

SESIONES CIENTÍFICAS

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MENORES DE 35 AÑOS

Alejandro Javier Di Sibio,*/** María Laura Sánchez,*/**
Agustina González Zimmermann,*/** Francisco Bernardo Santillán *****

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama es infrecuente en mujeres jóvenes. Varios estudios reportaron peores resultados en ellas, sin embargo otros no los han confirmado. Los objetivos de este trabajo fueron evaluar si la edad ≤ 35 años era un factor de pronóstico adverso en la evolución del carcinoma de mama infiltrante y analizar el perfil anatomopatológico y la supervivencia en las mujeres jóvenes.

Material y métodos

Entre 1985 y 2008 fueron incluidas 89 pacientes ≤ 35 años y 237 pacientes ≥ 36 años premenopáusicas, operadas de carcinoma mamario invasivo, con un seguimiento mínimo de 24 meses.

Resultados

Las pacientes ≤ 35 años presentaron mayor tamaño tumoral ($p=0,037$), axila positiva ($p=0,030$), grado histológico 3 ($p=0,001$) y receptores hormonales negativos ($p<0,0001$). Tuvieron un riesgo HR (*hazard ratio*) de recidiva local de 1,61 (IC 95%: 0,81-3,18; $p=0,169$), un HR para metástasis de 2,11 (IC 95%: 1,24-3,58; $p=0,005$) y un HR de muerte de 1,79 (IC 95%: 0,96-3,29; $p=0,063$). La supervivencia libre de enfermedad a 10 años en las mujeres jóvenes fue de 60,3% vs. 74,6% en las mayores ($p=0,013$), y la supervivencia global a 10 años 77,0% vs. 83,2%, respectivamente ($p=0,059$).

Conclusiones

Las pacientes jóvenes tuvieron mayor incidencia de metástasis y menor supervivencia libre de enfermedad. La mortalidad fue mayor en aquellas que presentaron receptores hormonales negativos y axila comprometida. La edad no fue un factor de riesgo independiente, sino que su efecto estuvo relacionado a las características biológicas más agresivas observadas en los tumores de estas pacientes.

Palabras clave

Cáncer de mama. Jóvenes. Menores de 35 años. Factores de pronóstico. Supervivencia.

* Médicos de equipo del Dr. Francisco B. Santillán.
** Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Servicio de Ginecología, Sección Mastología.
*** Sanatorio San José. Coordinadora Sección Mastología Ospedyc.
**** Mastóloga acreditada por la SAM.
***** Médico especialista en mastología con actividad clínico-quirúrgica privada en CABA.
Correo electrónico para el Dr. Alejandro Di Sibio: alejandrosibio@hotmail.com

SUMMARY

Introduction

Breast cancer is rare in young women. Several studies reported worse outcomes in this group, but others did not confirm them. The aims of this study were to evaluate whether age ≤ 35 years was an adverse prognostic factor in infiltrating breast carcinoma evolution and to analyze the biological profile and survival in young women.

Material and methods

Between 1985 and 2008, 89 premenopausal patients ≤ 35 years and 237 patients ≥ 36 years operated for invasive breast carcinoma, with a minimum follow-up of 24 months were included.

Results

Patients ≤ 35 years presented a higher proportion of large tumors ($p=0.037$), positive axillar lymph nodes ($p=0.030$), histologic grade 3 ($p=0.001$) and negative hormonal receptors ($p<0.0001$). They had a risk hazard ratio (HR) of local recurrence of 1.61 (IC 95%: 0.81-3.18; $p=0.169$), HR of metastases of 2.11 (IC 95%: 1.24-3.58; $p=0.005$) and a HR of death of 1.79 (IC 95%: 0.96-3.29; $p=0.063$). The 10-years disease free survival was 60.3% for the young women versus 74.6% for the old ones ($p=0.013$), and the 10-years overall survival was 77.0% vs. 83.2%, respectively ($p=0.059$).

Conclusions

Young patients had an increased incidence of metastases and lower disease free survival. Mortality was higher in those that presented negative hormonal receptors and positive axillar lymph nodes. Age was not an independent risk factor but its effect was related to the more aggressive biological characteristics observed in these tumors.

Key words

Breast cancer. Young. Under 35. Prognostic factors. Survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad relativamente infrecuente en mujeres jóvenes. En las diferentes series, la incidencia publicada se encuentra entre 1% y 5,5%.¹⁻³ La definición de "mujer joven" varía entre los estudios. Algunos autores consideran jóvenes a las mujeres menores de 40 años, otros a las menores de 30 años; pero la mayoría de la bibliografía toma como límite 35 años.⁴⁻⁸

Los efectos de la edad sobre el cáncer de mama han sido extensamente estudiados, sin embargo, no existe consenso acerca del impacto de ésta en el pronóstico de la enfermedad.

Numerosos estudios sobre pacientes jóve-

nes sugieren que presentan tumores más agresivos.⁹⁻¹¹ Por otro lado, también existen autores que no confirman esos resultados.¹² En muchas series, la edad ha sido propuesta como un factor de pronóstico independiente de menor supervivencia entre las pacientes jóvenes, y en otras no ha sido un factor de predicción significativo independiente, sino sólo en análisis univariados, estando en relación su efecto con características anatomopatológicas presentes en los tumores de las pacientes jóvenes. Incluso hay estudios donde no se ha demostrado asociación entre la edad y el pronóstico en el cáncer de mama.^{13,14}

Las discrepancias pueden deberse a que muchos trabajos tienen limitaciones en el tiempo de seguimiento y en la cantidad de pacientes jó-

	≤35 años	≥36 años	p
Tiempo de seguimiento (meses)	82 (30-275)	89 (25-280)	0,671
Histología			
Ductal invasivo	79 (88,8%)	192 (81,0%)	0,237
Lobulillar invasivo	7 (7,9%)	34 (14,3%)	
Otros invasivos	3 (3,4%)	11 (4,6%)	
Invasión linfovascular	20 (22,5%)	40 (16,9%)	0,319
Grado histológico 3	36 (40,4%)	50 (22,1%)	0,001
Grado nuclear 3	29 (32,6%)	39 (17,3%)	0,004
Grado mitótico 3	11 (12,4%)	18 (8,0%)	0,318
Receptor de estrógeno positivo	50 (61,0%)	191 (86,8%)	<0,0001
Receptor de progesterona positivo	45 (54,9%)	182 (82,7%)	<0,0001
Tamaño (cm)	1,9 (0,1-5,2)	1,6 (0,2-5,9)	0,109
Axila positiva	40 (44,9%)	68 (28,7%)	0,008
Ganglios extraídos	16 (2-30)	15 (1-32)	0,062
Ganglios metastásicos	2 (1-19)	2 (1-20)	0,722
Para tiempo de seguimiento, tamaño, ganglios extraídos y metastásicos, se informa mediana y rango.			

Tabla I. Características anatomopatológicas de los grupos analizados.

venas reclutadas. Otra diferencia importante que puede influir en la variedad de resultados encontrados es la constitución del grupo control. Existen estudios donde comparan pacientes jóvenes con pacientes mayores de 30 años, de 35 y de 40 años. También hay otros donde el grupo control está integrado por pacientes mayores de 35 años y premenopáusicas.¹⁵⁻¹⁷ Éste es el grupo control que nosotros consideramos más apropiado dado que es el que presenta mayor semejanza biológica con las pacientes ≤35 años.

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar si la edad ≤35 años era un factor de pronóstico adverso en la evolución de pacientes operadas por cáncer de mama invasivo y analizar los aspectos anatomopatológicos, el tratamiento, la supervivencia libre de enfermedad y global, comparándolas con pacientes premenopáusicas ≥36 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron en forma retrospectiva 1.364 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama atendidas por el Dr. Francisco Santillán en su consultorio privado, desde enero

de 1985 hasta diciembre de 2008. Se excluyeron 493 pacientes por los siguientes motivos: haber sido operadas por otro cirujano, seguimiento inferior a 24 meses, diagnóstico de carcinoma in situ, quimioterapia neoadyuvante, haber consultado por recidiva local o a distancia y las que no recibieron tratamiento completo. Consideramos que el estatus menopáusico marca diferencias entre las mujeres con cáncer de mama, por lo que de las 871 pacientes restantes, excluimos 545 menopáusicas, quedando así para el análisis retrospectivo 326 mujeres premenopáusicas; las cuales fueron divididas en dos grupos según la edad: ≤35 años (89 pacientes, grupo "menores o jóvenes") y otro ≥36 años (237 pacientes, grupo "mayores").

Consideramos tratamiento completo cuando se efectuó la cirugía indicada y los tratamientos adyuvantes correspondientes. La menopausia fue definida como "amenorrea de 12 meses o más, en pacientes menores de 60 años, en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, o supresión ovárica...".¹⁸ La estadificación tumoral se realizó de acuerdo a la clasificación TNM de la AJCC/UICC, 6ª versión, año 2003,¹⁹ separándolos en estadios iniciales (I y IIa) y avanzados

		≤35 años	≥36 años	p
Tamaño	T1	53 (59,6%)	172 (72,6%)	0,037
	T2	34 (38,2%)	55 (23,2%)	
	T3	2 (2,2%)	6 (2,5%)	
	T4	0 (0%)	4 (1,7%)	
Compromiso axilar	N0	49 (55,1%)	169 (71,3%)	0,030
	N1	28 (31,5%)	45 (19,0%)	
	N2	7 (7,9%)	17 (7,2%)	
	N3	5 (5,6%)	6 (2,5%)	
Estadio	I	37 (41,6%)	134 (56,5%)	0,008
	IIA	24 (27,0%)	59 (24,9%)	
	IIB	16 (18,0%)	15 (16,3%)	
	IIIA	7 (7,9%)	19 (8,0%)	
	IIIB	0 (0%)	4 (1,7%)	
	IIIC	5 (5,6%)	6 (2,5%)	

Tabla II. pTNM de los grupos analizados.

(IIB, IIIA, IIIB y IIIC).

Se estudiaron las siguientes variables: edad, tipo histológico, invasión linfovascular (ILV), grado histológico (GH), nuclear (GN) y mitótico (GM), receptores hormonales (RH), pTNM, tratamiento quirúrgico, tratamientos adyuvantes, recidiva local (RL), metástasis (MTS), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y global (SG). HER-2/neu y ki-67 no se analizaron dado que fueron realizados en pocas pacientes con relación al período en estudio.

El análisis estadístico se realizó con el programa Statistix 7.0. Las variables fueron comparadas mediante el test de Student, Wilcoxon o chi cuadrado, según correspondiera. Los riesgos relativos estimados fueron expresados como *hazard ratio* (HR). Para analizar el efecto de cada variable en la recidiva y mortalidad se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox, primero en un análisis de regresión univariada y luego ajustando las variables "paso a paso" en modelos de regresión multivariada. Los gráficos de recidiva local, metástasis, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, fueron realizados con el método de Kaplan-Meier y evaluados con la prueba de Logrank. Se informaron los IC 95% y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un

valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características anatomopatológicas y del tratamiento

Las pacientes ≤35 años representaron el 7,62% de todas las mujeres atendidas. De las 326 pacientes analizadas, la mediana de edad en las ≤35 años era de 32 años (rango 25-35) y de 46 años (rango 36-54) en las ≥36 años. La mediana del tiempo de seguimiento fue 82 meses (rango 30-275) en las "menores" y 89 meses (rango 25-280) en las "mayores" ($p=0,671$).

En cuanto a las características biológicas, al ser comparadas con las pacientes "mayores", las "menores" tuvieron mayor proporción de tumores GH 3 (40,4% vs. 22,1%), GN 3 (32,6% vs. 17,3%), pT2 (38,2% vs. 23,2%), axila positiva (44,9% vs. 28,7%) y por otro lado, menor proporción de tumores estadio I (41,6% vs. 56,5%) y de RE y RP positivos (61% vs. 86,8% y 54,9% vs. 82,7%, respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Además, las pacientes ≤35 años presentaron mayor proporción de ILV (22,5% vs. 16,9%) y GM 3 (12,4% vs. 8,0%), aunque estas diferen-

	≤35 años	≥36 años	p
Cirugía			
Conservadora	57 (64,0%)	176 (74,3%)	0,092
Mastectomía	32 (36,0%)	61 (25,7%)	
Reconstrucción (mastectomía)	16 (50,0%)	39 (63,9%)	0,281
Radioterapia	61 (68,5%)	185 (78,1%)	0,102
Quimioterapia	56 (74,7%)	118 (59,0%)	0,023
Hormonoterapia	50 (58,1%)	193 (85,8%)	<0,0001

Tabla III. Tratamientos de los grupos analizados.

cias no fueron estadísticamente significativas (Tablas I y II).

Con relación al tratamiento quirúrgico, hubo mayor frecuencia de mastectomías (36% *vs.* 25,7%) en las ≤35 años, aunque no fue estadísticamente significativa ($p=0,092$), como así tampoco la diferencia en la reconstrucción mamaria ($p=0,281$). Las pacientes "menores" recibieron quimioterapia en mayor proporción (74,7% *vs.* 59,0%; $p=0,023$), y hormonoterapia con menor frecuencia (58,1% *vs.* 85,8%; $p<0,0001$) en comparación con las "mayores", siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Con respecto al tratamiento radiante no encontraron diferencias de significación estadística ($p=0,102$) (Tabla III).

Recidiva local

Las pacientes ≤35 años presentaron 14,6% de RL *versus* 9,7% en las "mayores" ($p=0,289$), con una mediana de tiempo de aparición de 48 meses (rango 11-160) *versus* 62 meses (rango 18-156), respectivamente ($p=0,419$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la RL al separar a las pacientes según el tipo de cirugía; en cirugía conservadora 17,5% *vs.* 8,2% ($p=0,212$) y en mastectomía 9,4% *vs.* 10,2% ($p=0,863$) para "menores" y "mayores", respectivamente.

El riesgo anual de RL fue de 1,90% en las pacientes "menores" y de 1,19% en el otro grupo. La supervivencia libre de RL estimada me-

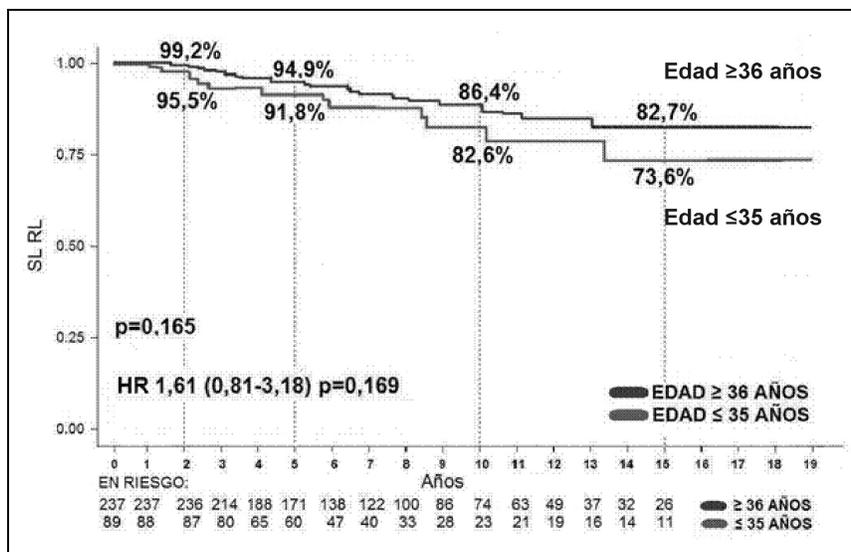


Figura 1. Supervivencia libre de recidiva local según edad.

Factor de riesgo	Recidiva local HR (IC 95%)	p	Metástasis HR (IC 95%)	p
Análisis univariado				
GH 3	2,27 (0,76-6,79)	0,143	2,78 (1,23-6,27)	0,013
ILV	1,40 (0,38-5,11)	0,615	2,49 (1,06-5,83)	0,035
pT (pTNM)	2,26 (0,84-6,09)	0,106	1,81 (0,85-3,83)	0,123
Axila positiva	3,15 (0,96-10,25)	0,569	11,01 (3,27-36,9)	<0,001
RE negativo	4,04 (1,31-12,51)	0,015	4,24 (1,85-9,73)	<0,001
RP negativo	4,39 (1,33-8,06)	0,014	4,68 (1,93-11,32)	<0,001
Análisis multivariado				
Axila positiva *	—	—	8,92 (2,45-31,93)	<0,001
RE negativo **	3,29 (1,05-10,33)	0,041	3,55 (1,51-8,33)	0,003

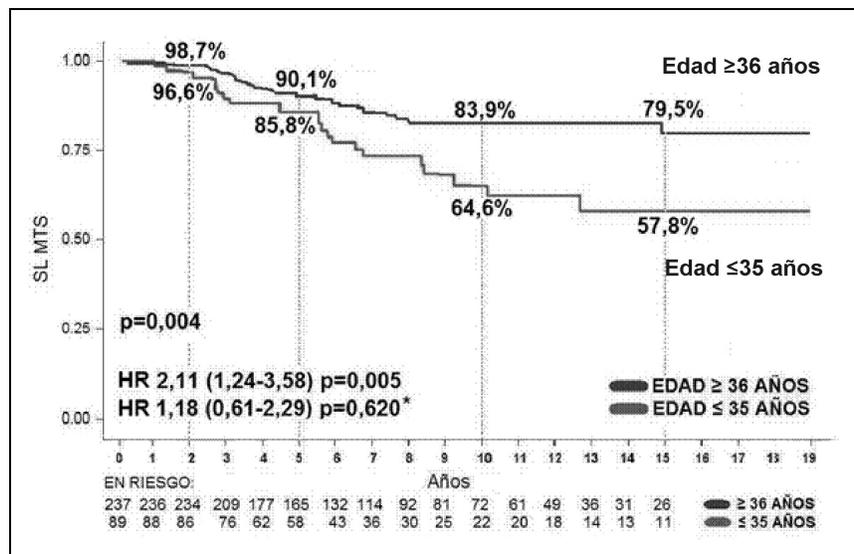
GH: Grado histológico. ILV: Invasión linfovascular. RE: Receptor de estrógeno.
 RP: Receptor de progesterona. RH: Receptores hormonales.
 * Ajustado por GH, ILV, T y N. ** Ajustado por GH, ILV, T y N.

Tabla IV. Análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo para recidiva local y metástasis en pacientes ≤35 años.

diante el método de Kaplan-Meier fue inferior en las pacientes "menores", pero no estadísticamente significativa (p=0,165) y la edad ≤35 años no resultó ser un factor de riesgo estadísticamente significativo para RL, con un HR de 1,61 (IC 95%: 0,81-3,18; p=0,169) (Figura 1).

Al analizar la RL dentro del grupo de las pa-

cientes ≤35 años, la presencia de RE negativo fue un factor de riesgo estadísticamente significativo, con un HR de 4,04 (IC 95%: 1,31-12,51; p=0,015) y también el RP negativo, con un HR de 4,39 (IC 95%: 1,33-8,06; p=0,014). En el análisis multivariado, los receptores hormonales permanecieron como factor de riesgo indepen-



* Ajustado por GH, ILV, T, N y RH.

Figura 2. Supervivencia libre de metástasis según edad.

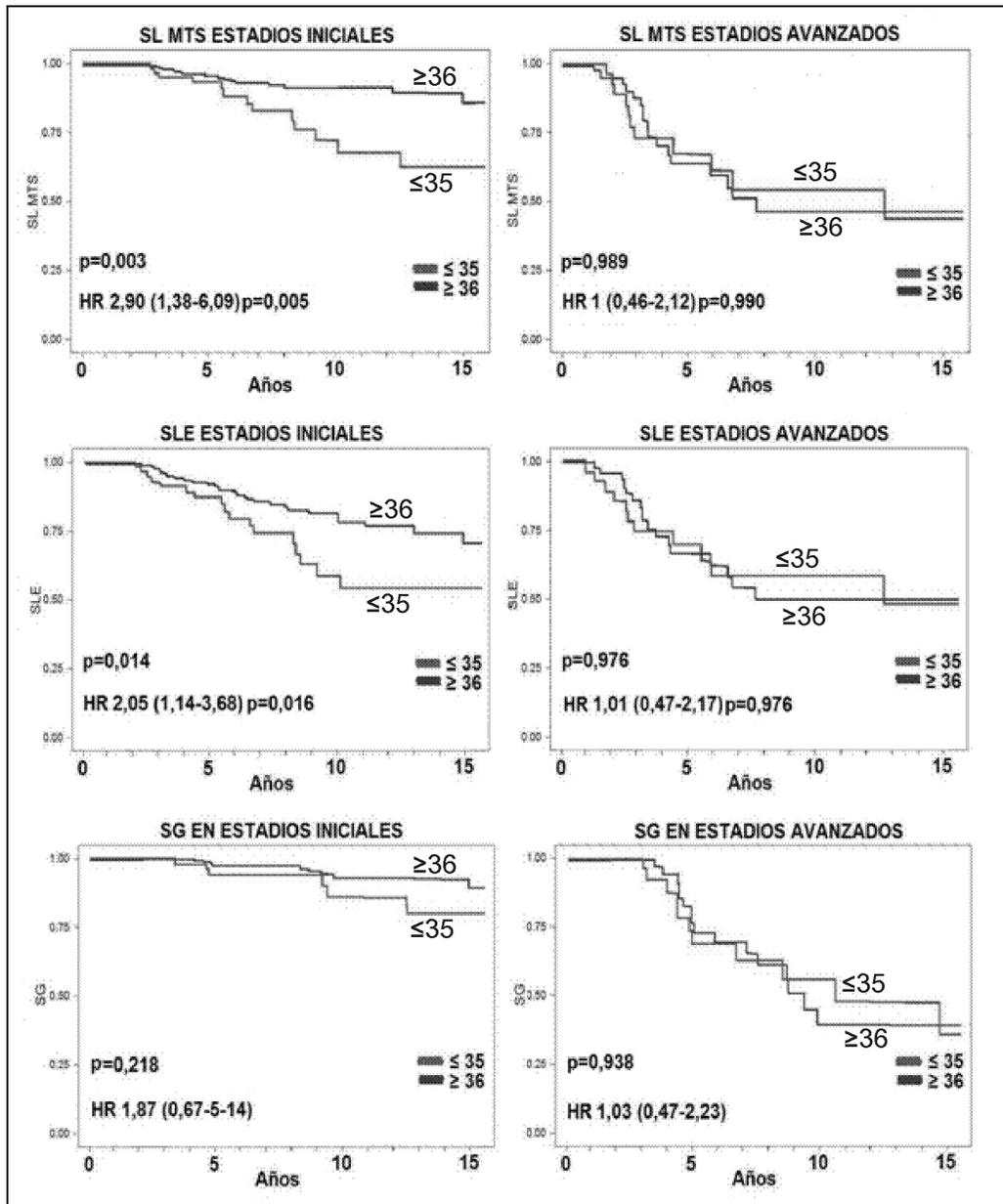
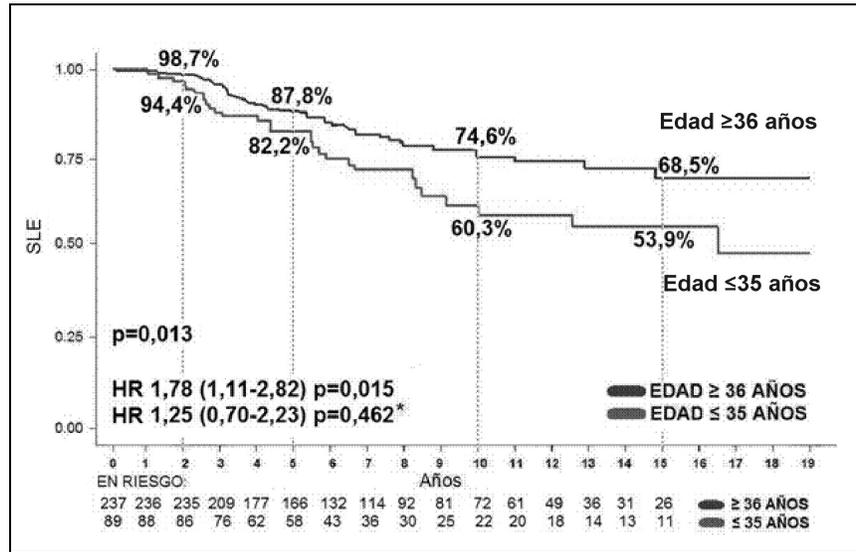


Figura 3. Supervivencia libre de metástasis, de enfermedad y global, según edad y estadio.

diente (HR para RE negativo de 3,29, IC 95%: 1,05-10,33; p=0,041) (Tabla IV). Presentaron RL el 25% de las pacientes con RE negativo versus el 10% de las que tenían RE positivo (p=0,069) y el 24,3% de las pacientes con RP negativo versus el 8,9% de las que tenían RP positivo (p=0,056).

Metástasis

Las pacientes "menores" tuvieron un 27,0% de metástasis versus 13,5% en las "mayores" (p=0,006), con una mediana de tiempo de aparición de 45 meses (rango 4-79) versus 58,5 meses (rango 20-152), respectivamente (p=0,573).



* Ajustado por GH, ILV, T, N y RH.

Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad según edad.

El riesgo anual de MTS fue de 3,47% en las pacientes "menores" y de 1,65% en el otro grupo. Entre las pacientes ≤ 35 años la supervivencia libre de MTS estimada a 5 años fue de 85,8%, a 10 años de 64,6% y a 15 años de 57,8%, mientras que en las pacientes ≥ 36 años fue 90,1%, 83,9% y 79,5%, respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,004$). El HR para MTS en las pacientes "menores" en comparación con el otro grupo fue 2,11 (IC 95%: 1,24-3,58; $p=0,005$). Al ajustar la edad por los demás factores de riesgo (GH, ILV, T, N y RH), se evidenció que la edad ≤ 35 años no era un factor de riesgo independiente, con un HR ajustado 1,18 (IC 95%: 0,61-2,29; $p=0,620$) (Figura 2).

También se evaluó la supervivencia libre de MTS agrupando a las pacientes por estadios, resultando menor y estadísticamente significativa en las pacientes ≤ 35 años en los estadios iniciales ($p=0,003$), pero no en los estadios avanzados ($p=0,989$) (Figura 3).

Se investigó dentro del grupo de pacientes "menores" cuáles eran los factores de riesgo asociados a MTS, primero en forma individual y

luego en un análisis multivariado, ajustándolos "paso a paso", donde sólo la presencia de la axila positiva y RE negativo se mantuvieron como factores de riesgo independientes (Tabla IV). Presentaron MTS el 52,0% de las pacientes con axila positiva *versus* el 6,1% de las que tenían axila negativa ($p<0,0001$); y el 46,9% de las pacientes con RE negativo *versus* el 18,0% de las que tenían RE positivo ($p=0,010$).

También se examinó la relación entre RL y MTS en las pacientes ≤ 35 años, observándose que las que habían presentado RL desarrollaron MTS en un 69,2% y las que no tuvieron RL, un 19,7%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0,001$), con un HR de 3,58 (IC 95%: 1,56-8,21; $p=0,002$).

Supervivencia libre de enfermedad

Las pacientes ≤ 35 años tuvieron un porcentaje estadísticamente significativo y mayor de recaídas (32,6%) con respecto a las pacientes ≥ 36 años (19,8%) con un valor de $p=0,022$. La mediana de aparición fue 52 meses (rango 11-200) en las pacientes "menores" y 51 meses

Factor de riesgo	SLE HR (IC 95%)	p	SG HR (IC 95%)	p
Análisis univariado				
GH 3	2,52 (1,20-5,24)	0,013	6,23 (2,02-19,9)	0,001
ILV	1,79 (0,79-4,04)	0,162	4,37 (1,67-11,39)	0,002
pT (pTNM)	1,28 (0,63-2,56)	0,495	3,68 (1,51-8,96)	0,004
Axila positiva	4,73 (2,02-11,10)	<0,001	10,39 (2,37-45,48)	0,001
RE negativo	3,26 (1,55-6,81)	0,001	5,82 (2,03-16,62)	0,001
RP negativo	3,34 (1,56-7,14)	0,001	5,80 (1,88-17,90)	0,002
Análisis multivariado				
Axila positiva *	4,43 (1,74-11,26)	0,001	4,96 (1,02-24,11)	0,047
RE negativo **	2,66 (1,26-5,60)	0,010	4,83 (1,63-14,31)	0,004
SLE: Supervivencia libre de enfermedad. SG: Supervivencia global. GH: Grado histológico. ILV: Invasión linfovascular. RE: Receptor de estrógeno. RP: Receptor de progesterona. RH: Receptores hormonales. * Ajustado por GH, ILV, T y N. ** Ajustado por GH, ILV, T y N.				

Tabla V. Análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo que influyen en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes ≤ 35 años.

(rango 4-79) en el otro grupo ($p=0,764$).

El riesgo anual de recaída fue de 4,45% en las pacientes "menores" y de 2,52% en las "mayores". Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo acumulado de recaída, con un 19,6% a 5 años y un 50,5% a 10 años en las pacientes ≤ 35 años, y un 12,9% a 5 años y un 29,4% a los 10 años en las "mayores" ($p=0,013$). Para las pacientes ≤ 35 años la SLE estimada a 5 años fue de 82,2%, a 10 años de 60,3% y a 15 años de 53,9%, mientras que en las pacientes ≥ 36 años fue 87,8%, 74,6% y 68,5%, respectivamente, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,013$). La edad ≤ 35 años fue un factor de riesgo para recaídas, con un HR de 1,78 (IC 95%: 1,11-2,82; $p=0,015$) pero al ajustarla por las demás variables no resultó ser un factor independiente, con un HR de 1,25 (IC 95%: 0,70-2,23; $p=0,462$) (Figura 4).

Se investigó la SLE luego de dividir a las pacientes por estadios, encontrándose diferencias estadísticamente significativas, con menor supervivencia en las pacientes "menores" en estadios iniciales ($p=0,014$) pero no en los avanzados ($p=0,976$) (Figura 3). El porcentaje de recaídas

en estadios iniciales en el grupo de pacientes "menores" fue 29,5% vs. 15,5% en el otro grupo ($p=0,025$) y en los estadios avanzados fue 39,2% vs. 38,6%, respectivamente ($p=0,847$).

Se examinaron en el grupo de pacientes ≤ 35 años los factores asociados a recaídas en un análisis univariado y multivariado, permaneciendo la axila positiva y el RE negativo como factores independientes (Tabla V). Presentaron recaídas el 55,0% de las pacientes con axila positiva versus el 14,3% de las que tenían axila negativa ($p<0,001$), y el 50,0% de las pacientes con RE negativo versus el 22,8% de las que tenían RE positivo ($p=0,016$).

Supervivencia global

El porcentaje de pacientes que fallecieron en el grupo de las "menores" fue 19,1% y en las "mayores" 10,9% ($p=0,080$), con una mediana de 58 meses (rango 36-180) versus 65 meses (rango 41-189), respectivamente ($p=0,4711$).

El riesgo anual de morir fue de 2,26% en las pacientes "menores" y de 1,24% en el otro grupo. El riesgo acumulado de morir en las pacientes ≤ 35 años fue 14,2% a 5 años y 26,2% a 10

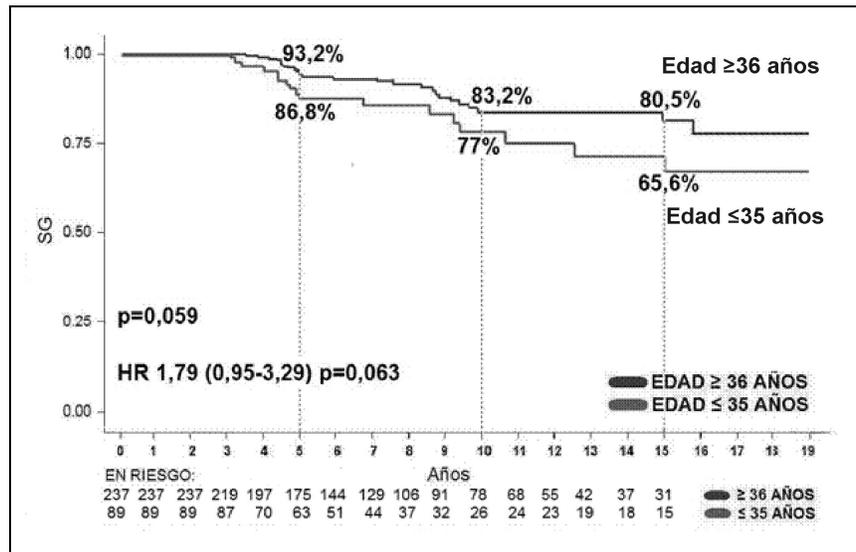


Figura 5. Supervivencia global según edad.

años, y en las pacientes ≥ 36 años fue 7,0% a 5 años y 18,4% a 10 años ($p=0,059$). Entre las pacientes "menores" la SG estimada a 5 años fue de 86,8%, a 10 años de 77,0% y a 15 años de 65,6%, mientras que en las pacientes "mayores" fue 93,2%, 83,2% y 80,5%, respectivamente ($p=0,059$). EL HR de morir para las pacientes ≤ 35 años al compararlas con las "mayores" fue 1,79 (IC 95%: 0,96-3,29; $p=0,063$) (Figura 5).

Al separar a las pacientes por estadios tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (estadio inicial $p=0,221$ y estadio avanzado $p=0,938$) (Figura 3). El porcentaje de pacientes muertas en estadios iniciales en el grupo de pacientes "menores" fue 9,8% vs. 5,1% en el otro grupo ($p=0,316$) y en los estadios avanzados fue 39,2% y 36,3%, respectivamente ($p=0,802$).

Se evaluó la mortalidad con relación a la edad y a la aparición de una recaída durante el seguimiento, encontrándose que aquellas pacientes ≤ 35 años que habían recaído dentro de los dos primeros años tuvieron un riesgo mayor y estadísticamente significativo de morir en comparación con las ≥ 36 años que habían recaído en ese mismo período, con un HR de 5,49 (IC

95%: 1,01-13,06; $p=0,049$). No se hallaron diferencias en cuanto a la mortalidad entre los grupos si la recaída había ocurrido más allá de los dos primeros años de seguimiento, con un HR de 1,48 (IC 95%: 0,75-2,90; $p=0,257$) (Tabla VI).

Al analizar los porcentajes de mortalidad según la edad pero sólo en pacientes con tumores de características anatomopatológicas más desfavorables encontramos que las pacientes "menores" tuvieron un riesgo mayor y estadísticamente significativo de morir, al ser comparadas con las "mayores" cuando los tumores eran GH3, con un HR de 3,95 (IC 95%: 1,68-9,24; $p=0,001$) y cuando presentaban receptores hormonales negativos, con un HR para RE de 6,41 (IC 95%: 2,25-18,22; $p<0,001$). Esta diferencia entre los grupos desaparece al analizar sólo los tumores de características anatomopatológicas menos desfavorables (Tabla VI).

Se realizó el análisis univariado y multivariado dentro del grupo de pacientes ≤ 35 años para evaluar cuáles eran los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad, encontrándose que la axila positiva y el RE negativo fueron los únicos factores independientes (Tabla V). Mu-

Factor de riesgo	Mortalidad		HR (IC 95%)	p
	≤35 años	≥36 años		
Recidiva ≤24 meses	80%	67%	5,49 (1,01-13,06)	0,049
GH 3	36%	18%	3,95 (1,68-9,24)	0,001
RE negativo	37%	17%	6,41 (2,25-18,22)	<0,001

Tabla VI. Mortalidad según edad en pacientes que presentaron recaída durante los dos primeros años de seguimiento, en tumores grado histológico 3 y receptores de estrógeno negativo.

rieron el 37,5% de las pacientes con axila positiva y el 4,3% de las que tenían axila negativa ($p < 0,001$); y el 37,5% de las pacientes con RE negativo y el 9,6% de las pacientes con RE positivo ($p = 0,005$).

DISCUSIÓN

El concepto de que la edad es un factor de riesgo independiente en la evolución del cáncer de mama ha sido un tema tratado por varios autores pero con conclusiones dispares.^{9,13,20} La relación entre la biología tumoral y la supervivencia es sin duda muy compleja y otros mecanismos biológicos y factores de pronóstico pueden influir en las diferencias halladas entre las pacientes de distinta edad.

Características anatomopatológicas y tratamiento

En nuestra serie, encontramos que los tumores en las pacientes "jóvenes" eran más agresivos, con mayor prevalencia de factores anatomopatológicos desfavorables que pueden ser responsables de los resultados adversos atribuidos a la edad. Estos hallazgos coinciden con la mayoría de las publicaciones sobre el tema (Tabla VII). Las pacientes "menores" fueron sometidas con mayor frecuencia (64%) a cirugía conservadora, cifra que coincide con la literatura (45% a 81%)^{11,17,21} y recibieron quimioterapia en mayor proporción (74%) que las pacientes "mayores"; también similar a otras publicaciones (63,2% a 67,2%).^{11,22}

Las pacientes ≤35 años presentaron tumores en estadios más avanzados (casi tres veces más) al momento del diagnóstico; ya comunicado por otros autores.^{1,8,17,23} Las razones de este suceso son probablemente multifactoriales. Puede deberse a la presencia de características biológicas más agresivas en los tumores y a que muchos médicos consideran poco probable el diagnóstico de cáncer en estas pacientes dada su menor incidencia.

Dos factores que no han podido ser analizados en este trabajo son el estatus del HER-2/neu, debido a que fue realizado en pocas pacientes con relación al período en estudio, y tampoco la presencia de los genes BRCA1 y BRCA2 mutados, debido a los costos del estudio. Consideramos que en futuros trabajos es necesario reclutar más pacientes donde se conozca el estatus del HER-2/neu y que hayan accedido al estudio genético, ya que ambos factores revisten gran importancia en el cáncer de mama en general y en las pacientes jóvenes en particular.

Recidiva local y metástasis

En nuestro trabajo observamos que la edad no se comporta como factor de riesgo para RL, ni encontramos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con RL en general, ni al separar a las pacientes según el tipo de cirugía. Varios autores tampoco han encontrado diferencias, publicando tasas de RL en las pacientes "jóvenes" de 13,7% a 19,4%; similar al 14,6% encontrado por nosotros.^{2,21,26}

	Di Sibio y col.	Otras publicaciones
Histología ductal invasivo	88,8%	64,0% a 96,0% ^{3,4,11,21,22}
Invasión linfovascular	22,5%	13,8% a 47,6% ^{4,7,11,23,24}
Grado histológico 3	40,4%	46,0% a 61,9% ^{3,4,11,17,24,25}
RE positivos	61,0%	58,4% a 69,1% ^{3,4,7,11,12,17,24}
RP positivos	54,9%	47,6% a 61,4% ^{3,4,11,15,24,25}
Axila positiva	44,9%	39,8% a 60,2% ^{2,4,7,21,25}
pT1	59,6%	47,9% a 61,4% ^{3,4,8,17,25}
pT2	38,2%	28,2% a 47,7% ^{3,7,11,24,25}

Tabla VII. Comparación con otras publicaciones de las características anatomopatológicas y del tratamiento en las pacientes ≤ 35 años.

Sin embargo, a diferencia de nuestros hallazgos, otros autores, como Allemand y col., han observado un mayor porcentaje de RL entre las pacientes que han sido sometidas a cirugía conservadora cuanto más jóvenes eran,^{8,27} quizás debido a que el grupo control en ambos estudios era diferente al considerado por nosotros. Por otro lado, no hemos visto en nuestra serie una disminución en la supervivencia de las pacientes "menores" que presentaban RL y tampoco encontramos publicaciones que citen lo contrario.^{26,16}

Al analizar por separado al grupo de las pacientes ≤ 35 años, encontramos que aquellas con RE negativo tuvieron mayor riesgo de RL. Algunos autores, como Livi y col., señalaron como una predicción estadísticamente significativa de RL a otros factores, tales como el tipo histológico (lobulillar) y la axila positiva,²¹ pero otros, como Gentilini y col., no encontraron ningún factor de riesgo significativo para la RL en estas pacientes.²⁴

Presentaron MTS el 27% de las pacientes ≤ 35 años, con una menor supervivencia libre de MTS a 10 años y un riesgo 2,11 veces superior con respecto a las pacientes "mayores", siendo estas diferencias estadísticamente significativas, y a expensas de los estadios iniciales, pero no independientes de los demás factores de riesgo; al igual que lo observado en otros trabajos.⁸ Debido a esto, creemos que el perfil biológico tumoral más agresivo encontrado en las pacientes "menores" podría ser el responsable del mayor

riesgo de MTS visto en ellas, más que la edad per se. Esta diferencia en la ocurrencia de MTS también ha sido publicada en la mayoría de los trabajos con un porcentaje de MTS en las pacientes ≤ 35 años de 31,2% a 37,6%,^{2,8} aunque otros autores no han hallado tales diferencias.⁴

Observamos que dentro del grupo de las pacientes ≤ 35 años, aquellas con axila positiva y RE negativo mostraron un riesgo mayor de evolucionar a la MTS, lo cual también fue citado por Henderson y col.²⁸

Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global

Muchos autores, como Cogorno y col. y Allemand y col., han observado que la edad ≤ 35 años es un factor de riesgo que disminuye la SLE y la SG,^{2,8} incluso algunos como Dubsky,¹³ de la Rochefordiere,¹⁴ Aebi²⁹ y Han,³⁰ sostienen que el efecto de la edad en la mortalidad es independiente de otros factores. Por el contrario, Yoshida,²² Karihtala,⁴ Rapiti³¹ y Kollias,³² no encontraron diferencias significativas en la SLE y la SG, entre las pacientes menores y las mayores de 35 años. Esto puede deberse en parte a los distintos períodos de reclutamiento de pacientes y a los desiguales criterios para seleccionar al grupo control.

En nuestra serie, las pacientes ≤ 35 años tuvieron mayor probabilidad de recaer, menor SLE a 10 años y un riesgo de recaída 1,78 veces mayor y estadísticamente significativo con res-

pecto a las pacientes ≥ 36 años, pero no debido a la edad per se, sino asociado a la presencia de otros factores de riesgo. Un hecho a resaltar y también hallado en otros estudios, es que estas diferencias son estadísticamente significativas sólo en los estadios iniciales.⁸

En lo que respecta a la SG, observamos 2,26 veces más riesgo de morir, mayor mortalidad y menos supervivencia global a 10 años en las pacientes ≤ 35 años; que si bien no son diferencias estadísticamente significativas, muestran una tendencia, con valores de "p" muy próximos a la significación, que quizás no hayan alcanzado debido a los pocos eventos (pacientes fallecidas) producidos en cada grupo. Las pacientes "jóvenes", al ser comparadas con las "mayores", tuvieron en forma estadísticamente significativa 5,49 veces más riesgo de morir cuando la recaída se produjo dentro de los dos primeros años del seguimiento; y 3,95 veces más riesgo cuando presentaron tumores GH 3 y 6,41 veces más riesgo cuando tenían RE negativo.

Interesantemente algunos autores, como Aebi y col.,²⁹ publicaron que el RE positivo conlleva un impacto negativo en la supervivencia de las pacientes jóvenes, probablemente atribuido a la falla de la quimioterapia en lograr la amenoreya, pero Bentzon y col.³³ analizaron el efecto pronóstico del estatus del RE en más de 8.900 mujeres de diferentes grupos etarios, observando mayores tasas de supervivencia en las pacientes con RE positivo y sólo destacaron que las diferencias eran menos pronunciadas pero aún estadísticamente significativas, en el grupo de las pacientes más jóvenes.

Evalúamos dentro del grupo de pacientes ≤ 35 años cuáles eran los factores de riesgo asociados a recaída y a muerte, observando, al igual que otros autores, que la axila positiva y el RE negativo se asociaban en forma independiente a mayor riesgo.²¹⁻²⁴ En cuanto a las recaídas, las pacientes "jóvenes" con axila positiva tuvieron 4,43 veces más riesgo que aquéllas con axila negativa y las que tenían RE negativo tu-

vieron 2,66 veces más riesgo que las que tenían RE positivo. Con relación a la mortalidad, las pacientes "jóvenes" con axila positiva presentaron 4,96 veces más riesgo respecto de las que tenían axila negativa y las que tenían RE negativo presentaron 4,83 veces más riesgo que aquéllas con RE positivo.

CONCLUSIONES

Los tumores en las pacientes ≤ 35 años se presentaron en estadios más avanzados, con características biológicas intrínsecas más agresivas, con mayor tamaño, mayor compromiso axilar y menor expresión de receptores hormonales. A su vez, estas pacientes recibieron tratamientos sistémicos también más agresivos.

Las pacientes de 35 años o menos con cáncer de mama invasivo, tuvieron peores resultados, mayor frecuencia de metástasis y menor supervivencia libre de enfermedad, fundamentalmente en los estadios iniciales de la enfermedad. La supervivencia global mostró una tendencia a ser menor en estas pacientes, pero no fue significativa.

Las pacientes jóvenes con axila comprometida y receptores hormonales negativos mostraron mayores tasas de recurrencia y mortalidad; y aquellas que recayeron dentro de los dos años posteriores a la cirugía tuvieron menor supervivencia global.

La edad no resultó ser un factor de pronóstico adverso independiente en la evolución de las mujeres con cáncer de mama de menos de 35 años, sino que su efecto negativo fue debido a la mayor frecuencia de factores anatomopatológicos desfavorables encontrados en estas pacientes.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Disponible en: <http://www.cancer.org>. Acceso: marzo de 2012.

2. Cogorno L. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg Mastol* 2001; 20(67): 120-32.
3. Di Nubila B, Cassano E, Urban L, et al. Radiological features and pathological-biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. *Breast* 2006; 15: 744-53.
4. Karihtala P, Winqvist R, Bloigu R, et al. Long-term observational follow-up study of breast cancer diagnosed in women ≤ 40 years. *Breast* 2010; 19: 456-46.
5. Müller Perrier G. Cáncer de mama en mujeres menores de 30 años. *Rev Arg Mastol* 1993; 12 (37): 150-58.
6. Bernabó O. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg Mastol* 1989; 8(24): 57-62.
7. Litton J, Eralp Y, Gonzalez-Angulo A, et al. Multifocal breast cancer in women ≤ 35 years old. *Cancer* 2007; 110: 1445-50.
8. Allemand D, Núñez De Pierro A, Agejas G, et al. Evolución del cáncer de mama en mujeres de 35 años o menos. *Rev Arg Mastol* 2003; 22 (76): 246-265.
9. Kroman N, Jensen M, Wohlfahrt J, et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population bases study. *Br Med J* 2000; 320: 474-8.
10. Anders C, Hsu D, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3324-30.
11. Colleoni M, Rotmensz N, Peruxxotti G, et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol* 2006; 17: 1497-503.
12. Kothari A, Fentiman I. Breast cancer in young women. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 184.
13. Dubsy P, Gnant M, Taucher S, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3: 65-72.
14. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341: 1039-43.
15. Xiong Q, Valero V, Kau V, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have poor prognosis. *Cancer* 2001; 92: 2523-8.
16. Martinez-Ramos D, Escrig J, Torella A, et al. Risk of recurrence of non-metastatic breast cancer in women under 40 years: A population-registry cancer study in a European Country. *Breast J* 2011; 18(2): 118-23.
17. Maggard M, O'Connell J, Lane K, et al. Do young breast cancer patients have worse outcomes? *J Surg Res* 2003; 113: 109-13.
18. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en <http://www.nccn.org>. Acceso: junio de 2012.
19. Singletary S, Allred C, Ashley P, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3628-3636.
20. Elkum N, Dermime S, Ajarim D, et al. Being 40 or younger is an independent risk factor for relapse in operable breast cancer patients: the Saudi Arabia experience. *BMC Cancer* 2007; 7: 222.
21. Livi L, Meattini I, Saieva C, et al. The impact of young age on breast cancer outcome. *EJSO* 2010; 36: 639-645.
22. Yoshida M, Shimizu C, Fukutomi T, et al. Prognostic factors in Young Japanese women with breast cancer: prognostic value of age at diagnosis. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(2): 180-9.
23. Basro S, Apffelstaedt J. Breast cancer in young women in a limited-resource environment. *World J Surg* 2010; 34: 1427-33.
24. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. Breast-conserving surgery in 201 patients (< 35 years). *Breast* 2010; 19: 55-8.
25. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C. Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002; 13: 273-9.
26. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, et al. Breast cancer in very young women. *EJSO* 2011; 37: 1030-7.
27. De Bock G, van der Hage J, Bonnema J, et al. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer Studies. *Eur J Cancer* 2006; 42(3): 351-6.
28. Henderson I, Patek A. The relationship between prognostic and predictive factors in the management of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 261.
29. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with estrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355: 1869-74.
30. Han W, Kang S. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 119: 193-200.
31. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen H, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1446-52.
32. Kollias J, Elston C, Ellis I, et al. Early-onset breast cancer —histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997; 75: 1318-23.
33. Bentzon N, Düring M, Rasmussen B, et al. Prognostic effect of estrogen receptor status across age in primary breast cancer. *Int J Cancer* 2008; 122(5): 1089-94.

DEBATE

Dr. Núñez De Pierro: Primero lo felicito, el trabajo es realmente muy bueno. Dos preguntas, creo que una la aclaró. Cuando habla de riesgo de morir, ¿riesgo de morir por cualquier causa?

Dr. Di Sibio: No, por cáncer de mama.

Dr. Núñez De Pierro: Eso es sobrevida específica.

Dr. Di Sibio: Sobrevida global específica.

Dr. Núñez De Pierro: Y cuando presentaban estadios más avanzados, creo que eso estaba aclarado en la última diapositiva, ¿estamos hablando de estadios clínicos?

Dr. Di Sibio: Sí, estadios clínicos.

Dr. Núñez De Pierro: No corregidos, por lo que después tenían.

Dr. Di Sibio: No, estadios clínicos.