



## Cáncer de mama en mujeres jóvenes. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología

Cynthia Villarreal-Garza,<sup>\*,\*\*,\*\*\*</sup> Alejandra Platas,<sup>\*,\*\*\*</sup> Juan Enrique Bargalló-Rocha,<sup>\*,\*\*\*</sup>  
Federico Lasa,<sup>\*</sup> Nancy Reynoso,<sup>\*</sup> Christian Águila-Mancera,<sup>\*\*\*</sup> Robin Shaw-Dulin,<sup>\*,\*\*\*</sup>  
Claudia Arce-Salinas,<sup>\*</sup> Fernando Lara-Medina,<sup>\*</sup> Bertha Alejandra Martínez-Cannon,<sup>\*\*</sup>  
Alejandro Mohar-Betancourt<sup>\*,\*\*\*</sup>

### RESUMEN

El cáncer de mama en mujeres jóvenes tiene una alta prevalencia en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), correspondiendo al 15% del total de pacientes atendidas en dicha Institución. Más del 80% de las pacientes de este subgrupo de edad se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad y los subtipos triple negativo y HER2-positivo son más frecuentes en comparación con sus contrapartes mayores. Los resultados de los estudios realizados por nuestro grupo sugieren que la pobre supervivencia asociada con la edad joven no sólo se debe a la gran proporción de cáncer de mama triple negativo y HER2-positivo, sino también al pobre pronóstico en el subgrupo más prevalente, hormono-sensible, HER2-negativo. Por otra parte, el diagnóstico y tratamiento en este grupo joven tienen repercusiones particulares que fueron demostradas en un estudio cualitativo realizado en sobrevivientes jóvenes mexicanas. Debido a que las necesidades de las mujeres jóvenes en México y la mayoría de los países de bajo y mediano nivel socioeconómico no son actualmente atendidas, a partir del 2013 se creó el Programa para la Atención e Investigación de Mujeres Jóvenes con Cáncer de Mama en el INCan. Recientemente, se incorporó una segunda sede en el Hospital San José y en un futuro próximo se pretende expandir este modelo a otros centros a nivel nacional y de Latinoamérica.

**Palabras clave:** Cáncer de mama, mujeres jóvenes, México.

### ABSTRACT

*Breast cancer in young women has a high prevalence in the National Institute of Cancerology (INCan), corresponding to 15% of the total number of patients attended at this Institution. More than 80% of the patients from this age group present advanced stage disease, and triple negative and HER2-positive subtypes are more frequent than in their older counterparts. The results of studies done by our group suggest that the poor survival associated with young age is not only due to the greater proportion of triple negative and HER2-positive breast cancer, but also to the poor prognosis in the most prevalent hormone-sensitive, HER2-negative subtype. On the other hand, the diagnosis and treatment of this young group have particular repercussions that were demonstrated in a qualitative study done with surviving young Mexicans. Due to the lack of attention to the current needs of young women in Mexico and the majority of low and middle socioeconomic status, the Program for Attention and Research for Young Women with Breast Cancer, was created at the INCan in 2013. Recently, a second site was incorporated at the Hospital San Jose and in the near future we expect to expand this model of care to other centers nationally and in Latin America.*

**Key words:** Breast cancer, young women, Mexico.

\* Departamento de Investigación y Departamento de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología.

\*\* Centro de Cáncer de Mama, Tecnológico de Monterrey.

\*\*\* Programa para la Atención e Investigación de Mujeres Jóvenes con Cáncer de Mama.

### INTRODUCCIÓN

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.<sup>1</sup>

Se ha reconocido que en nuestro país, el cáncer de mama se diagnostica en edades más jóvenes en comparación con lo informado en otras poblaciones.<sup>2,3</sup> La edad promedio al diagnóstico en mujeres mexicanas es de 50 años, lo que representa una década menor que en la población anglosajona y europea. En distintas series mexicanas se informa que el 50% de las mujeres con cáncer de mama tienen una edad < 50 años al diagnóstico, en contraste con 22% en la población caucásica.<sup>2-4</sup>

Aunque no existen datos nacionales disponibles sobre la distribución de la edad al diagnóstico del cáncer de mama en mujeres más jóvenes (de 40 años o menores), la información recabada del registro de pacientes de nuevo ingreso de dos instituciones de referencia, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y el Centro de Cáncer de Mama del Hospital San José, mostró que el 15 y 14% del total de 728 y 265 pacientes, respectivamente, con diagnóstico reciente de cáncer de mama en el 2014, correspondían al grupo de mujeres jóvenes (*Cuadro I*). Esta proporción resulta significativamente mayor en comparación con 5-7% del total de casos que se diagnostican en centros académicos y de concentración en Estados Unidos y Canadá en un año.<sup>5,6</sup>

La importancia de esta incrementada proporción de casos 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.<sup>7-9</sup> 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, y a mayores tasas de recaídas sistémicas en cualquier estadio clínico en comparación con las mujeres postmenopáusicas.<sup>10-12</sup>

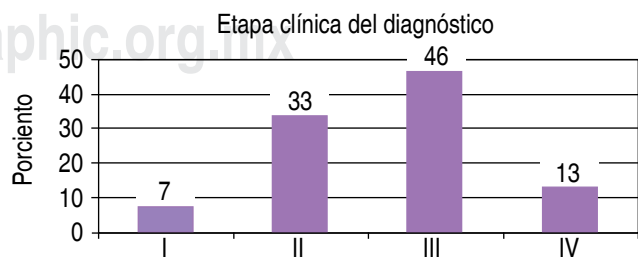
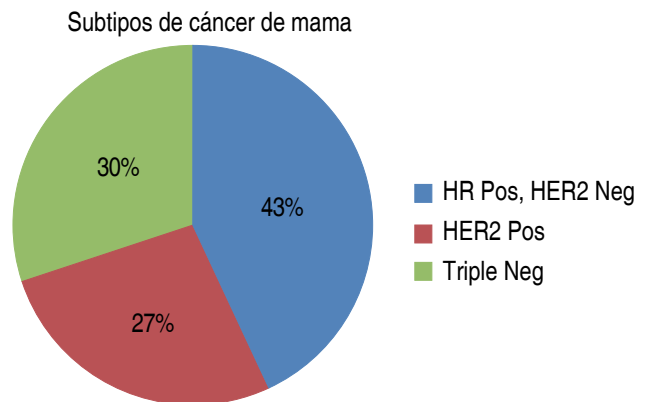
**Cuadro I.** Proporción de pacientes con diagnóstico nuevo de Cáncer de Mama en el INCan en el año 2014.

Edad (años)	Total (núm. de casos)	%
≤ 40	106	15
41-50	222	31
> 50	400	55
Total	728	100

## DATOS RECABADOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

En un primer análisis retrospectivo de mujeres con cáncer de mama atendidas en el INCan de enero de 2007 a diciembre de 2010, de un total de 2,919 casos, se identificaron 445 (15%) pacientes jóvenes (< 40 años).<sup>13</sup> Un total de 320 enfermas cumplieron los criterios de inclusión para el análisis, con un mínimo de dos años de seguimiento. 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 menor de 35 años. El 96% de los casos se detectaron por autopalpación. Al diagnóstico, 19% presentaron enfermedad temprana, 67.5% enfermedad localmente avanzada, y 13.5% enfermedad metastásica. En cuanto a los subtipos de cáncer, 30% de los casos correspondieron al grupo de cáncer de mama triple negativo, mientras que el 27% eran HER2 positivo (*Figura 1*).

De las pacientes sin metástasis al momento del diagnóstico, el 31% desarrolló recurrencia (65% sistémica, 21% locorregional y 14% en ambos sitios). Tras



**Figura 1.** Distribución de subtipos de Cáncer de Mama y etapa clínica al diagnóstico en pacientes ≤ 40 años en el INCan.

una mediana de seguimiento de 26 meses, 18% de los 320 casos murieron por progresión de la enfermedad.

En un segundo estudio realizado por nuestro equipo de trabajo, se comparó la distribución de los subtipos de cáncer de mama entre grupos de edad ( $\leq 40$  años versus  $> 40$  años).<sup>14</sup> Se incluyeron todas las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama atendidas consecutivamente en el INCan durante el año 2007. Se clasificaron los subtipos de cáncer de mama en receptores hormonales positivos/HER2 negativo (RH-pos/HER2-neg), HER2 positivo (HER2-pos) y triple negativo.

De 969 enfermas analizadas, 134 (19.3%) tenían  $\leq 40$  años. Para todo el grupo, el cáncer de mama localmente avanzado ocupó la mayoría de los casos (61%) y no hubo diferencia en la etapa clínica de presentación entre los subgrupos por edad. La distribución de subtipos de cáncer de mama difirió entre los subgrupos por edad (RH-pos/HER2-neg: 42% versus 52%, triple negativo: 30% versus 21%, HER2-pos: 24% versus 23% para mujeres jóvenes versus no jóvenes, respectivamente).

Después de una mediana de seguimiento de 74.6 meses, el 48% de las pacientes jóvenes experimentaron una recurrencia en comparación con el 39% de mujeres  $> 40$  años. Después de estratificar por subtipo y etapa clínica, la edad joven permaneció como un predictor independiente significativo de recurrencia en pacientes con tumores RH-pos/HER2-neg (*hazard ratio* 1.71;  $p = 0.019$ ), pero no como predictor de recurrencia en pacientes con subtipos HER2-pos y triple negativo (*Figura 2*).

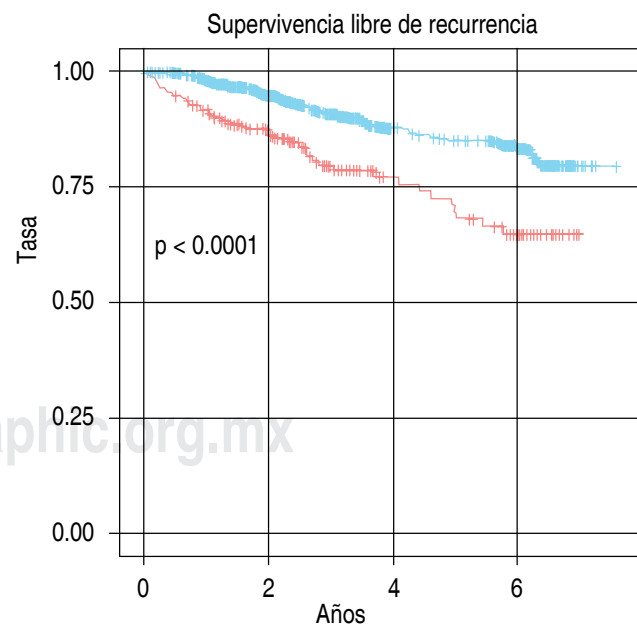
En un tercer análisis, se comparó la supervivencia libre de recurrencia (SLR) entre los casos que recibieron tratamiento neoadyuvante de acuerdo con la edad y subtipos histológicos de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el INCan en el periodo 2007-2013.<sup>15</sup> De un total de 3,110 mujeres, 40% (1,241) recibieron terapia neoadyuvante y 18% eran jóvenes. Para las enfermas tratadas con terapia neoadyuvante no hubo diferencia en la distribución de subtipos histológicos por grupos de edad. Aunque las pacientes jóvenes alcanzaron mayores tasas de respuesta patológica completa (37% versus 25%,  $p < 0.001$ ), el riesgo de recurrencia fue mayor para el subgrupo RH-pos/HER2-neg (*hazard ratio* 2.36,  $p < 0.001$ ), y no para los otros subtipos. Asimismo, para casos con enfermedad residual, la edad joven permaneció como predictor independiente significativo de recurrencia en mujeres con tumores RH-pos/

HER2-neg (*hazard ratio* 1.94,  $p < 0.001$ ), pero no en los subtipos HER2-pos y triple negativo.

Los resultados de estos estudios sugieren que la pobre supervivencia asociada con la edad joven no sólo se debe a la gran proporción de cáncer de mama triple negativo, sino también al pobre pronóstico en los subgrupos más prevalentes de cáncer de mama RH-pos/HER2-neg. Las posibles explicaciones para este hallazgo son una mayor proporción de cáncer de mama luminal B, mayor resistencia a tamoxifeno en el grupo de pacientes jóvenes o pobre adherencia al tratamiento hormonal en este subgrupo de casos. Por tanto, se requiere una mejor caracterización del cáncer de mama RH-pos/HER2-neg y la implementación de estrategias terapéuticas efectivas para el tratamiento de mujeres jóvenes con características de alto riesgo.

## NECESIDADES PARTICULARES DE LAS PACIENTES JÓVENES CON CÁNCER DE MAMA

Para este grupo de mujeres, el tratamiento oncológico puede tener repercusiones adicionales a las que presentan las pacientes de mayor edad. Esto implica



**Figura 2.** Supervivencia libre de recurrencia entre pacientes  $\leq 40$  años versus  $> 40$  años con subtipo de Cáncer de Mama RH-pos/HER2-neg.

retos añadidos para quien está consolidando su desarrollo profesional, social y familiar. Los hijos pequeños pueden verse particularmente afectados, sobre todo ante una muerte prematura, con la consecuencia de orfandad a edades muy tempranas. Si, además, la mujer funge como pilar económico de la familia, el impacto puede ser devastador.

De manera particular, la calidad de vida de las mujeres jóvenes es comúnmente afectada por efectos físicos del tratamiento (como menopausia prematura, infertilidad, osteoporosis y ganancia de peso), efectos psicológicos (como alteraciones en la imagen corporal, el desempeño cognitivo, y la constante amenaza de recurrencia y muerte prematura) y efectos sociales (como la vida laboral, la relación de pareja, el cuidado de los hijos y la estigmatización),<sup>16,17</sup> algunos con repercusiones después de años del término del tratamiento oncológico.

Para evaluar las necesidades de las pacientes jóvenes mexicanas, se realizó un estudio en 25 sobrevivientes (> 5 años) con diagnóstico de cáncer de mama a una edad  $\leq 40$  años atendidas en el INCan (Harper H, González-Robledo MC, Knaul F, Villarreal-Garza C, datos no publicados). Se realizaron entrevistas semiestructuradas en donde se cubrieron tópicos relacionados con los aspectos psicosociales, de empleo, religión, imagen corporal y fertilidad. Las principales necesidades que se reportaron fueron: 1) miedo/nocerteza de discusiones de fertilidad, 2) percepción de cambio de la imagen corporal, 3) discriminación en el empleo, 4) pérdida de redes sociales, y 5) necesidades primarias y psicosociales no cubiertas.

### PROGRAMA PARA LA ATENCIÓN E INVESTIGACIÓN DE MUJERES JÓVENES CON CÁNCER DE MAMA

La evidencia disponible sugiere que por la relativa rareza del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, no se destaca la consciencia de las necesidades especiales de esta población y, por lo general, los profesionales de salud no cuentan con el conocimiento apropiado para satisfacerlas.<sup>6</sup> Se ha encontrado que la atención de los cuidados de soporte y supervivencia, incluyendo preocupaciones sobre fertilidad, menopausia, uso de métodos anticonceptivos, imagen corporal, funcionamiento sexual, riesgo genético y salud psicosocial, entre otros, es deficiente en el tratamiento de mujeres jóvenes.<sup>7,10</sup>

Mientras que en países desarrollados se están conduciendo activamente iniciativas enfocadas en pacientes y médicos para promover la atención de las necesidades de las mujeres jóvenes con cáncer de mama, en países de ingresos bajos y medios, los problemas específicos de las enfermas jóvenes no son atendidos sistemáticamente, a pesar de la existencia de recomendaciones internacionales y nacionales específicas sobre los cuidados de soporte durante y después del tratamiento para esta población.<sup>18</sup>

En encuestas a médicos especializados en la atención oncológica, se encontró que el 71% de los encuestados no tenía ningún tipo de formación en los temas particulares de las mujeres jóvenes con cáncer de mama, y el 52% informó que esto era debido a la falta de disponibilidad de dicha formación. Ochenta y seis por ciento de los médicos encuestados se encontraban interesados en un modelo educativo en relación con estos temas. Por otro lado, sólo una de 68 pacientes con cáncer de mama reportó no estar interesada en recibir materiales educativos en versión impresa y/o electrónica.

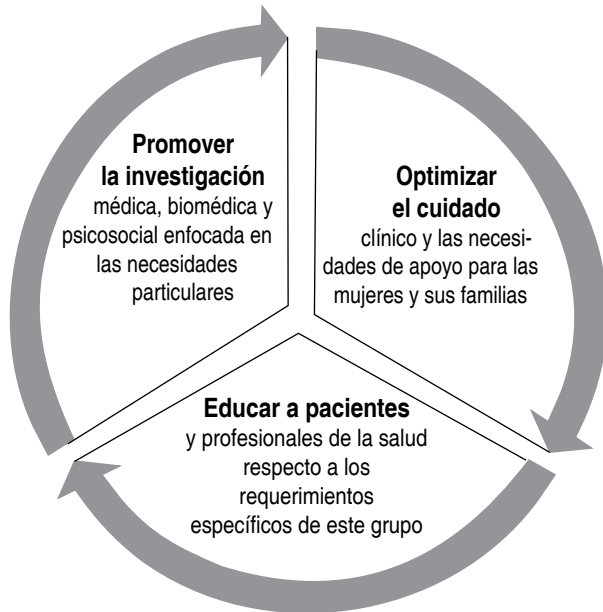
En respuesta a este panorama, en octubre de 2013 se creó el Programa para la Atención e Investigación de Mujeres Jóvenes con Cáncer de Mama en el Instituto Nacional de Cancerología, a cargo de la Dra. Cynthia Villarreal Garza, la neuropsicóloga Alejandra Platas de la Mora, el Dr. Enrique Bargalló Rocha y el Dr. Alejandro Mohar, en colaboración con el Departamento de Oncología Médica, Cirugía Oncológica, Genética, Patología y Banco de Tumores (*Figura 3*).

A partir de noviembre de 2014 hasta febrero de 2015, 68 mujeres jóvenes han sido incluidas en este programa. Recientemente, se ha incorporado una sede más como parte del programa, localizada en el Hospital San José, Tec de Monterrey en Monterrey, Nuevo León. En este nuevo centro se han ido incorporando actividades del programa y los estudios de investigación del mismo.

### DENTRO DE LAS ACTIVIDADES PRINCIPALES DEL PROGRAMA SE DESTACAN:

- I. Optimización del cuidado clínico.
  - a. Sesiones informativas y de presentación del programa.
  - b. Referencia temprana al Departamento de Genética e inclusión a proyectos de investigación para detección de mutaciones.

Programa para la Atención e Investigación de Mujeres Jóvenes con Cáncer de Mama.



**Figura 3.** Objetivos del Programa para la Atención e Investigación de Mujeres Jóvenes con Cáncer de Mama.

- c. Información sobre la preservación de la fertilidad y referencia a centros especializados.
- d. Detección de necesidades psicológicas y referencia para su atención.
- II. Educación para pacientes y profesionales de la salud.
  - a. Foros educativos para enfermas y profesionales de la salud con tópicos relacionados con el cáncer de mama en jóvenes.
  - b. Proyectos de educación mediante la difusión electrónica de materiales educativos desarrollados por expertos internacionales (con financiamiento de Susan G Komen Grant y respaldado por el Centro Nacional de Equidad de Género).
- III. Proyectos de investigación.
  - a. Desarrollo de una plataforma de investigación a fin de explorar los problemas de este grupo de mujeres en México.
  - b. Consolidación de un grupo de investigadores para la generación de evidencia y desarrollo de propuestas de intervención.
  - c. Recolección prospectiva de muestras (biopsia y sangre) para el desarrollo de futuros proyectos de investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

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): 113-123.
2. Rodríguez-Cuevas S, Macías-Martínez CG, Labastida-Almendaro S. Breast cancer in Mexico. Is it a young women disease? *Ginecol Obstet Mex*. 2000; 68: 185-190.
3. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez 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): 3658-3669.
4. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2011-2012. Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2011 [Accessed May 14, 2013]. Available in: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-030975.pdf>.
5. 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): e105-110.
6. Ali A, Warner E, Pynk. breast cancer program for young women. *Curr Oncol*. 2013; 20 (1): e34-e39.
7. 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): 559-563.
8. Love RR, Duc NB, Dinh NV, Quy TT, Xin Y, Havighurst TC. Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2002; 2 (4): 294-298.
9. 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): 341-347.
10. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer*. 1996; 74 (11): 1796-1800.
11. 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): 3324-3330.
12. 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): 2523-2528.
13. Villarreal-Garza C, Magallanes-Hoyos C, Meza V et al. Pathological characteristics and patterns of recurrence and mortality among Mexican young breast cancer patients. *SA-BCS 2013*; 2013.
14. Villarreal-Garza C, Reynoso-Noveron N, Arce-Salinas C et al. Abstract P6-08-55: High triple-negative breast cancer prevalence and poor outcome of hormone receptor positive breast cancer among young Mexican women. *Cancer Research [Internet]*. 2015; 75 (9 Supplement). Available in: [http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9\\_Supplement/P6-08-55.abstract](http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/9_Supplement/P6-08-55.abstract):P6-08-55.
15. Villarreal-Garza CM, Arce-Salinas C, Lasa F et al. Outcome of neoadjuvant-treated young patients with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (Suppl; abstr e11577). Available in: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15\\_suppl/e11577](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/e11577):e11577.

16. Partridge AH, Ruddy KJ. Fertility and adjuvant treatment in young women with breast cancer. *Breast*. 2007; 16 Suppl 2: S175-181.
17. 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): 579-594.
18. Cardoso F, Bese N, Distelhorst SR et al. Supportive care during treatment for breast cancer: resource allocations in low- and middle-income countries. A Breast Health Global Initiative 2013 consensus statement. *Breast*. 2013; 22 (5): 593-605.

Correspondencia:  
Dra. Cynthia Villarreal-Garza  
Departamento de Investigación y  
Departamento de Tumores Mamarios,  
Instituto Nacional de Cancerología.  
Av. San Fernando Núm. 22,  
Col. Sección XVI, 14080,  
Del. Tlalpan, México, D.F.  
Tel: 01 55 47 47 10 20, ext. 12023  
E-mail: cynthiavg@gmail.com