizó el programa de análisis estadístico Prism v6.0 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, Calif., USA).

En el grupo de pacientes se asoció con las variables clínico-patológicas como edad, género, histología, estadio clínico y recurrencia. Y las variables significativas se utilizaron en un análisis multivariado de regresión logística. Se analizó la supervivencia global de pacientes de acuerdo al tiempo de la cirugía después del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con el análisis de Kaplan-Meier comparado con Log-Rank. Las variables estadísticamente significativas que presentaron una $P < 0.001$, fueron incluidas en análisis multivariados utilizando el modelo de Cox. Se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS (V. 24.0; SPSS, Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

▪ Características generales.

Se incluyeron un total de 215 pacientes con cáncer de mama, en el período comprendido del 1 de enero del 2015 al 1 de enero del 2020 del “Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga”. La mediana de edad de los pacientes fue de 35 años (22 a 40 años). La distribución de pacientes de acuerdo a los diferentes grupos de edad al diagnóstico de cáncer de mama fue: Pacientes menores o igual a 24 años fue de 7.9% (17 pacientes), de 25 a 30 8.8% (19 pacientes), de 31 a 35 años fue de 34.4% (74 pacientes) y 36 a 40 años 48.8% (105 pacientes).

El 7.9% de las pacientes presentó desnutrición, 44.2% sobrepeso y 15.8% obesidad al momento de diagnóstico. El 58.1% (125 pacientes) refirió el inicio de menarca a los 12 años o después. El 23.3 % de las pacientes refirió no haber tenido ninguna gestación antes de su diagnóstico de cáncer y el 49.8% refirió usar anticonceptivos orales por más de 5 años.

El 39.1% refirieron el consumo de tabaco y el 38.6% de alcohol. Al diagnóstico solo el 6% de las pacientes presentaron hipertensión arterial sistémica y el 7.9% Diabetes Mellitus. De acuerdo al historial clínico el 67% de las pacientes tienen antecedentes de cáncer en su familia y específicamente el 80.6% tiene antecedente de cáncer de mama (**Tabla 1**).

| Tabla 1. Características generales | |
|-----------------------------------------------------|--------------------|
| Características | Total |
| | % (n/215) |
| Edad al Dx (Años) | |
| Media (D.E) | 34.64 ± 4.92 |
| Mediana (Rango) | 35 (22 - 40) |
| Grupos de edad al Dx | |
| ≤24 | 7.9 (17/215) |
| 25 a 30 | 8.8 (19/215) |
| 31 a 35 | 34.4 (74/215) |
| ≥36 | 48.8 (105/215) |
| Peso al Dx (Kg) | |
| Media (D.E) | 63.65 ± 9.9 |
| Mediana (Rango) | 61 (40 - 94) |
| Talla (Metros) | |
| Media (D.E) | 1.56 ± 0.07 |
| Mediana (Rango) | 1.56 (1.34 - 1.77) |
| IMC | |
| Desnutrición (≤22) | 7.9 (17/215) |
| Normal (22.1 - 24.9) | 32.1 (69/215) |
| Sobrepeso (25 - 29.9) | 44.2 (95/215) |
| Obesidad (≥30) | 15.8 (34/215) |
| Edad menarca (Años) | |
| Media (D.E) | 12.49 ± 1.36 |
| Mediana (Rango) | 12 (9 - 17) |
| Grupos menarca (Años) | |
| ≤11 | 41.9 (90/215) |
| ≥12 | 58.1 (125/215) |
| Nuligesta | |
| Negativo | 76.7 (165/215) |
| Positivo | 23.3 (50/215) |
| Uso anticonceptivos orales mas de 5 años | |
| Negativo | 50.2 (108/215) |
| Positivo | 49.8 (107/215) |
| Tabaquismo | |
| Negativo | 60.9 (131/215) |
| Positivo | 39.1 (84/215) |
| Alcoholismo | |
| Negativo | 61.4 (132/215) |
| Positivo | 38.6 (83/215) |
| HTA | |
| Negativo | 94 (202/215) |
| Positivo | 6 (13/215) |
| DM | |
| Negativo | 92.1 (198/215) |
| Positivo | 7.9 (17/215) |
| Antecedentes heredofamiliares cáncer | |
| Negativo | 60.9 (131/215) |
| Positivo | 39.1 (84/215) |
| Antecedentes heredofamiliares cáncer de Mama | |
| Negativo | 46 (99/215) |
| Positivo | 54 (116/215) |

▪ **Características clínicas.**

De los 215 pacientes incluidos en el estudio, 8.4% se diagnosticaron en etapa clínica IA, solo un paciente en etapa IB, 8.4% en etapa IIA Y 12.1% en etapa IIB. El mayor porcentaje de pacientes diagnosticadas fue en etapa clínica IIIA, IIIB y IIIC (30.2%, 24.7% y 6.5% respectivamente) y solo 9.3% se diagnostico en etapa IV. En el reporte histopatológico el 94.4% de los casos eran carcinoma invasivo, el 90.2% ductal infiltrante y el 48.4% con histología de alto grado. De acuerdo al reporte de los receptores hormanles y expresión de marcadores moleculares, el 20.9% (45 pacientes) fueron clasificados como Luminal A, 29.3% (63 pacientes) como Luminal B, 11.6% como Luminal B con expresión de HER2 (25 pacientes), 10.2% (22 pacientes) como HER2 puro y 27.9% (60 pacientes) sin expresión de ningún marcador (Triple negativo). El 43.3% presentaba invasión linfovascular y el 31.2% invasión de nódulos periféricos (**Tabla 2**).

| Tabla 2. Características clínicas | |
|------------------------------------------|------------------|
| Características | Total |
| | % (n/215) |
| Etapa clínica | |
| IA | 8.4 (18/215) |
| IB | 0.5 (1/215) |
| IIA | 8.4 (18/215) |
| IIB | 12.1 (26/215) |
| IIIA | 30.2 (65/215) |
| IIIB | 24.7 (53/215) |
| IIIC | 6.5 (14/215) |
| IV | 9.3 (20/215) |
| Histología | |
| Carcinoma IN SITU | 5.6 (12/215) |
| Carcinoma INVASIVO | 94.4 (203/215) |
| Subtipo histologico | |
| Lobulillar IN SITU | 1.4 (3/215) |
| Ductal infiltrante | 90.2 (194/215) |
| Lobulillar infiltrante | 7 (15/215) |
| Mixtos | 1.4 (3/215) |
| Clasificación | |
| Luminal A | 20.9 (45/215) |
| Luminal B | 29.3 (63/215) |
| Luminal B HER2+ | 11.6 (25/215) |
| HER2+ | 10.2 (22/215) |
| Triple Negativo | 27.9 (60/215) |
| Grado histológico | |
| Bajo | 29.8 (64/215) |
| Intermedio | 21.9 (47/215) |
| Alto | 48.4 (104/215) |
| Invasión linfovascular (ILV) | |
| Negativo | 56.7 (122/215) |
| Positivo | 43.3 (93/215) |

| Invasión de Nódulos Perifericos (INP) | |
|----------------------------------------------|----------------|
| Negativo | 68.8 (148/215) |
| Positivo | 31.2 (67/215) |

▪ **Expresión de marcadores de IHQ.**

De acuerdo al reporte histopatológico la expresión del receptor de estrógeno se presentó en 57.7%, el receptor de progesterona en 55.3%, la prueba de detección de una proteína denominada receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 se reportó en 29.8% (**Tabla 3**).

| Tabla 3. Expresión de marcadores de IHQ | |
|------------------------------------------------|------------------|
| Características | Total |
| | % (n/215) |
| ER (Estrógeno) | |
| Negativo | 42.3 (91/215) |
| Positivo | 57.7 (124/215) |
| Expresión de ER | |
| Ninguna | 42.3 (91/215) |
| + | 16.7 (36/215) |
| ++ | 15.8 (34/215) |
| +++ | 25.1 (54/215) |
| PR (Progesterona) | |
| Negativo | 44.7 (96/215) |
| Positivo | 55.3 (119/215) |
| Expresión de PR | |
| Ninguna | 44.7 (96/215) |
| + | 4.7 (10/215) |
| ++ | 31.2 (67/215) |
| +++ | 19.5 (42/215) |
| HER2 | |
| Negativo | 70.2 (151/215) |
| Positivo | 29.8 (64/215) |
| Expresión de HER2 | |
| Ninguna | 70.2 (151/215) |
| + | 7.9 (17/215) |
| ++ | 0 (0/215) |
| +++ | 21.9 (47/215) |
| Expresión de Ki67 | |
| Media (D.E) | 42.44 ± 30.82 |
| Mediana (Rango) | 40 (0-100) |
| ≤20% | 38.1 (82/215) |
| >20% | 61.9 (133/215) |

▪ **Características del seguimiento oncológico.**

De acuerdo a lo registrado en el expediente clínico de las pacientes al 86% se le realizó una resección quirúrgica del tumor, el 61.1% tuvieron un R0, 19.5% R1, 16.2% R2 y 6 pacientes (3.2%) con enfermedad irreseccable. La mediana del tamaño tumoral resectado fue de 2cm (0 a 15 cm). De acuerdo al reporte de cirugía el 28.8% presentaba invasión extra ganglionar.

El esquema de tratamiento administrado por el área de oncología médica del hospital mas prevalente fue la quimioterapia en el 78.1% de los casos, 14.4% recibieron terapia dirigida y 5.6% hormonoterapia. En el 72.6% de los paciente el esquema fue tratamiento neoadyuvante y 17.2% tratamiento adyuvante y en los pacientes con enfermedad muy avanzada se les administró tratamiento paliativo (8.4%).

La tasa de respuesta a la primera línea de tratamiento fue del 80.5% con 73 pacientes con respuesta completa y 100 pacientes con respuesta parcial. El 75.3% presentó toxicidad al tratamiento de 1 línea, la toxicidad con mayor prevalencia fue la hematológica con 55.8% de los casos.

Al momento del punto de corte del análisis 38 pacientes (17.7%) presentaron recurrencia de la enfermedad 10 pacientes de manera local (4.7) y 28 pacientes (13%) de manera distal. Al igual que al punto de corte el 71.6% (154 pacientes) seguían vivas con una media de seguimiento de 74.34 meses (**Tabla 4**).

| Tabla 4. Características del seguimiento oncológico | |
|------------------------------------------------------------|----------------|
| Características | Total |
| | % (n/215) |
| Resección quirúrgica | |
| Negativo | 14 (30/215) |
| Positivo | 86 (185/215) |
| Tipo de resección | |
| R0 | 61.1 (113/185) |
| R1 | 19.5 (36/185) |
| R2 | 16.2 (30/185) |
| Irreseccable | 3.2 (6/185) |
| Tamaño tumoral (cm) | |

| | |
|----------------------------------------|----------------|
| Media (D.E) | 2.75 ± 3.2 |
| Mediana (Rango) | 2 (0-15) |
| Invasión extraganglionar | |
| Negativo | 57.2 (123/185) |
| Positivo | 28.8 (62/185) |
| Tratamiento administrado | |
| Sin tratamiento | 1.9 (4/215) |
| Quimioterapia | 78.1 (168/215) |
| Terapia dirigida | 14.4 (31/215) |
| Hormonoterapia | 5.6 (12/215) |
| Tipo de tratamiento | |
| Neoadyuvante | 72.6 (156/215) |
| Adyuvante | 17.2 (37/215) |
| Paliativo | 8.4 (18/215) |
| Respuesta al tratamiento | |
| Respuesta Completa | 34 (73/215) |
| Respuesta Parcial | 46.5 (100/215) |
| Enfermedad Estable | 4.7 (10/215) |
| Pprogresión de la Enfermedad | 13 (28/215) |
| Toxicidad | |
| Negativo | 22.8 (49/215) |
| Positivo | 75.3 (162/215) |
| Tipo toxicidad | |
| Hematologica | 55.8 (120/215) |
| Gastrointestinal | 9.3 (20/215) |
| Neurologica | 6 (13/215) |
| Otras | 4.2 (9/215) |
| Grado de toxicidad (Max) | |
| G1 | 21.9 (47/215) |
| G2 | 18.6 (40/215) |
| G3 | 26 (56/215) |
| G4 | 8.8 (19/215) |
| Recurrencia de la enfermedad | |
| Negativo | 82.3 (177/215) |
| Positivo | 17.7 (38/215) |
| Sitio de recurrencia enfermedad | |
| Local | 4.7 (10/215) |
| Distancia | 13 (28/215) |

Tabla 5. Análisis bivariado de acuerdo al AHF de cáncer de mama y la expresión de marcadores de IHQ

| Variable | AHF cáncer de mama | | P |
|--------------------------|--------------------|---------------|-------------------|
| | Negativo | Positivo | |
| | n= 28 | n=116 | |
| ER (Estrógeno) | | | |
| Negativo | 32.1 (9/28) | 44.8 (52/116) | 0.223 |
| Positivo | 67.9 (19/28) | 55.2 (64/116) | |
| Expresión de ER | | | |
| Ninguna | 32.1 (9/28) | 44.8 (52/116) | <0.0001 |
| + | 14.3 (4/28) | 16.4 (19/116) | |
| ++ | 42.9 (12/28) | 7.8 (9/116) | |
| +++ | 10.7 (3/28) | 31 (36/116) | |
| PR (Progesterona) | | | |
| Negativo | 32.1 (9/28) | 43.1 (50/116) | 0.290 |
| Positivo | 67.9 (19/28) | 56.9 (66/116) | |
| Expresión de PR | | | |
| Ninguna | 32.1 (9/28) | 43.1 (50/116) | 0.005 |
| + | 3.6 (1/28) | 5.2 (6/116) | |
| ++ | 25 (7/28) | 40.5 (47/116) | |
| +++ | 39.3 (11/28) | 11.2 (13/116) | |
| HER2 | | | |
| Negativo | 64.3 (18/28) | 80.2 (93/116) | 0.073 |
| Positivo | 35.7 (10/28) | 19.8 (23/116) | |
| Expresión de HER2 | | | |
| Ninguna | 64.3 (18/28) | 80.2 (93/116) | 0.002 |
| + | 17.9 (5/28) | 1.7 (2/116) | |
| +++ | 17.9 (5/28) | 18.1 (21/116) | |

Tabla 6. Análisis bivariado de acuerdo a la clasificación del tumor y las características del seguimiento oncológico en tratamiento adyuvante

| Variable | Clasificación | | | | |
|----------------------------------------|----------------|--------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | Luminal A | Luminal B | Luminal B + HER2+ | HER2+ | Triple Negativo |
| | n= 13 | n=7 | n=7 | n=3 | n=7 |
| Tratamiento administrado | | | | | |
| Quimioterapia | 53.8 (7/13) | 100 (7/7) | 28.6 (2/7) | 33.3 (1/3) | 100 (7/7) |
| Terapia dirigida | 0 (0/13) | 0 (0/7) | 57.1 (4/7) | 66.7 (2/3) | 0 (0/7) |
| Hormonoterapia | 46.2 (6/13) | 0 (0/7) | 14.3 (1/7) | 0 (0/3) | 0 (0/7) |
| Recurrencia de la enfermedad | | | | | |
| Negativo | 100 (13/13) | 100 (7/7) | 71.4 (5/7) | 66.7 (2/3) | 85.7 (6/7) |
| Positivo | 0 (0/13) | 0 (0/7) | 28.6 (2/7) | 33.3 (1/3) | 14.3 (1/7) |
| Sitio de recurrencia enfermedad | | | | | |
| Local | -- | -- | 50 (1/2) | 100 (1/1) | 0 (0/1) |
| Distancia | -- | -- | 50 (1/2) | 0 (0/1) | 100 (1/1) |
| Tiempo de recurrencia | | | | | |
| Media (Rango) | -- | -- | 11.17 (0.00 - 47.61) | 42.25 (20.83 - 46.52) | 33.54 (0.16 - 39.23) |

Tabla 7. Análisis bivariado de acuerdo a la clasificación del tumor y las características del seguimiento oncológico en tratamiento neoadyuvante

| Variable | Clasificación | | | | |
|----------------------------------------|----------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | Luminal A | Luminal B | Luminal B + HER2+ | HER2+ | Triple Negativo |
| | n=29 | n= 44 | n=12 | n=19 | n=52 |
| Tratamiento administrado | | | | | |
| Quimioterapia | 82.8 (24/29) | 90.9 (40/44) | 41.7 (5/12) | 63.2 (12/19) | 96.2 (50/52) |
| Terapia dirigida | 17.2 (5/29) | 9.1 (4/44) | 58.3 (7/12) | 36.8 (7/19) | 3.8 (2/52) |
| Resección quirúrgica | | | | | |
| Negativo | 0 (0/29) | 15.9 (7/44) | 0 (0/12) | 0 (0/19) | 0 (0/52) |
| Positivo | 100 (29/29) | 84.1 (37/44) | 100 (12/12) | 100 (19/19) | 100 (52/52) |
| Respuesta al tratamiento | | | | | |
| RC | 44.9 (13/29) | 2.3 (1/44) | 25 (3/12) | 15.8 (3/19) | 55.8 (29/52) |
| RP | 55.2 (16/29) | 75 (33/44) | 66.7 (8/12) | 52.6 (10/19) | 44.2 (23/52) |
| EE | 0 (0/29) | 2.3 (1/44) | 8.3 (1/12) | 0 (0/19) | 0 (0/52) |
| PE | 0 (0/29) | 20.5 (9/44) | 0 (0/12) | 31.6 (6/19) | 0 (0/52) |
| Recurrencia de la enfermedad | | | | | |
| Negativo | 86.2 (25/29) | 88.6 (39/44) | 83.3 (10/12) | 78.9 (15/19) | 75 (39/52) |
| Positivo | 13.8 (4/29) | 11.4 (5/44) | 16.7 (2/12) | 21.1 (4/19) | 25 (13/52) |
| Sitio de recurrencia enfermedad | | | | | |
| Local | 50 (2/4) | 40 (2/5) | 50 (1/2) | 50 (2/2) | 7.7 (1/13) |
| Distancia | 50 (2/4) | 60 (3/5) | 50 (1/2) | 50 (2/2) | 92.3 (12/13) |
| Tiempo de recurrencia | | | | | |
| Media (Rango) | 41.69 (7.39 - 73.36) | 58.38 (0 - 68.04) | 51.86 (10.58 - 76.94) | 39.85 (6.14 - 77.54) | 52.32 (0.20 - 85.13) |

Tabla 8. Análisis bivariado de acuerdo a la clasificación del tumor y las características del seguimiento oncológico en tratamiento paliativo

| Variable | Clasificación | | | | |
|----------------------------------------|------------------|---------------------|--------------------------|--------------|------------------------|
| | Luminal A n=3 | Luminal B n=8 | Luminal B + HER2+ n=6 | HER2+ n=0 | Triple Negativo n=1 |
| Tratamiento administrado | | | | | |
| Quimioterapia | 66.7 (2/3) | 75 (6/8) | 66.7 (4/6) | -- | 100 (1/1) |
| Hormonoterapia | 33.3 (1/3) | 25 (2/8) | 33.3 (2/6) | -- | 0 (0/1) |
| Recurrencia de la enfermedad | | | | | |
| Negativo | 100 (3/3) | 62.5 (5/8) | 50 (3/6) | -- | 100 (1/1) |
| Positivo | 0 (0/3) | 37.5 (3/8) | 50 (3/6) | -- | 0 (0/1) |
| Sitio de recurrencia enfermedad | | | | | |
| Local | -- | 0 (0/3) | 0 (0/3) | -- | -- |
| Distancia | -- | 100 (3/3) | 100 (3/3) | -- | -- |
| Tiempo de recurrencia | | | | | |
| Media (Rango) | -- | 0.75 (0.00 - 56.94) | 0.00 (0.00 - 1.97) | -- | -- |

DISCUSIÓN

Durante el periodo comprendido del presente estudio, fueron valoradas 3312 pacientes con cáncer de mama, de las que 215 eran menores de 40 años y cumplieron con los criterios de inclusión del mismo. Con una incidencia del 6.49% de las pacientes diagnosticadas en este hospital, esto en concordancia con lo observado por la literatura mundial, conforme a los reportes de la CDC y la JNCI. [2-3]. Sin embargo, se ha descrito, que las mujeres Mexicanas cuentan con un tiempo de presentación de la enfermedad hasta 10 años antes, que el esperado en mujeres Americanas y Europeas [38], sin embargo, esta tendencia parece ser cierta cuando se realiza el diagnostico en edades más avanzadas. De las 215 pacientes analizadas 17 (7.9%) eran menores de 24 años, 19 (8.8%) comprendían el grupo de 25 a 30 años, 74 (34.4%) tenían de 31 a 35 años y 105 pacientes (48.8%) tenían de 36 a 40 años , siendo este el grupo de mayor frecuentencia. Con una media de diagnostico de 34.64 años. Similiar a la encontrada por Rodriguez-Cuevas y su grupo, reportando en su estudio una prevalencia de mujeres menores de 40 años de edad con diagnostico de cáncer de mama de 16.4%, en donde hasta el 14.1% se encontraban en una edad mayor o igual a los 30 años, y únicamente el 0.08% de las pacientes eran menores de 20 años [10] Con una tendencia esperada a ser diagnostica con cáncer de mama, a una edad mayor.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a la presentación temprana de la enfermedad, se han encontrado los siguientes: cáncer de mama hereditario, edad de menarca antes de los 12 años, embarazo a termino antes de los 20 años, el sobrepeso y la obesidad y el uso de anticonceptivos orales.

El cáncer de mama hereditario, sugiere la existencia de genes dominantes de alta penetrancia, la presencia de estos se puede relacionar a características específicas de la paciente, siendo estos enfermedad a una edad aún más temprana o aumento del riesgo de cáncer bilateral. [9] En general el riesgo de presentar cáncer de mama aumenta 1.5-3 veces si una mujer tiene un familiar directo con cáncer e mama, y hasta 5-6 veces cuando existen 2 o más familiares. En el presente estudio encontró que del total de las pacientes estudiadas el 39.1%, equivalente a 84 pacientes contaban con algún familiar de primera o segunda línea con cáncer y el 54% (116/215 pacientes), es decir la mayoría, presentaban antecedentes específicos de cáncer de mama en familia de primer o segundo grado. De

estas pacientes la mediana de edad al diagnóstico fue de 35 años (min 22 años-máx de 40). En comparación con la mediana de edad de las pacientes sin familiares con cáncer la cual fue de 36 años (min de 22- máx de 40). Por lo que a pesar de existir un aumento de la incidencia de cáncer, la edad de presentación del cáncer no fue diferente entre los grupos. De igual manera, de las pacientes con antecedente de cáncer, se encontró que la mayoría de estas presentaron menor expresión de receptores hormonales, con significancia estadística para las pacientes con ER con una $p < 0.0001$ y expresión de PR con una $p = 0.005$, como podría ser esperado, sin embargo se encontró de igual manera una menor expresión de HER2 con una $p = 0.002$. [23]

Encontrándose como hallazgo incidental, que la mayoría de las pacientes, no contaban con la información o educación necesaria en cuanto al tamizaje de cáncer de mama, a pesar de que más de la mitad presentaban este factor de riesgo.

La edad de la menarca es un factor determinante de riesgo para la presentación de cáncer de mama con una RM = 1.66, con una reducción del riesgo de hasta el 50% cuando esta inicia después de los 13 años [11]. Esto debido a que el estrógeno y la progesterona juntos aumentan la proliferación de células mamarias, por lo que se supone que las mujeres que pasan una menor proporción de su ciclo menstrual en la fase lútea debido a una fase folicular o anovulación más prolongada pueden tener un riesgo reducido de cáncer de mama. [39]. En el grupo de pacientes que fueron valoradas en este estudio se encontró una media de edad de menarca de 12.49 años, en donde la mayoría de las pacientes (125/215 pacientes, equivalentes al 58.1%) eran mayores de 12 años al iniciar su menstruación. Sin embargo, se encontró un número no significativamente menor de pacientes con menarca menor de los 11 años (90/2015 pacientes, correspondiente al 41.9%), por lo que, la menarca antes de los 12 años, si presenta importancia como factor de riesgo de cáncer específico en pacientes menores de 40 años. Se ha encontrado sinergia en el riesgo de menarca temprana y mujeres nulíparas, esto asociado a los ciclos ovulatorios [10], sin embargo, el porcentaje de paciente nuligestas valoradas fue únicamente del 23.3%, correspondiente a 50 mujeres de las 215 estudiadas, esto en concordancia con el último reporte del Instituto Nacional de la Mujer, encontrándose en México el grupo de edad con la tasa de fecundidad más alta en mujeres de 20 a 24 años de edad.

Se ha encontrado asociación a uso de anticonceptivos orales por más de 5 años como factor de riesgo significativo en el desarrollo de cáncer de mama, aumentado el riesgo relativo en mujeres menores de 35 años un promedio 2.26. esta asociación sobre todo en pacientes con receptores hormonales negativos, encontrando en aquellas menores de 35

años con receptores hormonales positivos un RR= 1.66, en comparación con aquellas con receptores hormonales negativos, que presentaron un RR= 3.56 [17]. En el presente estudio se encontró que el 50.2% (108/215) de las pacientes, no habían utilizado ningún tipo de anticonceptivo durante los 5 años previos a su diagnóstico y el 49.8% (107/215) si los habían utilizado.

Se ha demostrado que la función ovaria se ve influenciada por el tipo de alimentación durante la infancia y la adolescencia, se ha encontrado relación con el consumo elevado de grasas y el incremento de riesgo de cáncer de mama [15], Esto cierto para pacientes post menopausicas, sin embargo, un metanálisis realizado en 758,592 mujeres premenopáusicas, con una edad media de diagnóstico de 40.6 años, encontró una asociación lineal inversas de IMC con el riesgo de cáncer de mama que era más fuertes para el IMC a las edades de 18 a 24 años, que para el IMC en edades de 45 a 54 años. Concluyendo que el aumento de la adiposidad, puede relacionarse con un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas [15]. En las 215 pacientes valoradas en este estudio, se encontró que el 7.9% (17 pacientes) presentaron desnutrición, 32.1% (69 pacientes) se encontraban dentro de rangos normales, 44.2% (95 pacientes) con sobrepeso y 15.8% (34 pacientes) con obesidad. Encontrando que en nuestra población de estudio, la mayoría de las pacientes (60%, equivalentes a 129 pacientes) presentaba sobrepeso y obesidad. Por lo que podríamos considerar el sobrepeso y la obesidad como un factor asociado al riesgo de cáncer de mama. Importante comentar que la asociación comentada en el metanálisis previamente mencionada, fue cierta para paciente con receptores hormonales positivos, comentando que el IMC en las pacientes de 25-54 años no se asocio de manera constante con tumores de tipo triple negativo o receptores hormonales negativos en general, en nuestra población el 38.1% de las pacientes entrarían en esta categoría, por lo que no se puede determinar de manera certera la asociación de sobrepeso y obesidad en el grupo de pacientes jóvenes.

A pesar de que las campañas de prevención precoz, han logrado aumentar el número de casos en EC tempranas en pacientes con cáncer de mama, el diagnóstico en mujeres jóvenes no se realiza en un gran número de casos, si no hasta la presencia de signos clínicos, esto en asociación en gran medida a la densidad de tejido mamario de una paciente joven [18], por lo que, es común encontrar etapas clínicas más avanzadas al momento del diagnóstico. [17] En cuanto a la etapa clínica de presentación inicial, de los 215

pacientes incluidos 8.9% se encontró en EC I (19/215) al diagnóstico, 20.5% en EC II (44/215), 61.4% EC III, de las cuales 30.2% (65/215) IIIA, 24.7% (53/215) IIIB y 6.5% (14/215) en EC IIIC y en EC IV 9.3% (20/215). Encontrando que la mayoría de las pacientes acudieron a su valoración inicial a la unidad, una vez que habían detectado una tumoración en mama, y habían pasado ya por múltiples tratamientos sintomáticos, previos al envío. Toda mujer joven que presenta anomalías en mama, debe ser valorada y diagnóstica por un equipo de expertos, utilizando el enfoque de la “prueba triple”, para lograr un diagnóstico precoz y certero de cáncer de mama [\[19\]](#).

Al momento de diagnóstico por histopatología, se ha encontrado que las pacientes jóvenes presentan con mayor frecuencia subtipos desfavorables para el pronóstico de la enfermedad, encontrándose con lesiones más grandes, y subtipos histológicos de menor frecuencia ER y PR, con más casos de sobreexpresión de HER y otros factores de mal pronóstico como invasión vascular. [\[23\]](#)

En el análisis de las 215 paciente se encontró que el 42.3% (91/215) presento ER negativos y el 44.7% presento PR negativos. Por lo que la mayoría de las paciente presento algún grado de positividad para receptores hormonales. Con una incidencia de presentación de Luminal A de 20.9% y Luminal B de 29.3%. Solo 47 pacientes presentaron HER 2 positivo, de estas solo el 10.2% (22/215) fueron HER 2 puro. Y 27.9% (60/215) fueron triple negativo, observando que a pesar de el el subtipo histológico más frecuentemente encontrado fue triple negativo, la mayoría de las pacientes presento receptores hormonales positivos.

Esto en discordancia del estudio realizado por Azim HA, en donde se encontró que la mayoría de las pacientes analizadas menores de 40 años tenían una proporción mayor de tumores basales (34.3%) y una mayor proporción de tumores enriquecidos con HER2. Y una menor proporción de pacientes con tumores luminal A (17.2%).

Otro factores de riesgo deletorios que se han encontrado en el reporte de patología de las pacientes en edades tempranas es la presencia de invasión vascular, el grado de clasificación, la expresión de KI-67, el tamaño patológico del tumor y la presencia de ganglios positivos. El grupo de Colleoni M y colaboradores, encontró en su estudio que en comparación con pacientes menos jóvenes, el grupo de pacientes muy jóvenes tuvo mayor expresión de KI-67 (>20%), mayor invasión linfovascular y mayor grado 3 patológico.

En el presente estudio, se encontró una asociación similar a la presencia de factores de mal pronóstico en las pacientes estudiadas, encontrando una expresión de KI-67 mucho mayor al 20% con una media de 42.44 ± 30.82 y una mediana del 40%, de igual manera la

mayoría de las pacientes (48.4% correspondiente a 104 de 215), presentaron un alto grado histológico, no así en comparación con la presencia de invasión linfocelular e invasión perineural, siendo estos negativos en un 56.7% y 68.8% respectivamente.

Como es esperado para la EC más frecuente en este estudio (EC III), el tratamiento inicial fue la quimioterapia neoadyuvante en el 72.6% (156/215) de las pacientes. Las reglas del tratamiento son las mismas, independientemente de la edad al diagnóstico de cada paciente, la edad joven no debe de ser una indicación para formas más agresivas de tratamiento, Barbara Radecka y colaboradores enfatizan la necesidad de tomar en cuenta otros factores importantes en pacientes jóvenes al inicio de tratamiento siendo el principal el deseo de preservación de fertilidad, mismo que debe ser abordado, previo al inicio del tratamiento neoadyuvante.

17.2% (37/215) de las pacientes analizadas, presentaron criterios para adyuvancia, la decisión de iniciar tratamiento en estas pacientes fue basado en la biología encontrada en cada tumor y manejada conforme los criterios establecidos por las guías internacionales. [\[34\]](#) Las pruebas genéticas introducidas en años recientes (Oncotype DX, MammaPrint) son útiles para la evaluación del riesgo de recurrencia en pacientes con enfermedad en estadio temprano, sin metástasis en los ganglios linfáticos, con tumor que muestra la expresión de ER y sin sobreexpresión de HER2. Sin embargo en la literatura internacional (no así en lo reportado en este estudio) es poco frecuente encontrar una paciente premenopáusica que presente estas características, por lo que esta prueba se realiza comúnmente en pacientes de edad avanzada. [\[22\]](#) Sin embargo, las pacientes jóvenes, que cumplen con estos criterios, y se les ha realizado esta prueba, han revelado un índice de alto riesgo, en comparación con el grupo de edad de mujeres mayores. Con un riesgo de recurrencia de la enfermedad fue del 56% y del 82% en las pruebas Oncotype DX y MammaPrint, respectivamente. [\[41\]](#)

Un estudio realizado por Hyman y colaboradores, en donde se comparó la toxicidad reportada en el estudio CALGB 8541, 9344 y 9741, encontró que las pacientes de edad más avanzada, presentaron mayor toxicidad que las pacientes más jóvenes (definiendo a pacientes jóvenes como menores de 50 años, representando únicamente el 4% del total del estudio), siendo la toxicidad G3 y G4 más frecuentemente asociada la hematológica. En el presente estudio, a pesar de tratarse de paciente en edad mucho más temprana, se encontró una toxicidad independiente de la adyuvancia o neoadyuvancia del 75.3%, siendo la toxicidad más frecuente, al igual que en mujeres mayores, la hematológica (55.8%),

seguida de la gastrointestinal, en mucho menor medida (9.3%). El grado de toxicidad presente se catalogo como G2 o G3 en un porcentaje de 18.6% y 26%. Concluyendo que la toxicidad será generalizada y no es dependiente de la edad a la que se oferta el tratamiento.

Las reglas del tratamiento quirurgico, son las mismas en las pacientes joveens en comparación de las mayores, teniendo que considear la resección radical vs la cirugia conservadora de la mama. En el presente estudio, del total de pacientes analizados el 86% fue llevada a resección quirúrgica (185/215), el procedimiento de elección para las pacientes fue la cirugia conservadora, a pesar de que el tratamiento conservados, se asocia con una mayor tasa de recurrencia local, tanto la cirugia conservadora como el tratamiento radical presentan una tasa de supervivencia comparable. Un estudio determino la edad temprana como un factor de riesgo independiente para la recurrencia local después del tratamiento conservado, sin embargo, la sobrevida global no se vio afectada. [\[33\]](#) El tratamiento conservador más radioterapia, siguen siendo el enfoque estar en el cáncer de mama en estadis tempranos, independientemente de la edad de la paciente. De las pacientes que pasaron a tratamiento quirurgico, el 61.1% (113/185) presento una respuesta patológica favorable con resección R0. La mayoría de las pacientes tratadas tanto en neoadyuvancia presento algún tipo de respuesta al tratamiento. 34% presentaron respuesta completa y 46.5% presentaron respuesta parcial. De las 20 pacientes con diagnostico en EC IV, 18 recibieron tratamiento, de estas 10 se mantienen con enfermedad estable. En el análisis bivariado de acuerdo a la clasificación del tumor y las características del seguimiento se encontro de las 37 pacientes que recibieron adyuvancia 13 correspondian al subgrupo Luminal A, 7 Luminal B, 7 Luminal B HER +, 3 HER puro y 7 eran triple negativo. Todas las pacientes menos 7 recibieron adyuvancia,

Un estudio realizado por Ines F Eiriz y colaboradores, en donde se valoraron 207 pacientes menores de 35 años, reporto una mediana de seguimiento de 53.5 meses, en donde el 85% de las mujeres estaban vivas. De estas 26 (14%) tenían metástasis a distancia y 3 presentaron recurrencia local. Similar a lo encontrado en el presente estudio en donde del total de las pacientes en tratamiento 28 (13%) presentado progresión de la enfermedad y 28 (17.7%) han presentado recurrencia, siendo los sitios de metástasis a distancia los más frecuentes para la recurrencia a pesar del tratamiento conservador.

No ha sido posible determinar la mediana de sobrevida global en las pacientes ya que el seguimiento mayor ha sido de alrededor de 80 meses, por lo que no se ha podido llegar a

la mediana seguimiento esperada valorada por la bibliografía actual siendo esta en pacientes sin metástasis de hasta 130 meses.

CONCLUSIONES

Las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años, se encuentran dentro de una población en desventaja, secundario a la falta de educación acerca de los factores de riesgo que las colocan en una población de peligro. De igual manera, al no considerarse cáncer como diagnóstico inicial, se inician manejos diferentes al inicio de los síntomas y se retrasa el diagnóstico definitivo y tratamiento.

Las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años, representan una población importante y heterogénea del HGM, esperando encontrarse dentro de un grupo de riesgo alto por la biología tumoral que ya se ha comentado es necesario mejorar el tamizaje y la educación de las mujeres para evitar su llegada a la unidad en etapas clínicas avanzadas y con múltiples tratamientos previos. Cada paciente requiere de un tratamiento individualizado conforme a su etapa clínica y subtipo histológico.

Es necesario ampliar la información dentro de nuestra población, ya que se han encontrado diferencias importantes a lo observado en la bibliografía mundial. Esto para permitir una mejor atención y un mejor tratamiento en cada paciente. Logrando así una mejor respuesta y calidad de vida de cada paciente.

REFERENCIAS.

- 1) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Lyon, France: IARC; 2018 Dec Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
- 2) Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among younger women in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Nov 19;100(22):1643-8. doi: 10.1093/jnci/djn344. Epub 2008 Nov 11.
- 3) (2019) CDC - Breast Cancer in Young Women. In: Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/cancer/breast/young_women/index.htm.
- 4) Cardoso F, Loibl S, Pagani O (2012) The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European Journal of Cancer* 48:3355–3377
- 5) Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (<35 years) are different. *Br J Cancer.* 1996;74:1796-800.
- 6) Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have poorer prognoses than older women. *Cancer.* 1996;77:97-103.
- 7) Gajdos C, Tarrter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg.* 2000;190:523-9.
- 8) Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Colima 2019. <https://www.gob.mx/salud/cnegsr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>.
- 9) Singletary SE. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2000;1:3628-36.
- 10) Rodríguez-Cuevas S. Epidemiología del cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:585-93.
- 11) Salas I. Factores de riesgo para la presentación de cáncer de mama en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. *CIMEL* 2006;11:62-66.
- 12) Chacaltana A. Factores predisponentes al cáncer de mama en la región lagunera. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:525- 30.
- 13) Torres-Arreola L. Cáncer de mama: detección oportuna en primer nivel de atención. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2007; 45:157-166.

- 14) Martínez-Abundis G. Factores predisponentes al cáncer de mama en la Región Lagunera. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:525-30.
- 15) Antonio Sifuentes-Álvarez. Factores de riesgo asociados con el cáncer de mama en mujeres del estado de Durango, México. *Ginecol Obstet Mex* 2015;83:662-669.
- 16) Boyd NF. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *British J Cancer* 2003;89:1672-85.
- 17) Althuis, M. D. et al. Breast cancers among very young premenopausal women. *Cancer Causes Control* 14, 151–160 (2003).
- 18) E. Martínez Gómez. Cáncer de mama en mujeres muy jóvenes, nuestra experiencia. *Clin Invest Gin Obst.* 2016;43(1):17---23
- 19) Cardoso F, Loibl S, Pagani O, [et al.]. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer.* 2012, 48, 3355–3377.
- 20) Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, [et al.]. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010, 46, 1296–1316.
- 21) Dodd GD. American Cancer Society guidelines on screening for breast cancer. An overview. *Cancer.* 1992, 69 (suppl 7), 1885–1887.
- 22) Barbara Radecka. Breast cancer in young women. *Ginekologia Polska* 2016, vol. 87, no. 9, 659–663
- 23) Anders CK, Fan Ch, Parker JS, [et al.]. Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol.* 2011, 29, e18–e20.
- 24) Azim HA, Michiels S, Bedard PL (2012) Elucidating Prognosis and Biology of Breast Cancer Arising in Young Women Using Gene Expression Profiling. *Clinical Cancer Research* 18:1341–1351
- 25) Colleoni M, Rotmensch N, Robertson C. (2002) Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Annals of Oncology* 13: 273–279.
- 26) Desmedt C, Yates L, Kulka J et al (2016) Catalog of genetic progression of human cancers: breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 35(1):49–62
- 27) Weisman PS, Ng CK, Brogi E et al (2016) Genetic alterations of triple negative breast cancer by targeted next-generation sequencing and correlation with tumor morphology. *Mod Pathol* 29(5):476–488

- 28) Azim HA Jr, Brohee S, Peccatori FA et al (2014) Biology of breast cancer during pregnancy using genomic profiling. *Endocr Relat Cancer* 21:545–554
- 29) Shuen AY, Foulkes WD (2011) Inherited mutations in breast cancer genes—risk and response. *J Mamm Gland Biol Neoplasia* 16:3–15
- 30) Huzarski T, Byrski T, Gronwald J et al (2013) Ten-year survival in patients with BRCA1-negative and BRCA1-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 31:3191–3196
- 31) Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P et al (2012) CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *J Clin Oncol* 30:4308–4316
- 32) <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>
- 33) Voogd A, Nielsen M, Peterse J, [et al.]. Differences in risk factors for local and distant recurrence after breast-conserving therapy or mastectomy for stage I and II breast cancer: pooled results of two large European randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001, 19, 1688–1697.
- 34) Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, [et al.]. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015, 26, 1533–1546.
- 35) Guillermo Martínez-Cruz. Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. Una evolución desfavorable cada vez más frecuente en la práctica clínica. *GAMO Vol. 9 Núm. 6, noviembre – diciembre 2010*
- 36) Hatem A Azim Jr. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Research* 2014, 16:427
- 37) Javier Robles-Castillo. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(8):482-488.
- 38) Rodríguez-Cuevas S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European countries. *Cancer*. 2001;91(4):863-868.
- 39) Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, [et al.]. Menstrual cycle characteristics and incidence of premenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(6):1509-1513.

- 40) The Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group. Association of Body Mass Index and Age With Subsequent Breast Cancer Risk in Premenopausal Women. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):e181771.
- 41) Hatem A. Azim Jr, Stefan Michiels, Philippe L. Bedard, [et al.]. Elucidating Prognosis and Biology of Breast Cancer Arising in Young Women Using Gene Expression Profiling. *Clin Cancer Res.* 2012 (18) (5) 1341-1351
- 42) Hyman B. Muss, Donald A. Berry, Constance Cirincione, [et al.]. Toxicity of Older and Younger Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: The Cancer and Leukemia Group B Experience. *Journal of Clinical Oncology* 2007 25:24, 3699-3704