

# **Cáncer de mama localmente avanzado en mujeres jóvenes en América Latina**

Cynthia Villarreal-Garza<sup>1,2,3</sup>, Edna A Lopez Martinez<sup>1,3</sup>, Jose Felipe Muñoz-Lozano<sup>1,3</sup>, Karla Unger-Saldaña<sup>4</sup>

1. Centro de Cáncer de Mama, TecSalud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México
2. Departamento de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología de México
3. Programa Joven & Fuerte, para mujeres jóvenes con cáncer de mama en México
4. Miembro de CONACYT – Unidad de Epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología, ciudad de México, México

Palabras clave:

Jóvenes, cáncer de mama, localmente avanzado, América Latina, retraso

## **Resumen**

El propósito de este trabajo es organizar, resumir y evaluar de manera crítica los conocimientos actuales sobre el cáncer de mama localmente avanzado entre las mujeres jóvenes de América Latina. Analizamos los resultados más relevantes en seis secciones: 1) epidemiología del cáncer de mama en mujeres jóvenes en América Latina; 2) ser joven como factor de un peor pronóstico; 3) cáncer de mama localmente avanzado en mujeres jóvenes en la región; 4) el comportamiento tumoral agresivo entre las mujeres jóvenes; 5) retrasos en el diagnóstico y en el tratamiento; y 6) carga de enfermedad avanzada. Señalamos la necesidad de asignar recursos para aumentar los diagnósticos y derivaciones tempranos de mujeres jóvenes con cáncer de mama; promover la investigación en relación con la prevalencia, las características biológicas, los resultados y las razones de los retrasos del diagnóstico y del tratamiento para esta franja etaria; y, finalmente, implementar programas de servicios de apoyo como un medio para mejorar el bienestar de los pacientes y sus familias. La comprensión de la situación actual del cáncer de mama

en pacientes jóvenes en todo el continente debería arrojar algo de luz sobre la importancia de este asunto apremiante.

## **Introducción**

El cáncer de mama es la principal causa de muerte oncológica y discapacidad entre las mujeres jóvenes en América Latina.<sup>(1-3)</sup> El 13% de las muertes por cáncer de mama se presentan en mujeres de < 45 años de edad, lo que representa un problema significativo en toda la región.<sup>(4)</sup> En general, las mujeres jóvenes con cáncer de mama son diagnosticadas a menudo en la última fase de la enfermedad<sup>(5, 6)</sup> , y, por lo tanto, se someten a regímenes de tratamiento más agresivos con una morbilidad considerable, repercusiones socioeconómicas y resultados deficientes.<sup>(7, 8)</sup> Además, el pronóstico en mujeres jóvenes con cáncer de mama en América Latina es peor que en los países desarrollados, debido principalmente al estado avanzado de la enfermedad en el momento de la detección, en especial cuando trae aparejadas inequidades en el acceso a atención médica y un sistema de salud insuficiente para lograr un diagnóstico y un tratamiento tempranos.<sup>(1)</sup> Por lo tanto, el cáncer de mama que aparece a menor edad representa un desafío adicional en términos de prevención, detección precoz, tratamiento y seguimiento de supervivencia en esta región.<sup>(9)</sup>

El propósito de este trabajo es organizar, resumir y evaluar de manera crítica los conocimientos actuales sobre el cáncer de mama localmente avanzado entre las mujeres jóvenes en América Latina. La comprensión de la situación actual del cáncer de mama en pacientes jóvenes en todo el continente debería arrojar algo de luz sobre la importancia de este asunto apremiante.

Se ha realizado una gran labor de investigación en las siguientes bases de datos electrónicas: Pubmed, Cochrane y SciELO. Además, se consultaron los registros de conferencias anuales de cáncer pertinentes, como la Reunión Anual de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés), el Congreso Anual de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) y el Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio (SABCS, por sus siglas en inglés). Las siguientes palabras clave se utilizaron en varias combinaciones,

tanto en inglés como en español: cáncer de mama localmente avanzado, enfermedad localmente avanzada, estadio III, estadio IIB, joven, <40 años, <35 años, <30 años, epidemiología, retraso, intervalos de tiempo, intervalos en el tratamiento, intervalo en el diagnóstico, intervalo en el sistema de salud, intervalo en el proveedor de salud, América Latina, mujeres latinoamericanas, países de ingresos medios y bajos, América Central, América del Sur y el nombre de cada país de América Latina. Incluimos manuscritos o resúmenes publicados entre 1992 y 2017. Además, las listas de referencias de estudios incluidos en este análisis fueron búsquedas manuales de publicaciones relevantes.

Dos revisores seleccionaron los títulos y los resúmenes de toda la documentación teniendo en cuenta su relevancia y evaluaron documentos potenciales para su inclusión. Los desacuerdos se resolvieron mediante debate con un tercer revisor. Los estudios que hacían referencia a mujeres jóvenes diagnosticadas con cáncer de mama localmente avanzado, en estadio II o estadio III, o que apuntaban principalmente a describir o analizar el cáncer de mama en países de América Latina se incluyeron en este análisis. Se identificaron 199 manuscritos y resúmenes mediante la búsqueda de bases de datos electrónicas y seis a través de búsquedas manuales de referencias en estudios relevantes. 158 de 205 fueron excluidos tras revisar el título y el resumen, ya que no abordaban los temas de esta investigación y 47 de 205 fueron seleccionados para la revisión del texto completo. De estos, siete artículos adicionales fueron excluidos porque no contenían información relevante para la investigación. Por último, 40 manuscritos y resúmenes fueron utilizados para realizar este análisis.

Una de las dificultades que se encontró durante la búsqueda de información fue la escasez de datos con relación al cáncer de mama localmente avanzado en América Latina. Por lo tanto, la información incluida en este trabajo crítico está compuesta por resultados que provienen de instituciones privadas, principalmente de México y Brasil, lo que podría comprometer la generalizabilidad de los resultados. Por otra parte, debido a las definiciones no estandarizadas de los términos "joven" y "enfermedad localmente avanzada", los manuscritos y resúmenes revisados presentaron resultados diversos, lo que dificultó el análisis de datos.

En este análisis crítico, la información relevante se presenta en las siguientes secciones: 1) epidemiología de cáncer de mama en mujeres jóvenes en América Latina; 2) ser joven como factor de peor pronóstico; 3) cáncer de mama localmente avanzado en mujeres jóvenes en la región; 4) comportamiento tumoral agresivo entre las mujeres jóvenes; 5) retrasos en el diagnóstico y tratamiento; y 6) carga de la enfermedad avanzada.

## **Epidemiología del cáncer de mama en mujeres jóvenes en América Latina**

El cáncer de mama en mujeres jóvenes es una cuestión de salud pública importante, en especial en los países latinoamericanos, donde la proporción de cáncer de mama en pacientes jóvenes de entre < 40 y < 44 años alcanza hasta el 11% y el 20%, respectivamente. Una proporción más alta en comparación con los índices de incidencia en países desarrollados como Estados Unidos y Canadá, en los cuales se aproxima al 5% y al 11% en cada grupo de edad (**figura 1**).<sup>(4)</sup> Un factor que probablemente influye en este fenómeno es la distribución por edades menores en las poblaciones de América Latina.<sup>(9)</sup> Sin embargo, se ha informado que hasta un tercio de los casos de cáncer de mama incidentes en mujeres jóvenes podría no explicarse por la distribución por edades menores en los países latinoamericanos, ya que los factores de riesgo demográficos, socioeconómicos, genéticos y relacionados con el estilo de vida también podrían ser significativos.<sup>(9)</sup>

En varios estudios en países de América Latina se evaluó la prevalencia del cáncer de mama entre pacientes jóvenes y se encontró una mayor carga de enfermedad de lo esperado. En 2001, en un estudio mexicano se informó una prevalencia del 16,4% en pacientes de < 40 años.<sup>(10)</sup> En cuanto a Brasil, en una cohorte de 59.317 pacientes se informó una prevalencia del 10,9% en un grupo de entre 18 y 38 años.<sup>(11)</sup> Las Bahamas es otro ejemplo destacado que ha informado una prevalencia del 12% en pacientes jóvenes en el año 2011.<sup>(12)</sup>

En particular, el cáncer de mama está entre las principales causas de muerte en mujeres jóvenes de < 40 años en toda América Latina y representa el 7% de todas las muertes por cáncer de mama en mujeres,<sup>(4)</sup> con los índices más altos registrados en Venezuela, Bolivia, Perú y México, con el 8%, el 9%, el 9% y el 11%,

respectivamente.<sup>(4)</sup> Diversos estudios realizados en países de América Latina han abordado esta creciente e insatisfecha preocupación sobre la atención sanitaria. Por ejemplo, en un estudio descriptivo de mortalidad por cáncer en mujeres en San Pablo, Brasil, la principal causa de muerte para el grupo de 30 a 49 años fue el cáncer de mama.<sup>(13)</sup> Asimismo, según el Instituto Nacional de Estadísticas y Geografía de México (c), el cáncer de mama es la principal causa de muerte oncológica en mujeres de 20 años o más.<sup>(4, 14)</sup> Además, otro estudio de Brasil ha mostrado una tendencia creciente en la mortalidad en mujeres de 20 a 49 años de edad por cáncer de mama.<sup>(15)</sup>

### **Ser joven como un factor de peor pronóstico en América Latina**

Estudios en países de América Latina han confirmado que ser joven es un factor de riesgo independiente para la recurrencia y peores índices de supervivencia. En un estudio de Chile que comparaba los índices de supervivencia a los 5 años entre pacientes de entre  $\leq 40$  y  $\geq 70$  años, en estadio del I al III de la enfermedad, se concluyó que las pacientes jóvenes tuvieron una tasa mayor de recidiva que las mujeres de mayor edad (25,8% frente a 11,7%), pero que tuvieron una menor mortalidad (17,3% frente al 29,4%), probablemente debido a la menor utilización de quimioterapia en tumores de alto riesgo en mujeres mayores.<sup>(16)</sup> Del mismo modo, en una cohorte histórica de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama desde 2000 a 2002 en Brasil, ser menor de 30 años se asoció de manera significativa con tener mayor riesgo de muerte (riesgo relativo - HR = 3,09; 95%CI: 1,25-7,67).<sup>(17)</sup> Otro estudio mexicano reveló que las pacientes jóvenes tenían peor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en comparación con las que tenían  $> 40$  años (75,6% vs 85,7%,  $p < 0,001$  y 78,6% vs. 83,4%,  $p = 0,012$ , respectivamente).<sup>(18)</sup> En un informe de observación del mismo grupo en México, se evaluaron pacientes con cáncer de mama sometidas a terapia neoadyuvante y, mientras que las mujeres jóvenes lograron mayores tasas de respuesta patológica completa, el intervalo de supervivencia libre de recidiva fue menor para las pacientes jóvenes con y sin respuesta patológica completa en comparación con las pacientes de mayor edad.<sup>(19)</sup> Finalmente, en un estudio descriptivo de 323 casos en estadio III de cáncer de mama tratados en un hospital de referencia de México, de

los cuales el 60% de las pacientes eran menores de 50 años, el SLE a 5 años fue solo del 35%.<sup>(20)</sup>

## **Cáncer de mama localmente avanzado en mujeres jóvenes en América Latina**

Aunque hay escasa información que aborde esta cuestión y hay pocos registros de cáncer en la región, los datos disponibles muestran una alta prevalencia de la enfermedad avanzada en América Latina. **La tabla 1** resume los datos más relevantes sobre mujeres jóvenes con cáncer de mama y sobre el cáncer de mama localmente avanzado en países de América Latina.

Estudios de México han mostrado una prevalencia del cáncer de mama localmente avanzado en mujeres jóvenes que oscila entre el 43,5% y el 68%. El mayor estudio de cohorte retrospectivo sobre cáncer de mama llevado a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en la ciudad de México, que incluía a 4315 pacientes con cáncer de mama, señaló una mayor prevalencia estadísticamente significativa de grandes tumores, afectación de los ganglios linfáticos y estadio III de cáncer de mama en mujeres jóvenes de  $\leq 40$  años en comparación con pacientes de edad más avanzada (29%, 39,5% y 43,5% vs 17%, 29,9% y 34,9%, respectivamente). Para las pacientes sin enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, la SLE a 5 años fue menor en mujeres de  $\leq 40$  años en comparación con las mujeres de  $> 40$  años (el 75,6% frente al 85,7%,  $p < 0,001$ ). Esta diferencia se atribuyó principalmente a una SLE a 5 años significativamente más baja en mujeres más jóvenes con tumores en estadio III ( $p = 0,01$ ).<sup>(18)</sup> Un estudio de cohorte retrospectivo adicional que se llevó a cabo en el INCan e incluyó a 320 mujeres jóvenes con cáncer de mama de  $\leq 42$  años de edad informó que el 67,5% de las pacientes fueron diagnosticadas con enfermedad localmente avanzada.<sup>(21)</sup>

Estudios adicionales realizados en México han confirmado la alta prevalencia de cáncer de mama localmente avanzado en mujeres jóvenes. Un estudio de 323 pacientes diagnosticadas con estadio III de cáncer de mama encontró que el 60% de ellas eran menores de 50 años.<sup>(20)</sup> Además, en un estudio retrospectivo realizado

en el Instituto de Enfermedades de la Mama (FUCAM), 68 de 142 mujeres jóvenes de < 40 años (el 48%) fueron diagnosticadas con enfermedad localmente avanzada. Un total de 13 recidivas fueron documentadas en una mediana de 29,5 meses, el 92% de las cuales fueron en pacientes en estadios avanzados en el momento del diagnóstico.<sup>(22)</sup> Finalmente, los resultados de las primeras 243 pacientes jóvenes con cáncer de mama del estudio de cohorte prospectivo «Joven & Fuerte» mostraron que la mayoría estaban en estadio II (el 40,3%) o III de la enfermedad (el 37,9%).<sup>(23)</sup>

Se han descrito tendencias similares en Brasil. En un estudio transversal de 59.317 mujeres que utilizó datos de los registros de hospitales brasileños, el 63% de las mujeres jóvenes de < 40 años fueron diagnosticadas en estadios avanzados (IIB – IV). En este estudio, el ser joven se asoció con la enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. También se asoció con la enfermedad el tener un bajo nivel de educación y vivir en las regiones más pobres.<sup>(11)</sup> Por otra parte, un estudio de cohorte retrospectivo de 738 pacientes llevado a cabo en Brasil reveló que los estadios II y III eran los más comunes en el momento de la detección del cáncer en mujeres jóvenes de ≤ 40 (el 36% y el 27%, respectivamente).<sup>(17)</sup>

Además, dos estudios de México han informado de una alta prevalencia de mutaciones genéticas y de enfermedades localmente avanzadas en pacientes jóvenes con cáncer de mama. En un estudio de cohorte prospectivo de 190 mujeres mexicanas de < 50 años con cáncer de mama triple negativo, la mayoría presentaba enfermedad localmente avanzada (el 69%), el promedio de tamaño tumoral era de 4 cm y se detectó una mutación en BRCA en el 23% de las pacientes.<sup>(24)</sup> Además, un estudio retrospectivo de mujeres de < 45 años determinó que 5 de 78 mujeres (6,4%) tenían una mutación en TP53. Las 5 pacientes eran menores de 36 años y todas presentaban la enfermedad localmente avanzada.<sup>(25)</sup> Sin embargo, la enfermedad avanzada en el momento de la detección en edades tempranas parece no estar relacionada con el estado de la mutación en sí, sino que sigue los patrones de presentación generales del cáncer de mama observados en las jóvenes mujeres latinoamericanas.

Para resaltar los estadios avanzados más altos en el momento del diagnóstico en países de América Latina en comparación con el mundo desarrollado, una comparación de la distribución por etapas en México,<sup>(23)</sup> Brasil,<sup>(17)</sup> Chile,<sup>(16)</sup> Estados Unidos<sup>(26)</sup> y Nueva Zelanda<sup>(27)</sup> se muestra en la **figura 2**.

Hay dos explicaciones posibles en cuanto a las mujeres jóvenes que presentan etapas más avanzadas de cáncer de mama: 1) un comportamiento biológicamente más agresivo del tumor que conduce a un crecimiento y diseminación tumoral más rápidos, y 2) grandes retrasos en el diagnóstico en mujeres más jóvenes. Estos mecanismos se describen en las secciones siguientes.

### **Comportamiento tumoral más agresivo y cáncer de mama localmente avanzado entre mujeres jóvenes**

La alta proporción de etapas avanzadas en el momento de la detección observada en pacientes más jóvenes puede ser en parte debido a un comportamiento más agresivo del tumor en comparación con el de las mujeres de mayor edad, según lo divulgado previamente por varios grupos.<sup>(28, 29)</sup> Las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienden a tener tumores grandes con implicación de ganglios linfáticos, lo que es finalmente responsable, al menos en parte, de los malos pronósticos observados en esta población.<sup>(29, 30)</sup> Además, las mujeres jóvenes tienen una creciente proporción de tumores de grado alto y receptores de hormonas negativos, tumores triple negativo y tumores de tipo luminal B, que tienen una mayor mortalidad en las etapas regional/distante que en los subtipos Luminal A.<sup>(31)</sup> En particular, la edad joven parece ser particularmente relevante en las mujeres que padecen cáncer luminal B, lo que representa aproximadamente el 60% de los tumores observados en esta población.<sup>(32)</sup> Además, incluso cuando ya se ha establecido la etapa clínica, las jóvenes con cáncer de mama tienen un peor pronóstico, con mayores índices de recaída sistémica y menor supervivencia general que las mujeres de mayor edad, lo que puede ser una consecuencia de la propia biología del tumor.<sup>(28, 29)</sup> Varios estudios en América Latina apoyan esta afirmación.

En el estudio de cohorte retrospectivo de 4315 pacientes del INCan de México mencionada anteriormente, los tumores en las mujeres jóvenes eran con mayor



frecuencia de grado alto (el 60,9% frente al 49,6%,  $p < 0,001$ ), con receptores de estrógeno negativo (el 40,5% frente al 28,7%,  $p < 0,001$ ) y con receptores de progesterona negativos (el 44,1% frente al el 36,5%,  $p < 0,001$ ) que en las pacientes de  $> 40$  años. También hubo una mayor proporción de cáncer de mama triple negativo en mujeres jóvenes (el 23% frente al 14,8%); sin embargo, no hubo diferencias en la SLE para este subtipo entre mujeres jóvenes y mayores. La mayor diferencia en la SLE entre mujeres de  $\leq 40$  años y mujeres mayores se encontró tanto en los tumores de tipo Luminal A (histoscore por encima de 200) (76,6% frente a 88,2%,  $p = 0,04$ ) como en el Luminal B (histoscore por debajo de 200) (72,4% frente a 86,2%,  $p < 0,001$ ).<sup>(18)</sup> De forma similar, un estudio de cohorte prospectivo de pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento neoadyuvante determinó que la escasa supervivencia en pacientes jóvenes podría explicarse mediante el peor pronóstico del subgrupo de receptores de hormonas positivos/HER2 negativos más prevalente, posiblemente debido a una mayor proporción de tumores de tipo Luminal B, resistencia al tamoxifeno o mala adherencia al tratamiento hormonal.<sup>(19)</sup>

Además, en un estudio de cohorte retrospectivo brasileño de 738 pacientes con cáncer de mama, el grupo más joven tenía una mayor proporción de cáncer multifocal y bilateral en comparación con el grupo de mayor edad (el 6,1 frente al 2,5%,  $p = 0,017$  y 9,8 frente al 5,8%,  $p = 0,037$ , respectivamente), así como una mayor frecuencia de bajo grado de diferenciación y tumores triple negativo (23,1 frente al 16,6%,  $p = 0,035$  y 10,1 frente al 6,4%;  $p = 0,027$ ).<sup>(17)</sup> Sin embargo, este estudio no encontró diferencias en los índices de supervivencia general entre grupos ( $p = 0,421$ ).

Así, los estudios de países de América Latina apoyan el hecho de que las características de los tumores más agresivos son frecuentes entre la población joven con cáncer de mama, lo que contribuye a la carga total de la enfermedad avanzada.<sup>(1,7)</sup>

## **Retrasos en el diagnóstico entre las mujeres jóvenes**

El otro posible mecanismo explicativo de las etapas clínicas más avanzadas observadas entre mujeres jóvenes con cáncer de mama es que se enfrentan a

retrasos en el diagnóstico. Se ha informado de que los intervalos de tiempo más largos hasta el comienzo del tratamiento tienen un impacto negativo en el estadio clínico y la supervivencia del cáncer de mama en la población general,<sup>(33, 34)</sup> probablemente como resultado de un diagnóstico tardío y un retraso en el comienzo del tratamiento. Los estudios han demostrado que cuando la espera de atención sanitaria se prolonga, la probabilidad de que haya pacientes en estadios avanzados aumenta.<sup>(35-37)</sup> Se ha probado que esta asociación entre el retraso y la supervivencia desaparece cuando se controla por etapa clínica,<sup>(38)</sup> sugiriendo así que el retraso no es un factor independiente para un peor resultado, sino que está vinculado al estadio avanzado en el momento de la detección con mayor progresión del cáncer de mama.

Varios estudios han informado de mayores retrasos en el intervalo de tiempo en el sistema de salud (el tiempo transcurrido desde la primera consulta médica hasta el inicio del tratamiento)<sup>(39-41)</sup>, y el intervalo en el diagnóstico (tiempo transcurrido desde la primera detección hasta que los médicos confirman el diagnóstico)<sup>(42-44)</sup> para las pacientes jóvenes con cáncer de mama en comparación las de mayor edad. Un número similar de estudios no han confirmado una asociación entre las jóvenes y los intervalos más largos en el sistema de salud<sup>(45)</sup> y en el diagnóstico<sup>(6, 46, 47)</sup>. Sin embargo, hay diferencias metodológicas entre ambos estudios que complican su comparabilidad.

Entre los estudios que confirman estas asociaciones, todos analizaron solo a mujeres sintomáticas, la edad más medida ya fuera como una variable continua<sup>(33, 41, 42)</sup> o considerando "joven" a edades menores de 40 años<sup>(44)</sup>. El único que definió la edad como menor de 50 años, tenía un tamaño de muestra muy grande (> 9,000)<sup>(39)</sup>. Por lo tanto, la evidencia disponible parece favorecer la relación entre la edad temprana y el retraso en el diagnóstico.

En cuanto a los análisis que informaron de la asociación nula entre la edad temprana y el retraso, dos de ellos encontraron asociaciones significativas aproximadas que luego desaparecieron cuando se controlaron por la presentación de los síntomas,<sup>(6, 47)</sup> estado menstrual,<sup>(47)</sup> e historia de afecciones benignas en las mamas;<sup>(47)</sup> todos factores relacionados con una edad temprana. Los estudios

negativos restantes definieron la edad joven como <50 años, la muestra era pequeña (n = 380) o se centraban en mujeres identificadas mediante mamografía de detección,<sup>(48)</sup> lo que podrían ser las razones por las que no encontraron una asociación significativa entre la edad y el retraso. También podría ser que esta relación sea diferente en diversos contextos del sistema de salud.

Por otra parte, sólo tres estudios de calidad han analizado el efecto de la edad joven en el intervalo de tratamiento (tiempo entre la confirmación del diagnóstico y el inicio del tratamiento oncológico) y también mostraron resultados contradictorios. Un estudio encontró un mayor riesgo de retraso en el tratamiento entre las mujeres más jóvenes,<sup>(49)</sup> otro informó de una disminución del riesgo en este grupo,<sup>(46)</sup> y en el último no se encontró ninguna asociación<sup>(48)</sup>.

Existen muy pocos estudios que reporten intervalos de atención al cáncer de mama (CM) en América Latina y menos aún que se centren en el sistema de salud o en los intervalos de diagnóstico.<sup>(50-55)</sup> **Tabla 2** resume los resultados y las principales características de estos estudios. La mayoría de los estudios reportan intervalos de diagnóstico muy prolongados. En el estudio colombiano, la menor mediana reportada es de tres meses.<sup>(50)</sup> Estos retrasos probablemente sean consecuencia de la desigualdad en la calidad y en la disponibilidad de los servicios oncológicos, incluido el personal sanitario, las infraestructuras y los equipos de diagnóstico, lo que hace que el acceso a la atención oncológica en los países de América Latina sea un desafío.<sup>(56)</sup>

Desafortunadamente, ninguno de los estudios latinoamericanos sobre intervalos de tiempo para el cuidado del CM se centra en la relación entre la edad y la duración del sistema de salud o de los intervalos de diagnóstico. Sin embargo, varios estudios incluyeron la edad en sus análisis multivariados, aunque no se encontraron relaciones significativas. No obstante, es interesante tener en cuenta un estudio que identificó los mecanismos que explican el retraso de diagnóstico en las pacientes con CM en la ciudad de México.<sup>(57)</sup> En este informe, los errores médicos identificados en las consultas de atención primaria estaban relacionados significativamente con intervalos de diagnóstico más largos. La edad joven, así como la presencia de síntomas se asociaron con más errores médicos identificados

en las consultas de atención primaria. Además, un estudio reciente que evaluó el conocimiento del CM entre los médicos generales en México encontró muy bajo conocimiento sobre las recomendaciones de detección. <sup>(58)</sup>

En conclusión, aunque la evidencia que apoya una asociación entre la edad y el retraso en el diagnóstico es escasa, se puede formular la hipótesis de que la edad joven conlleva un mayor riesgo de retraso en el diagnóstico debido a: 1) una mayor dificultad, tanto para las pacientes como para los médicos, de sospechar de la presencia de un CM al tratarse de un grupo con bajo riesgo de cáncer, 2) la circunstancia habitual de que las afecciones de mama en mujeres más jóvenes sean benignas, y 3) el hecho de que las mamografías no son útiles en mujeres menores de 40 años de edad.

### **Carga de la enfermedad avanzada en mujeres jóvenes**

La carga de la enfermedad se define no sólo por la alta morbilidad y mortalidad en mujeres jóvenes con cáncer de mama, sino también por las profundas y duraderas consecuencias sobre el desarrollo personal, las dinámicas familiares y la vida social y profesional. <sup>(7, 59)</sup> Problemas particularmente desafiantes relacionados a la edad asociados con la morbilidad temprana y de larga duración incluyen: fallo ovárico prematuro inducido por la quimioterapia, infertilidad, perturbación de la imagen corporal, y funciones sexuales afectadas, entre otros. <sup>(7, 8)</sup> Como un ejemplo notable, los resultados iniciales de la cohorte de mujeres jóvenes con cáncer de mama del estudio mexicano "Joven & Fuerte" mostraron una morbilidad significativa en el momento del diagnóstico y un empeoramiento a los 6 meses de seguimiento. Las mujeres mexicanas han mostrado altas tasas de disfunción sexual al inicio del estudio y a los 6 meses (61,4% y 74,3%, respectivamente,  $p < 0,001$ ), así como una elevada tasa de baja satisfacción sexual en ambos momentos (40,6% y 43,5%,  $p = 0,004$ ). <sup>(23)</sup> Además, las mujeres jóvenes mexicanas con cáncer de mama experimentan un deterioro significativo en muchos aspectos de la calidad de vida durante el primer año de seguimiento, con una notable disminución a los 6 meses. <sup>(60)</sup> Por el contrario, el funcionamiento emocional y la perspectiva de futuro mejoraron con el tiempo. <sup>(60)</sup>

Por otra parte, en los países latinoamericanos, donde hay una carencia predominante de recursos económicos en toda la región, las mujeres jóvenes con cáncer de mama afrontan desafíos adicionales para acceder a intervenciones médicas de apoyo que no están habitualmente cubiertas. Por ejemplo, en un estudio transversal que incluyó a 134 jóvenes mexicanas recién diagnosticadas de CM, aunque el 48% manifestó su deseo de ser madre antes del diagnóstico del CM, solo el 3% consideró que podía afrontar estos gastos adicionales.<sup>(23)</sup> En comparación, el 50%-60% de las jóvenes con CM en Estados Unidos se siente cómoda económicamente/puede permitirse “cosas especiales”.<sup>(61, 62)</sup>

Además, el CM tiene un fuerte impacto económico, especialmente en pacientes jóvenes, ya que la mayoría de las mujeres < 54 años están económicamente activas<sup>(63)</sup> y una baja prolongada por enfermedad puede causar dificultades económicas y angustia emocional<sup>(64)</sup>. Un estudio observacional, llevado a cabo en un hospital de tercer nivel en Brasil, evaluó las tasas de vuelta al trabajo de mujeres con CM entre 18 y 57 años y encontró que aunque el 61,5% recibió el apoyo de sus empleadores, sólo el 29,1% afirmó haber disfrutado de un régimen de trabajo flexible, que les permitía seguir trabajando durante el tratamiento.<sup>(64)</sup> En general, el 22,1% y el 28,8% de las pacientes habían regresado al trabajo a los 6 y 12 meses del diagnóstico de CM, respectivamente.

La carga del cáncer de mama puede describirse objetivamente en términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), una medida que combina años de vida potencialmente perdidos por mortalidad prematura y años de vida productiva perdidos por discapacidad. En general, en los países latinoamericanos, se pierde un total de 613.000 AVAD a causa del CM.<sup>(65)</sup> Aunque la carga social general es menor que en los países desarrollados, donde las tasas de incidencia son más altas, la proporción de pérdidas debidas a la mortalidad es mayor en América Latina, debido a mayores tasas de mortalidad y a la menor edad de la mujer en el momento del diagnóstico.<sup>(65)</sup>

La edad joven en el momento del diagnóstico y de la muerte conlleva una pesada carga en países como Brasil, Perú y México.<sup>(65)</sup> En Brasil, por ejemplo, el número de AVAD perdidos por cada 100.000 mujeres casi duplica al de la mayoría de los

países de la región, lo que podría explicarse por la creciente incidencia de CM y mortalidad en las mujeres jóvenes < 40 años, así como, por el número cada vez mayor de diagnósticos en mujeres en edad de trabajar, lo que contribuye considerablemente a la cifra de años perdidos. Asimismo, en México, las pérdidas de productividad significativas se deben a la temprana edad en la que se diagnostica la enfermedad y a la que mueren las mujeres.

## **Estrategias clave de intervención**

Debido a la alta prevalencia del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) en mujeres jóvenes en América Latina y a la carga de enfermedad, este tema merece atención significativa, ya que su diagnóstico requiere una alta sospecha clínica.<sup>(17)</sup> Dado que los datos en América Latina han demostrado que el 90% de los casos de CM en las mujeres jóvenes son autodetectados<sup>(66)</sup> y que las pruebas de mamografía rutinarias no se recomiendan para este grupo de edad, es imprescindible dedicar recursos para educar y concienciar a la sociedad en general sobre la posibilidad de que se produzca un diagnóstico maligno en mujeres jóvenes. Igualmente, los profesionales de la salud deberían sensibilizarse sobre la visión actual de las mujeres jóvenes con cáncer de mama, y no descartar automáticamente la posibilidad de diagnóstico por su juventud. Por otra parte, es igualmente importante educar a las pacientes y sus cuidadores sobre la presencia de factores de riesgo de cáncer hereditarios y derivar de inmediato a las pacientes con alto riesgo a los servicios de asesoramiento genético. Si regularmente se identificara a las jóvenes portadoras de mutación, se podrían implementar las medidas preventivas oportunas y lograr una detección más temprana del CM.

Las estrategias de diagnóstico temprano podrían ser especialmente útiles entre las mujeres jóvenes que viven en América Latina, donde la mayoría de los países tienen un nivel de ingresos bajo o medio y carecen de programas de cribado de CM dirigidos a toda la población. Estas estrategias deberían incluir intervenciones dirigidas a: 1) mejorar la concienciación sobre el CM entre la población de riesgo, especialmente sobre los síntomas de bandera roja, la importancia de buscar atención médica inmediata y cuáles son los servicios sanitarios disponibles, 2) fortalecer la capacidad de los sistemas de salud locales para conseguir un

diagnóstico inmediato y preciso (por ejemplo, atención primaria, servicios de diagnóstico por imágenes de mama, servicios de patología) y 3) mejorar el acceso a tiempo a tratamientos de calidad (por ejemplo, haciendo accesible el tratamiento sin coste para los más vulnerables, agilizando los procesos de derivación).

Los ejemplos de estrategias de diagnóstico temprano que están actualmente en marcha son alentadores. Los resultados preliminares de un estudio controlado aleatorizado del ensayo Cairo Breast Screening demostró que el cribado basado en la auto-exploración mamaria combinada con una evaluación clínica dio lugar a un retroceso de los tumores en el brazo de intervención comparado con el brazo de control.<sup>(67)</sup> Sorprendentemente, el programa de exploración mexicano "Alerta Rosa", que se centró en priorizar y explorar a pacientes con síntomas y a aquellas con hallazgos anormales en la mama para un diagnóstico e inicio de tratamiento rápidos, resultó eficaz para reducir los retrasos en el sistema de salud, con una mediana de 33 días desde el primer contacto hasta el inicio del tratamiento<sup>(68)</sup> Con el objetivo final de reducir los casos de CM, este programa está actualmente en marcha e implementándose gradualmente en todo el país.<sup>(69)</sup>

Por último, en tanto que las mujeres jóvenes con cáncer de mama tienen una carga añadida con preocupaciones particulares, se han creado programas integrales en todo el mundo, predominantemente en Estados Unidos y Canadá.<sup>(7, 8, 70)</sup> Sin embargo, en contextos de recursos limitados, los esfuerzos por controlar el cáncer van dirigidos, sobre todo, a mejorar la asistencia sanitaria, mientras que los servicios de apoyo y los problemas que afrontan los supervivientes no son priorizados y a menudo descuidados. Una notable morbilidad debido al estadio avanzado de la enfermedad y a la agresividad del tratamiento, junto con la falta de servicios de apoyo y las limitaciones económicas, socavan enormemente la calidad de vida de las pacientes en países de América Latina.<sup>(1)</sup> Por tanto, se deberían implementar modelos de atención de apoyo para este grupo especial de pacientes con el fin de proporcionarles mejor atención ante esta dificultad emergente. En 2014, se implementó el primer programa dedicado a la asistencia de pacientes jóvenes con CM en América Latina. "Joven & Fuerte: programa para mujeres jóvenes con cáncer de mama en México" tiene como objetivo optimizar la atención clínica y psicosocial de pacientes jóvenes, mejorar la educación en relación con sus necesidades

especiales y promover la investigación dirigida a estas mujeres.<sup>(23)</sup> Hasta la fecha, este programa ha proporcionado asistencia a 500 pacientes y busca impulsar su puesta en marcha en otros centros de salud en México y América Latina.

## **Conclusión**

Los datos presentados instan a los países de América Latina a considerar la dedicación de recursos para incrementar el diagnóstico temprano y agilizar las derivaciones de las mujeres jóvenes con cáncer de mama. En el caso de las mujeres más jóvenes, se requiere hacer esfuerzos especiales, ya que las mamografías de cribado no están recomendadas para este grupo de población. Además, en América Latina es necesario investigar más sobre la prevalencia y las consecuencias del CM en mujeres jóvenes, sus características biológicas y las razones de los retrasos en el diagnóstico y tratamiento. Por último, deberían implementarse programas de atención de apoyo para mujeres jóvenes con cáncer de mama, como medio para mejorar el bienestar de las pacientes y sus familiares.

## **Conflicto de intereses**

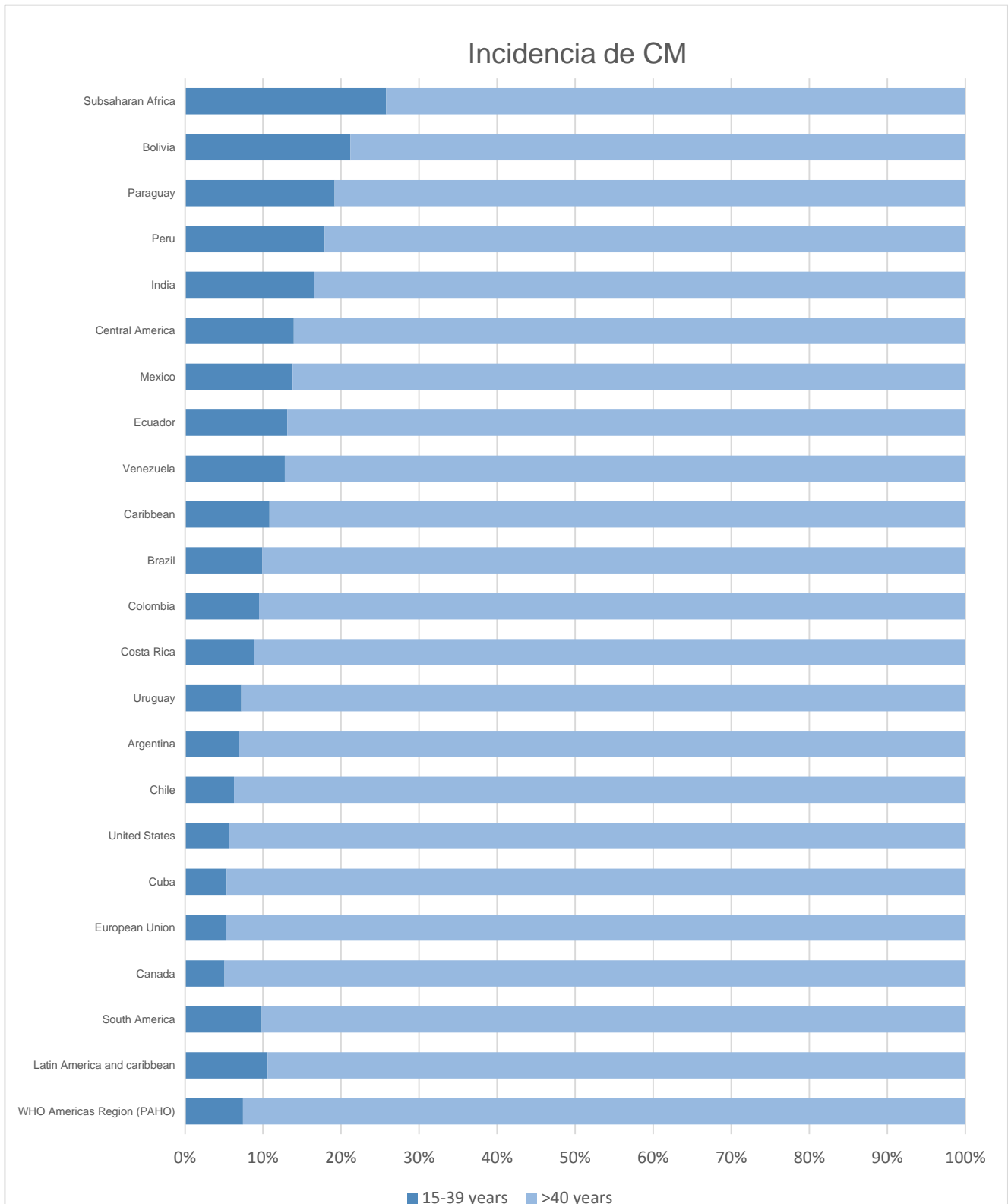
Los autores certifican que NO tienen relación ni implicación alguna con cualquiera de las organizaciones o entidades con intereses económicos o altruistas en el tema o las materias discutidas en este documento.

## **Financiación**

Los autores no recibieron ninguna remuneración específica por este trabajo.

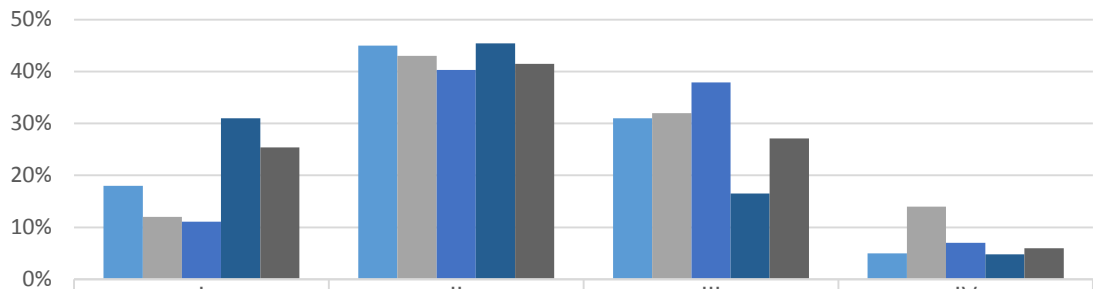


**Figura 1. Incidencia de CM por grupo de edad (15-39 vs ≥40 años) según GLOBOCAN 2012.<sup>(4)</sup>**



**Figura 2. Estadios del CM en el momento del diagnóstico en los países seleccionados de América Latina<sup>(16, 17, 23)</sup>, Estados Unidos<sup>(26)</sup> y Nueva Zelanda<sup>(27)</sup>.**

### Comparación entre los distintos países por estadio



	I	II	III	IV
■ Chile	18%	45%	31%	5%
■ Brazil	12%	43%	32%	14%
■ Mexico	11%	40%	38%	7%
■ United States	31%	45%	17%	5%
■ New Zealand	25%	42%	27%	6%

**Tabla 1. Estudios dirigidos a mujeres jóvenes con cáncer de mama y CMLA en países de América Latina.**

País	Referencia	Año	Objetivo principal	Número de pacientes	Conclusiones
<b>Las Bahamas</b>	K. Mungre, et al. <sup>(12)</sup>	2016	Descripción sociodemográfica observacional retrospectiva de cáncer de mama en las Bahamas.	270	<ul style="list-style-type: none"> <li>La incidencia del CM en mujeres &lt; 40 años en las Bahamas fue de un 9% en el año 2009, un 8% en 2010 y del 12% en 2012.</li> <li>Un 95,5% de las pacientes jóvenes presentaron CM en estadio <math>\geq</math> II.</li> </ul>
<b>Brasil</b>	Abrahamo Kde, et al. <sup>(11)</sup>	2015	Estudio observacional retrospectivo para analizar los factores determinantes de los estadios avanzados de CM en las mujeres brasileñas.	59.317	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un 63% de las mujeres jóvenes &lt; 40 años fueron diagnosticadas en estadios avanzados (IIB-IV).</li> <li>Mujeres con edad más joven (18 a 49 años) (RM = 1,61 IC 95%: 1,51 a 1,72), con bajo nivel educativo (RM= 1,53 IC 95%: 1,48 a 1,58), viven en regiones geográficas menos desarrolladas (RM= 1,27 IC 95%: 1,21 a 1,33), con carcinoma ductal invasivo (RM= 2,70 IC 95%: 2,56 a 2,84) y carcinoma lobular invasivo (RM= 2,63 IC 95%: 2,42 a 2,86) se asociaron a CM avanzado.</li> </ul>
<b>Brasil</b>	De Lima Vázquez, et al. <sup>(17)</sup>	2016	Estudio retrospectivo observacional que compara las características socio-demográficas, clínicas y patológicas, y su relación con la supervivencia a largo plazo entre dos cohortes seleccionadas al azar de mujeres brasileñas con CM jóvenes ( $\leq$ 40 años) y mayores (50 – 69 años).	1.735	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre las mujeres jóvenes (n = 469) se reportó una prevalencia del 12% en estadio I, del 43% en estadio II, del 32% en estadio III y del 14% en estadio IV.</li> <li>Las tasas de supervivencia global de los dos grupos de edad fueron similares excepto cuando se analizó en función del período de tratamiento (1997 – 2002).</li> <li>Aunque las pacientes de edad <math>\leq</math> 40 años albergaban los tumores con características clinicopatológicas más agresivas, estos no fueron predictores independientes de supervivencia.</li> </ul>
<b>Brasil</b>	Rocha-Brischillari, et al. <sup>(15)</sup>	2017	Estudio retrospectivo observacional que analiza tendencias temporales en la mortalidad general por CM en Brasil, regiones de Brasil y los estados.	13.870	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nuevos casos de CM diagnosticados en estadios avanzados continúan surgiendo en mujeres más jóvenes.</li> <li>Tendencia: aumentó la mortalidad en todas las regiones de Brasil en mujeres de 20 a 49 años.</li> </ul>
<b>Brasil</b>	IJ de Schneider <sup>(71)</sup>	2009	Estudio retrospectivo para analizar la supervivencia en CM y los factores asociados, basado en una cohorte histórica de las mujeres	1.008	<ul style="list-style-type: none"> <li>La supervivencia general a los cinco años fue de un 76,2% (95%IC: 73,6 78,9).</li> <li>Los factores independientes asociados con un mayor riesgo de muerte fueron la edad menor de 30 años (cociente de riesgo - HR = 3,09; 95%IC: 1,25-7,67); analfabetismo</li> </ul>

			diagnosticadas de CM de 2000 a 2002.		(HR = 3,70; 95%IC: 1,44-9,55); y estadios III (HR = 5,27; 95%CI: 2,56-10,82) y IV (HR = 14,07; 95%IC: 6,81-29,06 ). <ul style="list-style-type: none"> <li>Las mujeres jóvenes tuvieron las peores tasas de supervivencia.</li> </ul>
<b>Chile</b>	Acevedo Francisco, et al. <sup>(16)</sup>	2015	Estudio retrospectivo comparativo de CM en pacientes jóvenes y de edad avanzada.	2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>La incidencia entre <math>\leq 40</math> años y <math>\geq 70</math> años fue, respectivamente: estadio I 18,8% frente a 32,2%, estadio II 45% frente a 40,1%, estadio III 31,3% frente a 19,9% y estadio IV 5% frente a 7,8%.</li> <li>La cohorte más joven tuvo una incidencia más alta de cáncer de mama triple negativo (17,8% frente a 11,7%) y luminal B (43% frente a 33,3%).</li> <li>Las pacientes jóvenes presentaron una mayor incidencia de recidiva en comparación con los ancianos (25,8 frente a 11,7%).</li> </ul>
<b>América Latina</b>	Villarreal-Garza, et al. <sup>(1)</sup>	2013	Revisión de la literatura sistémica sobre la incidencia y mortalidad entre las jóvenes con CM, utilizando los datos del registro de Globocan y los aspectos clínicos, patológicos y de supervivencia relacionados en esta región.	No disponible	<ul style="list-style-type: none"> <li>La incidencia y la mortalidad en mujeres &lt; 45 años en los países latinoamericanos fueron de un 20% y 14%, respectivamente, frente a un 12% y 7% en los países desarrollados.</li> <li>La enfermedad en estadios II y III, el alto grado histológico y los tipos de CM triple negativo y HER2 fueron características frecuentemente observadas entre las pacientes jóvenes de América Latina.</li> </ul>
<b>México</b>	Villarreal - Garza C, et al. <sup>(23)</sup>	2017	Resultados iniciales de la cohorte prospectiva de mujeres jóvenes con cáncer de mama.	243	<ul style="list-style-type: none"> <li>98 pacientes fueron diagnosticadas en estadio II (40,3%) y 92 en estadio III (37,9%).</li> <li>Nueve pacientes (4%) habían desarrollado recidivas a distancia y 12 pacientes (5%) murieron como consecuencia del CM, con una mediana de seguimiento de 17 meses.</li> </ul>
<b>México</b>	Robles Castillo, et al. <sup>(22)</sup>	2011	Estudio retrospectivo que determinó la frecuencia y las características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas del CM en mujeres menores de 40 años que acudieron al médico especialista en la ciudad de México.	142	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un 45,7% de las mujeres fueron diagnosticadas con enfermedad temprana (I y IIA), un 47,89% con enfermedad localmente avanzada (IIB - IIIC) y un 9% con enfermedad metastásica (IV).</li> <li>Se documentaron un total de 13 recidivas; el 92% fue en pacientes con enfermedad localmente avanzada.</li> </ul>

<b>México</b>	Villarreal Garza, et al. <sup>(21)</sup>	2013	Estudio retrospectivo que describió la frecuencia de CM entre pacientes jóvenes mexicanas, así como sus características patológicas en el momento del diagnóstico y patrones de recurrencia.	320	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un 67,5% con diagnóstico de CM localmente avanzado.</li> <li>• De las pacientes sin metástasis en el momento del diagnóstico, el 31% desarrolló recidiva (65% sistémica, 21% locorregional y 14% ambas).</li> <li>• Después de una mediana de seguimiento de 26 meses, el 18% de las 320 pacientes falleció por una progresión del CM</li> </ul>
<b>México</b>	Villarreal-Garza, et al. <sup>(19)</sup>	2015	Estudio retrospectivo que comparó la supervivencia libre de recidiva (SLR) entre los pacientes tratados con neoadyuvante en función de la edad y los subtipos histológicos.	3.110	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes jóvenes alcanzaron tasas de respuestas completas patológicas- PCR (37% frente a 25%), aunque el intervalo de SLR fue menor a expensas del subgrupo de receptores hormonales positivos/HER2 negativo.</li> <li>• Para los pacientes con enfermedad residual, la edad joven seguía siendo un predictor independiente significativo de recidiva en los casos de tumores con receptores de hormonas positivos/HER2 negativos, pero no en los subtipos HER2 positivo y triple negativo.</li> </ul>
<b>México</b>	Villarreal-Garza, et al. <sup>(18)</sup>	2017	Estudio retrospectivo de una sola institución, comparando las características clínicas, el tratamiento y la supervivencia entre las mujeres ≤ 40 años y las mujeres > 40 años. Asimismo, se realizaron análisis de supervivencia para cada subtipo molecular.	4.315	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un total de 662 mujeres (15,3%) eran ≤ 40 años.</li> <li>• Entre las mujeres jóvenes, un 7,6% fue diagnosticado en el estadio I, un 33,1% en estadio II, un 43,5% en estadio III y un 14,5 en estadio IV.</li> <li>• Las mujeres más jóvenes presentaron una enfermedad más avanzada, un grado más alto y una mayor proporción de tumores luminal B y triple negativo (P &lt;.001).</li> <li>• A los 5 años, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) fueron menores en mujeres más jóvenes, aunque no hubo diferencias después de ajustarse al estadio.</li> <li>• Los tumores luminal B mostraron una peor SG a los 5 años en las mujeres más jóvenes (79,1% frente a 85,2%; P =.03).</li> </ul>
<b>Perú</b>	Weibin Lian <sup>(72)</sup>	2017	Estudio descriptivo retrospectivo que persigue comparar las características clinicopatológicas y de las consecuencias, de acuerdo con la edad de la paciente en el momento del	1024	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se registraron más casos en estadio III en el grupo de premenopausia que en el grupo de posmenopausia (33,7% frente a 26,8%). Las mujeres con premenopausia tenían una menor incidencia de la enfermedad en estadio II (48,7% frente a 57,6%).</li> </ul>

			diagnóstico y el estado menopáusico.		
--	--	--	--------------------------------------	--	--

**Tabla 2. Intervalos del sistema de salud reportado para países de América Latina.**

Referencia	n	Edad media de la paciente	Intervalo de servicios de salud medido	Intervalo mediano	% de pacientes con CMLA
<b>Brasil</b>					
Rezende, 2009 <sup>(52)</sup>	104	54	Intervalo de diagnóstico	6,5 meses	37,5% II & III
Barros, 2013 <sup>(55)</sup>	250	52	Intervalo del sistema de salud	5,2 meses	74,5% II & III
<b>Colombia</b>					
Piñeros, 2011 <sup>(50)</sup>	1106	53,1	Intervalo de diagnóstico	3 meses	45% CMLA
			Intervalo del sistema de salud	4,6 meses	
<b>México</b>					
Bright, 2011 <sup>(54)</sup>	32	53	Intervalo de diagnóstico	6,6 meses	70% CMLA
Unger-Saldaña, 2015 <sup>(53)</sup>	597	51	Intervalo de diagnóstico	4,2 meses	67% II & III
Ángeles-Llerenas, 2016 <sup>(51)</sup>	854	52	Resultado de la mamografía para tratamiento	2,2 meses	79,8% II & III