



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DIRECCIÓN DE POSTGRADO**



**PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA CLÍNICA**  
**HOSPITAL ONCOLÓGICO DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO**

**CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES JÓVENES: FACTORES CLÍNICOS,  
HISTOPATOLÓGICOS Y MOLECULARES**

**Tutor Clínico**

Liliana Castillo

**Autora**

María Angélica Barrera

Noviembre 2023



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DIRECCIÓN DE POSTGRADO**



**PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA CLÍNICA**  
**HOSPITAL ONCOLÓGICO DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO**

**CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES JÓVENES: FACTORES CLÍNICOS,  
HISTOPATOLÓGICOS Y MOLECULARES**

Trabajo de Investigación. Requisito parcial para obtener el Título de Especialista en  
Oncología Médica

**Tutor Clínico**

Liliana Castillo

**Autora**

María Angélica Barrera

Noviembre 2023



## ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

### CANCER DE MAMA EN PACIENTES JOVENES: FACTORES CLÍNICOS, HISTOPATOLÓGICOS Y MOLECULARES

Presentado para optar al grado de **Especialista en Medicina Oncológica** por el (la) aspirante:

**BARRERA L., MARÍA A.**

C.I. V – 21029666

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Liliana Castillo C.I. 7122231, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **16/12/2023**

**Prof. Wilfredo Perfetti**

C.I. 15579.433

Fecha 16. 12. 23

TG:115-23

**Prof. Liliana Castillo**

(Pdte)

C.I. 7122231

Fecha 16/12/23



**Dr. Felipe E. Saldivia**

CIRUGIA ONCOLOGICA  
M.S.D.S. 36.777 C.M.C. 3765  
C.I. 7.223.216 RIF. 2-07323216-4

**Prof. Felipe Saldivia**

C.I.

Fecha 16-12-2023

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios quien me ha guiado y dado la fortaleza para seguir adelante sin importar las dificultades. A mi familia por su comprensión, paciencia y estímulo constante, especialmente a mis padres quienes han forjado la persona que soy hoy, muchos de mis logros se los debo a ustedes, incluyendo este y muchos otros a lo largo de esta carrera. A mis compañeros residentes, quienes estuvieron codo a codo a mi lado durante estos 3 años. A la familia Story Campos por su apoyo incondicional.

A la Dra. Liliana Castillo, Oncólogo Médico y Jefa de Postgrado de Medicina Interna Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”, por estar presente de manera incondicional; siendo un ejemplo de honradez, rectitud, paciencia, sagacidad y por haberme ofrecido esa gama de conocimientos que sin ellos no hubiese sido posible llegar a este punto.

A los adjuntos del servicio de Medicina Interna Oncológica del Instituto Oncológico “Dr. Miguel Pérez Carreño”: Dra. Sardiss Fung y Dr. Jesús León por haberme aportado los mejores conocimientos para mi práctica profesional.

A todos los médicos y enfermeras que laboran en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” de Valencia, especialmente al personal que hace vida en el servicio de Oncología Médica que se llenaron de paciencia para guiarme y enseñarme en el arte de la Oncología.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**DIRECCIÓN DE POSTGRADO**



**PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA CLÍNICA**  
**INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”**

**CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES JÓVENES: FACTORES CLÍNICOS,  
 HISTOPATOLÓGICOS Y MOLECULARES**

**Autora:** María Angélica Barrera

**Tutora Clínica:** Liliana Castillo

**Año 2023**

**RESUMEN**

El cáncer de mama es la principal causa de muertes relacionadas con el cáncer en mujeres menores de 40 años y, aunque han mejorado con el tiempo, las tasas de supervivencia de las mujeres jóvenes con cáncer de mama siguen siendo más bajas que las de las mujeres mayores. **Objetivo general:** Analizar las características clínico-histopatológicas y moleculares del cáncer de mama en pacientes jóvenes atendidas en el servicio de Medicina Interna Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” en el periodo comprendido entre 2013 y 2017. **Metodología:** Se trata de un estudio de tipo observacional y descriptivo, con un diseño transversal y retrospectivo. La muestra fue de tipo no probabilística deliberada constituida por 97 pacientes que cumplieron con los criterios establecidos. Los datos fueron recolectados mediante la técnica de la revisión documental y como instrumento se diseñó una ficha de registro. Los resultados se presentaron en distribuciones de frecuencias. **Resultados:** Se registró una edad promedio de 35,63 años  $\pm$  0,40, con una mediana de 36 años. Un 60,82% tenía antecedente familiar de cáncer, siendo el más frecuente el cáncer de mama (19 casos). Fueron más frecuentes aquellas pacientes multíparas (3 a 5 gestas) (32,99%); De las características clínicas fue más frecuente la lateralidad derecha (51,55%). El estadio clínico más frecuente fue el IIB (28,87%), seguidas por aquellas en estadio IIIA (25,77%). El tipo histológico predominante fue el ADC Ductal Infiltrante (86,60%), el grado nuclear fue mayormente 2 (62,89%), el grado histológico con mayor frecuencia fue el 2 (67,01%), del Receptor de estrógeno se registró un promedio de 42,73%  $\pm$  3,70; del Receptor de progesterona se registró un promedio de 43,09%  $\pm$  3,87; El receptor HER2 estuvo predominantemente negativo (77,32%); El sub tipo fue más frecuente la clasificación Luminal B (38,14%); el tipo de tratamiento que predominó el neoadyuvante (73,20%), un 85,57% de las pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante, siendo la más aplicada las Antraciclina en combinación con otros fármacos (80,41%). Un 54,64% de las pacientes recibió quimioterapia adyuvante, de las cuales la más frecuente fue la Antraciclina en combinación con otros fármacos (16,49%). **Conclusión:** el cáncer de mama en mujeres jóvenes sigue siendo motivo de preocupación, por lo que la prevención es la base de un manejo oportuno.

**Palabras Clave:** cáncer de mama, pacientes jóvenes, histopatología, características moleculares



UNIVERSIDAD DE CARABOBO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DIRECCIÓN DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA CLÍNICA  
INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO”

## BREAST CANCER IN YOUNG PATIENTS: CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL AND MOLECULAR FACTORS

**Autora:** María Angélica Barrera

**Tutor Clínico:** Liliana Castillo

**Año 2023**

### ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of cancer-related deaths in women under 40 years of age and, although they have improved over time, survival rates for young women with breast cancer remain lower than those for women greater. **General objective:** To analyze the clinical-histopathological and molecular characteristics of breast cancer in young patients treated in the Oncological Internal Medicine service of the “Dr. Miguel Pérez Carreño” in the period between 2013 and 2017. **Methodology:** This is an observational and descriptive study, with a cross-sectional and retrospective design. The sample was a deliberate non-probabilistic sample consisting of 97 patients who met the established criteria. The data were collected through the documentary review technique and a registration form was designed as an instrument. The results were presented in frequency distributions. Results: An average age of 35.63 years  $\pm$  0.40 was recorded, with a median of 36 years. 60.82% had a family history of cancer, the most common being breast cancer (19 cases). Multiparous patients (3 to 5 pregnancies) were more frequent (32.99%); Of the clinical characteristics, right laterality was most common (51.55%). The most frequent clinical stage was IIB (28.87%), followed by those in stage IIIA (25.77%). The predominant histological type was the Infiltrating Ductal ADC (86.60%), the nuclear grade was mostly 2 (62.89%), the most frequent histological grade was 2 (67.01%), the Estrogen Receptor was recorded an average of 42.73%  $\pm$  3.70; of the Progesterone Receptor an average of 43.09%  $\pm$  3.87 was recorded; The HER2 receptor was predominantly negative (77.32%); The most frequent subtype was the Luminal B classification (38.14%); The type of treatment that predominated was neoadjuvant (73.20%), 85.57% of the patients received neoadjuvant chemotherapy, with Anthracyclines being the most applied in combination with other drugs (80.41%). 54.64% of the patients received adjuvant chemotherapy, of which the most frequent was Anthracyclines in combination with other drugs (16.49%). **Conclusion:** Breast cancer in young women continues to be a cause for concern, so prevention is the basis of timely management.

**Keywords:** breast cancer, young patients, histopathology, molecular characteristic

## ÍNDICE GENERAL

	Pag
Resumen	4
Abstract	5
Introducción	7
Materiales y métodos	16
Resultados	17
Discusión	23
Conclusiones	27
Recomendaciones	28
Referencias	29
Anexo A Ficha de Registro	32

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tipo de cáncer más frecuente y la causa más común de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. La carga que esta enfermedad representa es desproporcionadamente mayor y notable en los países en vías de desarrollo, donde la mayoría de las muertes por cáncer de mama ocurren prematuramente, en mujeres menores de 70 años. Las Américas representaron casi una cuarta parte de los nuevos casos de cáncer de mama en 2020. En América Latina y el Caribe, la proporción de mujeres afectadas por la enfermedad antes de los 50 años (32%) es mucho mayor que en América del Norte (19%)<sup>(1)</sup>.

En 2020, hubo más de 210,000 nuevos diagnósticos de cáncer de mama en América Latina y el Caribe, y casi 68,000 muertes<sup>(1)</sup>. A pesar de las altas tasas de incidencia, la supervivencia a los cinco años de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama es cerca del 90% en los países desarrollados.<sup>(2)</sup> En 2020, Globocan reportó para Venezuela 8.896 nuevos casos de cáncer de mama. En unos 2.306 había probabilidad de metástasis (25,9%). La mortalidad esperada para Globocan era de 3.258 mujeres fallecidas al año, 9 diariamente.<sup>(3)</sup>

De acuerdo con el Observatorio Global del Cáncer<sup>(4)</sup>, alrededor de 247 953 nuevos casos de cáncer de mama fueron detectados en 2020 en mujeres menores de 40 años alrededor del mundo<sup>(4)</sup>. La tendencia de cáncer de mama en las mujeres jóvenes es variable en diferentes partes del mundo. En las mujeres menores de 40 años, el cáncer de mama ocupa el primer puesto de incidencia a nivel mundial, en un 27,9 % y el tercer puesto en mujeres menores de 30 años.<sup>(2)</sup> En América del Sur y el Caribe, representa el 25,8 % y ocupa el primer lugar entre todos los tipos de cáncer en este grupo etario. En España, al igual que en el resto de Europa, el CM en menores de 40 años ocupa el primer lugar con una incidencia del 38%; en menores de 30 años ocupa el segundo lugar de incidencia después del cáncer de tiroides.<sup>(4,5)</sup>

Se considera que el CM en edad joven cuando éste aparece por debajo de los 40 años y otra clasificación a tomar en cuenta es aquella de la mujer muy joven, donde se incluyen a las

mujeres menores de 35 años.<sup>(6)</sup> El cáncer de mama es la principal causa de muertes relacionadas con el cáncer en mujeres menores de 40 años y, aunque han mejorado con el tiempo, las tasas de supervivencia de las mujeres jóvenes con cáncer de mama siguen siendo más bajas que las de las mujeres mayores.<sup>(7)</sup>

Si bien un diagnóstico de cáncer de mama a cualquier edad puede tener un impacto sustancial en las relaciones familiares y otros ámbitos, las mujeres jóvenes se encuentran en una etapa de la vida en la que las implicaciones adicionales, como la carrera, el empleo y los problemas familiares, son particularmente importantes. Por lo tanto, los impactos económicos, psicosociales y sociales potenciales de un diagnóstico de cáncer de mama a una edad temprana pueden ser aún más costosos.<sup>(8)</sup>

La agresividad del cáncer en este grupo de edad se explica pues tienden a ser de mayor grado histológico y a sobre-expresar el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.<sup>(6)</sup> Además, se ha observado que pacientes con receptores de estrógeno positivos tienen resultados en la plataforma genómica Oncotype elevados, así como mayor expresión del índice proliferativo Ki67 y 1,5 veces más mortalidad.<sup>(5,9,10)</sup> La expresión de estos receptores y su fácil unión a los factores de crecimiento, además de poseer mutaciones, predisponen éstas pacientes a una mayor resistencia a las terapias actuales y, por lo tanto, se generen más recaídas.<sup>(5)</sup>

De acuerdo con el registro de mujeres atendidas en los servicios de Fundación de Lucha contra el Cáncer de Mama (FUNCAMAMA) en el estado Carabobo, entre 2018 y 2021, la tasa de nuevos diagnósticos de cáncer de mama se aceleró. Se han diagnosticado en promedio 4 nuevos casos diarios sospechosos de cáncer de mama. Esta cifra sobrepasa los 800 casos anuales. En las condiciones de la emergencia humanitaria compleja (EHC), la expectativa de supervivencia de las mujeres con cáncer de mama metastásico sin tratamiento no supera los 3 años. Si llegan a metástasis no superan en promedio los 18 meses. Es común diagnosticar mujeres entre 35 y 45 años, así como cada vez es más frecuente en mujeres menores de 35 años, aunado a la frecuencia de los casos del tipo de cáncer de mama más agresivo HER+, el cual es el de mayor costo de tratamiento y mortalidad.<sup>(3)</sup>

Entre los factores hormonales que aumentan el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres menores de 40 años se incluyen la menarquia temprana, los anticonceptivos orales, la infertilidad anovulatoria y la paridad tardía después de los 30 años. Al igual que en las mujeres mayores, la lactancia materna disminuye el riesgo de cáncer de mama, mientras que un historial de radiación aumenta el riesgo de cáncer de mama. Algunos factores de riesgo modificables difieren entre las mujeres jóvenes de las mayores. Aunque la obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres posmenopáusicas, varios estudios epidemiológicos importantes informan que el cáncer de mama es más frecuente en mujeres jóvenes con un índice de masa corporal bajo o normal en comparación con un índice de masa corporal alto.<sup>(10)</sup> Sin embargo, resulta alarmante que alrededor de la mitad de los casos se desarrollan en mujeres sin factores de riesgo identificados. El cáncer de mama surge en las células de revestimiento de los conductos (85%) o lóbulos (15%) del tejido glandular de la mama. Cuando el cáncer se limita al conducto o lóbulo donde comenzó, no causa síntomas, pero puede eventualmente progresar e invadir el tejido circundante y, finalmente, los ganglios linfáticos locales y otros órganos.<sup>(1)</sup>

La edad joven en el momento del diagnóstico se considera un criterio para derivar a los pacientes a pruebas genéticas. Entre los diferentes genes de susceptibilidad al cáncer de mama y además de las implicaciones en términos de estrategias de detección y reducción del riesgo, la identificación de una variante patogénica en los genes BRCA1 o BRCA2 tiene implicaciones terapéuticas claras tanto en las configuraciones tempranas y avanzadas.<sup>(9,11)</sup>

Clínicamente, existen 5 estadios importantes del cáncer de mama: estadio 0 (cero), que es carcinoma ductal no invasivo in situ (CDIS), y los estadios I a IV (1 a 4), que representan cáncer de mama invasivo. El estadio brinda una forma común para describir el cáncer, de manera que los médicos puedan planificar de forma conjunta los mejores tratamientos. La determinación del estadio puede ser clínica o anatomopatológica. La determinación del estadio clínico está basada en los resultados de las pruebas que se realizan antes de la cirugía, que pueden incluir un examen físico, una mamografía, una ecografía y

exploraciones por resonancia magnética (RM). La determinación del estadio patológico está basada en qué se encuentra durante la cirugía para extirpar el tejido mamario y los ganglios linfáticos. Por lo general, los resultados están disponibles varios días después de la cirugía. En general, la determinación del estadio patológico brinda la mayor parte de la información para determinar el pronóstico de un paciente.<sup>(12)</sup>

El sistema TNM para la clasificación del cáncer de mama, en primer lugar, utiliza la letra “T” (de la palabra Tumor) más una letra o un número (de 0 a 4) para describir el tamaño y la ubicación del tumor. El tamaño del tumor se mide en centímetros (cm). El estadio también se divide en grupos más pequeños que ayudan a describir el tumor aún con más detalle.<sup>(12)</sup> La letra “N” corresponde a la palabra en inglés para los ganglios linfáticos (Ganglio – N). Los ganglios linfáticos son órganos minúsculos, con forma de frijol, que ayudan a combatir las infecciones. Los ganglios linfáticos cercanos al sitio donde se originó el cáncer se denominan ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos regionales son: los axilares, supra y sub-clavicular, los mamaros internos (debajo del esternón) y los ganglios linfáticos distantes. La “M” del sistema de clasificación describe si el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo, es decir, la existencia de “metástasis”. Esto supone que ya no se considera un cáncer de avance local o en estadio temprano.<sup>(12)</sup>

Los tumores malignos infiltrantes de la mama pueden ser epiteliales tal como el carcinoma ductal infiltrante, carcinoma lobulillar infiltrante, carcinoma tubular, carcinoma cribiforme infiltrante, carcinoma medular, carcinoma productor de mucina, carcinoma neuroendocrino, carcinoma papilar infiltrante, carcinoma micropapilar infiltrante, carcinoma metaplásico, carcinoma rico en lípidos, carcinoma secretor, carcinoma adenoidequístico, carcinoma de células claras., carcinoma sebáceo. También están los mesenquimáticos, entre los cuales se encuentran: el Angiosarcoma, Liposarcoma, Rbdomiosarcoma, Osteosarcoma; los tumores mixtos (Tumor Phyllodes Maligno); procesos linfoproliferativos que pueden originarse en ganglios linfáticos intramamaros o constituir una afectación secundaria de un proceso generalizado o la metástasis de tumores originados en otros órganos, donde las más frecuentes son el melanoma, tumores de pulmón, ovario, riñón y tiroides.<sup>(6)</sup>

El perfil de expresión génica inicialmente sub-clasificó los tumores en cuatro subgrupos, a saber, cánceres “similares a luminales” que eran predominantemente positivos para receptores de estrógeno y progesterona (ER+/PgR+), positivos para receptores de factor de crecimiento epidérmico humano-2 (o HER2/neu), “*basal-like*” (ER-/PgR-/HER2- que es cáncer de mama triple negativo). Esta novedosa taxonomía reconoció la naturaleza heterogénea del cáncer de mama, con subtipos distintos desde el punto de vista clínico y terapéutico, paneles de consenso de expertos líderes y directrices para respaldar su adopción en la práctica clínica habitual. Cuando las firmas multigénicas no están disponibles, la tinción inmunohistoquímica de las biopsias centrales y las muestras de tumores actúan como sustitutos de los índices de expresión génica de ER, PgR, HER2 y Ki-67/Mib-1, y se utilizan para la toma de decisiones terapéuticas individualizadas durante la discusión multidisciplinaria.<sup>(13)</sup>

El tratamiento del cáncer de mama puede ser eficaz, especialmente cuando se detecta a tiempo. Por lo general, implica cirugía con o sin radiación y terapia sistémica. La efectividad del tratamiento depende de someterse al curso completo de éste. Los cuidados paliativos y de apoyo ayudan a mejorar la calidad de vida de las pacientes y sus familias, además que pueden influir positivamente en el curso de la enfermedad, con el objetivo de satisfacer las necesidades de atención de apoyo, psicosociales y espirituales de las mujeres con cáncer de mama.<sup>(1)</sup>

Cada tratamiento es personalizado, pues se adapta específicamente para cada paciente y tipo de tumor, hay algunos pasos generales para tratar el cáncer de mama de localmente avanzado y en estadio temprano. Habitualmente consiste en cirugía y radioterapia para frenar el avance de la enfermedad en el pecho, los ganglios linfáticos y las áreas circundantes (control locorregional) y terapia sistémica (medicamentos contra el cáncer administrados por vía oral o intravenosa) para tratar y/o reducir el riesgo de diseminación del cáncer (metástasis). Entre los medicamentos contra el cáncer se incluyen la terapia endocrina (hormonal), la quimioterapia y en algunos casos la terapia biológica dirigida (anticuerpos). Anteriormente, todos los casos de cáncer de mama se trataban

quirúrgicamente con la mastectomía e incluso cuando los tumores son de gran tamaño. En la actualidad, la mayoría de los cánceres de mama pueden tratarse con una intervención menor denominada «lumpectomía» o mastectomía parcial, donde solo se extirpa el tumor. En esos casos, generalmente se aplica radioterapia a la mama para reducir al mínimo las posibilidades de recurrencia del cáncer.<sup>(7,14)</sup>

Los tratamientos farmacológicos o la terapia sistémica para el cáncer de mama, pueden administrarse antes (neoadyuvantes) o después (adyuvantes) de la cirugía, basados en la sub-tipificación biológica de los mismos. El cáncer que expresa el receptor de estrógeno (RE) y/o el receptor de progesterona (RP) es probable que responda a las terapias endocrinas (hormonales) como el tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasas. Esos medicamentos se administran por vía oral durante 5 a 10 años, y reducen en casi un 50% la posibilidad de recurrencia de los cánceres con “receptores hormonales positivos”. Las terapias endocrinas pueden causar síntomas de la menopausia, pero en general se toleran bien.<sup>(7,14)</sup> Los tumores cancerosos que no expresan el RE o RP (receptores hormonales negativos) y suelen tratarse con quimioterapia salvo que sean muy pequeños. En la actualidad, las pautas de quimioterapia disponibles que son muy eficaces para reducir las posibilidades de diseminación o recurrencia del cáncer y suelen administrarse como tratamiento ambulatorio. En general, si no hay complicaciones, la quimioterapia para el cáncer de mama no requiere ingreso hospitalario. Los ganglios linfáticos se extirpan cuando se lleva a cabo la cirugía de cánceres invasivos.<sup>(7,14)</sup>

Para la mayoría de las mujeres jóvenes con cáncer de mama triple negativo en etapa temprana la quimioterapia neoadyuvante es la de primera opción, suponiendo un tumor mayor de 1 cm, dado el valor pronóstico de la respuesta patológica, lo que permite la estratificación del riesgo y la adaptación de las terapias sistémicas adyuvantes. Recientemente se ha descrito que se pueden emplear en pacientes más jóvenes y mayores regímenes de terapia sistémica intensificada para el cáncer de mama triple negativo que incorporan inmunoterapia, terapia anti-HER2 reducida y agentes dirigidos emergentes, incluidos inhibidores de CDK4/6 e inhibidores de PARP, para la enfermedad en etapa temprana por igual, con algunas consideraciones especiales.<sup>(7)</sup>

Entre las investigaciones realizadas que guardan relación con el objeto de estudio del presente trabajo vale la pena mencionar el realizado por Ramos PL y Ramos Escalante MA<sup>15</sup> en el año 2021, publican la investigación titulada: *Características clínicas y demográficas en pacientes con cáncer de mama jóvenes de 40 años o menores*. un total de 79 pacientes fueron identificados en el estudio, la edad promedio fue 35.2 (rango 25-40), el estadio clínico se más frecuente fueron el: IIIA (31.6%) y IIB (22.8 %) y IIIB (16.5 %), siendo el estadio avanzado 53.2 %; ganglios positivos (81.0%). Receptor hormonal positivo (69.6 %), receptor Her 2 positivo (17.7 %), grado histológico 2 y 3 (75.3 %), tamaño tumoral promedio 47 mm. 82.3% recibieron quimioterapia neoadyuvante; los esquemas más utilizados fueron antraciclinas y taxanos (43.1 %) y antraciclinas (32.3 %); las respuestas patológicas completas fueron del 26.6 %. A una mediana de seguimiento de 111 meses se presentaron 20 eventos de recaída o muerte.<sup>(15)</sup>

Por su parte, Cala-Ayala A, y cols<sup>16</sup> en el año 2022 publicaron el trabajo titulado: *Características clínico-patológicas de pacientes jóvenes con cáncer de mama en un centro oncológico en Medellín*, entre sus resultados: De 2332 casos de nuevos de cáncer de mama invasor, 261 se identificaron en mujeres  $\leq 40$  años, 11.19 % (IC 95 % 11.17-11.22 %), edad de  $34.2 \pm 4$  años. 16.5 % en menores de 30 años, 40.2 % en edad de 30 a 45 años y 42.2 % en mujeres de 35 a 40 años. La presentación principal fue masa palpable auto detectada. El subtipo molecular Luminal A 16 %, Luminal B 48.3 %, Her2 enriquecido 11.2 % y Triple negativo 21.6 %. El 27 % tuvo algún antecedente familiar. La recidiva fue del 14 % y la mortalidad del 14.9 %. Conclusión: El 11 % de pacientes con cáncer de mama en esta serie corresponde a mujeres jóvenes, con una presentación en estadios más avanzados y biología molecular desfavorable, lo cual requirió un manejo más agresivo y radical. Esto resalta la importancia del diagnóstico oportuno en pacientes de lesiones mamarias en mujeres jóvenes.<sup>(16)</sup>

En enero del año 2023, Vivas Bonila L<sup>2</sup>, publica un estudio que tuvo como finalidad: Identificar las características epidemiológicas y clínicas de las pacientes con edad menor o igual a 40 años con diagnóstico de cáncer de mama en un hospital de tercer nivel

especializado en la atención de la mujer. Se recolectó información de 60 expedientes de pacientes jóvenes con diagnóstico de cáncer de mama. Entre sus resultados destaca que el mayor número de casos se encontró en las mujeres entre 39 y 40 años (18,3 %, cada uno). El 80 % de las pacientes tenía una paridad entre uno a cuatro hijos; el 40 % de se encontraba con sobrepeso y el 58 % no tenía antecedentes familiares de cáncer de mama. El estadio clínico más frecuente fue IIIA. El diagnóstico histopatológico más común fue carcinoma de mama invasivo de tipo no especial (91,6 %), pobremente diferenciado, con receptores para estrógeno y progesterona positivos.<sup>(2)</sup>

En abril del mismo año 2023, Rondón J y Morales CL<sup>17</sup>, publicaron la investigación titulada: *Caracterización clínico-epidemiológica de mujeres con cáncer de mama en Guisa*. Analizaron una muestra constituida por 46 mujeres. Se seleccionaron las variables: edad, color de la piel, antecedentes patológicos personales y familiares, tipo histológico del tumor. Para el análisis de los datos se utilizaron la estadística descriptiva, frecuencias absolutas y relativas y el porcentaje. Entre sus resultados predominó el grupo entre 40-49 años (39.1%), piel color mestiza (60.9%); en el 13% existían antecedentes de familiares de primer grado (madre), y en el 26.1% de segundo grado (abuelas). En los antecedentes personales predominó la edad mayor de 40 años (89.1%); asimismo, predominó la variante histológica carcinoma ductal infiltrante 38 (82.7%). Conclusiones: el cáncer de mama es un problema de salud en Guisa, si se tiene en cuenta que el grupo más afectado es el de 40-49 años, en que la mujer aún es socialmente útil. Las acciones de promoción y educación para la salud, junto al fomento del autoexamen de mama, son poderosas herramientas en el diagnóstico precoz.<sup>(17)</sup>

Entre los años 2018 y 2021, según las estadísticas reportadas por FUNCAMAMA, se indica que el promedio de sobrevida en el grupo de las mujeres fallecidas por cáncer de mama con metástasis fue de 3.5 años, lo cual representa un 30% menos de sobrevida en comparación con el alcanzado en los países de América Latina, donde el promedio de expectativa de vida de estas mujeres es de 5 años. Estas mujeres que fallecieron tenían edades comprendidas entre 27 y 56 años.<sup>(3)</sup>

En este sentido vale la pena destacar que, aunque el cáncer de mama en edades tempranas tiene una baja incidencia en comparación con el cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas, siempre está relacionado con una presentación clínica más agresiva, lo que viene acompañado con un retardo en el diagnóstico por la baja sospecha de malignidad al momento de la valoración clínica y con peores resultados al tratamiento. <sup>(2,18)</sup> De ahí que la detección precoz y el acceso a tratamiento efectivo siguen siendo un reto para países con recursos limitados, a pesar de que existen intervenciones probadas y rentables. Se pueden lograr mejoras sustanciales en el control global del cáncer de mama mediante la implementación de lo que ya se sabe que funciona: el autoexamen constante y la detección precoz.<sup>(1)</sup>

Por todo lo anteriormente expuesto se pretende realizar el presente estudio que tiene que como **Objetivo general:** Analizar las características clínico-histopatológicas y moleculares del cáncer de mama en pacientes jóvenes atendidas en el servicio de Medicina Interna Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” en el periodo comprendido entre 2013 y 2017.

**Objetivos específicos:**

- Describir las características epidemiológicas y comorbilidades de las pacientes jóvenes con cáncer de mama incluidas en el estudio a partir de la edad, procedencia, antecedente patológico personal y antecedente familiar de cáncer.
- Conocer los aspectos ginecológicos y obstétricos de las pacientes jóvenes con cáncer de mama a partir de la menarquia, sexarquia, paridad, presencia de menopausia, uso de anticonceptivos orales.
- Identificar las características clínicas de la patología presentada.
- Conocer los factores histopatológicos y moleculares de las pacientes jóvenes con cáncer de mama a partir del subtipo molecular, grado histológico y resultado anatomopatológico.
- Caracterizar la conducta aplicada a las pacientes jóvenes con cáncer de mama.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de tipo observacional y descriptivo, con un diseño transversal y retrospectivo. La población en estudio estuvo representada por todas pacientes atendidas servicio de medicina interna oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” en el periodo comprendido entre 2013 y 2017. La muestra fue de tipo no probabilística deliberada constituida por 97 pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edad menor a 40 años, con diagnóstico de cáncer de mama atendidas en el servicio antes señalado en el tiempo precisado, cuya historia cuente con al menos un 80% de completación.

Inicialmente se solicitó la aprobación de la propuesta de investigación por parte del comité de Bioética del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” dando cumplimiento a los principios de bioética establecidos por el Ministerio del Poder Popular para Ciencia y Tecnología, todo esto previo a la notificación a la jefatura de los servicios de patología mamaria. Los datos fueron recolectados mediante la técnica de la revisión documental de aquellas historias clínicas de las pacientes que cumplieron con los criterios establecidos. Como instrumento se diseñó una ficha (Ver Anexo B) con todas las variables que dieron respuesta a los objetivos específicos que se plantearon inicialmente.

Una vez recolectados los datos, fueron vaciados en una tabla maestra diseñada a partir de una hoja de cálculo en Microsoft®Excel, para luego ser presentados mediante las técnicas estadísticas descriptivas univariadas en tablas de distribuciones de frecuencias (absolutas y relativas) conforme a lo establecido en los objetivos específicos del estudio. A las variables cuantitativas tales como la edad, menarquia, sexarquia y los receptores (RP, RE, KI67), una vez comprobada su tendencia a la normalidad, se les calculó media aritmética  $\pm$  desviación estándar, mediana y rango intercuartil, valor mínimo, máximo y coeficiente de variación. Para tales fines se utilizará el programa estadístico SPSS en su versión 18 (software libre)

## RESULTADOS

Se incluyeron 97 pacientes menores de 40 años de las cuales se registró una edad promedio de 35,63 años  $\pm$  0,40, con una mediana de 36 años, con una edad mínima de 23 años, una edad máxima de 40 años y un coeficiente de variación de 11% (serie homogénea entre sus datos). Predominando aquellas pacientes con 31 y 40 años con un 84,54% (82 casos)

**Tabla n° 1:** Características epidemiológicas, comorbilidades y antecedente familiar de las pacientes jóvenes con cáncer de mama incluidas en el estudio. Servicio de Medicina Interna Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” Periodo comprendido 2013 – 2017

Edad (años)	F	%
21 – 30	15	15,46
31 – 40	82	84,54
$\bar{X} \pm ES$	35,63 años $\pm$ 0,40	
Procedencia	F	%
Valencia	34	35,05
Libertador	12	12,37
Guacara	10	10,31
Naguanagua	5	5,15
Bejuma	4	4,12
Los Guayos	4	4,12
Puerto Cabello	3	3,09
San Diego	3	3,09
Carlos Arvelo	2	2,06
Miranda	1	1,03
Morón	1	1,03
Otro estado	18	18,56
Antecedente patológico personal	F	%
Si	17	17,53
No	80	82,47
Antecedente familiar de cáncer	F	%
Si	59	60,82
No	38	39,18
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>
Tipo de cáncer (AF) (n=59)	F	%
De Mama	19	19,59
Cuello Uterino	16	16,49
Próstata	7	7,22
Gástrico	7	7,22
Colon	6	6,19
Pulmón	6	6,19
Encéfalo	4	4,12
Parentesco	F	%

Tío/a	22	22,68
Abuelo/a	21	21,65
Madre	19	19,59
Padre	10	10,31
Hermano/a	3	3,09
Primo/a	1	1,03

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Barrera M; 2023)

En cuanto a la procedencia el municipio Valencia fue el más frecuente con un 35,05% (34 casos), seguido del municipio Libertador (12,37%= 12 casos) y en tercer lugar el municipio Guacara (10,31%= 10 casos). Sólo un 17,53% de las pacientes (17 casos) refería antecedente patológico personal, de los cuales predominó la HTA (6 casos), seguido de la DM2 (4 casos), cáncer de mama (3 casos); igualmente se presentó un caso de: Bipolaridad, Hipotiroidismo, Síndrome Metabólico, TBC, Trastorno Bipolar, Trombocitopenia

Un 60,82% de las pacientes refirió antecedente familiar de cáncer (59 casos), siendo el más frecuente el cáncer de mama (19 casos); seguido de el de cuello uterino (16 casos) y, en tercer lugar, el de próstata (7 casos). En menor proporción se presentaron otros tipos de cáncer como: Laringe y vulva (2 casos cada tipo), 1 caso de cáncer: Ano, Carcinoma Basocelular, Óseo, Piel, Testículo. En cuanto al parentesco predominó el tío/a (22 casos), seguido del abuelo/a (21 casos) y la madre (19 casos)

Tal como se muestra en la tabla n° 2 entre las características ginecológicas, se registró una edad promedio de menarquia de 12,40 años  $\pm$  0,19, con una mediana de 13 años, con una edad mínima de 8 años, una edad máxima de 18 años y un coeficiente de variación de 15% (serie homogénea entre sus datos). Fueron más frecuentes aquellas pacientes con menarquia entre los 13 y 18 años (50,52%= 49 casos). La edad de inicio de relaciones sexuales registró un promedio de 18,08 años  $\pm$  0,28, con una mediana de 18 años, con una edad mínima de 13 años, una edad máxima de 28 años y un coeficiente de variación de 15% (serie homogénea entre sus datos). Predominando aquellas cuya sexarquia fue entre los 13 y 19 años (69,07%= 67 casos).

**Tabla n° 2:** Características ginecológicas y obstétricas de las pacientes jóvenes con cáncer de mama incluidas en el estudio. Servicio de Medicina Interna Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” Periodo comprendido 2013 – 2017

<b>Menarquia</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
8 – 12	47	48,45
13 – 18	49	50,52
NR	1	1,03
$\bar{X} \pm ES$	12,40 años $\pm$ 0,19	
<b>Sexarquia</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
13 – 19	67	69,07
20 – 29	25	25,77
NR	5	5,15
$\bar{X} \pm ES$	18,08 años $\pm$ 0,28	
<b>Gestas</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
0	15	15,46
1	17	17,53
2	28	28,87
3 – 5	32	32,99
>5	5	5,15
<b>Menopausia</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Si	9	9,28
No	86	88,66
NR	2	2,06
<b>ACO</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Si	34	35,05
No	63	64,95
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Barrera M; 2023)

En cuanto a la paridad, fueron más frecuentes aquellas pacientes multíparas (3 a 5 gestas) con un 32,99% (32 casos), seguidas de las segundagestas (28,87%= 28 casos). Un predominante 88,66% de las pacientes no habían alcanzado la menopausia (86 casos). Sólo un 35,05% (34 casos) refería consumo de anticonceptivos orales.

**Tabla n° 3:** Características clínicas de la patología presentada. Servicio de Medicina Interna Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” Periodo comprendido 2013 – 2017

<b>Lateralidad</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Derecha	50	51,55
Izquierda	47	48,45
<b>Estadificación clínica del cáncer</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Tumor In Situ	1	1,03
I A	1	1,03
II A	14	14,43
II B	28	28,87
III A	25	25,77
III B	20	20,62
III C	2	2,06
IV	5	5,15
No aplica	1	1,03
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Barrera M; 2023)

De las características clínicas de la patología neoplásica mamaria presentada, se tiene que fue más frecuente la lateralidad derecha (51,55%= 50 casos). En cuanto al estadio clínico fueron más frecuentes aquellas pacientes con estadio IIB (28,87%= 28 casos), seguidas por aquellas en estadio IIIA (25,77%= 25 casos).

**Tabla n° 4:** Factores histopatológicos y moleculares de las pacientes jóvenes con cáncer de mama. Servicio de Medicina Interna Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” Periodo comprendido 2013 – 2017

<b>Tipo histológico</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
ADC Ductal Infiltrante	84	86,60
ADC Ducto-Lobulillar	5	5,15
ADC Lobulillar Infiltrante	4	4,12
ADC Mucinoso	2	2,06
Ductal In Situ	2	2,06
<b>Grado Nuclear</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
1	12	12,37
2	61	62,89
3	24	24,74
<b>Grado histológico</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
0	1	1,03
I	9	9,28
II	65	67,01
III	22	2,68
<b>Receptor de estrógeno</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
0	29	29,09
1 – 50	25	25,77
51 – 100	43	44,33
<b>Receptor de progesterona</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
0	31	31,96
1 – 50	21	21,65
51 – 100	45	46,39
<b>HER 2</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Negativo	79	81,44
Positivo débil (++)	5	5,15
Positivo (+++)	13	13,40
<b>KI 67</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
1 – 50	81	83,51
51 – 100	16	16,49
<b>Sub tipo</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
Luminal A	25	25,77
Luminal B	37	38,14
Triple negativo	20	20,62
RH + HER2	9	9,28
HER 2 Enriquecido	6	6,19
<b>Total</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Barrera M; 2023)

De las características histopatológicas y moleculares de la neoplasia presentada, se tiene que el tipo histológico predominante fue el ADC Ductal Infiltrante (86,60%= 84 casos). El grado nuclear fue mayormente 2 (62,89%= 61 casos); el grado histológico con mayor

frecuencia fue el II con un 67,01% (65 casos). Del Receptor de estrógeno se registró un promedio de  $42,73\% \pm 3,70$ , con una mediana de 50%, un valor mínimo de 0% y un valor máximo de 100%. Fueron más frecuentes aquellas pacientes con 51 y 100% de expresión ( $44,33\% = 43$  casos).

Del Receptor de progesterona se registró un promedio de  $43,09\% \pm 3,87$ , con una mediana de 50%, un valor mínimo de 0% y un valor máximo de 100%, fueron más frecuentes aquellas pacientes con expresión del RP entre 51 y 100% ( $46,39\% = 35$  casos), seguidas de aquellas donde no se expresó ( $31,96\% = 31$  casos). En cuanto al receptor HER2 estuvo predominantemente negativo ( $77,32\% = 75$  casos). Del KI67 se registró un promedio de  $31,85\% \pm 2,10$ , con una mediana de 27,5%, un valor mínimo de 1% y un valor máximo de 100%. Predominaron aquellas pacientes con expresión de 1 a 50% ( $83,51\% = 81$  casos). En cuanto al sub tipo fue más frecuente la clasificación Luminal B ( $38,14\% = 37$  casos), seguidos de aquellas lesiones clasificadas como Luminal A ( $25,77\% = 25$  casos).

En lo que respecta al tipo de tratamiento, en la tabla n° 5 se visualiza que predominó el neoadyuvante con un 73,20% (71 casos), seguido del adyuvante ( $18,56\% = 18$  casos). La quimioterapia previa a la cirugía fue recibida por un 85,57% de las pacientes (83 casos), siendo la más aplicada las Antraciclinas en combinación con otros fármacos ( $80,41\% = 78$  casos), seguida de las Antraciclinas monoterapia ( $4,12\% = 4$  casos).

**Tabla n° 5:** Conducta aplicada a las pacientes jóvenes con cáncer de mama. Servicio de Medicina Interna Oncológica del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” Periodo comprendido 2013 – 2017

<b>Intención del tratamiento</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Neoadyuvante	71	73,20
Adyuvante	18	18,56
Preoperatoria	3	3,09
No recibió	2	2,06
Paliativo	2	2,06
Rescate	1	1,03
<b>Esquemas de Tratamiento</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Antraciclinas en combinación con otros fármacos	78	80,41
Antraciclinas monoterapia	4	4,12
Taxanos + Anticuerpos monoclonales	1	1,03
Otras terapias	14	14,43

Fuente: Datos Propios de la Investigación (Barrera M; 2023)

## DISCUSIÓN

En mujeres menores de 40 años, el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común y la primera causa de mortalidad relacionada con el cáncer. De acuerdo con el Observatorio Global del Cáncer, aproximadamente 247 953 nuevos casos de cáncer de mama fueron diagnosticados en el 2020 en mujeres menores de 40 años alrededor del mundo, ocupando así el primer lugar en incidencia a nivel mundial y el tercer puesto en mujeres menores de 30 años. <sup>(9,2)</sup>

La incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años es ligeramente mayor en los países desarrollados que en los países en vías de desarrollo. Las tasas más bajas de cáncer de mama en mujeres jóvenes son de países del este y sur de África, mientras que las tasas más altas son de Europa y Norteamérica. En Latinoamérica y el Caribe, en el año 2020 se registró un total de 210 100 casos de cáncer de mama, lo que representa el 9,3 % del total de casos en el mundo. <sup>(2)</sup>

Las mujeres jóvenes tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad del subtipo triple negativo y HER2 positivo, sin embargo, la mayoría de las neoplasias malignas de mama que surgen en jóvenes son tumores con receptores hormonales positivos, teniendo éstos peor pronóstico en comparación con sus homólogos en pacientes mayores. <sup>(9)</sup>

Actualmente, existen estudios que concluyen que el diagnóstico de cáncer de mama en menores de 35 años incrementa el riesgo de muerte en un 5 % por año, surgiendo la importancia de conocer los factores clínicos, histopatológicos y moleculares del cáncer de mama en este grupo de pacientes. <sup>(2)</sup>

Diferentes trabajos evidencian que a pesar de que el cáncer de mama se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres a partir de los 50 años, se observa un aumento significativo de esta enfermedad a partir de los 40 años. Los resultados de la presente investigación registran una edad promedio de 35,63 años, predominando las pacientes con 31 y 40 años; lo que concuerda con dichos estudios. <sup>(2,15,19)</sup> En cuanto a la procedencia, la capital del estado fue la más frecuente con 35% de los casos reportados, en concordancia con el estudio realizado en El Salvador, donde el mayor grupo de pacientes pertenecía al área urbana, lo cual fue relacionado según los investigadores al área geográfica en la que se

realizó dicho estudio, es posible que dicha hipótesis pueda ser aplicada a esta investigación.  
(2)

Un factor importante en el pronóstico y tratamiento del cáncer de mama son los antecedentes familiares de cáncer de mama, ya que está demostrado que es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta patología, con mayor penetrancia si el diagnóstico se realiza en un familiar de primer grado. <sup>(2,20)</sup> En esta investigación el 60,82% de las pacientes refirió antecedentes familiares de cáncer, siendo el más frecuente el cáncer de mama; seguido por el de cuello uterino y predominando el parentesco tíos, seguido de abuelos y madre, difiriendo del estudio realizado en El Salvador, donde las pacientes no contaban con antecedentes familiares de cáncer, pero concordando con el estudio realizado en Bayamo donde el 20% de las pacientes presentaban antecedentes familiares oncológicos <sup>(2,19)</sup>. De igual manera, estudios demuestran la importancia de asesorar a las pacientes jóvenes con cáncer de mama sobre la mutación del BRCA, ya que este gen está relacionado con el cáncer de mama hereditario y a la aparición de otros tipos de cáncer; asimismo, los portadores de BRCA1 presentan una supervivencia menor en comparación con los pacientes con mutación en BRCA2, según un estudio realizado por la Fundación Para la Investigación del Cáncer de Mama en EEUU, de allí la importancia de conocer el estado mutacional de este gen. <sup>(9)</sup>

Un análisis de los factores hormonales es importante, ya que el estímulo hormonal tiene mucha influencia en el desarrollo del cáncer. De allí la importancia de conocer datos como menarquia, paridad y el uso de anticonceptivos orales. Se ha demostrado, que, por cada año de retraso de la menarquia, se disminuye aproximadamente 9% el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. En cuando a la paridad, según la Sociedad Americana del Cáncer tener hijos antes de los 30 años disminuye el riesgo; asimismo; el riesgo de cáncer de mama diagnosticado antes de la menopausia aumenta 5% a medida que avanza la edad del primer embarazo a término y una reducción del 3% en el riesgo de cáncer de mama premenopáusico por cada embarazo a término; de igual manera el riesgo de cáncer de mama aumentó en las usuarias de anticonceptivos orales. <sup>(2,20)</sup> En la población del estudio, se registró una edad promedio de menarquia de 12,40 años, fueron más

frecuentes aquellas pacientes multíparas y sólo un 35% refería consumo de anticonceptivos orales.

De las características clínicas de la patología neoplásica mamaria presentada en la población estudiada, se tiene que fue más frecuente la lateralidad derecha en el 51,55% de los casos. En cuanto al estadio clínico fueron más frecuentes aquellas pacientes con estadio IIB (28,87%), seguidas por aquellas en estadio IIIA (25,77%). Basados en la estadificación reconocida a nivel internacional TNM, en la evaluación clínica inicial, se evidencia que los estadios localmente avanzados son los que predominan en este grupo de pacientes, los cuales se presentan con un tumor palpable, pudiendo tener o no afectación ganglionar. Muchos estudios han demostrado que el cáncer de mama en pacientes jóvenes generalmente se diagnostica en etapas avanzadas, debido a múltiples factores. En un estudio realizado en el Hospital de St. Louis, Missouri, se demostró que las pacientes menores de 40 años tenían tumores palpables por encima de 2 cm en el 50,4 % y afectación ganglionar en el 44 % coincidiendo con los datos presente investigación. <sup>(2, 20, 23)</sup>

De las características histopatológicas y moleculares de la neoplasia presentada, el tipo histológico predominante fue el Adenocarcinoma Ductal Infiltrante en el 86,60% de las pacientes. En investigaciones realizadas en varias partes del mundo los resultados son similares a los de esta investigación, como el trabajo realizado en Croacia y El Salvador donde el porcentaje alcanza el 70 y 90% respectivamente. <sup>(2,9,19,21)</sup> El grado nuclear fue mayormente 2 en el 62,89% de los casos y el grado histológico con mayor frecuencia fue el 2 con un 67,01%. Lo cual difiere a distintos estudios, donde los tumores pobremente diferenciados fueron los más comunes. <sup>(2,9)</sup>

En cuanto al valor de los receptores hormonales; para los receptores de estrógeno se registró un promedio de 42,73% y 43,09% para los receptores de progesterona. El subtipo molecular más frecuente fue el luminal B, seguido del luminal A, lo que sugiere que la expresión de receptores hormonales es frecuente en pacientes jóvenes. De igual manera, el 20,62% de las pacientes correspondieron al subtipo triple negativo y 6,19% HER2 puro o enriquecido. En su mayoría el valor del KI67 se registró como alto. Esta clasificación es

importante ya que cada subtipo tiene un comportamiento diferente, impactando así en pronóstico de la enfermedad. Los resultados del estudio realizado en Valencia, España, en el cual compararon el subtipo molecular en pacientes premenopáusicas contra posmenopáusicas, demostraron que en ambos grupos era similar la expresión de receptores de estrógenos y progesterona, además la sobreexpresión de HER2 predominó en las pacientes jóvenes. Por su parte, en el trabajo realizado en El Salvador, en el que estudiaron las características clínico-epidemiológicas de las pacientes menores de 40 años con cáncer de mama, el 40% de las pacientes correspondió al subtipo luminal B, seguido del subtipo triple negativo; ambos estudios demuestran un predominio en tumores con receptores hormonales fuertemente positivos al igual que nuestra investigación. <sup>(2,9,21,22)</sup>

En lo que respecta al tipo de tratamiento administrado en las pacientes del estudio, el cual se administró según las pautas nacionales e internacionales vigentes para ese momento; se tiene que predominó el uso de terapia neoadyuvante con un 73,20%, predominando el uso de antraciclinas en combinación con otros fármacos, en su mayoría taxanos. Estos resultados concuerdan con un trabajo publicado en la revista colombiana de Hematología y Oncología, donde la mayoría de las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y la terapia fue basada en antraciclinas; seguido de antraciclinas en combinación con taxanos. <sup>(9,15,22)</sup>

Los resultados emanados de esta investigación señalan la heterogeneidad del cáncer de mama en pacientes jóvenes. De igual manera la presencia de antecedentes familiares oncológicos, sugieren la necesidad de estudiar la genética de los tumores en estas pacientes, ya que ha quedado ampliamente demostrado que la presencia de mutaciones en el BRCA se encuentra en mayor proporción en pacientes jóvenes; por consiguiente, sea posible brindar dianas terapéuticas para pacientes que cumplan con ciertas características, así también, conocer el origen de la enfermedad, establecer un plan de acción, conocer el pronóstico y realizar diagnóstico oportuno en personas del mismo núcleo familiar. Asimismo, es importante fortalecer el sistema de salud, brindando acceso a estos estudios genéticos y educación a las pacientes sobre los métodos de pesquisa de acuerdo al grupo etario

pudiendo realizar así diagnóstico precoz de cáncer de mama; disminuyendo la mortalidad general asociadas a esta patología.

## CONCLUSIONES

Se incluyeron 97 pacientes menores de 40 años de las cuales se registró una edad promedio de 35,63 años  $\pm$  0,40, Predominaron aquellas pacientes con 31 y 40 años. En cuanto a la procedencia el municipio Valencia fue el más frecuente, seguido del municipio Libertador. Un porcentaje muy bajo de las pacientes refería antecedente patológico personal, de los cuales predominó la HTA, seguido de la DM2. Un poco más de la mitad de las pacientes refirió antecedente familiar de cáncer, siendo el más frecuente el cáncer de mama, seguido de el de cuello uterino y, en tercer lugar, el de próstata. En cuanto al parentesco predominó el tío/a, seguido del abuelo/a y la madre.

Se registró una edad promedio de menarquia de 12,40 años  $\pm$  0,19, con una mediana de 13 años, siendo más frecuentes aquellas pacientes con menarquia entre los 13 y 18 años. La edad de inicio de relaciones sexuales registró un promedio de 18,08 años  $\pm$  0,28, con una mediana de 18 años, predominaron aquellas cuya sexarquia fue entre los 13 y 19 años. En cuanto a la paridad, un tercio de las pacientes multíparas (3 a 5 gestas), y otro tercio eran de las secundagestas. Un alto porcentaje de las pacientes no habían alcanzado la menopausia. Sólo un tercio de las pacientes refería consumo de anticonceptivos orales.

De las características clínicas de la patología neoplásica mamaria presentada, se tiene que fue más frecuente la lateralidad derecha. En cuanto al estadio clínico fueron más frecuentes aquellas pacientes con estadio IIB, seguidas por aquellas en estadio IIIA.

De las características histopatológicas y moleculares de la neoplasia presentada, se tiene que el tipo histológico predominante fue el ADC Ductal Infiltrante. El grado nuclear fue mayormente 2; el grado histológico con mayor frecuencia fue el 2. Del Receptor de Estrógeno se registró un promedio de 42,73%  $\pm$  3,70, con una mediana de 50%, siendo más frecuentes aquellas pacientes con 51 y 100% de expresión.

Del Receptor de Progesterona se registró un promedio de 43,09%  $\pm$  3,87, con una mediana de 50%, fueron más frecuentes aquellas pacientes con expresión del RP entre 51 y 100%, seguidas de aquellas donde no se expresó. En cuanto al receptor HER2 estuvo

predominantemente negativo. Del KI67 se registró un promedio de  $31,85\% \pm 2,10$ , con una mediana de 27,5%, predominaron aquellas pacientes con expresión de 1 a 50%. En cuanto al sub tipo fue más frecuente la clasificación Luminal B, seguidos de aquellas lesiones clasificadas como Luminal A.

En lo que respecta al tipo de tratamiento, se tiene que predominó el neoadyuvante. La quimioterapia neoadyuvante fue recibida por un alto porcentaje de las pacientes, siendo la más aplicada las Antraciclinas en combinación con otros fármacos.

### **RECOMENDACIONES**

Promover estudios multicéntricos que permitan acumular una mayor cantidad de casos relacionado con el tema.

Diseñar ensayos clínicos prospectivos para la evaluación del comportamiento de esta enfermedad.

Fomentar los métodos de pesquisa de cáncer de mama en todos los grupos etarios, con mayor énfasis en las pacientes jóvenes.

Dotar a los establecimientos de salud de las herramientas para realizar los estudios histopatológicos y moleculares para brindar una mejor atención.

Divulgar resultados a través de publicaciones en revistas indexadas, arbitradas; congresos u otros eventos que permitan el intercambio de experiencias de la investigación como actividad académica.

## REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Cáncer de mama. [Consultado 17-08-2023] Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer-mama>
2. Vivas Bonilla LV. Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes menores o iguales a 40 años con cáncer de mama. *Alerta*. 2023;6(1):34-42. DOI: 10.5377/alerta.v6i1.15115 disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/9um6g>
3. Fundación de Lucha contra el Cáncer de Mama (FUNCAMAMA) *Mujeres con cáncer de mama Metastásico en Venezuela: Un sufrimiento sin límites*. Documento ONG. Informe que se presenta al Tercer Ciclo del Examen Periódico Universal de Venezuela. Comisión Internacional de Derechos Humanos. Junio 2021. Disponible en: <http://www.funcamama.org/wp-content/uploads/2021/07/Informe-final-FUNCAMAMA.pdf>
4. Global Cancer Observatory (GCO). International Agency for Research on Cancer. Francia. 2018. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>.
5. Castro-Reyes B. Características del cáncer de mama en la mujer joven. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2021;34(2):116-120. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.06.0070214-> Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria--131-pdf-S021415822030102X>
6. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). Manual de práctica clínica en senología. 4ª edición. Revisada y ampliada. Valencia. España. 2019. p. 392-5.
7. Megan E. Tesch, Ann H. Partridge. Treatment of Breast Cancer in Young Adults. Libro educativo 42 de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (17 de mayo de 2022) 795-806. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK\\_360970](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_360970)
8. Lambertini M, Kim HG y Poorvu P. Cáncer de mama en mujeres jóvenes: se necesitan esfuerzos de investigación dedicados. *Frente Oncol*. 2022; 12: 913167. Editorial. DOI: [10.3389/fonc.2022.913167](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.913167). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9198590/>
9. Lambertini M, Ceppi M, Hamy AS, Caron O, et al Comportamiento clínico y resultados del cáncer de mama en mujeres jóvenes con variantes patogénicas BRCA de línea germinal (Clinical behavior and outcomes of breast cancer in young women with germline BRCA pathogenic variants). *NPJ Breast Cancer*. 2021 Feb 12;7(1):16. doi: 10.1038/s41523-021-00224-w. PMID: 33579978; PMCID: PMC7880991.
10. Cathcart-Rake E, Kathryn J. Archie R y Johnson R. Cáncer de mama en mujeres adolescentes y adultas jóvenes menores de 40 años (Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women Under the Age of 40 Years). *JCO Oncology Practice* 17, no. 6 (01 de

junio de 2021) 305-313. DOI: 10.1200/OP.20.00793 Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.20.00793>

11. Forbes C, et all. Una revisión sistemática de las pautas y recomendaciones internacionales para la detección genética, el diagnóstico, el asesoramiento genético y el tratamiento del cáncer de mama con mutación BRCA (A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer.) *Cancer Management and Research*, 2023 (11): 2321-2337, DOI: [10.2147/CMAR.S189627](https://doi.org/10.2147/CMAR.S189627) Publicado en línea: 19 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/CMAR.S189627>

12. American Society of Clinical Oncology (ASCO org). Cáncer de mama: Estadios. 2022. Fecha de consulta: 25 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-mama/estadios>

13. Davey M y Kerin M. Perfil molecular en el tratamiento contemporáneo del cáncer de mama. *British Journal of Surgery*, volumen 110, número 7, julio de 2023, páginas 743–745, <https://doi.org/10.1093/bjs/znad017> (Publicado: 08 febrero 2023)

14. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer de mama. 12 de julio de 2023. [Consultado 17-08-2023] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/breast-cancer>

15. Ramos Guette PL, Ramos Escalante MA. Características clínicas y demográficas en pacientes con cáncer de mama jóvenes de 40 años o menores. *Rev.Col.Hematol.Oncol [Internet]*. 21 de septiembre de 2022 [citado 17 de agosto de 2023];8(Suplemento 1):150-2. Disponible en: <https://revista.acho.info/index.php/acho/article/view/464>

16. Cala-Ayala A, Uribe-Castaño A, Llinás N, Vásquez Trespalcios E, Gallón L. Características clínico-patológicas de pacientes jóvenes con cáncer de mama en un centro oncológico en Medellín. *Rev. Oncol. Ecu* 2022;32(1):1-14. DOI: <https://doi.org/10.33821/594>. Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/2rpdg>

17. Rondón J y Morales CL. Caracterización clínico-epidemiológica de mujeres con cáncer de mama en Guisá. *Rev. méd. sinerg. [Internet]*. 1 de agosto de 2023 [citado 17 de agosto de 2023];8(8):e1082. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/1082>

18. Martínez MT, Oltra SS, Peña-Chilet M, Alonso E, Hernando C, Burgues O, et al. Breast Cancer in Very Young Patients in a Spanish Cohort: Age as an Independent Bad Prognostic Indicator. *Breast Cancer (Auckl)*. 2019;13:1-10. DOI: 10.1177/1178223419828766

19. Mesa-Batista R, Escobar-Reyes L, Sánchez-Alarcón L, Gómez-Vázquez F, Martínez-Regalado O. Caracterización epidemiológica y clínicoterapéutica de mujeres con cáncer de mama en zona urbana de Bayamo. *MULTIMED [revista en Internet]*. 2022 [citado 17 Ago 2023]; 26 (1) Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/2433>

20. Assi H, Khoury K, Dbouk H, Khalil L, Mouhieddine T, El Saghir N. Epidemiología y pronóstico del cancer de mama en paciente jóvenes. *Journal of Thoracic Disease* [revista en Internet]. 2013 [citado 17 Ago 2023]. 2013;5(51):52-58. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.24
21. Fredholm H, Magnusson K, Lindström LS, Garmo H, Fält SE, Lindman H, et al. Long term outcome in young women with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(1):131-143. [citado 17 Ago 2023]. DOI: 10.1007/s10549-016-3983-9
22. Martínez MT, Oltra SS, Peña-Chilet M, Alonso E, Hernando C, Burgues O, et al. Breast Cancer in Very Young Patients in a Spanish Cohort: Age as an Independent Bad Prognostic Indicator. *Breast Cancer (Auckl).* [citado 17 Ago 2023] 2019;13:1-10. DOI: 10.1177/1178223419828766
23. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer.* 1996 Oct. [citado 17 Ago 2023] 15;78(8):1838-43. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19961015)78:8<1838::aid-cncr27>3.0.co;2-y. PMID: 8859200.

## ANEXO A

## FICHA DE REGISTRO

Historia		Fecha	
<b>Características epidemiológicas y antecedentes patológicos</b>			
Edad Años		Menarquia Años	
Sexarquia (Años)		Paridad Gestas	
Uso de ACO	Si tiempo	Antecedente patológico personal	Si
	No		Comorbilidad
Antecedente familia de cáncer	Si	No	Parentesco
<b>Características clínicas</b>			
Lateralidad	Izq	Estadio (Clasificación TNM)	
	Der		
	Bilat		
<b>Factores histopatológicos</b>			
Tipo histológico			
Grado nuclear	I	2	3
Inmunohistoquímica	RH	Observaciones	
	Ki67		
	HER 2		
Sub tipo molecular	Luminal A o B		
	Triple negativo		
	HER2 enriquecido		
	RH Positivos + HER2 +		
<b>Conducta aplicada</b>			
Título de la Quimioterapia	Neoadyuvante	Tipo de esquema	
	Preoperatoria		
	Paliativa		
	Adyuvante		
Ciclos recibidos		Observaciones	