



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

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

TÍTULO:

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y DESENLACES  
ONCOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA INVASOR EN MUJERES MENORES  
DE 40 AÑOS”.**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:  
**GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA.**

PRESENTA:

**Dr. Daniel Vargas Alvarado.**

ASESOR PRINCIPAL:

**Dra. Janett Caballero Jasso**

ASESOR METODOLÓGICO:

**Dra. Yuly Andrea Remolina Bonilla**

**REGISTRO SIRELCIS: R-2023-3606-002**

**CIUDAD DE MÉXICO. GRADUACIÓN: FEBRERO 2023.**





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.

## **CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS.**

Por medio de la presente informamos que el Dr. Daniel Vargas Alvarado, residente de la subespecialidad en Ginecología Oncológica, ha concluido la escritura de su tesis: "Características clínicas, histopatológicas y desenlaces oncológicos del cáncer de mama invasor en mujeres menores de 40 años", con número de registro R-2023-3606-002, por lo que otorgamos autorización para su presentación y defensa de la misma.

---

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

---

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano Del Seguro Social

---

Dr. Rogelio Apolo Aguado Pérez

Jefe de la División de Educación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

---

Dra. Janett Caballero Jasso Tutor de tesis

Médico adscrito al servicio de Oncología de mama.

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"

Instituto Mexicano del Seguro Social

## TITULO:

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y DESENLACES ONCOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA INVASOR EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS**

#### **Investigador principal:**

Dra. Janett Caballero Jasso

Cirujano Oncólogo del Servicio de Oncología de Mama

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetría No. 4 "Luis Castelazo Ayala". IMSS

Domicilio: Avenida Rio de la Magdalena 289, Tizapán San Ángel, Progreso Tizapán, Álvaro Obregón, 01090 Ciudad de México, CDMX

Celular: 55.40.51.03.08. Correo electrónico: [janett.onco@gmail.com](mailto:janett.onco@gmail.com)

#### **Investigador Asociado:**

Dra. Yuly Andrea Remolina Bonilla

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetría No. 4 "Luis Castelazo Ayala". IMSS

Domicilio: Avenida Rio de la Magdalena 289, Tizapán San Ángel, Progreso Tizapán, Álvaro Obregón, 01090 Ciudad de México, CDMX

Celular: 55.66.11.80.21. Correo electrónico: [yaremolinab@gmail.com](mailto:yaremolinab@gmail.com)

#### **Investigador Tesista:**

Dr. Daniel Vargas Alvarado

Residente de Ginecología Oncológica

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetría No. 4 "Luis Castelazo Ayala". IMSS

Domicilio: Avenida Rio de la Magdalena 289, Tizapán San Ángel, Progreso Tizapán, Álvaro Obregón, 01090 Ciudad de México, CDMX

Celular: 2226562078. Correo electrónico: [vaad001@hotmail.com](mailto:vaad001@hotmail.com)

## **AGRADECIMIENTOS**

### ***A mi familia***

*Mi agradecimiento a las personas que han hecho posible la realización de este proyecto con cita en especial a mis padres Daniel Vargas López y Sandra Alvarado Flores, a mi esposa Mirna Guadalupe Flores y a mi hijo Daniel Vargas Flores.*

### ***A mis maestros de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetría No. 4 “Luis Castelazo Ayala”. IMSS.***

*Por su paciencia y su interés en mi aprendizaje.*

## ÍNDICE.

<b>TITULO:</b> .....	3
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	4
<b>ÍNDICE</b> .....	5
<b>ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS</b> .....	6
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	7
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	8
<b>1. RESUMEN</b> .....	9
<b>2. MARCO TEÓRICO</b> .....	11
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	20
<b>4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	21
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	22
<b>6. HIPOTESIS</b> .....	23
<b>7. MATERIAL Y METODOS</b> .....	24
<b>8. CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES</b> .....	30
<b>9. RESULTADOS</b> .....	32
<b>10. DISCUSIÓN</b> .....	46
<b>11. CONCLUSIÓN</b> .....	51
<b>12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	52
<b>ANEXOS</b> .....	58

## ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<b><i>Siglas</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>OMS</b>	Organización mundial de la salud

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Descripción</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla 1</b>	Características demográficas, antropométricas y comorbilidades de las pacientes con cáncer de mama invasor	32
<b>Tabla 2</b>	Características demográficas, antropométricas y comorbilidades de las pacientes con cáncer de mama invasor	33
<b>Tabla 3</b>	Antecedentes de riesgo para cáncer de mama en las pacientes con cáncer de mama invasor	34
<b>Tabla 4</b>	Características del tumor de las pacientes con cáncer de mama invasor	35
<b>Tabla 5</b>	Tratamiento de las pacientes con cáncer de mama invasor	37
<b>Tabla 6</b>	Respuesta a tratamiento y desenlaces en las pacientes con cáncer de mama invasor	38
<b>Tabla 7</b>	Resultados de la regresión de Cox para el análisis de factores asociados a periodo libre de recurrencia	45

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b><i>Figura</i></b>	<b><i>Descripción</i></b>	<b><i>Página</i></b>
<b>Figura 1</b>	Sitios de recurrencia del carcinoma de mama invasor.	39
<b>Figura 2</b>	Curva Kaplan-Meier de la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama invasor.	40
<b>Figura 3</b>	Curva Kaplan-Meier sobre el periodo libre de recurrencia de las pacientes con cáncer de mama invasor.	40
<b>Figura 4</b>	Curva Kaplan-Meier sobre la supervivencia según el inmunofenotipo de las pacientes con cáncer de mama invasor.	41
<b>Figura 5</b>	Curva Kaplan-Meier sobre la supervivencia según el estado ganglionar de las pacientes con cáncer de mama invasor.	41
<b>Figura 6</b>	Curva Kaplan-Meier sobre la supervivencia según el grado de diferenciación en las pacientes con cáncer de mama invasor.	42
<b>Figura 7</b>	Curva Kaplan-Meier sobre la supervivencia según el estadio clínico en las pacientes con cáncer de mama invasor	43
<b>Figura 8</b>	Curva Kaplan-Meier sobre la supervivencia en pacientes con cáncer de mama invasor que recibieron y no recibieron quimioterapia neoadyuvante	44

# 1. RESUMEN

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y DESENLACES ONCOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA INVASOR EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS

**Antecedentes.** El cáncer de mama invasor en paciente joven es un factor de riesgo independiente para recurrencia locoregional y peor pronóstico.

**Objetivo:** Conocer las características clínicas, histopatológicas y los desenlaces oncológicos en pacientes jóvenes con cáncer de mama invasor.

**Metodología:** Estudio descriptivo, longitudinal, observacional, retrospectivo. Muestreo no probabilístico. Estadística descriptiva. Frecuencia absolutas y relativas. Variables descritas con medias o medianas. Análisis de supervivencia: método de Kaplan Meier.  $p < 0.05$  significativa.

**Resultados.** 106 pacientes, mediana de edad: 38 años (rango de 22 a 40 años). Sobrepeso en 40.6%, obesidad grado 1 en 25.5% y obesidad grado 2 en 6.6%. Tabaquismo 7.5%, alcoholismo 16%. Inmunofenotipo: luminal A 41.5%, luminal B 16%, Her2 5.7%, luminal B/Her2+ 11.3% y triple negativo 25.5%. Estadio ganglionar positivo en 40.6%. Recibieron terapia neoadyuvante 21.7%. Presentaron recurrencia el 17% de las pacientes: Recurrencia local 2.8% y a distancia 14.2%. Fallecieron 10.4%. Media de sobrevida 92.6 meses (IC95% 87.9-97.4). Factor asociado a supervivencia estadio clínico III (log-Rank  $< 0.05$ ). No se encontraron factores asociados al periodo libre de recurrencia.

**Conclusiones:** En nuestro hospital la recurrencia y la sobrevida de pacientes jóvenes con cáncer de mama es buena en contraste a lo reportada en la literatura debido a la etapa temprana de diagnóstico.

**Palabras clave:** Cáncer de mama invasor, paciente joven, sobrevida, periodo libre de recurrencia, factores asociados, inmunofenotipo.

**SUMMARY**

**CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND  
ONCOLOGICAL OUTCOMES OF INVASIVE BREAST CANCER IN WOMEN  
UNDER 40 YEARS OF AGE**

**Background:** Invasive breast cancer in young patients is an independent risk factor for locoregional recurrence and worse prognosis.

**Objective:** To know the clinical and histopathological characteristics and oncological outcomes in young patients with invasive breast cancer.

**Methodology:** Descriptive, longitudinal, observational, retrospective study. Non-probabilistic sampling. Descriptive statistics. Absolute and relative frequencies. Variables described with means or medians. Survival analysis: Kaplan Meier method.  $p < 0.05$  significant.

**Results.** 106 patients, median age: 38 years (range 22 to 40 years). Overweight in 40.6%, grade 1 obesity in 25.5% and grade 2 obesity in 6.6%. Smoking 7.5%, alcoholism 16%. Immunophenotype: luminal A 41.5%, luminal B 16%, Her2 5.7%, luminal B/Her2+ 11.3% and triple negative 25.5%. Positive lymph node stage in 40.6%. 21.7% received neoadjuvant therapy. 17% of the patients presented recurrence: local recurrence 2.8% and distant 14.2%. 10.4% died. Mean survival 92.6 months (95% CI 87.9-97.4). Factor associated with clinical stage III survival (log-Rank  $< 0.05$ ). No factors associated with the recurrence-free period were found.

**Conclusions:** In our hospital, the recurrence and survival of young patients with breast cancer is good in contrast to what is reported in the literature due to the early stage of diagnosis.

**Key words:** Invasive breast cancer, young patient, survival, recurrence-free period, associated factors, immunophenotype.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Antecedentes generales**

A nivel mundial, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en las mujeres y uno de los tres cánceres más comunes, junto con el cáncer de pulmón y de colon. Anualmente presenta 685 mil defunciones siendo la principal causa de muerte por tumores malignos en las mujeres (1-2)

En México en el último año se registraron 15 286 nuevos casos de cáncer de mama en la población de mayores de 20 años. De estos, 167 corresponden a hombres y 15 119 a mujeres. La incidencia a nivel nacional es de 18.55 casos nuevos por cada 100 mil habitantes de más de 20 años. Constituye la principal causa de morbilidad hospitalaria por tumores malignos con 24 de cada 100 egresos hospitalarios. La incidencia por edad pasa de 1.86 entre las mujeres de 20 a 24 años, a 104.5 casos nuevos en mujeres de 60 a 64 años por cada 100 mil mujeres del mismo rango de edad. Por entidad federativa, Morelos tiene la incidencia más alta con 151.94 casos nuevos por cada 100 mil mujeres, seguida de Colima con 139.62 casos y Aguascalientes con 66.64 casos; por otra parte, Guerrero presenta la incidencia más baja con 7.69 casos nuevos por cada 100 mil mujeres. (2)

Respecto a la mortalidad en México, en el último año, hubo 7 880 fallecimientos por cáncer de mama, equivalente al 17 % del total de defunciones por tumores malignos. La tasa de mortalidad es de 17.94 defunciones por cada 100 mil mujeres. La mortalidad por grupo de edad que se registra en mujeres de 20 a 29 años es de 0.64 defunciones por cada 100 mil mujeres, seguidas de las de 30 a 44 años con una tasa de 7.09 defunciones por cada 100 mil. La tasa de los 45 a 59 años es de 26.79 por 100 mil mujeres lo que representa el primer lugar por mortalidad con el 23% de todas las neoplasias malignas y la mortalidad en las pacientes de más de 60 años es de, 49.08 defunciones por cada 100 mil mujeres; también ocupa la principal causa de muerte con el 13% de todas las neoplasias malignas. Las tasas más altas de defunción por entidad federativa, que van 1.79 a 24.78 casos por 100 mil mujeres, se ubican en Tamaulipas, Baja California Sur, Ciudad de México, Sonora, Coahuila, Chihuahua, Colima y Nuevo León. (2)

El carcinoma mamario, es una enfermedad clonal debido a una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los ductos o lobulillos mamarios; representa

una enfermedad muy heterogénea debido a características intertumORAles e intratumORAles. (3-4)

Etiológicamente se agrupa en tres tipos: *Esporádico*, en donde no es posible determinar antecedentes familiares y representa el 70 al 80% de los casos. *Familiar*, en el cual se identifican antecedentes familiares, pero de etiología atribuible a la herencia poligénica o multifactorial. *Hereditario*, atribuido a variantes patogénicas de herencia monogénica, por ejemplo: BRCA1, BRCA2, TP53, CHEK2, PTEN, ATM, PPM1D los cuales representan del 5 al 10% de los casos. (5-6)

Respecto a los factores pronósticos se ha observado que las pacientes menores de 35 años tienen un pronóstico peor que aquellas con edad más avanzada, al igual que los tumores de alto grado, receptores hormonales negativos, sobreexpresión de HER2 *neu* e invasión linfovascular presente; así como etapas clínicas con afección ganglionar, tumores mayores de 2 cm, e histología ductal, pleomórfico, metaplásico y neuroendocrino. (7)

De acuerdo a la American Joint Committee on Cancer, la etapificación es una forma de describir la extensión del cáncer de mama a través de la clasificación TNM, incluido el tamaño del tumor, ganglios linfáticos y diseminación a distancia (0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV), la combinación de la etapificación clínica con el grado tumoral, el estado de receptores hormonales y HER2, así como el riesgo establecido en firmas genómicas se les asigna grupos de estadio pronóstico clínico que proporciona una evaluación de la respuesta clínica antes de iniciar cualquier intervención terapéutica. (8-10)

## **2.2. Antecedentes específicos**

Se describe en la literatura el cáncer de mama en mujer joven como el que ocurre en mujeres menores a 40 años y se ha observado que es un factor de riesgo independiente para recurrencia locorregional, que se asocia a otros factores de mal pronóstico como, etapa clínica más avanzada, mayor grado tumoral, mayor mortalidad, mayor número de ganglios afectados, triple negativo o sobreexpresión de HER2; así como medios de diagnóstico no certeros para este grupo de pacientes con retraso en el diagnóstico. (11-13)

En México la incidencia actual en pacientes de 20 a 24 años es de 1.86 casos por 100 mil mujeres, la mortalidad en mujeres de 20 a 29 años es de 0.64 defunciones por cada 100 mil mujeres, en mujeres de 30 a 44 años es de 7.09 defunciones por cada 100 mil mujeres. (2)

Dentro de los principales factores de riesgo en mujeres de esta edad se encuentra el antecedente de ser portadora de una variante patogénica asociada a síndromes hereditarios (Mama-Ovario, Síndrome de Cowden, Síndrome de Li-Fraumeni), así como irradiación torácica previa. Sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos. (11-13)

Debido a la cantidad de estroma del tejido mamario en mujeres jóvenes, la mastografía pierde sensibilidad debido a la densidad mamaria, el ultrasonido es la prueba diagnóstica no invasiva más útil; hasta el 10% de lesiones mamarias malignas son diagnosticadas erróneamente como fibroadenoma, por lo cual, es recomendado realizar una triple prueba: Mastografía + ultrasonido + biopsia percutánea en caso de sospecha. La resonancia magnética es una herramienta diagnóstica útil en mujeres que se consideran de alto riesgo por predisposición genética o irradiación torácica previa por neoplasias malignas durante la infancia o la adolescencia, tiene una alta sensibilidad en mamas densas, pero con baja especificidad lo que incrementa el riesgo de biopsias innecesarias y falsos positivos. (11-12,14)

Respecto a la biología tumoral, la presentación habitual corresponde a histología carcinoma ductal infiltrante, los genes mutados con mayor frecuencia son PIK3CA (25%), TP53 (23%), CDH1 (11%), GATA3 (7%) y PTEN (5%) CHEK2 (5%); las mutaciones BRCA1 y BRCA2, en línea, germinal representan el 40 % de los casos, la alta expresión de la mutación BRCA1 explica la mayor frecuencia tumores de tipo basal; además de expresar niveles más altos de antígeno Ki67 asociado a la proliferación celular. En mujeres jóvenes la mama se enriquece con una población de células inmaduras, que aumentan durante el embarazo y la lactancia, efecto regulado por el gen RANKL; el cual se encuentra implicado en osteoclastogénesis en los tumores metastásicos en este grupo de pacientes. La expresión más baja de ARNm de receptores de progesterona, estrógenos  $\alpha$  y  $\beta$ , y una expresión más alta

de HER2 y EGFR confiere un patrón de expresión génica particular que influye en el comportamiento biológico agresivo característico. (12,15-16)

En relación al tratamiento quirúrgico no hay evidencia de que la mastectomía mejore la supervivencia general en esta población de pacientes, a menos que esté clínicamente indicada; las técnicas oncoplásticas deben valorarse en estos casos. En cuanto a la mastectomía, las técnicas preservadoras de piel y pezón con reconstrucción mamaria inmediata, cuando sea posible, proporcionan un tratamiento adecuado; excepto en el cáncer inflamatorio o aquellas con enfermedad localmente avanzada con mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, en estos casos se recomienda la reconstrucción diferida. 17-19

Las indicaciones para Radioterapia son las mismas que para las pacientes mayores, los efectos gonadotóxicos de la radiación, por la dispersión, son mínimos; sin embargo, se debe considerar la protección pélvica y el intento de embarazo debe retrasarse. (19-20)

Las decisiones para el tratamiento sistémico se basan en la extensión de la enfermedad, las características biológicas del tumor, y las comorbilidades, similar a las pacientes de mayor edad; la toxicidad en la fertilidad depende del agente; las antraciclinas son menos gonadotóxicas que los agentes alquilantes, pero se asocian con una alta tasa de amenorrea; los taxanos provocan amenorrea cuando se usan junto con antraciclinas y ciclofosfamida; debido a la toxicidad en la terapia anti HER2 y el tamoxifeno se recomienda retrasar cualquier intento de embarazo. (12,14,21)

En torno a la calidad de vida, es necesario preparar a la paciente física y emocionalmente para enfrentar los cambios que se presentarán, tomando en cuenta que el tratamiento implica menopausia temprana, requerimiento de quimioterapia, cambios en la autopercepción de la imagen corporal, cambios emocionales/económicos, elevada prevalencia de disfunción sexual, la afectación en la fertilidad por falla ovárica prematura, alteraciones de la autoimagen que alteran la forma en que una mujer percibe y evalúa la integridad de su cuerpo; siendo un escenario que requiere de un equipo multidisciplinario altamente capacitado. (11-12, 22-24)

### **Estudios relacionados**

En un estudio prospectivo Jyoti Bajpai y colaboradores analizaron un total de 1,228 pacientes, la mediana de edad fue 36 años, con rango de 12 a 40 años, encontrando que 56,3% eran estadio III, 75,5% tenían ganglios positivos; 34,4% eran triples negativos, 27% fueron HER-2 sobreexpresado, hubo 48,2% conservaciones mamarias y 51,8% mastectomías de las cuales 10,4% tuvieron reconstrucción mamaria. El 53,9% recibieron quimioterapia neoadyuvante y 23,1% tuvieron respuesta patológica completa; 81,9% recibieron radioterapia adyuvante. La supervivencia global a 5 años fue del 79,6% y el periodo libre de enfermedad fue del 59,1%, los subgrupos: triple negativo y HER-2 sobreexpresado tuvieron una supervivencia más pobre ( $p = 0,0035$ ). Veinticinco pacientes tenían mutaciones BRCA con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 65,1% (IC del 95 %: 43,6-86,6). Se concluyó que más del 50% de los casos fueron diagnosticados en etapa avanzada con histopatología agresiva. (25)

Xiaoliang Sun realiza un estudio observacional, retrospectivo de casos y controles que tuvo 58 casos de cáncer de mama en paciente joven. El resultado primario fue supervivencia libre de enfermedad, la cual fue de 75,9% en pacientes jóvenes frente a 96,6% de controles ( $p = 0,001$ ). La diferencia de sobrevida global fue de 93,1% en casos frente a 96,6% en controles ( $p = 0,404$ ). Las pacientes jóvenes con cáncer de mama presentaron características patológicas más agresivas, la supervivencia libre de enfermedad fue más pobre en comparación con los controles sin embargo no hubo diferencia significativa en la sobrevida global. (26)

Ruggeri y colaboradores llevan a cabo un estudio de cohorte longitudinal de mujeres jóvenes con cáncer de mama en instituciones seleccionadas en Suiza e Italia, con una población de estudio de 297 casos, 67 % presentó problemas de fertilidad antes de comenzar el tratamiento, 64% presentó preocupación por infertilidad después del tratamiento y el 15% decidió no seguir los tratamientos prescritos, 54% deseaban futuros hijos antes del diagnóstico; de estos, el 71% todavía deseaba hijos después del tratamiento; 27% utilizó estrategias de preservación de la fertilidad. Las mujeres que recibieron quimioterapia informaron mayores dificultades físicas ( $p = 0,021$ ) y sexuales ( $p = 0,039$ ) que las mujeres que no la recibieron. Las mujeres casadas o con pareja reportaron menos problemas psicosociales que las solteras ( $p = 0,039$ ).

Este estudio concluyó que las mujeres jóvenes con cáncer de mama presentan múltiples aspectos psicosociales, entre ellas destaca la fertilidad, las mujeres casadas o con pareja estable reportaron menos problemas psicosociales. (27)

Luciano Stóver observó en su estudio de pacientes menores de 40 años que el 83.5% se encontraban en el rango de 35 a 40 años y 5,1% debajo de los 30 años; el 61,6 % tuvieron historia familiar de cáncer; el 93,7% presentaron nódulos no dolorosos, 44,3% nódulos de consistencia dura; las etapas clínicas predominantes fueron estadio I el 48,1%, estadio II con 32,9 %. Se empleó la Mastectomía Radical Modificada en 73,4% de los casos, en el 46,8% hubo recurrencia de la enfermedad y 13,9% fallecidas. La supervivencia global muestra que el 86,1% se mantuvieron con vida durante los 10 años de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad fue del 53,2% al final del estudio. (28)

Shoemaker y colaboradores, en su estudio retrospectivo observó que la tendencia de incidencia por raza/origen étnico y edad en las mujeres de 20 a 34 años, fue mayor en las mujeres blancas (cambio porcentual anual = 0,3). Las mujeres hispanas de 35 a 39 años tuvieron una disminución en la tendencia de incidencia (cambio porcentual anual = -0.7). Más de la mitad de los casos de mujeres negras e hispanas menores de 40 años y las mujeres blancas menores de 35 años se diagnosticaron en etapas localmente avanzadas o metastásicos. En mujeres de 20 a 34 años, las mujeres negras tenían tasas más altas de HR+/HER2- que los otros grupos raciales/étnicos ( $p < 0,001$ ), las mujeres blancas tenían tasas más altas que las hispanas ( $p < 0,01$ ). El 24% de los tumores triple negativo, se presentó en mujeres <45 años. La conclusión de este estudio determinó que las mujeres negras <45 años tienen una mayor incidencia de cáncer de mama invasor, con tasas más altas de cáncer de mama triple negativo, con mayor agresividad, asociado con peores resultados. (29)

El estudio retrospectivo de Ivan Erić y colaboradores encontró que el carcinoma de mama de aparición en edad temprana tiene una frecuencia más alta de tumor grado 3 (29% vs 17%) y negatividad del receptor de estrógeno (45% vs 23%), mayor multicentricidad (23% vs 5%), triple negativo (32% vs 10%) y mayor expresión de

Ki-67 (25% vs 10 %). En conclusión, el grupo de mujeres jóvenes presentaron parámetros pronósticos desfavorables de la enfermedad. (30)

Metelkova y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles donde se analizaron 192 pacientes en dos grupos el grupo control posmenopáusicas n=100 y grupo pacientes jóvenes n=92, observaron que había mayor frecuencia de HER2 sobreexpresado (35% vs 18%) y triple negativo (33% vs 8%) en menores de 35 años, el grado histológico 3 fue más frecuente (47%), la sobrevida fue peor en mujeres jóvenes, la remisión completa fue menos frecuente y se detectaron más casos de enfermedad avanzada y de mortalidad; concluyendo que aunque la incidencia en mujeres jóvenes es baja su pronóstico es más agresivo asociado a alto grado tumoral e inmunofenotipo triple negativo. (31)

Sabiani 2016 y colaboradores estudiaron una población de 5815 pacientes, el 15,6% entre 35 y 40 años y el 8,7% <35 años. En el 94% de los casos en menores de 35 años la sintomatología inicial fue una lesión palpable, en este grupo de edad predominaron los tumores triple negativos y HER2 (22,2% y 22,1%, p<0,01). La edad menor de 40 años repercutió en la indicación de quimioterapia. La edad joven fue un factor negativo en la supervivencia libre de enfermedad (p < 0,001; [HR]: 2,01; 95 % [CI]: 1,36-2,95). Como factores protectores se encontró la quimioterapia (p < 0,006; [HR]: 0,6; 95% [CL]: 0,40e0,86) y estado de receptores hormonales positivos (p<0,001; [HR]: 0,6; 95% [CL]: 0,54-0,79). Las pacientes menores de 35 años tuvieron una tasa significativamente mayor de recurrencia local y metástasis a distancia en comparación con pacientes 35 a 40 años (21,5% vs 15,4% y 21,8% vs 12,6%, p<0,01). Concluyendo que una edad joven, debe tomarse como un factor pronóstico desfavorable y debe tomarse en cuenta en la indicación de terapia adyuvante. (32)

En México, Vázquez Juárez y colaboradores realizaron un estudio descriptivo sobre prevalencia de mutación germinal de BRCA en mujeres jóvenes con cáncer de mama, observando que el 55% fue menor de 40 años; 56.6% reportaron mutaciones en el panel genético, 30% con variantes patogénicas en BRCA1 y/o BRCA2, 33.3% variantes patogénicas en ATM, MUTYH, TP53 y PALB2 y en el 66.7% variantes de significado incierto. Hubo asociación entre el alto grado histológico y el estado

mutacional ( $p = 0.04$ ). En las conclusiones se pudo observar que, la prevalencia de mutación BRCA fue del 30%, no hubo asociación entre las características clínico-patológicas y el estado mutacional genético, excepto el grado de diferenciación, siendo más frecuente el grado alto en el grupo mutado. Tampoco hubo diferencias en el tiempo libre de enfermedad en BRCA mutadas y no mutadas. (33)

Villarreal-Garza y colaboradores realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se incluyeron 90 pacientes  $\leq 40$  años en el Instituto Nacional de Cancerología en la Ciudad de México y Hospital San José en Nuevo León. La sintomatología inicial en el 84% de las pacientes fueron lesiones palpables, 48% presentaron estadio localmente avanzado, 51% visitaron al médico 3 meses desde la detección, 66% presentaban sobrepesos u obesidad y se observó que esta proporción aumento a los 2 años ( $p < 0,001$ ). El QLQ-C30 global presentaba mejoría estadística a los 2 años ( $P = 0,004$ ), al igual que HADS-Anxiety ( $P < 0,001$ ). Más del 50%, tanto al inicio como a los 2 años, presentaron disfunción sexual. Los hallazgos más relevantes concluidos en este estudio fueron que la mayoría de las pacientes presentaron bajos ingresos, y alta prevalencia de deseos de embarazo, la lesión palpable fue el síntoma inicial, y el estadio III predominó en el diagnóstico inicial, tenían sobrepeso/obesidad, y esta proporción aumentó en el seguimiento. (34)

En el estudio de cohorte de Moncada-Madrado se compararon los factores de riesgo modificables entre mujeres menores y mayores de 40 años, se analizaron 524 casos observando que el 14.31% ( $n=71$ ) fueron  $<40$  años, el 26.7% presentaban IMC superior a 30, 16% eran nulíparas, 21.3% eran fumadoras activas, en el 24% de los casos consumían alcohol, 85.3% eran sedentarias. Las conclusiones observadas en este estudio fueron que hubo efecto similar en el riesgo de desarrollar cáncer de mama en ambos grupos comparando los factores de riesgo en el estudio, la obesidad repercutió mayoritariamente en mujeres mayores de 40 años. El control de los factores de riesgo modificables tiene una repercusión positiva en la prevención del cáncer de mama en todos los grupos etarios. (35)

Hubbeling y colaboradores realizaron un estudio en el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México, donde se incluyó a una población de 25 mujeres menores de 40 años con diagnóstico de carcinoma mamario el 72% se

diagnosticaron como estadio I y II; el 28% en estadio III; el tratamiento quirúrgico recibido fue 60% mastectomía sin reconstrucción, 24% mastectomía con reconstrucción mamaria, 16% cirugía conservadora de mama, 96% de los casos recibió quimioterapia; 76% tuvieron radiación; y el 60% recibieron hormonoterapia. Respecto a la fertilidad el 44% informaron deseos de tener más hijos en el momento del diagnóstico, 24% tenían hijos antes del diagnóstico; ninguna paciente tuvo hijos después del diagnóstico, el 20% no reanudaron la menstruación después del tratamiento; 20% describieron decisiones de renunciar a la concepción, citando razones que incluyen preocupaciones por el bienestar del niño y la priorización de la salud personal. Esta investigación pudo concluir que las intervenciones tempranas centradas en la educación sobre la fertilidad, el acceso a cirugía reconstructiva o conservadora y el apoyo a la imagen corporal, podrían mejorar los problemas psicológicos y sociales a largo plazo. (36)

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El servicio de Oncología de Mama del Hospital de Ginecología #4 Luis Castelazo Ayala es un centro de concentración para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

El cáncer de mama en pacientes jóvenes (< 40 años) es de suma importancia ya que presenta características clínico patológicas distintas, son de comportamiento histológico más agresivo presentan mayores tasas de recurrencias, y tiene una supervivencia global menos favorables, además de otro punto importante es la afectación psicosocial en estas pacientes, por lo que considero importante conocer nuestra casuística, así como factores de riesgo modificables, para ofrecer a las pacientes mejores resultados oncológicos (supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global) asociados a tratamientos este grupo de pacientes. El servicio de Oncología de Mama del Hospital de Ginecología #4 Luis Castelazo Ayala es un centro de concentración para pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, si bien la edad como factor pronóstico independiente ya se ha definido, consideramos importante describir la supervivencia global y el periodo libre de recurrencia en nuestro medio y determinar si estos resultados son comparables con la evolución reportada en la literatura.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Actualmente el cáncer de mama ocupa la principal causa de muerte de todas las neoplasias malignas en mujeres, el cáncer de mama en mujer joven, descrito como el que ocurre en mujeres de 40 años o menores, es un factor de riesgo independiente para recurrencia locorregional, que se asocia a otros factores de mal pronóstico como lo son sus características histopatológicas; así como medios de diagnóstico no certeros para este grupo de pacientes con retraso en el tratamiento, además el impacto que se genera en este grupo de pacientes sobre el estilo de vida es importante ya que afecta fertilidad, relaciones interpersonales, afecta la vida laboral y cambia la autopercepción de manera importante.

El objetivo de este estudio fue conocer las características clínicas e histopatológicas y los desenlaces oncológicos en términos de supervivencia global y periodo libre de recurrencia en pacientes jóvenes diagnosticadas con cáncer de mama invasor tratadas en el hospital gineco-obstetricia 4. La importancia de llevar a cabo este estudio fue imperativa debido a que no se encontraron estudios previos en este grupo de pacientes y ya que nuestra unidad es un centro de referencia a nivel nacional resulta importante llevar a cabo esta investigación. Mediante el análisis estadístico la investigación midió la sobrevida global y el periodo libre de recurrencia en términos de porcentajes de pacientes por meses de sobrevida y se comparó con lo publicado en la literatura. Por lo que el planteamiento del problema es:

En mujeres jóvenes con cáncer de mama invasor tratadas en la UMAE Hospital Gineco-Obstetricia No. 4

**¿Cuáles son las características clínicas e histopatológicas, y desenlaces oncológicos?**

## **5. OBJETIVOS.**

### **5.1 Objetivos generales**

Conocer las características clínicas, histopatológicas y los desenlaces en términos de supervivencia global y periodo libre de recurrencia en pacientes menores de 40 años con cáncer de mama invasor tratadas en la UMAE Hospital Gineco-Obstetricia No. 4.

### **5.2 Objetivos específicos**

1. Describir las variables demográficas, clínicas y patológicas de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama menores de 40 años.
2. Determinar la supervivencia global y periodo libre de enfermedad de acuerdo con inmunofenotipo.
3. Describir los patrones de tratamiento en pacientes con cáncer de mama invasor en nuestra unidad.

## **6. HIPOTESIS**

Las características clínicas, histopatológicas y desenlaces oncológicos del cáncer de mama invasor en mujeres menores de 40 años serán diferentes en cuanto a su frecuencia con respecto a lo reportado en la literatura para mujeres mayores de 40 años.

## **7. MATERIAL Y METODOS**

### **7.1 Diseño:**

Observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

### **7.2 Universo de trabajo:**

Servicio de Oncología Mamaria del Hospital de Ginecología y Obstetricia Numero 4 “Luis Castelazo Ayala” Ciudad de México. Se incluyeron los registros de pacientes con cáncer de mama menores de 40 años en el periodo comprendido del 1 de enero 2014 al 31 de diciembre del 2018.

### **7.3 Estrategia de trabajo:**

El proyecto se sometió a evaluación por parte del Comité de Local de Ética e Investigación del IMSS, a fin de obtener la autorización y número de registro correspondientes

En la base de datos del Servicio de Oncología Mamaria se identificaron los casos y se revisaron los expedientes físicos y electrónicos para realizar una base de datos con los casos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se recolectaron los datos y se vaciaron los datos en una hoja de Excel e interpretaron los resultados en SPSS.

Se interpretaron los resultados y se difundieron,

### **7.4 Análisis estadístico:**

Se empleó estadística descriptiva para las variables sociodemográficas, clínicas y patológicas, utilizando frecuencia absolutas y relativas, y de acuerdo con la distribución de las variables se describieron con medias o medianas. Para el análisis de supervivencia se empleó el método de Kaplan Meier. Se consideró  $p < 0.05$  como significativa.

### **7.5 Población en estudio:**

Pacientes atendidas en Hospital de Ginecología y Obstetricia Numero 4 “Luis Castelazo Ayala” con diagnóstico de Cáncer de Mama menores de 40 años

### **7.6 Selección de la muestra:**

#### **7.6.1 Criterios de inclusión:**

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama menores de 40 años

### **7.6.2 Criterios de exclusión:**

Pacientes con otras neoplasias concomitantes.

Pacientes que interrumpieron su seguimiento en esta Unidad

### **7.6.3 Criterios de eliminación:**

Pacientes con expediente clínico incompleto

### **7.6.4 Muestreo:**

De casos consecutivos.

### **7.6.5 Tamaño de la muestra**

No probabilístico de casos por periodo de estudio.

### **7.6.6 Periodo de estudio.**

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2014 y 31 de diciembre de 2021.

### **7.6.7 Identificación de variables.**

- Variables dependientes:
  - Carcinoma de mama invasor: Neoplasia maligna desarrollada a partir de la unión ductolobulillar la cual atraviesa la membrana basal y que tiene potencial de diseminación locoregional o a distancia.
  - Mujer Joven con cáncer de mama invasor: Pacientes femeninas con edad igual o menor de 40 años al diagnóstico de cáncer de mama.
  - Características clínicas: Propiedades intrínsecas de las pacientes las cuales pueden intervenir en el curso de una enfermedad, síntomas iniciales, enfermedades asociadas y salud autopercebida.
- Variables independientes:
  - Características histopatológicas: Propiedades intrínsecas de la biología y comportamiento tumoral.
  - Desenlaces oncológicos:
    - Supervivencia global: Periodo comprendido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte, o término del estudio.
    - Periodo libre de recurrencia: Periodo comprendido desde la fecha de termino de tratamiento hasta la fecha de diagnóstico de recurrencia o término del estudio.

### 7.6.8 Definición de variables:

<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional:</b>	<b>Tipo de variable.</b>	<b>Unidad de escala.</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona a partir de su nacimiento.	Edad igual o menor a 40 años al momento del diagnóstico	Continua	años.
<b>Índice de masa corporal.</b>	Constituye la medida poblacional más útil del sobrepeso y la obesidad.	Es una medida de asociación entre el peso y la talla de una persona.	Nominal.	Peso ideal. Sobrepeso. Obesidad grado 1 Obesidad grado 2 Obesidad grado 3
<b>Diagnóstico clínico.</b>	Proceso en el que se identifica una enfermedad, afección o lesión por sus signos y síntomas.	Proceso empleado por primera vez para la detección de carcinoma de mama invasor en paciente joven.	Nominal.	Autodetección. Mastografía. Ultrasonido. Resonancia.
<b>CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional:</b>	<b>Tipo de variable.</b>	<b>Unidad de escala.</b>
<b>Carcinoma Invasor.</b>	Neoplasia maligna desarrollada a partir de la unión ductolobulillar la cual atraviesa la membrana basal y que tiene potencial de diseminación locorregional o a distancia.	Neoplasia maligna desarrollada a partir de la unión ductolobulillar la cual atraviesa la membrana basal y que tiene potencial de diseminación locorregional o a distancia.	Nominal.	Presente. Ausente.
<b>Tipo histológico.</b>	Neoplasias heterogénea	Carcinomas primarios	Nominal.	Ductal. Lobulillar.

	s derivadas del epitelio túbulo acinar de la mama las cuales invaden más allá de la membrana basal.	invasores de la mama según la clasificación de la OMS.		Mixto. Mucinoso. Papilar Otros.
<b>Grado Histológico.</b>	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio y cuán rápido se podrían multiplicar y diseminar las células cancerosas.	Descripción histológica basada en la evaluación de la formación túbulo/glandular , el pleomorfismo nuclear y el conteo mitótico de acuerdo con el método de Patey, Scarff, Bloom Richardson modificada por Elston Y ellis	Ordinal.	Grado 1, Grado 2, Grado 3.
<b>Etapa Clínica.</b>	Proceso para determinar la extensión del proceso neoplásico en el organismo.	Clasificación de acuerdo con la 6ª edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y al TNM para carcinoma invasor de mama.	Ordinal.	Estadio AJCC y TNM para cáncer de mama.
<b>Inmunofenotipo</b>	Proceso en el que se usan anticuerpos para identificar células según el tipo de antígenos o	Biomarcadores moleculares, (receptor de estrógeno, progesterona y HER 2) utilizados en el tratamiento clínico y el pronóstico de	Nominal	Luminal A, Luminal B, Triple negativo o Her2 sobreexpresado

	marcadores en su superficie.	los carcinomas invasores.		
<b>DESENLAJE ONCOLÓGICO.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional:</b>	<b>Tipo de variable.</b>	<b>Unidad de escala.</b>
<b>Supervivencia global</b>	Vivir después de la muerte de otra persona o después de un determinado suceso.	Periodo comprendido desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte, o término del estudio.	Continua discreta.	Número de meses.
<b>Recurrencia</b>	Acción de volver a ocurrir o aparecer una neoplasia con cierta frecuencia o de manera iterativa.	Recurrencia local: Diagnóstico de cáncer en el mismo lugar que el tumor primario. Recurrencia regional Diagnóstico de cáncer en los ganglios linfáticos. Recurrencia distante Diagnóstico de cáncer extendido a órganos o tejidos lejos del cáncer primario.	Nominal.	Recurrencia local. Recurrencia regional. Recurrencia a distancia.
<b>Periodo libre de recurrencia</b>	Parámetro que sirve para valorar la eficacia de los diferentes tratamientos antitumorales . Valora el tiempo transcurrido desde la	Periodo comprendido desde la fecha de termino de tratamiento hasta la fecha de diagnóstico de recurrencia o término del estudio.	Continua discreta.	Número de meses.

	desaparición de la evidencia clínica, radiológica y analítica de la enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma.			
--	---	--	--	--

**7.6.9. Método de recolección de datos.**

Se incluyeron pacientes diagnosticadas con Carcinoma de Mama menores de 40 años, por estudio histopatológico, primario que hayan recibido atención en el Servicio de Oncología Mamaria del Hospital de Gineco Obstetricia Numero 4 “Luis Castelazo Ayala” en el periodo comprendido del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre del 2018.

Con el apoyo del departamento de archivo clínico del hospital se recabó el expediente clínico para la obtención de la información pertinente mediante el llenado de un instrumento de recolección de datos, obteniendo los datos del expediente clínico de cada paciente, en la base de datos no se incluyó ninguna variable que pudiera permitir la identificación de la paciente mujer ni del médico que la atendió.

## **8. CONSIDERACIONES ETICAS Y LEGALES**

1. El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto estuvo considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
  - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
  - b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No 4. “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
  - c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requirió carta de consentimiento informado
  - d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
  - e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas mediante la asignación de un número de registro único.
4. En todo momento se preservó la confidencialidad de la información de las participantes, ni las bases de datos ni las hojas de colección contuvieron información que pudiera ayudar a identificarlas, de igual forma al difundir los

resultados de ninguna manera se expuso información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

5. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg y el Informe Belmont.

## 9. RESULTADOS

### Características demográficas, antropométricas y comorbilidades de las pacientes con cáncer de mama invasor

En este estudio se incluyeron un total de 106 pacientes femeninas con cáncer de mama invasor tratadas en la UMAE Hospital Gineco-Obstetricia No. 4 del IMSS en la Ciudad de México, durante el periodo del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2018 con un seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2022; la mediana de edad fue 38 años (rango 22 a 40 años). De estas, el 45.3% eran solteras y 54.7% casadas; eran amas de casa 46.2% de ellas, empleadas 49.1% y estudiantes el 4.7% [Tabla 1].

**Tabla 1. Características demográficas, antropométricas y comorbilidades de las pacientes con cáncer de mama invasor**

<i>Características</i>	<i>Valores</i>
<b>Edad en años (Rango)</b>	38 (22-40)
<b>Estado civil, %(n)</b>	
<b>Solteras</b>	45.3(48)
<b>Casadas</b>	54.7(58)
<b>Ocupación, %(n)</b>	
<b>Amas de casa</b>	46.2(49)
<b>Empleadas</b>	49.1(52)
<b>Estudiantes</b>	4.7(5)

El nivel de escolaridad de las pacientes era primaria en 2.8% de ellas, secundaria en 17.9%, preparatoria en 66%, licenciatura en 12.3% y posgrado en 0.9%. El peso medio fue 70.2±12.7 años, la talla media 1.57±0.06 m y el IMC medio 28.4±4.3 Kg/m<sup>2</sup>. El estado nutricional según el IMC era peso ideal en 27.4% de los casos, sobrepeso en 40.6%, obesidad grado 1 en 25.5% y obesidad grado 2 en 6.6% de los casos. El 94.3% de las pacientes no contaba con ninguna patología previa. Las comorbilidades de las pacientes eran diabetes mellitus tipo 2 en 1.9% de los casos, enfermedad renal crónica en 0.9% e hipertensión arterial sistémica en 2.8% de los casos. Fumaban el 7.5% e ingerían regularmente alcohol el 16% [Tabla 2]. El 100% de las pacientes se clasificaron como premenopáusicas.

**Tabla 2. Características demográficas, antropométricas y comorbilidades de las pacientes con cáncer de mama invasor**

<i>Características</i>	<i>Valores</i>
<b>Escolaridad, %(n)</b>	
<b>Primaria</b>	2.8(3)
<b>Secundaria</b>	17.9(19)
<b>Preparatoria</b>	66.0(70)
<b>Licenciatura</b>	12.3(13)
<b>Posgrado</b>	0.9(1)
<b>Peso (Kg)</b>	70.2±12.8
<b>Talla (m)</b>	1.57±0.06
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	28.4±4.3
<b>Estado nutricional, %(n)</b>	
<b>Peso ideal</b>	27.4(29)
<b>Sobrepeso</b>	40.6(43)
<b>Obesidad grado I</b>	25.5(27)
<b>Obesidad grado II</b>	6.6(7)
<b>Comorbilidades, %(n)</b>	
<b>Ninguna</b>	94.3(100)
<b>Diabetes mellitus</b>	1.9(2)
<b>Enfermedad renal crónica</b>	0.9(1)
<b>Hipertensión arterial sistémica</b>	2.8(3)
<b>Tabaquismo, %(n)</b>	7.5(8)
<b>Alcoholismo, %(n)</b>	160(17)

### **Antecedentes de riesgo para cáncer de mama en las pacientes con cáncer de mama invasor**

Además de la obesidad y enfermedades crónicas previamente descritas, se identificaron en las pacientes otros factores de riesgo para cáncer de mama incluyendo tabaquismo (7.5%), alcoholismo (16%), uso de anticonceptivos hormonales 4.7%, antecedentes de cáncer en familiares de 1er grado y menarca temprana [Tabla 3]. Solo un caso correspondió a cáncer de mama asociado al embarazo.

**Tabla 3. Antecedentes de riesgo para cáncer de mama en las pacientes con cáncer de mama invasor**

<i>Antecedente</i>	<i>Valores</i>
<b>Tabaquismo, %(n)</b>	7.5(8)
<b>Alcoholismo, %(n)</b>	16.0(17)
<b>Uso de anticonceptivos hormonales, %(n)</b>	4.7(5)
<b>Antecedentes familiares de cáncer 1er grado, %(n)</b>	19.8(21)
<b>Antecedentes familiares de cáncer 2o grado, %(n)</b>	22.6(24)
<b>Menarca temprana, %(n)</b>	8.5(9)
<b>Premenopáusicas, %(n)</b>	106 (100)

### **Características de la neoplasia**

En el 100% de las pacientes fueron diagnosticadas por autoexploración no presentaron casos diagnosticados por tamizaje. El lado afectado del cáncer fue el derecho en 52.8% de los casos y el izquierdo en 47.2%. En cuanto al subtipo histológico, el 81.1% de los tumores fueron ductales, el 3.8% lobulillares, el 7.5% mixtos, el 0.9% mucinosos, el 1.9% medulares, el 0.9% apócrinos y el 3.8% papilares. En cuanto al grado de diferenciación, fueron tumores bien diferenciados el 6.6%, moderadamente diferenciados el 51.9% y poco diferenciados el 41.5%. [Tabla 4].

El inmunofenotipo tumoral fue luminal A en 41.5%, luminal B en 16%, Her2 sobreexpresado en 5.7%, luminal B/Her2+ en 11.3% y triple negativo en 25.5% de los casos. El estadio ganglionar fue positivo en 40.6%. El estadio clínico y la clasificación TNM se presentan en la Tabla 4. Solo hubo determinación de variantes patogénicas en 5.6% (n=6) de las pacientes.

**Tabla 4. Características del tumor de las pacientes con cáncer de mama invasor**

<i>Antecedente</i>	<i>Valores</i>
<b>Lado afectado, lado derecho/ izquierdo %(n)</b>	
<b>Derecho</b>	52.8(56)
<b>Izquierdo</b>	47.2(50)
<b>Subtipo histológico, %(n)</b>	
<b>Ductal</b>	81.1(86)
<b>Lobulillar</b>	3.8(4)
<b>Mixto</b>	7.5(8)
<b>Mucinoso</b>	0.9(1)
<b>Medular</b>	1.9(2)
<b>Apócrino</b>	0.9(1)
<b>Papilar</b>	3.8(4)
<b>Expresión de Her-2, %(n)</b>	17.0(18)
<b>Inmunofenotipo, %(n)</b>	
<b>Luminal A</b>	41.5(44)
<b>Luminal B</b>	16.0(17)
<b>Her2 sobreexpresado</b>	5.7(6)
<b>Luminal B/Her2+</b>	11.3(12)
<b>Triple negativo</b>	25.5(27)
<b>Grado de diferenciación, %(n)</b>	
<b>Bien diferenciado</b>	6.6(7)
<b>Moderadamente diferenciado</b>	51.9(55)
<b>Poco diferenciado</b>	41.5(44)

<b>Estado ganglionar positivo, %(n)</b>	40.6 (43)
<b>Estadio clínico, %(n)</b>	
IA	26.4(28)
IIA	34.0(36)
IIIA	17.9(19)
IIB	13.2(14)
IIIB	5.7(6)
IIIC	2.8(3)
<b>Clasificación TNM</b>	
T1B N0 M0	3.8(4)
T1C N0 M0	23.6(25)
T1C N1 M0	0.9(1)
T1C N2 M0	1.9(2)
T2 N0 M0	32.1(34)
T2 N1 M0	13.2(14)
T2 N2 M0	11.3(12)
T2 N3 M0	2.8(3)
T3 N1 M0	2.8(3)
T3 N2 M0	1.9(2)
T4B N1 M0	2.8(3)
T4B N2 M0	2.8(3)
<b>Determinación de variantes patogénicas %(n)</b>	5.6(6)
BRCA 1	83.3(5)
BRCA 2	16.7(1)

## Tratamiento

El tratamiento ofrecido a las pacientes con cáncer de mama invasor fue quimioterapia neoadyuvante al 21.7%, radioterapia adyuvante el 81.7%, quimioterapia adyuvante el 74.6% y cirugía el 97.2%. El tipo de cirugía fue cuadrantectomía con disección radical de axila 18.9% (n=20), cuadrantectomía con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela 25.5% (n=27), mastectomía total con mapeo linfático y biopsia de ganglio centinela 12.3% (n=13), mastectomía radical modificada. Se les ofreció hormonoterapia al 67.9% de las pacientes. El tipo de hormonoterapia administrado a las pacientes fue doble bloqueo al 9.4%, inhibidor de aromatasa al 0.9% y tamoxifeno al 57.5% [Tabla 5].

**Tabla 5. Tratamiento de las pacientes con cáncer de mama invasor**

<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Valores</i>
<b>Quimioterapia neoadyuvante</b>	21.7(23)
<b>Radioterapia adyuvante</b>	81.1(86)
<b>Quimioterapia adyuvante</b>	76.4(81)
<b>Cirugía</b>	
• Ninguna	2.8(3)
• Cuadrantectomía + Disección Radical de axila	18.9(20)
• Cuadrantectomía + Mapeo Linfático + Biopsia de Ganglio Centinela	25.5(27)
• Mastectomía total + Mapeo Linfático + Biopsia de Ganglio Centinela	12.3(13)
• Mastectomía radical modificada	40.6(39)
<b>Hormonoterapia</b>	67.9(72)
• Ninguna	32.1(34)
• Doble bloqueo	9.4(10)
• Inhibidor de aromatasa	0.9(1)
• Tamoxifeno	57.5(61)

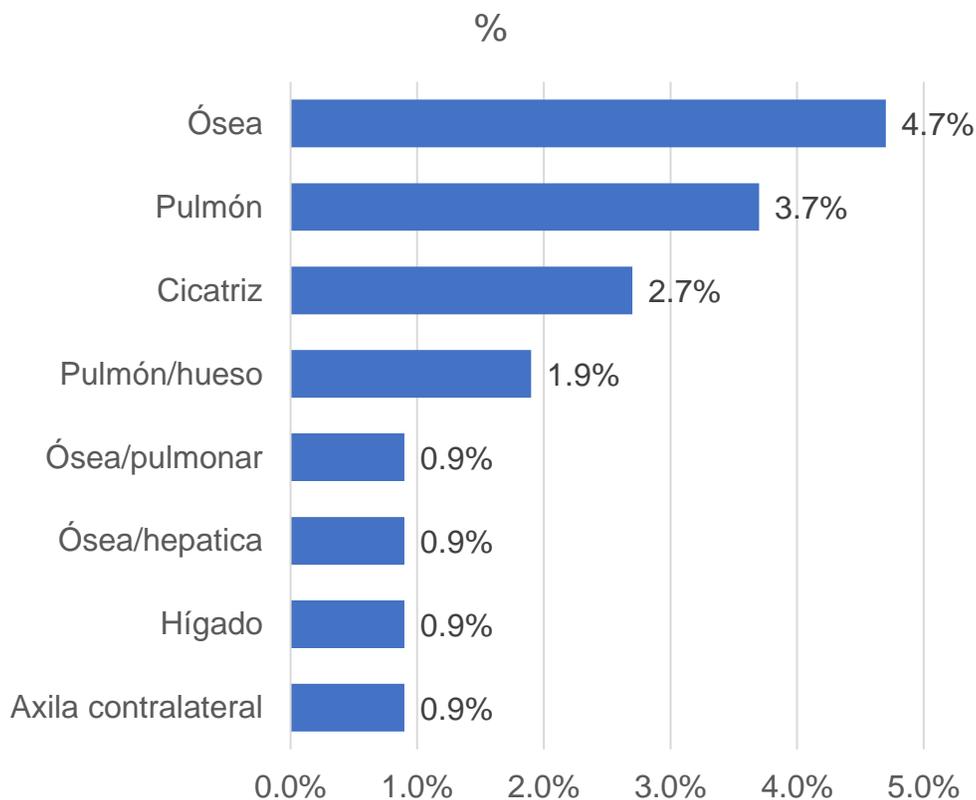
## Respuesta a tratamiento y desenlaces oncológicos

En cuanto a la respuesta al tratamiento y los desenlaces oncológicos de las pacientes con cáncer de mama invasor se encontró, entre las que recibieron terapia neoadyuvante (n=22), el 13.7% tuvieron progresión sobre la neoadyuvancia, el 27.3% presentaron respuesta patológica completa y el 59% presentaron respuesta patológica parcial.

En total, presentaron recurrencia el 16.9% (n=18) de las pacientes, siendo recurrencia local el 16.7% y a distancia el 83.3%. Fallecieron el 10.4% al término del estudio [Tabla 6]. Los sitios de recurrencia más comunes fueron óseas y pulmonares [Figura 1].

**Tabla 6. Respuesta a tratamiento y desenlaces en las pacientes con cáncer de mama invasor**

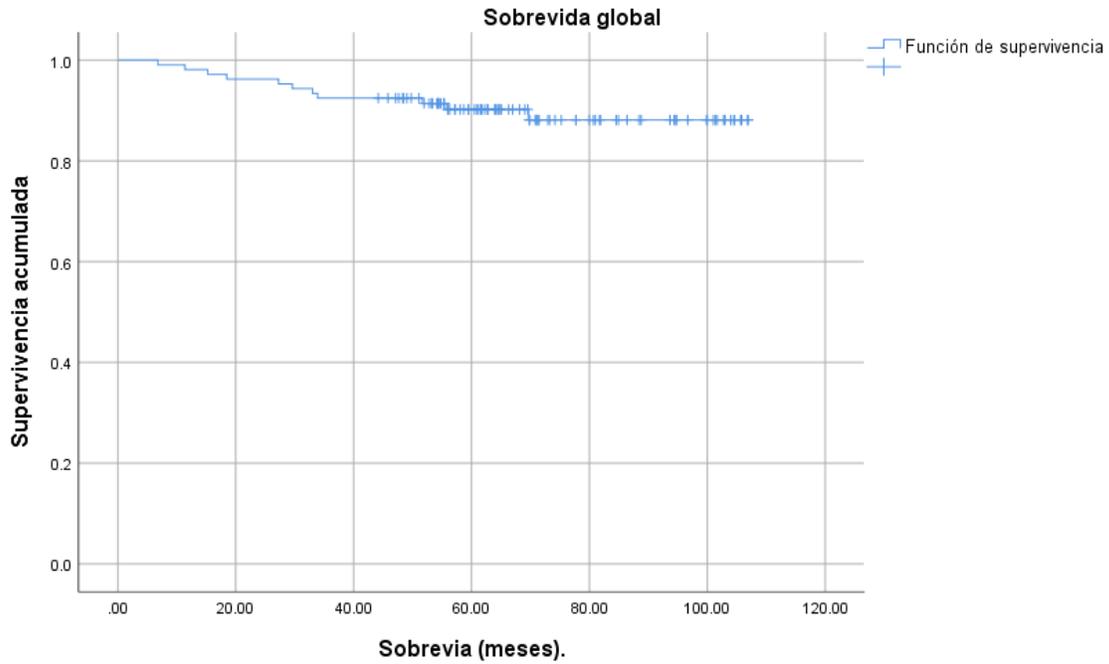
<i>Respuesta tratamiento/ Desenlaces</i>	<i>Valores</i>
<b>Respuesta a quimioterapia neoadyuvante, %(n)</b>	21.7(22)
<b>Progresión, %(n)</b>	13.7(3)
<b>Respuesta completa, %(n)</b>	27.3(6)
<b>Respuesta parcial, %(n)</b>	59(13)
<b>Recurrencia</b>	16.9(18)
<b>Local</b>	16.7(3)
<b>A distancia</b>	83.3(15)
<b>Estado vital final</b>	
<b>Sobrevivientes</b>	89.6(95)
<b>Fallecidos</b>	10.4(11)



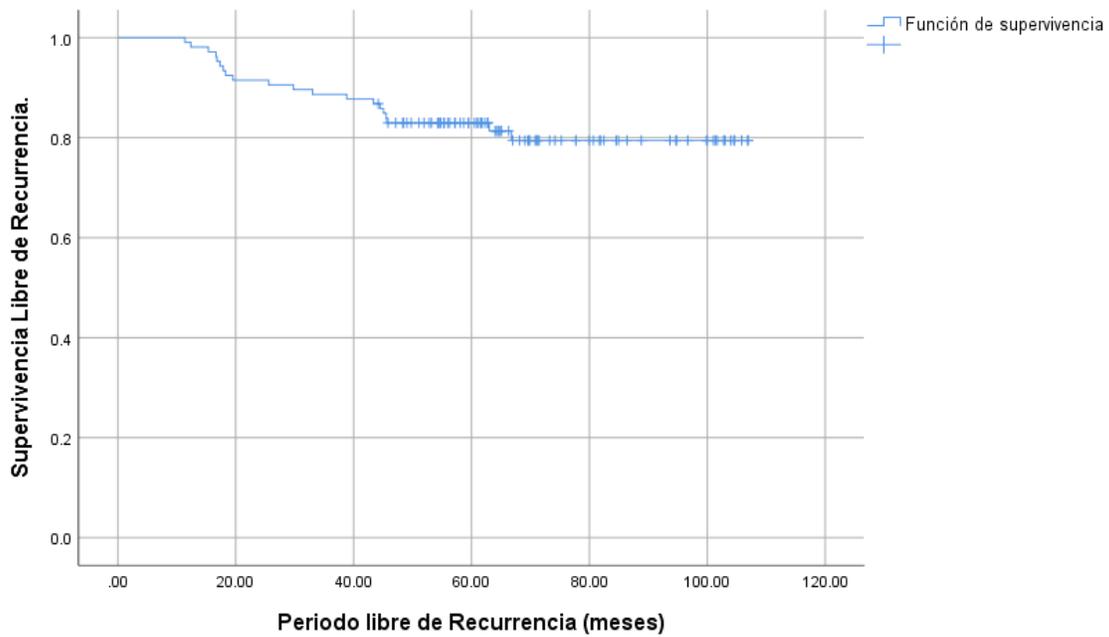
**Figura 1.** Sitios de recurrencia del carcinoma de mama invasor.

### **Supervivencia las pacientes con cáncer de mama invasor**

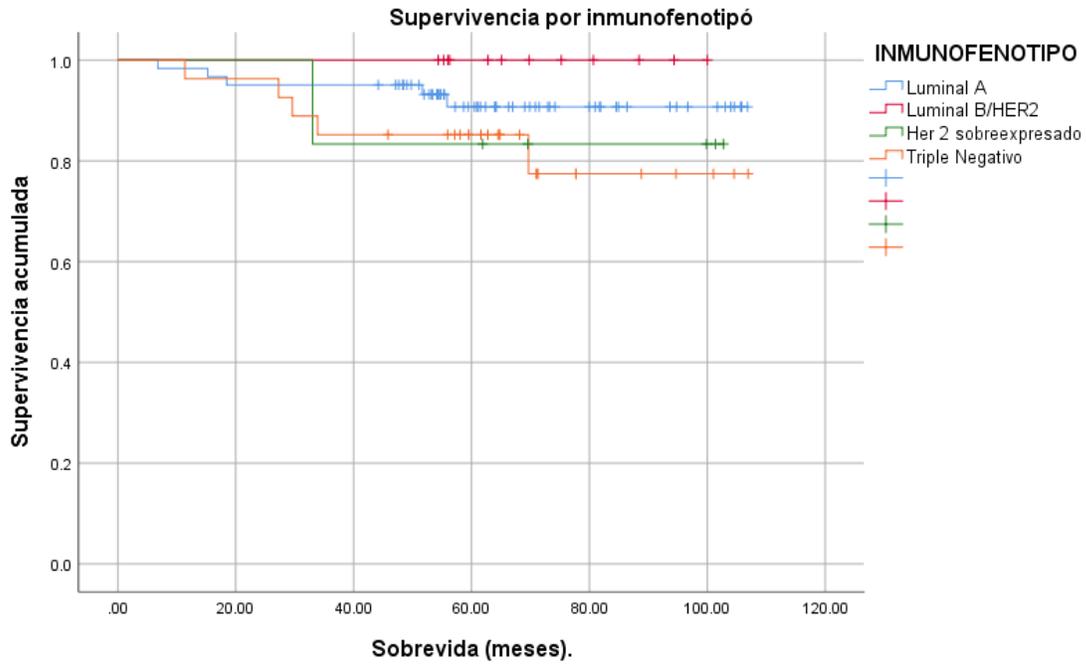
La mediana supervivencia global (SG) de las pacientes con cáncer de mama invasor no fue alcanzada, la estimación de SG a 5 años es del 90% [Figura 2]. La mediana de la supervivencia libre de recurrencia tampoco fue alcanzada, pero se estima de 82% a 5 años [Figura 3]. Ahora bien, en el análisis de supervivencia global según el inmunofenotipo no se encontraron diferencias significativas con la prueba de Log-Rank ( $p=0.454$ ) [Figura 4], tampoco según el estadio ganglionar [ $p=0.092$ , Figura 5], ni según el grado de diferenciación [ $p=0.068$ , Figura 6].



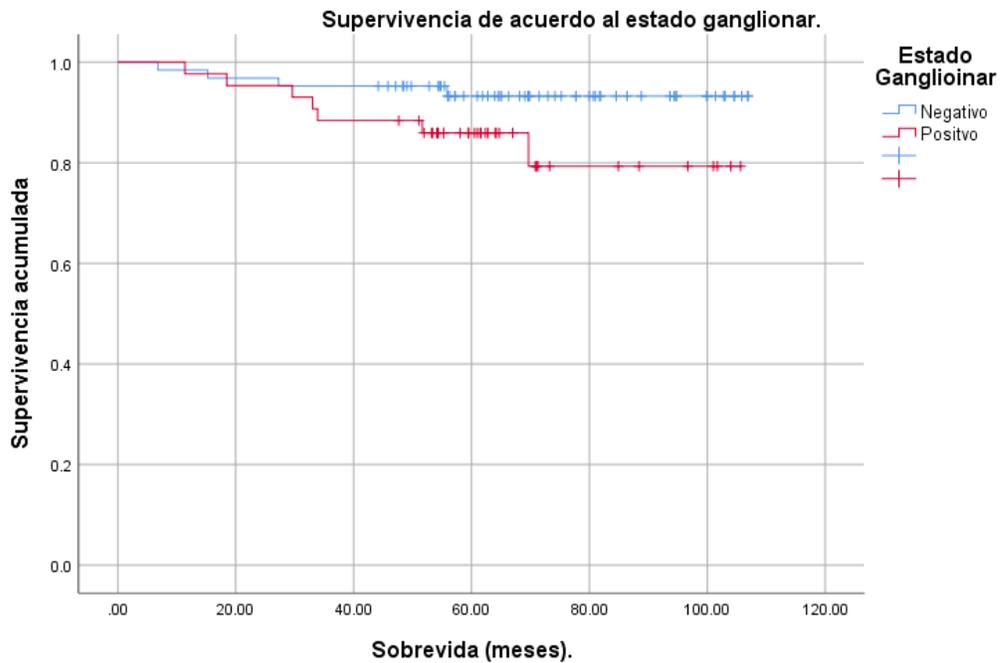
**Figura 2.** Curva Kaplan-Meier de la sobrevida global de las pacientes con cáncer de mama invasor.



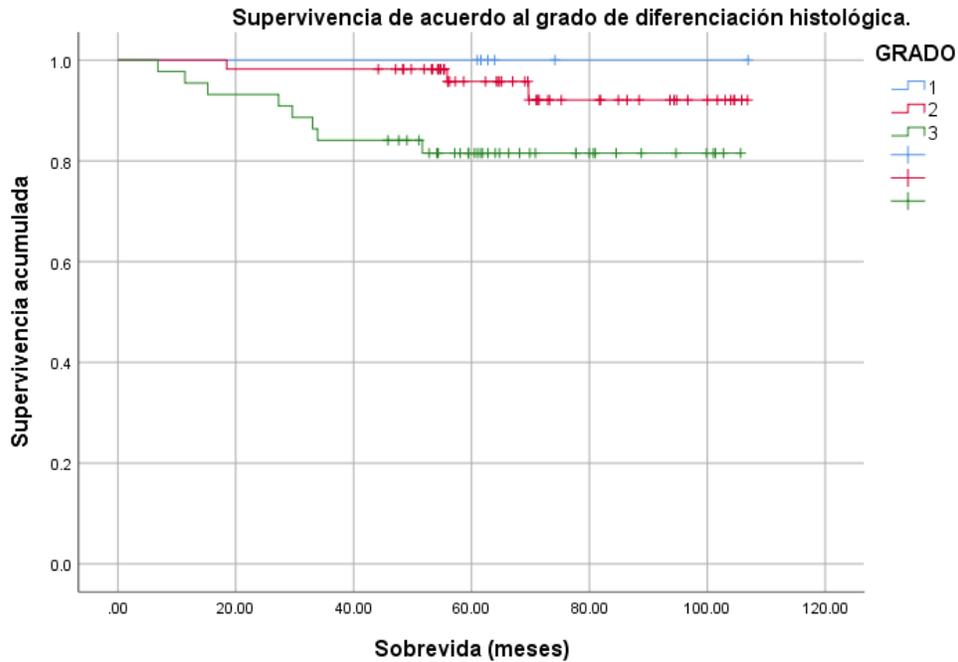
**Figura 3.** Curva Kaplan-Meier sobre el periodo libre de recurrencia de las pacientes con cáncer de mama invasor.



**Figura 4.** Curva Kaplan-Meier sobre la supervivencia según el inmunofenotipo de las pacientes con cáncer de mama invasor.

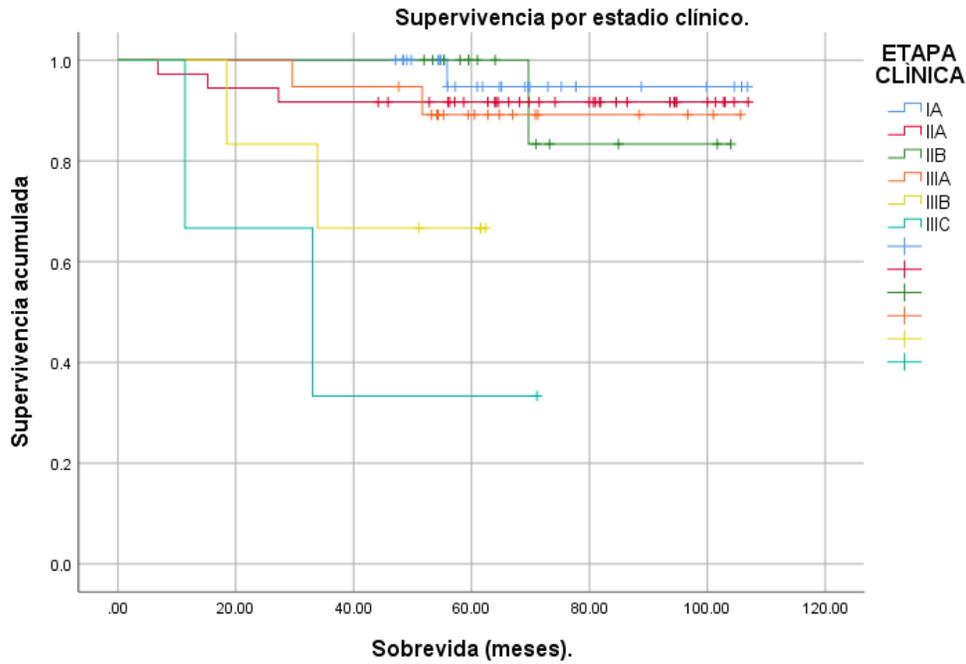


**Figura 5.** Curva Kaplan-Meier sobre la supervivencia según el estado ganglionar de las pacientes con cáncer de mama invasor.



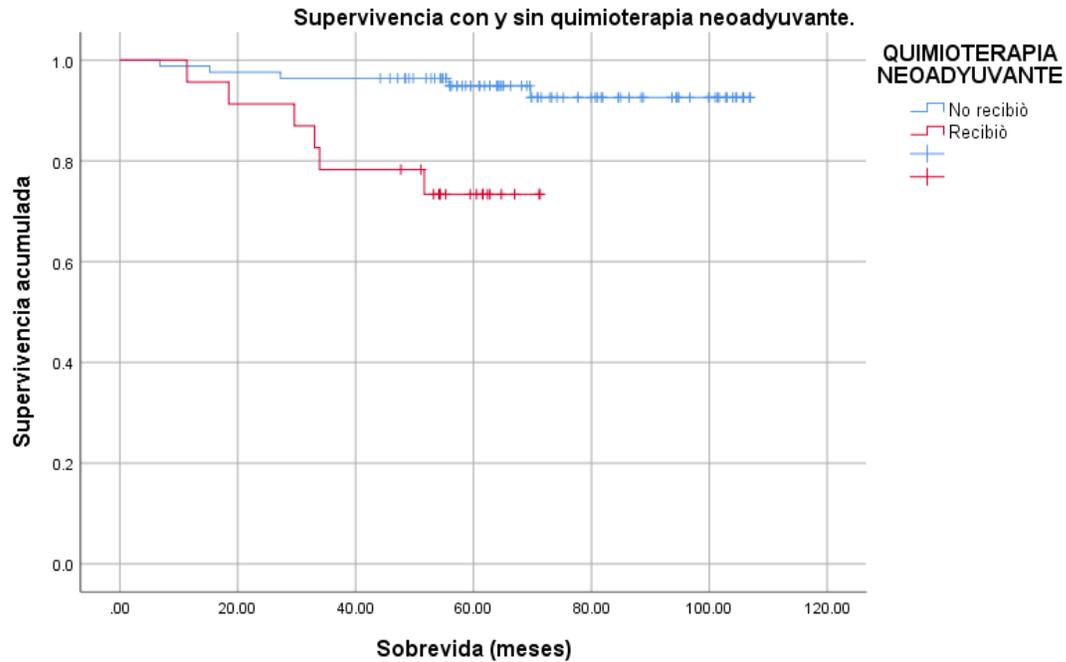
**Figura 6.** Curva Kaplan-Meier sobre la supervivencia según el grado de diferenciación en las pacientes con cáncer de mama invasor.

Sin embargo, el estado clínico si se asoció con la supervivencia (Log-Rank,  $p=0.001$ ), siendo significativamente menor la supervivencia en los estadios IIIB y IIIC [Figura 7]. De hecho, los estadios clínicos IIIB y IIIC se asociaron con una supervivencia de 65 y 35%, respectivamente.



**Figura 7.** Curva Kaplan-Meier sobre la supervivencia según el estadio clínico en las pacientes con cáncer de mama invasor (Log-Rank,  $p=0.001$ ).

Por otro lado, las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante tuvieron menor supervivencia que las que no la recibieron y la supervivencia fue de 68% en los que recibieron quimioterapia neoadyuvante y de 94% en los que no (55.1 *versus* 96.1 meses, *Log-Rank*  $p=0.002$ ) [Figura 8].



**Figura 8.** Curva Kaplan-Meier sobre la supervivencia en pacientes con cáncer de mama invasor que recibieron y no quimioterapia neoadyuvante (Log-Rank,  $p=0.002$ ).

### **Análisis de factores asociados a periodo libre de recurrencia**

Finalmente, mediante regresión de Cox se evaluó si el grado histológico, la presencia de ganglios, el inmunofenotipo, el estadio clínico y el nivel de positividad a receptores de estrógenos y progesterona se asociaron con el periodo libre de recurrencia. Sin embargo, ninguno de estos factores se asoció con el periodo libre de recurrencia [Tabla 7].

**Tabla 7. Resultados de la regresión de Cox para el análisis de factores asociados a periodo libre de recurrencia**

<b>Variables</b>	<b>B</b>	<b>Exp(B)</b>	<b>IC95% LI</b>	<b>IC95% LS</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Inmunofenotipo</b>					
<b>Luminal B</b>	1.04	2.83	0.010	638.3	0.706
<b>Luminal B/Her2</b>	1.94	6.95	0.001	6384.9	0.577
<b>Triple negativo</b>	3.84	46.7	0.180	11617.2	0.172
<b>Afectación ganglionar</b>	-2.66	0.06	0.001	4.94	0.220
<b>Estadio clínico</b>					
<b>II</b>	0.746	2.10	0.03	152.2	0.732
<b>III</b>	4.20	66.7	0.02	23719.8	0.314
<b>Grado de diferenciación</b>					
<b>Moderado</b>	0.91	2.48	0.01	566.5	0.742
<b>Pobre</b>	0.48	1.62	0.04	54.6	0.787
<b>RE</b>	-0.04	0.99	0.96	1.02	0.793
<b>RP</b>	0.04	1.04	0.96	1.11	0.293

LI: límite inferior; LS: límite superior

## 10. DISCUSIÓN

A pesar de los avances en el diagnóstico temprano y tratamiento, el cáncer de mama invasor se asocia con elevada mortalidad y uno de cada 3 neoplasias en la mujer son de mama. En este estudio evaluamos las características clínicas, histopatológicas y los desenlaces en términos de supervivencia global y periodo libre de recurrencia en pacientes menores de 40 años con cáncer de mama invasor tratadas en la UMAE Hospital Gineco-Obstetricia No. 4. A continuación analizamos los principales hallazgos de este estudio.

Primero, La sintomatología inicial en el 100% de las pacientes fueron lesiones palpables y autodiagnóstico, el 77% tuvieron sobrepeso u obesidad, lo cual es correspondiente con los estudios de Villareal Garza en México(34). El perfil demográfico y antropométrico de las pacientes fue de mujeres con una mediana de edad de 38 años, la edad mínima al diagnóstico fue de 22 años y la máxima a los 40 años, escolaridad media superior o superior en su mayoría, dedicadas al hogar la mitad de ellas y la otra mitad empleadas. Esto refleja la edad temprana a la que se pueden presentar este tipo de neoplasias y que puede afectar a mujeres de cualquier escolaridad y cualquier ocupación(37). De hecho, en estudios previos se ha demostrado que el nivel educativo y la ocupación están relacionados al perfil propio de la población estudiada. De hecho, según reportes del INEGI del 2020 el nivel académico en la Ciudad de México de dos terceras partes de la población fue medio superior o superior, lo que coincide con nuestros hallazgos(38).

Segundo, encontramos diversos factores de riesgo para cáncer de mama entre las pacientes, incluyendo sobrepeso-obesidad, hipertensión, historia de cáncer de mama en familiares de primer y segundo grado, el uso de terapia hormonal, tabaquismo, ingesta de alcohol y menarca temprana. Esto es coherente con reportes de la literatura en donde se han reconocido importantemente tanto factores modificables como factores no modificables como los que tenían nuestras pacientes(39).

Tercero, en cuanto a las características tumorales el subtipo histológico más frecuente fue el ductal seguido de otros como el lobulillar, papilar y mixto. Lo que coincide con lo reportado en la literatura pues carcinoma ductal es considerablemente el más común, en comparación con el carcinoma lobulillar

representando ambos, alrededor del 90% de los tumores de mama. Mientras otros subtipos como el mucinoso, el tubular y medular representan menos del 10% de todos los tipos de cáncer de mama como en nuestro estudio(40). Por otro lado, el inmunofenotipo más común fue el luminal A, seguido del luminal B con o sin expresión de Her2 y finalmente el triple negativo lo cual contrastada con los estudios de Villarreal-Garza realizados en el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) en la ciudad de México donde el principal inmunofenotipo fue el triple negativo(34). Los tumores luminales A y B son los más comunes en la literatura, aunque a diferencia de nuestro estudio un estudio previo realizado en población colombiana encontró una mayor prevalencia del luminal B que del A, aunque el triple negativo si fue el tercero más frecuente como en nuestro estudio(41). En un reporte de pacientes norteamericanas Acheampong y cols. encontraron más frecuente el luminal A en mujeres blancas no hispanas y asiáticas/isleñas del Pacífico, pero el luminal B fue más frecuente en mujeres blancas e hispanas(42). De esta manera, el luminal A fue más común en mujeres mexicanas menores de 40 años, a diferencia del luminal B que se ha reportado en mujeres hispanas como el más frecuente. Por otro lado, el grado de diferenciación buen moderado y poco diferenciado en más del 90% de los tumores, y el 40% tenían ganglios positivos, además que la mayoría de los tumores eran estadios clínicos II y III, lo que permite determinar que eran tumores de moderado y mal pronóstico clínico. De hecho, otros reportes en mujeres jóvenes con cáncer de mama han encontrado que estas presentan parámetros pronósticos desfavorables de la enfermedad. (30).

Cuarto, diversos tratamientos basados en la evidencia actual fueron ofrecidos a nuestras pacientes con cáncer de mama incluyendo quimioterapia neoadyuvante a una cuarta parte de las pacientes, radioterapia y cirugía a la mayoría de ellas y hormonoterapia a dos terceras partes. En este sentido, las recomendaciones actuales indican que las pacientes con cáncer de mama invasivo en etapas tempranas I o II son candidatas para la terapia neoadyuvante si la cirugía conservadora de mama no es posible debido a un tumor de gran tamaño o si su resultado estético anticipado sería subóptimo debido a la ubicación del tumor (43).

Por ello solo una cuarta parte de nuestras pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y el resto principalmente cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Sexto en cuanto a los desenlaces terapéuticos encontramos que de los que recibieron terapia neoadyuvante (n=22) progresaron 13.7%, tuvieron patológica respuesta completa el 27.3% y respuesta patológica parcial el 59%. Además, de manera global menos del 3% de las pacientes tuvieron progresión de la enfermedad. La respuesta a terapia neoadyuvante fue buena ya que la mitad de ellos tuvieron una buena respuesta al tratamiento en comparación con otros estudios en los cuales apenas 37.1% logran respuesta en un plazo de 6 a 12 meses en otros reportes y apenas 20-30% logran respuesta completa como en nuestro estudio(44,45).

Séptimo, alrededor del 17% de las pacientes presentaron recurrencia del cáncer de mama, siendo los principales sitios de recurrencia el hueso el pulmón y la piel. Esto coincide en parte con reportes previos en donde se ha encontrado que los sitios de diseminación de la neoplasia más frecuentes son los huesos, el hígado y los pulmones(46). Un estudio realizado por Elder y cols. encontró que el sitio más común de la primera recurrencia fue el hueso, seguido de la recidiva local, pulmonar y hepática(47).

Octavo, la supervivencia global de las pacientes fue alta pues alcanzó una media de 93 meses, con un periodo libre de recurrencia medio de 61 meses y una sobrevida global del 90%. Esta tasa de sobrevida se encuentra entre las altas reportadas en la literatura pues otros autores han reportado sobrevidas menores, por ejemplo, Jyoti Bajpai y cols. una supervivencia global a 5 años de 79.6% y un periodo libre de enfermedad de 59.1 meses (25). Luciano y cols. reportaron una supervivencia global de 86.1% a 10 años de seguimiento y una supervivencia libre de enfermedad de 53.2% al final del estudio (28). Otros autores sin embargo como Xiaoliang Sun y cols. han reportado sobrevidas globales altas (cercanas a 94%) similares a nuestro estudio (26).

Noveno, los únicos factores asociados significativamente a menor sobrevida fueron los estadios clínicos IIIB y IIIC, y la quimioterapia neoadyuvante, lo cual puede ser explicado por que las pacientes con quimioterapia neoadyuvante tienen etapas más avanzadas, pues la sobrevida media en los estadios clínicos IIIB y IIIC fue de 65 y

35%, respectivamente. Por su parte, el periodo de supervivencia de los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante fue menor que los que no y mientras que la sobrevida fue de 68% en los que recibieron, esta fue de 94% en los que no recibieron quimioterapia neoadyuvante esto es explicado por una etapa más temprana por lo que la sobrevida es mayor. Aunque, otros factores tradicionales que habitualmente se han asociado a sobrevida no se asociaron significativamente en nuestro estudio con la sobrevida/mortalidad, incluyendo el número de ganglios axilares positivos, el tamaño del tumor, el grado del tumor (histológico o nuclear), la invasión linfática y vascular y los inmunofenotipos (48). En este sentido, hay suficiente evidencia de que cuando la quimioterapia neoadyuvante conduce a una respuesta patológica completa, el paciente disfrutará de un mejor resultado, pero cuando no conduce a una respuesta completa o progresa ello impacta en el resultado y pronóstico final del paciente(49).

Decimo en el estudio realizado por Vázquez Juárez y cols en Centro Médico ABC, se observo la importancia de la determinación de variantes patogénicas en este subgrupo de pacientes desafortunadamente esto contrasta con nuestro estudio ya que solo se determinó en el 5.6% (n=6) de variantes patogénicas BRCA 1/2 y fueron de manera externa actualmente se sabe de la utilidad en el tratamiento y pronóstico de esta prueba(33).

Finalmente, aunque buscamos determinar si el grado histológico, la presencia de ganglios, el inmunofenotipo, el estadio clínico y la expresión de receptores de estrógenos y progesterona se asociaron con el periodo libre de recurrencia no encontramos que alguno de estos factores se asociara de forma independiente con el periodo libre de recurrencia. Los factores reportados por Kheradmand y cols. asociados a la sobrevida libre de enfermedad fueron el grado histológico, el tamaño del tumor y la afectación de ganglios linfáticos que en nuestro estudio no se asociaron con la sobrevida libre de enfermedad(50). Aunque, en otros reportes tampoco encontraron como en nuestro estudio factores asociados a sobrevida libre de recurrencia(51). Por lo que nuestros hallazgos en estos aspectos coinciden con lo reportado en la literatura.

Se requiere más tiempo de seguimiento para poder ofrecer mayor certeza en las conclusiones, además el tamaño de muestra es pequeño, esto debido a la incidencia de cáncer de mama en paciente joven, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura mundial, por lo que se requiere un mayor periodo de estudio y un número mayor de pacientes. Este estudio es generador de hipótesis y se requiere que se nutra más esta base con el tiempo, queda pendiente el análisis en el subgrupo de pacientes metastásica (estadio IV) ya que durante el periodo de estudio y a pesar de una búsqueda exhaustiva no se encontraron pacientes en esta etapa,

El tratamiento otorgado por oncología médica se encontró de manera heterogénea esto debido a que en el periodo de estudio se otorgaba este tratamiento en diversos centros con el advenimiento en nuestro hospital del servicio de Oncología Médica se ha podido unificar criterios y analizar de manera multidisciplinaria este tipo de casos mejorando los resultados esto es un área de oportunidad ya que con la apertura de servicio necesarios (Radioncología, Radiodiagnóstico [Tomografía Axial Computarizada], panel mutacional) se podría mejorar el diagnóstico y tratamiento, no solo en este subgrupo de pacientes sino en toda la población de pacientes oncológicas que reciben tratamiento en esta unidad.

## **11. CONCLUSIÓN.**

Nuestras pacientes con cáncer de mama invasor fueron clasificadas de acuerdo a los estándares internacionales de valoración para pacientes con cáncer de mama, pues se les realizó una cuidadosa evaluación patológica complementada con resultados de pruebas de positividad para receptores de progesterona, estrógenos y HER2.

El manejo ofrecido a nuestras pacientes fue altamente efectivo, pues las tasas de sobrevida a 8 años de seguimiento se encuentran entre las altas reportadas en la literatura. No se encontraron características asociadas de forma independiente a periodo libre de recurrencia, incluyendo grados histológicos, ganglios positivos, inmunofenotipos y el porcentaje de expresión de receptores de estrógenos y progesterona.

En nuestro hospital la recurrencia y la sobrevida global de pacientes jóvenes menores de 40 años con cáncer de mama es buena en contraste a lo reportada en la literatura debido a la etapa temprana de diagnóstico y similar a las de otros grupos etarios reportada en la literatura.

## 12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 1134–50.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL CONTRA EL CÁNCER (4 DE FEBRERO). INEGI. 2021;
3. Eble JN, World Health Organization., International Agency for Research on Cancer., International Academy of Pathology. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. WHO. 2004;359.
4. Roulot A, Héquet D, Guinebretière JM, Vincent-Salomon A, Lerebours F, Dubot C, et al. Hétérogénéité tumorale des cancers du sein. Ann Biol Clin (Paris). 2016 Nov 1;74(6):653–60.
5. Brignoni L, Cappetta M, Colistro V, Sans M, Artagaveytia N, Bonilla C, et al. Genomic diversity in sporadic breast cancer in a Latin American population. Genes (Basel). 2020 Nov 1;11(11):1–12.
6. Yamauchi H, Takei J. Management of hereditary breast and ovarian cancer. Vol. 23, International Journal of Clinical Oncology. Springer Tokyo; 2018. p. 45–51.
7. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Jul 8;67(4):290–303.
8. Gabriel N. Hortobagyi SBE and AG. New and Important Changes in the TNM Staging. ASCO. 2019;457–67.
9. Chavez-MacGregor M, Mittendorf EA, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Hunt KK, Giordano SH. Incorporating Tumor Characteristics to the American Joint Committee on Cancer Breast Cancer Staging System. Oncologist. 2017 Nov 1;22(11):1292–300.
10. Weiss A, Chavez-MacGregor M, Lichtensztajn DY, Yi M, Tadros A, Hortobagyi GN, et al. Validation study of the American joint committee on cancer eighth edition prognostic stage compared with the anatomic stage in breast cancer. JAMA Oncol. 2018 Feb 1;4(2):203–9.
11. Médica Salinas-Cruz RJ. Female Breast Cancer in a Young Patient: Case Report. Revista Médica MD [Internet]. 2016; Available from: [http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection\\_pop=12](http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=12)

12. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Annals of Oncology*. 2020 Jun 1;31(6):674–96.
13. Desreux JAC. Breast cancer screening in young women. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2018 Nov 1;230:208–11.
14. Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. Vol. 20, *Current Treatment Options in Oncology*. Springer; 2018.
15. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis H v., Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. Vol. 69, *Updates in Surgery*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2017. p. 313–7.
16. Gómez-Flores-ramos L, Castro-Sánchez A, Peña-Curiel O, Mohar-Betancourt A. Molecular biology in young women with breast cancer: From tumor gene Expression To DNA mutations. Vol. 69, *Revista de Investigacion Clinica*. Instituto Nacional de la Nutricion Salvador Zubiran; 2017. p. 181–92.
17. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario Novena revisión. Colima 2021.
18. Giuliano AE, Ballman K v., McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 Sep 12;318(10):918–26.
19. Boughey JC, Ballman K v., Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) Who receive neoadjuvant chemotherapy: Results from ACO SOG Z107 1 (Alliance). *Ann Surg*. 2016;263(4):802–7.
20. McDonald ES, Clark AS, Tchou J, Zhang P, Freedman GM. Clinical diagnosis and management of breast cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016 Feb 1;57:9S-16S.
21. Shah NM, Scott DM, Kandagatla P, Moravek MB, Cobain EF, Burness ML, et al. Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019 May 15;26(5):1214–24.

22. Miaja M, Platas A, Martinez-Cannon BA. Psychological impact of alterations in sexuality, fertility, & body image in young breast cancer patients & their partners. Vol. 69, Revista de Investigacion Clinica. Instituto Nacional de la Nutricion Salvador Zubiran; 2017. p. 204–9.
23. Clara Hungr VSV and SLB. Self-Image and Sexuality Issues among. REV INVES CLIN. 2017;
24. Gálvez-Hernández CL, González-Robledo MC, Barragán-Carrillo R, Villarreal-Garza C. Special needs of young women with breast cancer in limited resource settings. Revista de Investigacion Clinica. 2017 Jul 1;69(4):210–22.
25. Bajpai J, Ventrapati P, Joshi S, Wadasadawala T, Rath S, Pathak R, et al. Unique challenges and outcomes of young women with breast cancers from a tertiary care cancer centre in India. Breast. 2021 Dec 1;60:177–84.
26. Sun X, Liu J, Ji H, Yang M, Lu Y. Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer in young women – a single center study in a developing country. Cancer Manag Res. 2021;13:1601–7.
27. Ruggeri M, Pagan E, Bagnardi V, Bianco N, Gallerani E, Buser K, et al. Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: Baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European Centers. Breast. 2019 Oct 1;47:85–92.
28. Crisóstomo A, Stóver L, Viamontes NM, Lázaro J, Fernández L, García V. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en mujeres hasta 40 años de edad Outcome of surgical treatment of breast cancer in women under 40 years of age [Internet]. Vol. 57, Revista Cubana de Cirugía. 2018. Available from: <http://scielo.sld.cu>
29. Shoemaker ML, White MC, Wu M, Weir HK, Romieu I. Differences in breast cancer incidence among young women aged 20–49 years by stage and tumor characteristics, age, race, and ethnicity, 2004–2013. Breast Cancer Res Treat. 2018 Jun 1;169(3):595–606.
30. Erić I, Erić AP, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast cancer in young women: Pathologic and immunohistochemical features. Acta Clin Croat. 2018;57(3):497–502.
31. Metelková A, Skálová A, Fínek J. Karcinom prsu u mladých žen - Korelace klinických, histomorfologických a molekulárně-genetických nálezů karcinomu prsu u žen mladších 35 let. Klinicka Onkologie. 2017;30(3):202–9.

32. Sabiani L, Houvenaeghel G, Heinemann M, Reyat F, Classe JM, Cohen M, et al. Breast cancer in young women: Pathologic features and molecular phenotype. *Breast*. 2016 Oct 1;29:109–16.
33. Daniela Vázquez Juárez JASOANRGRPJMMLLGOBRGC. Prevalencia de mutación germinal de BRCA en mujeres jóvenes con cáncer de mama: experiencia de un Centro Privado de Tercer Nivel. *Anales Médicos ABC [Internet]*. 2021;66(4):249–57. Available from: [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)
34. Villarreal-Garza C, Platas A, Miaja M, Fonseca A, Mesa-Chavez F, Garcia-Garcia M, et al. Young Women With Breast Cancer in Mexico: Results of the Pilot Phase of the Joven & Fuerte Prospective Cohort [Internet]. Vol. 6, *JCO Global Oncol*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.10.10>.
35. Moncada-Madrado Mariana, Aranda-Gutierrez Alejandro, Isojo-Gutierrez Rigoberto, Issa-Villarreal Maria. Factores de riesgo modificables del cáncer de mama: una comparación entre mujeres menores y mayores de 40 años. Vol. 88, *Ginecología y Obstetricia de Mexico*. Asociacion Mexicana de Ginecología y Obstetricia; 2020. p. 127–9.
36. Hubbeling HG, Rosenberg SM, González-Robledo MC, Cohn JG, Villarreal-Garza C, Partridge AH, et al. Psychosocial needs of young breast cancer survivors in Mexico City, Mexico. *PLoS One*. 2018 May 1;13(5).
37. Olaogun JG, Omotayo JA, Ige JT, Omonisi AE, Akute OO, Aduayi OS. Socio-demographic, pattern of presentation and management outcome of breast cancer in a semi-urban tertiary health institution. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2020 May 1 [cited 2023 Feb 7];36:1–10. Available from: [/pmc/articles/PMC7666686/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3666686/)
38. INEGI. Panorama Sociodemográfico de México 2020 [Internet]. Ciudad de México; 2021 Feb [cited 2023 Feb 7]. Available from: <http://www.inegi.org.mx>
39. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer—Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies—An Updated Review. *Cancers (Basel) [Internet]*. 2021 Sep 1 [cited 2023 Feb 7];13(17). Available from: [/pmc/articles/PMC8428369/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38428369/)
40. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther [Internet]*. 2010 Nov 11 [cited 2023 Feb 7];10(10):955. Available from: [/pmc/articles/PMC3047091/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3047091/)
41. Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Hernández-Suarez G, García O, Silva C, Romero A, et al. High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic

- subtype in Colombian women. *Carcinogenesis* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2023 Feb 7];37(7):669. Available from: [/pmc/articles/PMC4936382/](#)
42. Acheampong T, Kehm RD, Terry MB, Argov EL, Tehranifar P. Incidence Trends of Breast Cancer Molecular Subtypes by Age and Race/Ethnicity in the US From 2010 to 2016. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2023 Feb 7];3(8):e2013226–e2013226. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2769316>
  43. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Shelley Hwang E, et al. Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 May 1;39(13):1485–505.
  44. Romeo V, Accardo G, Perillo T, Basso L, Garbino N, Nicolai E, et al. Assessment and Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Comparison of Imaging Modalities and Future Perspectives. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jul 2 [cited 2023 Feb 7];13(14). Available from: [/pmc/articles/PMC8303777/](#)
  45. Selli C, Sims AH. Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer as a Model for Translational Research. *Breast Cancer (Auckl)* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Feb 7];13. Available from: [/pmc/articles/PMC6381436/](#)
  46. Wu X, Baig A, Kasymjanova G, Kafi K, Holcroft C, Mekouar H, et al. Pattern of Local Recurrence and Distant Metastasis in Breast Cancer By Molecular Subtype. *Cureus* [Internet]. 2016 Dec 10 [cited 2023 Feb 7];8(12). Available from: [/pmc/articles/PMC5222631/](#)
  47. Elder EE, Kennedy CW, Gluch L, Carmalt HL, Janu NC, Joseph MG, et al. Patterns of breast cancer relapse. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2023 Feb 7];32(9):922–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822644/>
  48. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Modern Pathology* 2010 23:2 [Internet]. 2010 May 3 [cited 2023 Feb 7];23(2):S60–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/modpathol201033>
  49. Masood S. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancers. *Women's Health* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2023 Feb 7];12(5):480. Available from: [/pmc/articles/PMC5373271/](#)
  50. Kheradmand AA, Ranjbarnovin N, Khazaeipour Z. Postmastectomy locoregional recurrence and recurrence-free survival in breast cancer patients. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2010 Apr 17 [cited 2023 Feb

7];8(1):1–7. Available from:  
<https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7819-8-30>

51. Yazdani A, Haghghat S. Determining Prognostic Factors of Disease-Free Survival in Breast Cancer Using Censored Quantile Regression. *Breast Cancer (Auckl)* [Internet]. 2022 Jun 29 [cited 2023 Feb 7];16. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/11782234221108058>

# ANEXOS.

19/1/23, 6:28

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3606**.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 010 024**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121**

FECHA **Jueves, 19 de enero de 2023**

**M.E. JANETT CABALLERO JASSO**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y DESENLACES ONCOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA INVASOR EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3606-002

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Oscar Moreno Alvarez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA N°4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”**



**CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y DESENLACES  
ONCOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA INVASOR EN MUJERES MENORES  
DE 40 AÑOS.**

Debido a la naturaleza descriptiva del estudio, en el que se revisaran expedientes de pacientes, no requiere hoja de consentimiento informado.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, HISTOPATOLÓGICAS Y DESENLACES ONCOLÓGICOS DEL CÁNCER DE MAMA INVASOR EN MUJERES MENORES DE 40 AÑOS.



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

						<b>EDAD AL DX:</b>						
<b>METODO DX</b>	AUTODETECCION		MASTO:		USG:							
<b>EDO CIVIL:</b>	SOLTERA:		CASADA:									
<b>ORIGINARIA:</b>			<b>RESIDENTE:</b>									
<b>OCUPACION:</b>	HOGAR:		EMPLEADA:		OTRO:							
<b>ESCOLARIDAD:</b>	NINGUNA:		PRIMARIA:		SECUND:							
	PREPARATORIA:		LIC.		POSGRADO:							
<b>TABAQUISMO:</b>	POS	NEG	<b>ACO</b>		PARIDAD:							
<b>ALCOHOLISMO:</b>	POS	NEG	<b>EDAD 1 GESTA</b>									
<b>MENARCA:</b>	<b>MENOPAUSIA:</b>		TRH		<b>LACTANCIA:</b>		P	N				
<b>GESTA:</b>	P:	A:	C:	EE:	RAZA:							
<b>AHF ONCO:</b>												
<b>HISTOLOGIA:</b>	DUCTAL		LOBULILLAR		MUCINOSO							
<b>PAPILAR</b>	MIXTO		OTROS									
<b>ETAPA CLIN:</b>	T:	N:	M:	MAMA DER		MAMA IZQ						
<b>QT NEO:</b>	<b>R. PATOLOGICA:</b>		SIN:	PARCIAL:	COMPLETA:							
<b>LUMINAL A:</b>	GI	GII	GIII	SBR:								
<b>LUMINAL B:</b>	RE%	RP%	HER2	AMPLIFICADO		POS	NEG					
<b>LUM B/HER 2:</b>	CC	BGC	MRM	DRA	MASTE							
<b>TRIPLE NEG:</b>			QT ADY	RT			HT					
<b>HER 2 SOBRE:</b>	DIA	MES	AÑO	<b>COMORBILIDADES:</b>		DM2	HAS					
<b>FECHA DE DIAGNOSTICO:</b>					<b>OTRAS:</b>							
<b>FECHA DE CIRUGIA:</b>					<b>RECURRENCIA:</b>	LOCAL						
<b>FECHA DE RECURRENCIA:</b>					DISTANCIA							
<b>FECHA DE MUERTE:</b>					<b>HT:</b>	IA	TAMOX					
<b>FECHA TERMINO TX:</b>					DOBLE BLOQUEO							
<b>VARIANTE PATOGENICA:</b>												



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No.4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”**



**Declaración de Autenticidad y No Plagio**

Por el presente documento, yo Daniel Vargas Alvarado, alumno de posgrado de la Subespecialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”, del IMSS.

Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado “Características clínicas, histopatológicas y desenlaces oncológicos del cáncer de mama invasor en mujeres menores de 40 años” y declaro que:

- 1) En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas “strictu sensu”, así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).
- 2) Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en Internet.
- 3) Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

**Daniel Vargas Alvarado.**

**Ciudad de México, a 10 de febrero de 2023**