

Cáncer de mama en mujeres jóvenes en México: necesidades y retos clínicos

Cynthia Villarreal-Garza,^{*,**} Christian Águila,^{**} Alejandra Platas,^{**} Humberto Lara-Guerra^{**}

* Centro de Cáncer de Mama, Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey.

** Departamento de Investigación, Instituto Nacional de Cancerología.

CASO CLÍNICO

Antecedentes

Mujer de 30 años, soltera, empleada doméstica. Sin antecedentes familiares de cáncer con historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 en rama materna. Cuenta con dos hermanas de 25 y 36 años, sin antecedentes de importancia. Su menarca fue a los 13 años, con inicio de vida sexual a los 22 años. La paciente no había tenido embarazos y al momento sin pareja sexual. Sin antecedentes patológicos de relevancia.

Padecimiento actual

La paciente inició su padecimiento al autodetectar lesión en mama derecha y la presencia de ganglios axilares ipsilaterales. Después de dos meses de evolución acudió con médico general que indicó antiinflamatorios por sospecha de mastopatía fibroquística. Por no mostrar mejoría, tres meses después la paciente acudió por cuenta propia a realizarse una mastografía y ultrasonido de mama con resultado de una lesión sospechosa de malignidad en mama derecha. La paciente acudió a dos hospitales generales de segundo nivel en donde se le solicitaba contar con una biopsia para ser valorada.

Luego de siete meses desde la detección inicial de la lesión, la paciente acudió por decisión propia al Instituto Nacional de Cancerología donde fue valorada e ingresada para su estudio. A la exploración física se encontró una lesión mamaria en el cuadrante superior externo de 4 cm con dos ganglios axilares

de 2 cm, móviles. No se encontraron anormalidades en el resto de la exploración física. Se realizó una biopsia de la lesión mamaria que reportó carcinoma ductal infiltrante grado 3, receptor de estrógeno negativo, receptor de progesterona negativo, Her2 negativo (subtipo triple negativo). La biopsia del ganglio axilar fue positiva para malignidad. En los estudios de extensión (gammagrama óseo, radiografía de tórax y ultrasonido hepático) no se demostró evidencia de enfermedad metastásica.

Evolución

Se decidió iniciar tratamiento con quimioterapia neoadyuvante: 12 aplicaciones de paclitaxel semanal y cuatro ciclos de esquema FAC (5-FU, doxorubicina, ciclofosfamida). Se consideró candidata a realizarse una prueba genética para detección de mutaciones de BRCA; sin embargo, la paciente no contó con recursos económicos para solventarla. Posteriormente se realizó cuadrantectomía y disección axilar con reporte histopatológico de respuesta patológica completa. Recibió radioterapia adyuvante.

Al término del tratamiento la paciente expresó su deseo de tener hijos. Se refirió a especialista en una institución dedicada a la preservación de fertilidad; sin embargo, no fue aceptada por no tener pareja y por su edad al momento de la evaluación. A cinco meses del término del tratamiento no se encontró evidencia de actividad tumoral. Sin embargo, la paciente presentó alteración en sus ciclos menstruales, además de bochornos, resequedad vaginal y labilidad emocional. Refirió, además, olvidos frecuentes.

RELEVANCIA DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES EN MÉXICO

El cáncer de mama es un problema de salud pública tanto a nivel mundial como nacional, y representa una de las principales causas de muerte y discapacidad entre las mujeres de países en vías de desarrollo.¹

En mujeres mexicanas, la edad promedio al diagnóstico es de 50 años, que representa una década menor que en población anglosajona y europea.²⁻⁴ En distintas series mexicanas se informa que 50% de las mujeres con cáncer de mama tienen una edad igual o menor a los 50 años al diagnóstico, en contraste con aproximadamente 20% en población caucásica.⁴⁻⁶ En Latinoamérica y en México se ha reconocido que el cáncer de mama en mujeres menores de 40 años representa un importante problema de salud pública, ya que la proporción de casos incidentes de cáncer de mama y muertes relacionadas es más alta en mujeres jóvenes en países de Centro y Latinoamérica comparada con Estados Unidos y Canadá (20 vs. 12%, respectivamente, para incidencia y 14 vs. 7% para mortalidad).⁷

La información sobre la distribución de la edad al diagnóstico del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años recabada del registro de pacientes de nuevo ingreso al Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en 2012, mostró que 17% del total de 893 pacientes correspondía al grupo joven con edad al diagnóstico igual o menor de 40 años de edad (Cuadro 1). En centros de referencia similares en Estados Unidos y Canadá esta proporción corresponde sólo a 7% del total de casos.^{4,8,9}

La definición de mujer joven es variable entre distintos autores, aunque la mayoría establece un rango de edad entre los 35-40 años.¹⁰ Esta delimitación está basada en las diferencias observadas con respecto a los factores de riesgo, las características tumorales, los desenlaces clínicos y también en los intereses particulares: fertilidad, autoimagen, percepción de la calidad de vida, objetivos personales, etc., cuando se comparan con mujeres por arriba de este límite de edad. Por lo anterior, y aunado a la proporción de casos identificados en el INCan, se ha establecido la definición de paciente joven con un corte de edad en 40 años.

Existen diversas hipótesis respecto a las causas que explican la edad temprana de presentación y la incrementada proporción de casos de cáncer de mama en edades jóvenes en México. Una de estas explicaciones se relaciona con la pirámide de distribu-

ción de edad joven en la región;¹¹ aunque de acuerdo con datos reportados por López-Carrillo, *et al.*, sólo dos terceras partes de estos casos se pueden atribuir a la pirámide poblacional.¹² También se atribuye este hecho a que en los países en vías de desarrollo existe un subregistro de casos de cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas y a que los programas de escrutinio con mamografía no cubren de forma efectiva a esta población, al mismo tiempo que en los países desarrollados existe un sobrediagnóstico de casos de cáncer de mama que pudieran pasar desapercibidos clínicamente sin un estudio de escrutinio.¹³ Otra hipótesis que explica este fenómeno es la diferencia en estilos de vida y factores de riesgo reproductivos entre poblaciones.^{14,15} Por último, se ha postulado que en México y otras poblaciones hispanas existe una mayor proporción de mutaciones que condicionan síndromes heredofamiliares como se expone posteriormente.

COMPORTAMIENTO AGRESIVO DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES

La importancia de esta alta proporción de casos de cáncer de mama en mujeres jóvenes radica en que su diagnóstico y comportamiento son generalmente más agresivos, con un número desproporcionado de años-vida perdidos debido al cáncer.¹⁶⁻¹⁸ Esto se debe a la frecuente presentación al diagnóstico en etapas avanzadas, a una mayor proporción de tumores triples negativos y con sobreexpresión de HER2,^{19,20} y a mayores tasas de recaídas sistémicas en cualquier estadio clínico en comparación con las mujeres posmenopáusicas.²¹⁻²³

En un análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de mama atendidas en el INCan, de enero 2007 a diciembre 2010, se identificaron 445 (15%) pacientes jóvenes (< 40 años) de un total de 2,919 pacientes.²⁴ Un total de 320 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el análisis con un seguimiento de por lo menos dos años. Para el grupo de mujeres jóvenes, la mediana de edad del diagnóstico fue de 36 años (19-40), y 49% de las pacientes tuvieron una edad al diagnóstico \leq 35 años. Al diagnóstico, 19% presentó enfermedad temprana, 68% enfermedad localmente avanzada y 14% enfermedad metastásica. En cuanto a los subtipos de cáncer, 32% de las pacientes correspondieron al grupo de cáncer de mama triple negativo, mientras que 27% eran HER2 positivo. De las pacientes sin metástasis al diagnóstico, 31% presentó evidencia de recurrencia (65% sistémica, 21% locoregional y 14% en ambos

Cuadro 1. Proporción de pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer de mama en el INCan por edad de presentación en 2012.

Edad	Total, n (%)
≤ 35	65 (7.3)
36-40	82 (9.2)
41-45	121 (13.5)
46-50	164 (18.4)
> 50	461 (51.6)
Total	893 (100)

sitios). Tras una mediana de seguimiento de 26 meses, 18% de los 320 pacientes murieron debido a progresión de la enfermedad. En otra serie mexicana de 142 casos de pacientes con cáncer de mama menores de 40 años, se reportó una proporción de cáncer de mama triple negativo de 26% y con sobreexpresión de HER2 de 17%.²⁵

A pesar de este agresivo comportamiento, se ha demostrado que el efecto negativo de la edad en el riesgo de muerte por cáncer de mama disminuye con el uso de terapia adyuvante,^{26,27} por lo que las guías internacionales sugieren el uso de tratamientos sistémicos con quimioterapia y/o terapia hormonal y/o ablación o supresión ovárica en mujeres premenopáusicas, dependiendo de la expresión de receptores hormonales y HER2. Estas recomendaciones tienen como objetivo reducir el riesgo de recurrencia y prolongar la supervivencia; sin embargo, estos esquemas de tratamiento pueden causar efectos secundarios serios como infertilidad, osteoporosis y ganancia de peso, entre otros, que a largo plazo comprometen la calidad de vida, física y psicológica de las pacientes, así como la evolución de su enfermedad.^{28,29}

Las causas que disminuyen la calidad de vida en estas mujeres incluyen la menopausia prematura inducida por el tratamiento, las alteraciones en la imagen corporal, problemas maritales y de relación de pareja, dificultad para el cuidado de los hijos, pérdidas económicas, estigmatización y sensación de discriminación, así como la constante amenaza de la recurrencia de la enfermedad y la muerte relacionada.^{9,30} Más aún, esta población representa un grupo importante económicamente activo, que frecuentemente funge como cabeza y sostén moral y económico de familias. Es además la edad en la que el desarrollo profesional, social y familiar de la mujer se consolida.

A pesar de estas críticas repercusiones en la vida de una paciente joven con cáncer de mama, las necesidades para esta población no son por lo general adecuadamente abordadas y manejadas durante el

diagnóstico, tratamiento y seguimiento, ya que se conoce poco de las mismas, en particular en mujeres mexicanas. Consecuentemente, hay poca experiencia para su manejo y pocos centros de atención están equipados para enfrentar las dificultades médicas y psicológicas que estas mujeres pudieran presentar. Resulta imperativo el conocimiento del impacto del manejo del cáncer en diversos aspectos biológicos, psicosociales, económicos y familiares en este grupo de pacientes, y la atención particular a las necesidades que enfrentan ante el diagnóstico.

GENÉTICA Y BIOMARCADORES

Resulta muy relevante, pero aún poco explicado, la edad temprana de diagnóstico del cáncer de mama en México y la alta prevalencia del subtipo triple negativo en hispanas.^{2,3} Estos resultados pudieran explicarse mediante la identificación de una mayor proporción de mutaciones que condicionen un síndrome hereditario mama/ovario u otros síndromes familiares. En México, hasta hace poco, se contaba con pocos estudios independientes con un número limitado de pacientes (menor a 50).³¹⁻³³ En estos reportes se resaltó la importancia de conocer la prevalencia de cáncer de mama y ovario atribuible a mutaciones en BRCA1 y 2 en la población mexicana.

En un estudio reciente practicado en 746 hispanas residentes en Estados Unidos con historia personal/familiar de cáncer de mama u ovario, desarrollado por el Dr. Jeffrey Weitzel y su equipo en el Comprehensive Cancer Center en City of Hope, California, se documentaron 189 mutaciones deletéreas en BRCA del total de los casos, que correspondió a 25% de los casos.^{34,35} Se identificaron nueve mutaciones recurrentes que comprendieron 53% del total de éstas, así como una mutación fundadora mexicana (BRCA1 ex9-12del) que explica 10% de las mutaciones BRCA1 en esta muestra americana-mexicana. Esta delección no se ha identificado en otras poblaciones de Latinoamérica y España,^{36,37} y constituye la primera mutación fundadora mexicana reportada.³⁸

Las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama constituyen un grupo de riesgo que oscila entre moderado a alto de padecer algún síndrome de predisposición para cáncer familiar, incluso sin tener antecedentes familiares de cáncer; por lo que deben evaluarse para la detección de mutaciones de los principales genes involucrados en cáncer de mama hereditario.³⁹

En dos estudios realizados por nuestro equipo de investigación se ha documentado una alta prevalencia de mutaciones de BRCA en pacientes jóvenes con

cáncer de mama, en donde se empleó la prueba de HISPANEL, que consiste en un panel de 114 mutaciones recurrentes en población hispana desarrollado por el equipo del Dr. Jeffrey Weitzel, con un costo accesible y obtención de resultados en 72 h, validado con estudios de secuenciación y MLPA.

El primer estudio incluyó 188 casos de cáncer de mama o cáncer de ovario no seleccionados por historia familiar, de los cuales 96 correspondieron a cáncer de mama y cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: cáncer de mama triple negativo diagnosticado a cualquier edad o cáncer de mama no-triple negativo menor de 50 años. Para los casos de cáncer de mama se identificó una prevalencia de 15% de mutaciones de BRCA1 y 2, con una notable prevalencia de la mutación fundadora mexicana BRCA1 ex9-12del que constituyó 29% de los casos asociados a mutaciones de BRCA.^{40,41} Estos resultados contrastan con un estudio realizado en Medellín, Colombia, en donde participaron 244 mujeres no seleccionadas por edad o historia familiar, con una edad promedio al diagnóstico de 34 años, y en donde se identificaron mediante la prueba de HISPANEL solamente dos casos con mutaciones en BRCA1 y un caso en BRCA2, representando únicamente 1.2% del total.⁴²

En el segundo reporte se incluyeron 190 pacientes con cáncer de mama triple negativo con edad menor de 50 años, en donde la prevalencia de mutaciones de BRCA ascendió a 23%, y la mutación BRCA1ex9-12del comprendió 42% de los casos.⁴³ Esta alta proporción es incluso mayor a las cifras reportadas en estudios previos de pacientes con cáncer de mama triple negativo, en donde los casos asociados a mutaciones de BRCA oscilan entre 11 a 20%.⁴⁴⁻⁴⁷

En el momento de este reporte, los autores realizan un estudio prospectivo con la inclusión de 500 pacientes con cáncer de mama menores de 40 años y/o con factores de riesgo para síndrome de cáncer heredo-familiar para documentar la prevalencia de mutaciones en esta población y probar la validez de la prueba de HISPANEL, realizado en colaboración con el equipo del Comprehensive Cancer Center en City of Hope, California.

BIOLOGÍA MOLECULAR Y MEDICINA TRASLACIONAL

Aun cuando estudios previos han descrito variables de pronóstico negativo, la biología subyacente que promueve estas características agresivas no ha sido completamente dilucidada, y aún no se establece si el cáncer de mama en mujeres jóvenes es una

entidad única.⁴⁸ En un estudio realizado por un grupo de investigadores de la Universidad de Duke, Anders, *et al.*, demostraron que existen diferencias significativas en la expresión biológica de sets de genes entre tumores de mujeres jóvenes *vs.* edad avanzada.²² El hallazgo más importante de este análisis fue el descubrimiento de la biología común de los tumores en mujeres jóvenes, que incluyeron genes que regulan la función inmune, vías de proliferación celular y vías de señalización oncogénicas.

Por otra parte, los dominios 11 y 12 de la proteína BRCA1, ausentes en la ex9-12del, se encuentran incluidos en uno de los tres agrupamientos de mutaciones más frecuentes encontrados en BRCA1. Aunque poco estudiada, la región codificada por los exones 11 al 13 presenta dominios cruciales para la activación de diferentes vías de gran relevancia oncológica, incluyendo RB (ciclo celular), c-Myc (factor de transcripción), Rad50, Rad51 y PALB2 (reparación del DNA) y ATM, así como secuencias indispensables para la localización nuclear de BRCA1.⁴⁹ Por lo tanto, es factible predecir que la mutación ex9-12del confiere una biología molecular alterada que facilitaría no sólo el desarrollo de células cancerígenas mamarias, sino también pudiera tener un valor alterno, al representar una variación funcional con relevancia terapéutica.

Se requiere, por tanto, la recolección prospectiva de datos clínicos, patológicos y genómicos de pacientes jóvenes con cáncer de mama, que permita un análisis supervisado de fenotipos del cáncer específicos por edad, más aún en nuestra población donde no se cuentan con estudios de esta naturaleza. La identificación de alteraciones genómicas y epigenómicas, expresión genética y sus reguladores, así como la activación de diferentes vías moleculares en hospederas jóvenes proveerá de una comprensión más clara del papel de la edad y de los procesos biológicos contribuyentes, y una oportunidad única para explorar blancos terapéuticos para el tratamiento de esta agresiva enfermedad.

CALIDAD DE VIDA, DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

En la actualidad, el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama ha mejorado significativamente, teniendo como consecuencia positiva un aumento importante en la supervivencia a cinco años en estas pacientes. Esto, sin embargo, puede tener un impacto directo en la calidad de vida, con la presentación de efectos adversos tanto a corto como a largo plazo en su estado físico, funcional, emocional y/o social.

Dichos cambios pueden influir en el apego al tratamiento y en el seguimiento.⁵⁰⁻⁵²

Se ha descrito que existen diversos factores que pueden afectar la calidad de vida, y la edad es una de ellas.^{53,54} Las mujeres más jóvenes pueden enfrentar aspectos muy particulares relacionados con su edad, distintos a los experimentados por pacientes mayores como son: preocupación por una mayor esperanza de vida, pérdida de fertilidad debido a la afección de la reserva ovárica, alteraciones en la imagen corporal y vida sexual a causa de los procedimientos quirúrgicos y la manipulación hormonal debido al tratamiento.^{53,55,56} Se ha concluido, por tanto, que la edad temprana al diagnóstico es uno de los factores de mayor impacto para una pobre calidad de vida.³⁰

Algunos estudios previos han sugerido que las mujeres jóvenes tienen un mayor impacto psicológico después del diagnóstico de cáncer de mama en comparación con las mujeres de mayor edad.^{57,58} Los síntomas depresivos,⁵⁹ la ansiedad y angustia,⁶⁰⁻⁶³ y la percepción de fatiga⁶⁴ pueden ser más graves y más frecuentes en las mujeres jóvenes comparado con las mujeres mayores. Estos trastornos del ánimo son particularmente más comunes en las mujeres de 35 años o menores con diagnóstico de cáncer de mama.⁶⁵

Otro aspecto considerable que puede impactar negativamente en la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama, y de manera particular en las mujeres jóvenes, es la alteración de la imagen corporal después del tratamiento oncológico.^{29,56,66} El cambio en la imagen corporal puede, a su vez, alterar la función sexual de estas pacientes; y ambas pudieran relacionarse con una menor calidad de vida debido a que reducen la vitalidad, la función física, y el rol social de las mismas.^{29,67}

Hasta el momento no se han presentado datos en la literatura que describan estos puntos de interés en mujeres jóvenes en nuestro país. Se requiere investigación con el fin de conocer los aspectos que influyen en la calidad de vida de las mujeres jóvenes con cáncer de mama, y ofrecer apoyo médico y social para mejorar sus condiciones de vida.

COGNICIÓN

Por muchos años las pacientes con cáncer de mama han reportado cambios en múltiples áreas cognitivas, pero fue hasta la década de los 90 que se le prestó atención científica a este fenómeno. Se ha reconocido que existen múltiples aspectos del cáncer de mama y de su tratamiento que afectan el funcionamiento cognitivo.^{68,69} Las alteraciones más agudas

se presentan en pacientes que están recibiendo quimioterapia y/o terapia hormonal,⁷⁰ sin embargo, más de 83% de las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama continúan reportando algún tipo de queja cognitiva posterior al tratamiento, relacionadas con trastornos en la atención, concentración, memoria y funciones ejecutivas.⁷¹

Se ha especulado que los adultos mayores pueden ser más vulnerables a los efectos cognitivos adversos a los tratamientos contra el cáncer.⁷² Sin embargo, las mujeres más jóvenes con estudios superiores reportan quejas cognitivas persistentes después de la quimioterapia a pesar de tener un desempeño promedio en las evaluaciones neuropsicológicas.⁷² Una posible explicación es que las mujeres más jóvenes con niveles altos de reserva cognitiva pueden percibir cambios en la capacidad cognitiva, aunque sean capaces de mantener el rendimiento en pruebas neuropsicológicas mediante la utilización de circuitos cerebrales alternos.⁷³

Hasta la fecha, en los estudios que evalúan los efectos cognitivos asociados con el tratamiento para el cáncer de mama se ha controlado a la variable edad para reportar su asociación, pero ninguno ha examinado las interacciones potenciales de edad y tratamientos sobre el funcionamiento cognitivo. Resulta indispensable incluir a la neuropsicología dentro de las disciplinas que brindan atención a pacientes con cáncer a fin de detectar tempranamente las secuelas neuropsicológicas de estos agentes químicos y prevenir el deterioro cognitivo, en especial en pacientes jóvenes, que representa una población frecuente y especialmente vulnerable.

SEXUALIDAD

La sexualidad es un factor importante de la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama; sin embargo, es un área poco explorada y a la que se presta poca atención terapéutica al tratarse de un tema íntimo y de delicado manejo que requiere de determinadas habilidades de exploración y tratamiento.⁷⁴ Existe poco entrenamiento por parte de los profesionales que tratan a este grupo de mujeres, por lo que el abordaje integral se ve limitado.

La disfunción sexual afecta de 30 a 90% de las mujeres tratadas por cáncer de mama, con informes que sugieren que casi todas las mujeres tienen alguna forma de disfunción sexual después del tratamiento.⁷⁵ Los tratamientos oncológicos afectan de manera considerable el ciclo de la respuesta sexual normal humana (deseo, excitación, orgasmo y resolución), confieren problemas de falta de lubricación

y dolor vaginal que afectan directamente la satisfacción sexual.⁷⁶ A diferencia de muchos otros efectos fisiológicos secundarios del tratamiento para el cáncer de mama, los problemas sexuales no suelen auto-limitarse durante los dos primeros años tras la enfermedad y muchas veces pueden permanecer constantes.⁷⁷

Los problemas sexuales pueden ser particularmente relevantes entre las mujeres más jóvenes, que son más vulnerables a los cambios en el funcionamiento ovárico secundarios del efecto de la quimioterapia y hormonoterapia, y la preocupación por la imagen corporal después de cirugía.⁷⁸⁻⁸¹ Más de 75% de las mujeres de 42 a 55 años de edad en la población general reportan que la sexualidad es de moderada a extremadamente importante en sus vidas,⁸² y los estudios muestran que los problemas sexuales están relacionados significativamente con una menor calidad de vida entre las sobrevivientes más jóvenes con cáncer de mama.^{30,57}

La atención integral de las mujeres jóvenes con cáncer de mama debe incluir un soporte que ayude a recuperar el máximo de funcionalidad y calidad de vida. Además, se requiere investigación para comprender mejor cómo el diagnóstico de cáncer de

mama y el impacto del tratamiento influyen en la evolución temporal de los problemas sexuales y cuáles son los factores que contribuyen a estos problemas.

En los cuadros se resume la información antes detallada de acuerdo con los síntomas o necesidades identificados en diversos estudios con enfoque particular en la población joven (Cuadro 2) y en comparación con el grupo de mujeres de mayor edad (Cuadro 3).

PROGRAMAS INTERNACIONALES “SOBRE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES”

Ante la gran proporción observada en México y Latinoamérica de pacientes jóvenes con cáncer de mama, se requiere investigación para comprender mejor cómo el diagnóstico y el tratamiento impactan en distintos aspectos que pueden contribuir a una pobre calidad de vida. Existen dos programas de clínicas especializadas en la atención de pacientes jóvenes con cáncer de mama en el Centro de Cáncer Sunnybrook Odette en Toronto, Canadá, y en el Instituto del Cáncer Dana-Farber y el Hospital Brigham and

Cuadro 2. Síntomas/necesidades de especial interés para las mujeres jóvenes con cáncer de mama.

Síntoma/Necesidad	Referencia	Año	Conclusiones
Preocupación sobre la infertilidad	Partridge, <i>et al.</i> ⁸³	2004	Encuestas a 657 pacientes: 29% reportó preocupación en la fertilidad que influyó en decisión de tratamiento; 56% deseo de tener un hijo al momento del diagnóstico, y sólo 34% recordó discusión de riesgo de infertilidad.
Calidad de vida	Champion, <i>et al.</i> ⁸⁴	2014	Cuestionarios a 505 pacientes jóvenes < 45 años vs. 622 pacientes de 55 a 70 años: la población reportó más síntomas depresivos (p = 0.005), fatiga (p < 0.001), pobre auto-percepción (p < 0.001), y función sexual (p < 0.001) comparado con las pacientes mayores.
Imagen corporal	Fobair, <i>et al.</i> ²⁹	2006	Encuestas a 549 pacientes < 50 años: 45% reportó sentirse “menos femenina”; 55% avergonzadas por su cuerpo; 46% preocupada por atractivo sexual, y 48% con dificultad para entendimiento con pareja.
Sexualidad	Burwell, <i>et al.</i> ⁶⁷	2006	Encuestas a 209 pacientes < 50 años: En comparación al estatus pre-diagnóstico, las pacientes reportaron afeción en el interés sexual (42 vs. 19%, p < 0.0001), excitación sexual (33 vs. 17%, p < 0.0001), dificultad para relajarse y disfrutar del sexo (33 vs. 12%, p < 0.0001), y para alcanzar el orgasmo (23 vs. 8%, p < 0.0001) en los primeros meses después de la cirugía.
Alteración de la cognición	Rey, <i>et al.</i> ⁸⁵	2012	Encuestas a 222 pacientes < 40 años: 21.2% alteraciones de forma basal, 37.4% a los 10 m, 36.5% a los 16 m y 42.3% a los 28 m.

Women de Boston, Estados Unidos, bajo la dirección de la Dra. Ellen Warner y la Dra. Ann Partridge, respectivamente, dentro de los cuales se desarrollan estudios prospectivos para identificar las características, desenlaces y necesidades de estas pacientes.

Como parte de una iniciativa del Departamento de Oncología y Tumores Mamarios del INCan, se ha desarrollado un Programa para la Atención Integral y para la Investigación Multidisciplinaria de Mujeres Jóvenes con Cáncer de Mama, dirigido a mujeres de 40 años o menores, recientemente diagnosticadas con cáncer de mama. Este programa también se activará próximamente en los hospitales afiliados al Tecnológico de Monterrey. Tiene como misión atender integralmente a las mujeres jóvenes con cáncer de mama en nuestro país a través de programas especializados y de alta calidad que integren el cuidado médico multidisciplinario. Asimismo, la conformación de un estudio prospectivo de mujeres jóvenes permitirá identificar las características de esta población al momento del diagnóstico y evaluar diversas variables durante el seguimiento de la enfermedad. La recolección de estos datos permitirá desarrollar nuevas estrategias y proyectos de investigación e intervención que permitan mejorar los aspectos que particularmente afectan a este subgrupo de pacientes en el contexto de nuestro medio.

Los objetivos del programa son los siguientes:

- Optimizar el cuidado clínico complejo y las necesidades de apoyo para las mujeres jóvenes con cáncer de mama y sus familias.
- Promover la investigación médica, biomédica y sociomédica enfocada en las necesidades médicas y psicosociales de estas mujeres.
- Educar a este grupo de mujeres, sus familiares y a los profesionales de la salud, respecto a los requerimientos específicos, con la finalidad de promover una detección temprana del cáncer y el mejor manejo para este subgrupo de pacientes.

La instauración del modelo se llevará a cabo de forma simultánea, con una constante retroalimentación entre las tres áreas, permitiendo favorecer la atención clínica y respondiendo a los problemas y necesidades identificados a través de los proyectos de investigación. A su vez, los programas educativos que se implementarán, tanto para médicos como pacientes, permitirán mejorar la atención integral mediante la difusión de la información pertinente para esta población.

Una vez instalado el proyecto, se podrán replicar las iniciativas y extender el programa a otros cen-

tros oncológicos y de atención primaria. De esta manera se pretende que pueda tener un alcance nacional y, en su momento, lograr interacciones y compartir acciones con otros programas internacionales.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Javier Tejeda-Maldonado. Residente de tercer año de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). ¿Cuál sería el mejor estudio de tamizaje en pacientes jóvenes? Y, ¿cuál es su punto de vista en cuanto al estudio que apareció en el *New England* de este mes, sobre disminuir el uso de mastografía, que su impacto no es el que se espera y que la recomendación del artículo, de hacerla anual, la dejó en entredicho, y si es aplicable a nuestro medio?
- Dra. Cynthia Villarreal-Garza. Instituto Nacional de Cancerología (INCan). Hasta el momento no existe un método de tamizaje particular para las mujeres jóvenes. De momento debemos apearnos a las recomendaciones aplicables en nuestro país de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002 "Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama", donde se recomienda como prevención primaria la información, orientación y educación a toda la población femenina sobre los factores de riesgo y la promoción de conductas favorables a la salud; y como prevención secundaria, la autoexploración, el examen clínico a partir de los 25 años y la mastografía/ultrasonografía. Ante una lesión de sospecha se deberá proceder a realizar una evaluación diagnóstica de la misma manera que en las mujeres mayores de 40 años.

Respecto al mencionado estudio publicado en *The New England Journal of Medicine*⁸⁶ opino que los datos deben contextualizarse a nuestra realidad. No podemos trasladar las recomendaciones a nuestro país donde el Programa de Tamizaje con Mastografía tiene una escasa cobertura; y del cual difícilmente podemos evaluar su impacto a favor o en contra de su uso. Son necesarios más datos al respecto para emitir una nueva recomendación. Sugeriría que los esfuerzos, en el caso de las mujeres jóvenes, se encaminen en desmitificar que el cáncer de mama es un reto de mujeres de mayor edad, y nos aboquemos en reeducar a los médicos de primer contacto en apegarse a las evaluaciones que ayuden a descartar un diagnóstico

Cuadro 3. Diferencias entre sobrevivientes jóvenes comparado con controles y sobrevivientes de mayor edad.*

Grupo	SJ peor que C	SJ peor que SM
Depresión	SJ peor que C	SJ peor que SM
Imagen corporal	-	SJ peor que SM
Ansiedad	-	SJ peor que SM
Sueño	-	SJ peor que SM
Fatiga	SJ peor que C	SJ peor que SM
Función de la atención	SJ peor que C	SJ peor que SM
Función sexual	SJ peor que C	SJ peor que SM
Espiritualidad	SJ peor que C	SJ peor que SM
Apoyo social	SJ mejor que C	SJ peor que SM
Limitaciones sociales	SJ mejor que C	SJ peor que SM
Satisfacción marital	-	SJ peor que SM
Miedo a la recurrencia	-	SJ peor que SM
Índice de crecimiento positivo	SJ mejor que C	-
Eventos de impacto	SJ mejor que C	SJ peor que SM
Índice de bienestar	-	SJ peor que SM

* Tomado y adaptado de: Champion, 2014.⁸⁴ C: control de la misma edad. SM: sobreviviente de mayor edad. SJ: sobreviviente joven.

de patología maligna y a su referencia temprana para evaluación, diagnóstico y tratamiento.

2. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. Médico adscrito a la Dirección de Medicina, INCMNSZ. En cuanto al universo de los pacientes con cáncer de mama jóvenes, ¿existe alguna diferencia en relación con la obesidad entre la población joven *vs.* no joven, y existen datos en pacientes mexicanas?
 - Dra. Cynthia Villarreal-Garza. En pacientes premenopáusicas, cuando se consideran todos los grupos de cáncer de mama, la obesidad se ha asociado inversamente al riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Esto se ha confirmado en población mexicana en estudios no publicados por la Dra. Lizbeth López-Carrillo, *et al.* Sin embargo, cuando se consideran los diferentes subtipos de cáncer de mama, el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama triple negativo es de 1.43 (IC-95% 1.23-1.65) en pacientes premenopáusicas.⁸⁷ En cuanto a factor pronóstico, en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible se ha demostrado que la obesidad es un factor significativo independiente de mal pronóstico asociado a mortalidad secundaria a cáncer de mama, con un riesgo relativo de 1.34 (IC-95% 1.22-1.47); factor que no se encontró asociado a mortalidad en pacientes posmenopáusicas.⁸⁸ Esta asociación de mal pronóstico entre pacientes premenopáusicas con obesidad también se ha confirmado en una cohorte mexicana.⁸⁹

3. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. ¿Se considera que puede existir un sesgo de referencia de las pacientes que se atienden en el INCan?

- Dra. Cynthia Villarreal-Garza. De forma general me parece que sí existe un sesgo inherente a la condición del INCan, siendo éste un centro de referencia sobre todo para las poblaciones del centro y sur de México. Debido a la localización geográfica del instituto, se reciben pacientes de los estados más cercanos al Distrito Federal que de acuerdo con el nivel socioeconómico y de desarrollo, son entidades con condiciones más desfavorables en comparación con otras regiones del país. Además se atienden pacientes que carecen de seguridad social o algún seguro médico privado que los ampare, lo que podría llevarnos a inferir que sus oportunidades socioeconómicas están limitadas por sus condiciones de empleo u otros.

Estas diferencias y sesgos pueden condicionar retrasos al diagnóstico y una presentación avanzada de la enfermedad al momento del diagnóstico, que repercute en un pronóstico desfavorable.⁹⁰ Por ejemplo, según una cohorte retrospectiva de Brasil donde se evaluó el desenlace del cáncer de mama de 3,142 casos de acuerdo con el tipo de cobertura de la atención sanitaria, se concluyó que las pacientes tratadas en el sistema público presentan estadios más avanzados de la enfermedad, lo que probablemente se relacione con un pobre desenlace.⁹¹

4. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. En la gráfica que mostró, se muestra que algunos países en vías de desarrollo se comportan como si fueran ya desarrollados.
 - Dra. Cynthia Villarreal-Garza. Sí, efectivamente hay países que tienen ese comportamiento de acuerdo con los datos globales reportados. Tal es el caso de Argentina y Uruguay, poblaciones que tienen condiciones distintas de presentación por edades de cáncer de mama en comparación con otros países latinoamericanos.⁹²

5. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. Observé que una de sus líneas de investigación será la investigación de biomarcadores de respuesta y resistencia en esta población joven mexicana. ¿Qué marcador específico se está estudiando en la actualidad?
 - Dra. Cynthia Villarreal Garza. Sí, estamos recolectando material biológico (sangre y tejido) para futuros estudios sobre biomarcadores y explorar si la biología en mujeres jóvenes es distinta a la de mujeres de mayor edad. Algunos posibles biomarcadores de estudios son sobre los dominios 11 y 12 de la proteína BRCA1, ausentes en la ex9-12del, se encuentran incluidos en uno de los tres agrupamientos de mutaciones más frecuentes encontrados en BRCA1. Aunque poco estudiada, la región codificada por los exones 11 al 13 presenta dominios cruciales para la activación de diferentes vías de gran relevancia oncológica, incluyendo RB (ciclo celular), c-Myc (factor de transcripción), Rad50, Rad51 y PALB2 (reparación del DNA) y ATM, así como secuencias indispensables para la localización nuclear de BRCA1.⁴⁹

6. Dr. Iván Pérez-Díaz. Médico adscrito a Investigación, Laboratorio Clínico, INCMNSZ. ¿Existe información en el país acerca de la frecuencia de la mastectomía profiláctica en pacientes portadoras de mutaciones de BRCA y su impacto en la calidad de vida de las pacientes?
 - Dra. Cynthia Villarreal Garza. Actualmente no existen datos sobre la frecuencia de la mastectomía profiláctica en las mujeres jóvenes portadoras de mutaciones de BRCA o con alto riesgo de síndrome heredo-familiar mama-ovario, así como tampoco sobre el impacto de esta práctica. A partir de los estudios que actualmente se realizan en el INCan sobre la prevalencia de mutaciones de BRCA, se podrá recabar prospectivamente el número de las pacientes que seleccionan la mastectomía como método profiláctico y al mismo

tiempo se podrá evaluar su impacto en la calidad de vida de las pacientes latinas.

7. Dr. Iván Pérez Díaz. ¿Existe algún programa para preservación de fertilidad en pacientes con cáncer?
 - Dra. Cynthia Villarreal Garza. En 2006, la Sociedad Americana de Oncología Clínica publicó directrices que recomiendan a los oncólogos que informen a todos sus pacientes en edad fértil sobre la posibilidad de que un determinado tratamiento produzca esterilidad, así como las opciones que tienen para preservar la fertilidad, y que los remitan a especialistas en esta disciplina. Las encuestas recientes, sin embargo, indican que menos de la mitad de los oncólogos en los Estados Unidos siguen estas directrices y aquellos que hablan con regularidad sobre el riesgo de esterilidad con sus pacientes muy raras veces los remiten a especialistas en fertilidad. Además, se ha reportado que las pacientes en América Latina rechazan con más frecuencia el someterse a un tratamiento con quimioterapia si condiciona un alto riesgo de infertilidad.⁹³ No se conoce la proporción de médicos que refieren a sus pacientes a las clínicas de fertilidad en México ni en otros países de América Latina como parte de la atención oncológica integral. Próximamente se podrán obtener datos a partir del estudio para la “Evaluación de la actitud de las pacientes premenopáusicas latinoamericanas con cáncer de mama hacia el riesgo de pérdida de su fertilidad por la quimioterapia (GECOPE-RU/LACOG)”, donde el INCan participará como representante en México. Por otro lado, como parte del Programa para la Atención de Mujeres Jóvenes con Cáncer de Mama que se está desarrollando en el INCan, se establecerá una red de referencia con el Instituto Nacional de Perinatología para cubrir y estudiar los aspectos relacionados con la fertilidad de nuestras pacientes. Confiamos que con ambas intervenciones podamos emitir recomendaciones e intervenciones de impacto en beneficio de las mujeres jóvenes con cáncer de mama, pero en general de todos los pacientes oncológicos que deseen asesorarse o preservar su fertilidad.

REFERENCIAS

1. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Breast cancer in Mexico: a pressing priority. *Reprod Health Matters* 2008; 16(32): 113-23.

2. Rodríguez-Cuevas S, Guisa-Hohenstein F, Labastida-Almendaro S. First breast cancer mammography screening program in Mexico: initial results 2005-2006. *Breast J* 2009; 15(6): 623-31.
3. Lara-Medina F, Perez-Sanchez V, Saavedra-Perez D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* 2011; 117(16): 3658-69.
4. Weitzel JN, Blazer KR, Macdonald DJ, Culver JO, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(5): 327-59.
5. Rodríguez-Cuevas S, Macías Martínez CG, Labastida Almen-daro S. Breast cancer in Mexico. Is it a young women disease? *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68(5): 185-90.
6. Arce-Salinas C, Lara-Medina FU, Alvarado-Miranda A, et al. Evaluation of breast cancer treatment at a tertiary-level institution with Popular Health Insurance in Mexico. *Rev Invest Clin* 2012; 64(1): 9-16.
7. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist* 2013; 18(Suppl.): 26-34.
8. Partridge AH, Ruddy KJ, Kennedy J, Winer EP. Model program to improve care for a unique cancer population: young women with breast cancer. *J Oncol Pract* 2012; 8(5): e105-e110.
9. Ali A, Warner E. pynk: Breast Cancer Program for Young Women. *Curr Oncol* 2013; 20(1): e34-e39.
10. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 2010; 12(5): 212.
11. Ghiasvand R, Adami HO, Harirchi I, Akrami R, Zendejdel K. Higher incidence of premenopausal breast cancer in less developed countries; myth or truth? *BMC Cancer* 2014; 14(343): 1-8.
12. López-Carrillo L. Breast cancer: Age at diagnosis patterns in Latin America and Caribbean. 2013; http://www.saludpublica.uchile.cl/saludglobal_2013/es/Simposios_simultaneos/La_lucha_global_contra_el_cancer/Lizbeth_Lopez.pdf.
13. Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM. Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med* 2012; 156(7): 491-9.
14. dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Recent trends in incidence of and mortality from breast, ovarian and endometrial cancers in England and Wales and their relation to changing fertility and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 1995; 72(2): 485-92.
15. Chia KS, Reilly M, Tan CS, et al. Profound changes in breast cancer incidence may reflect changes into a Westernized lifestyle: a comparative population-based study in Singapore and Sweden. *Int J Cancer* 2005; 113(2): 302-06.
16. Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315(9): 559-63.
17. Love RR, Duc NB, Dinh NV, Quy TT, Xin Y, Havighurst TC. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 2(4): 294-8.
18. Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Sweet A, White N, Margenthaler JA. Elevated breast cancer mortality in women younger than age 40 years compared with older women is attributed to poorer survival in early-stage disease. *J Am Coll Surg* 2009; 208(3): 341-7.
19. Keegan TH, DeRouen MC, Press DJ, Kurian AW, Clarke CA. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res* 2012; 14(2): R55.
20. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry. *Cancer* 2007; 109(9): 1721-8.
21. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer* 1996; 74(11): 1796-800.
22. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3324-30.
23. Xiong Q, Valero V, Kau V, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2001; 92(10): 2523-8.
24. Villarreal-Garza CM, Hoyos CM, Meza-Herrera V, et al. Abstract P5-12-10: Pathological characteristics and patterns of recurrence and mortality among young Mexican breast cancer patients. *Cancer Research* 2013; 73(24 Supplement U). Disponible en: http://cancerres.aacrjournals.org/content/73/24_Supplement/P5-12-10.abstract:P5-12-10.
25. Robles-Castillo J, Ruvalcaba-Limon E, Maffuz A, Rodríguez-Cuevas S. Breast cancer in Mexican women under 40. *Ginecol Obstet Mex* 2011; 79(8): 482-8.
26. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320(7233): 474-8.
27. Beadle BM, Woodward WA, Tucker SL, et al. Ten-year recurrence rates in young women with breast cancer by locoregional treatment approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73(3): 734-44.
28. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast* 2007; 16(Suppl. 2): S175-S181.
29. Fobair P, Stewart SL, Chang S, D'Onofrio C, Banks PJ, Bloom JR. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15(7): 579-94.
30. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(15): 3322-30.
31. Vidal-Millan S, Taja-Chayeb L, Gutierrez-Hernandez O, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Mexican breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30(5): 527-30.
32. Calderon-Garciduenas AL, Ruiz-Flores P, Cerda-Flores RM, Barrera-Saldana HA. Clinical follow up of mexican women with early onset of breast cancer and mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Sal Pub Mex* 2005; 47(2): 110-5.
33. Vaca-Paniagua F, Alvarez-Gomez RM, Fragoso-Ontiveros V, et al. Full-exon pyrosequencing screening of BRCA germline mutations in Mexican women with inherited breast and ovarian cancer. *PLoS One* 2012; 7(5): e37432.
34. Weitzel JN, DeHart JNC, Ogaz RM, et al. Prevalence and ancestral origin of BRCA mutations in the Hispanic population: Insights for ancestry-informed genetic cancer risk assessment. *ASCO Meeting Abstracts* 2011; 29(15 Suppl U). Disponible en: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/15_suppl/1514:1514.
35. Weitzel JN, Clague J, Martir-Negron A, et al. Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the southwestern United States: a report from the Clinical Cancer Genetics Community Research Network. *J Clin Oncol* 2013; 31(2): 210-6.

36. de la Hoya M, Gutierrez-Enriquez S, Velasco E, et al. Genomic rearrangements at the BRCA1 locus in Spanish families with breast/ovarian cancer. *Clin Chem* 2006; 52(8): 1480-5.
37. Torres D, Rashid MU, Seidel-Renkert A, Weitzel JN, Briceno I, Hamann U. Absence of the BRCA1 del (exons 9-12) mutation in breast/ovarian cancer families outside of Mexican Hispanics. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(3): 679-81.
38. Weitzel JN, Lagos VI, Herzog JS, et al. Evidence for common ancestral origin of a recurring BRCA1 genomic rearrangement identified in high-risk Hispanic families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(8): 1615-20.
39. Woodson AH, Profato JL, Muse KI, Litton JK. Breast cancer in the young: role of the geneticist. *J Thorac Dis* 2013; 5(Suppl. 1): S19-S26.
40. Villarreal-Garza C, Herrera LA, Herzog J, et al. Significant Clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 (BRCA) mutations in Mexico. *Cancer Research* 2012; 72(24 Supplement U). Disponible en: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/PD08-06:PD08-06.
41. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gomez RM, Perez-Plasencia C, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer*. 2014; 120(18): doi 10.1002/crcr.29058.
42. Hernandez JE, Llacuachaqui M, Palacio GV, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in unselected breast cancer patients from Medellin, Colombia. *Hered Cancer Clin Pract* 2014;12(1):11.
43. Villarreal-Garza CM, Weitzel JN, Sifuentes E, et al. Founder effect and a high prevalence of BRCA1 mutations among young Mexican triple-negative breast cancer (TNBC) patients. *ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32(15 Suppl U). Disponible en: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/1522:1522.
44. Fostira F, Tsitlaidou M, Gogas H, et al. Prevalence of BRCA1 mutations among 284 women with triple-negative breast cancer. *ASCO Meeting Abstracts* 2010; 28(15 suppl U): Disponible en: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/1511:1511.
45. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and Outcome of BRCA Mutations in Unselected Patients with Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(5): 1082-89.
46. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 86.
47. Greenup R, Buchanan A, Lorizio W, et al. Prevalence of BRCA mutations among women with triple-negative breast cancer (TNBC) in a genetic counseling cohort. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(10): 3254-8.
48. Peppercorn J, Partridge AH. Breast cancer in young women: a new color or a different shade of pink? *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3303-05.
49. Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, Hankins GD, Boehning D. Structure-function of the tumor suppressor BRCA1. *Comput Struct Biotechnol J* 2012; 1(1): 201204005.
50. Lemieux J, Goodwin PJ, Bordeleau LJ, Lauzier S, Theberge V. Quality-of-life measurement in randomized clinical trials in breast cancer: an updated systematic review (2001-2009). *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(3): 178-231.
51. Sloan JA, Cella D, Frost M, Guyatt GH, Sprangers M, Symonds T. Assessing clinical significance in measuring oncology patient quality of life: introduction to the symposium, content overview, and definition of terms. *Mayo Clin Proc* 2002; 77(4): 367-70.
52. van der Steeg AF, De Vries J, Roukema JA. Quality of life and health status in breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30(10): 1051-7.
53. Mor V, Allen S, Malin M. The psychosocial impact of cancer on older versus younger patients and their families. *Cancer* 1994; 74(7 Suppl.): 2118-27.
54. Parker PA, Baile WF, de Moor C, Cohen L. Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients. *Psychooncology* 2003; 12(2): 183-93.
55. Partridge AH. Cancer survivorship and the young breast cancer patient: addressing the important issues. *Oncologist* 2013; 18(8): e19-e20.
56. Lee MC, Bhati RS, von Rottenthaler EE, et al. Therapy choices and quality of life in young breast cancer survivors: a short-term follow-up. *Am J Surg* 2013; 206(5): 625-31.
57. Wenzel LB, Fairclough DL, Brady MJ, et al. Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma patients after treatment. *Cancer* 1999; 86(9): 1768-74.
58. Sammarco A. Quality of life of breast cancer survivors: a comparative study of age cohorts. *Cancer Nurs* 2009; 32(5): 347-56; quiz 348-57.
59. Ganz PA, Goodwin PJ. Health-related quality of life measurement in symptom management trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2007(37): 47-52.
60. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psychooncology* 2000; 9(2): 137-46.
61. Wong-Kim EC, Bloom JR. Depression experienced by young women newly diagnosed with breast cancer. *Psychooncology* 2005; 14(7): 564-73.
62. Bloom JR, Stewart SL, Johnston M, Banks P, Fobair P. Sources of support and the physical and mental well-being of young women with breast cancer. *Soc Sci Med* 2001; 53(11): 1513-24.
63. Burgess C, Cornelius V, Love S, Graham J, Richards M, Ramirez A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. *BMJ* 2005; 330(7493): 702.
64. Bifulco G, De Rosa N, Tornesello ML, et al. Quality of life, lifestyle behavior and employment experience: a comparison between young and midlife survivors of gynecology early stage cancers. *Gynecol Oncol* 2012; 124(3): 444-51.
65. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(5): 386-405.
66. Rosenberg SM, Tamimi RM, Gelber S, et al. Body image in recently diagnosed young women with early breast cancer. *Psychooncology* 2013; 22(8): 1849-55.
67. Burwell SR, Case LD, Kaelin C, Avis NE. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2815-21.
68. Hurria A, Somlo G, Ahles T. Renaming "chemobrain". *Cancer Invest* 2007; 25(6): 373-7.
69. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110(1): 143-52.
70. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, Abraham L, Greendale GA. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26(7): 955-69.
71. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94(6): 828-34.
72. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol* 2010; 28(29): 4434-40.

73. Von Ah D, Harvison KW, Monahan PO, et al. Cognitive function in breast cancer survivors compared to healthy age- and education-matched women. *Clin Neuropsychol* 2009; 23(4): 661-74.
74. Grau AJ. La sexualidad en pacientes con cáncer: algunas consideraciones sobre su evaluación y tratamiento. *Rev Cubana Oncol* 1999; 15(1): 49-65.
75. Krychman ML. Sexual rehabilitation medicine in a female oncology setting. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 380-4.
76. Stella FM, G.B. O, A. MG. La sexualidad en pacientes con cáncer de mama o cervix sometidas a tratamiento quirúrgico en el Hospital General, Hospital San Vicente de Paúl e Instituto de Cancerología de la Clínica las Américas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2002; 5(30): 179-83.
77. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(5): 376-87.
78. Schover LR. Sexuality and body image in younger women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994(16): 177-82.
79. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology* 2004; 13(5): 295-308.
80. Stead ML. Sexual dysfunction after treatment for gynaecologic and breast malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(1): 57-61.
81. Mor V, Malin M, Allen S. Age differences in the psychosocial problems encountered by breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994(16): 191-7.
82. Cain VS, Johannes CB, Avis NE, et al. Sexual functioning and practices in a multi-ethnic study of midlife women: baseline results from SWAN. *J Sex Res* 2003; 40(3): 266-76.
83. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(20): 4174-83.
84. Champion VL, Wagner LI, Monahan PO, et al. Comparison of younger and older breast cancer survivors and age-matched controls on specific and overall quality of life domains. *Cancer* 2014; 120(15): 2237-46.
85. Rey D, Bouhnik AD, Mancini J, Bendiane MK, Seror V, Viens P. Self-reported cognitive impairment after breast cancer treatment in young women from the ELIPPSE40 cohort: the long-term impact of chemotherapy. *Breast J* 2012; 18(5): 406-14.
86. Biller-Andorno N, Juni P. Abolishing mammography screening programs? A view from the Swiss Medical Board. *N Engl J Med* 2014; 370(21): 1965-7.
87. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(1): 307-14.
88. Pan H, Gray RG, on behalf of the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. *ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32(15 Suppl. U). Disponible en: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/503:503.
89. Aguilar JL, Martinez IA, Villarreal-Garza CM, et al. Impact of obesity and overweight in the prognosis of women diagnosed with non metastatic breast cancer in a Mexican cohort. *ASCO Meeting Abstracts* 2012; 30(15 Suppl. U). Disponible en: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/1607:1607.
90. Unger-Saldana K. Challenges to the early diagnosis and treatment of breast cancer in developing countries. *World J Clin Oncol* 2014; 5(3): 465-77.
91. Liedke PE, Finkelstein DM, Szymonifka J, et al. Outcomes of breast cancer in Brazil related to health care coverage: a retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(1): 126-33.
92. Villarreal-Garza C, Aguila C, Magallanes-Hoyos MC, et al. Breast cancer in young women in Latin America: an unmet, growing burden. *Oncologist* 2013; 18(Suppl.): 26-34.
93. Senkus E, Gomez H, Dirix L, et al. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psychooncology* 2014; 23(2): 173-82.

Reimpresos:

Dra. Cynthia Villarreal-Garza
 Departamento de Investigación y
 de Tumores Mamarios
 Instituto Nacional de Cancerología
 Av. San Fernando, Núm. 22
 Col. Sección XVI
 14080, México, D.F.

*Recibido el 25 de junio 2014.
 Aceptado el 20 de octubre 2014.*