

CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES MUY JÓVENES

Guillermo Focaccia,* Juan Lacava **

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama en mujeres muy jóvenes pese a su baja incidencia, representa un gran problema en salud, por el difícil diagnóstico, las connotaciones negativas de la terapéutica y su mal pronóstico.

Objetivo

El objetivo de este estudio es evaluar las características del cáncer de mama en mujeres muy jóvenes de 30 años o menos, desde el punto de vista de los factores de pronóstico, predicción y de los antecedentes familiares.

Material y métodos

Análisis de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, mediante una búsqueda múltiple efectuada en varios centros de diagnóstico y tratamiento.

Resultados

Se identificaron 20 mujeres con cáncer de mama infiltrante de 30 años o menores. En todos los casos se trataron de tumores palpables, de ellos 2 casos fueron estadios IV de inicio. Dos (2) cánceres y embarazo. Receptores de estrógeno y progesterona positivos se detectaron en 50% de la serie. El grado histológico fue G2 o G3 en el 100% de los casos. La sobreexpresión Cerb2 presente en 28%. El 39% de los tumores fueron triple negativos. El antecedente familiar estuvo presente en 5 casos (25%). El seguimiento promedio fue de 47 meses (12-72). Ocho (8) pacientes fallecieron y 6 pacientes presentaron recaídas a distancia. Los datos obtenidos confirman la agresividad de esta patología en mujeres muy jóvenes y reafirman la presencia de antecedentes heredo-familiares.

Conclusiones

Las mujeres muy jóvenes con cáncer de mama deberían tener una muy especial atención de un equipo multidisciplinario. En estas pacientes se debe tener en cuenta el daño ocasionado por una menopausia precoz inducida, con todos los cambios y síntomas inherentes a este estado hormonal. Es imprescindible el manejo de la preservación de la fertilidad, así como un apropiado soporte psicosocial. Las pacientes con antecedentes heredo-familiares se verían beneficiadas ingresando al cribado en edades más tempranas.

Palabra clave

Cáncer de mama en mujeres muy jóvenes.

* Ex Jefe Servicio Ginecología, Hospital Provincial Neuquén.

** Jefe Servicio, Unidad Oncológica San Peregrino.

Correo electrónico para el Dr. Guillermo Focaccia: glocaccia@speedy.com.ar

SUMMARY

Introduction

Breast cancer in very young women despite its low incidence, represents a big problem in health, by difficult diagnosis, negative connotations of therapeutics and its poor prognosis.

Objective

The objective of this study is to assess the characteristics of breast cancer in 30 year old women or younger, from the point of view of the prognostic, predictive and family background.

Material and methods

Analysis of an observational descriptive and retrospective study, through a multiple search in several centers for diagnosis and treatment.

Results

Twenty (20) women being 30 years or less were identified with invasive breast cancer. In all cases, they were treated of palpable tumors, 2 of them were 4 home stadiums. Two (2) with cancer and pregnancy. Positive estrogen and progesterone receptors were detected in 50% of the series. Histological grade was G2 or G3 in 100% of cases. The overexpression of HER-2/neu was present in 28%. The 39% of tumors were triple negative. Family history was present in 5 cases (25%). The average follow-up was 47 months (12-72). Four (4) patients died and 6 patients presented relapses at distance. The data confirm the aggressiveness of this pathology in very young women and reaffirm the presence of heredofamiliar background.

Key word

Breast cancer in very young women.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en mujeres muy jóvenes es poco frecuente, menos del 1% de todos los cánceres de mama ocurren en mujeres menores de 35 años.^{1,2} Otros autores de nuestro medio reportan 1,35% en menores de 30 años.³ Esta patología en mujeres jóvenes menores de 30 años tiene un comportamiento biológico más agresivo; por lo tanto, un peor pronóstico que el de las mujeres añosas. Generalmente, son tumores más indiferenciados con receptores de estrógeno y progesterona negativos, tienen invasión linfovascular y alta proporción de factores de proliferación.^{4,5} La cirugía conservadora en estas mujeres está asociada a un mayor número de recurrencias locales.^{6,7} La toxicidad de las terapias adyuvantes por las implicancias en la fertilidad y/o la asociación de una menopausia

precoz, deben ser consideradas al momento de indicar quimioterapia y hormonoterapia. No menos importante es la labilidad al distrés psicosocial que presentan las jóvenes y adolescentes a quienes se deberá proveer de un soporte adecuado. Las mujeres jóvenes que tienen un potencial alto riesgo de desarrollar cáncer de mama por mutaciones genéticas BRCA 1, BRCA 2 y aquellas que fueron irradiadas por enfermedad de Hodgkin, son candidatas al cribado.⁸

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es evaluar las características del cáncer de mama en 20 mujeres muy jóvenes de 30 años o menos, desde el punto de vista de los factores de pronóstico y predicción. Identificar antecedentes familiares y consideraciones del proceso diagnóstico y te-

Fecha de diagnóstico	Casos
2003	1
2004	2
2005	1
2006	1
2007	2
2009	4
2010	3
2011	3
2012	3
Total	20

Tabla I. Número de casos por año.

rapéutico. Sacar conclusiones y recomendaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis de un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, mediante una búsqueda múltiple de pacientes con cáncer invasivo de mama, en mujeres muy jóvenes de 30 años o menos de edad, diagnosticadas y/o tratadas en Neuquén y Rio Negro, en centros de imágenes, patología, cirugía, oncología clínica y radiante. Para cumplir el objetivo de esta investigación se obtuvieron 20 casos de bases de datos e historias clínicas de los años 2003 al 2012. Se registraron los antecedentes de cáncer de mama y/u ovario en familiares de primer grado de las 20 mujeres. Se identificación patrones biológicos y consideraciones del proceso diagnóstico de los mismos.

RESULTADOS

Veinte (20) pacientes con cáncer de mama invasivo. La edad promedio fue de 26 años con un rango de 21-30 años. Dos (2) cánceres y embarazo, uno concomitante, diagnosticado en el tercer trimestre y uno durante el puerperio. La fecha de diagnóstico de la serie fue entre los años 2003 al 2012 (Tabla I).

En los últimos 4 años el aumento de los casos podría ser debido al incremento de la po-

Estadio clínico	Pacientes
I	2
II	10
III	6
IV	2
T clínico	Pacientes
T1	6
T2	11
T3	3
N clínico	Pacientes
N0	4
N1	10
N2	6
T patológico	Pacientes
pT1	4
pT2	12
pT3	2
N patológico	Pacientes
pN0	2
pN1	10
pN2	6

Tabla II. Estadios clínicos y patológicos.

blación joven en este período. El antecedente heredo-familiar se presentó sólo en 5 casos (25%), 3 casos en la madre, 1 caso en abuela, 1 caso madre y abuela materna y negativo en los 15 casos restantes (75%). En todos los casos los tumores fueron palpables, 2 pacientes con tumores con estadio IV de inicio M1, 1 paciente con metástasis cerebrales y otra paciente con metástasis hepática. Dieciséis (16) pacientes, 80% de los casos, fueron estadio II o mayores, los 2 casos restantes estadio I (Tabla II).

Al identificar los patrones biológicos como el grado histológico, se comprueba la ausencia de tumores bien diferenciados G1 (Tabla III).

Los resultados de los receptores de estrógeno y progesterona se obtuvieron en todas las pacientes y el c-erb2 en 18 casos (Tabla IV). Sólo en el 50% de los casos los receptores hormonales fueron positivos y la sobreexpresión del c-erb2 en el 28% (inmunohistoquímica Hercep Test o FISH, los casos dudosos).

Grado histológico	Pacientes	Porcentaje
G1	0	0
G2	7	36
G3	13	64

Tabla III. Grado histológico.

Ki67	Pacientes
Menor de 15%	6
de 15% a 30%	6
Total	12

Tabla V. Presentación del factor de proliferación.

Receptor de estrógeno	Pacientes	
RE	10 positivos (>1%)	
RE	10 negativos	
Receptor de progesterona	Pacientes	
RP	10 positivos	
RP	10 negativos	
Receptor c-erb2	Pacientes	Porcentaje
Negativo	13	72
Positivo	5	28

Tabla IV. Receptores hormonales y c-erb2.

De las 18 pacientes con la totalidad de los datos (RE; RP; c-erb2), se pudieron identificar 7 pacientes triple negativos (39%). El Ki67 se pudo obtener de 12 pacientes (Tabla V).

La mediana de seguimiento fue de 47 meses (12 a 72 meses). Dos pacientes fallecieron luego del tratamiento inicial. De 18 pacientes con estadios localizados, 6 casos (30%) presentaron recaídas luego del tratamiento inicial, 2 casos recaídas locales y a distancia y 4 casos a distancia en forma exclusiva. La totalidad de estas pacientes recayeron dentro de los 18 meses del diagnóstico inicial, 6 pacientes fallecieron por cáncer metastásico, 12 pacientes restantes están vivas, 12 casos sin enfermedad a distancia. Dos (2) casos actualmente con metástasis. La supervivencia actuarial global de las 20 pacientes tuvo una mediana de 47 meses (rango 12 a 72 meses) (Tabla VI).

DISCUSIÓN

El cáncer de mama en mujeres jóvenes tiene una baja incidencia; sin embargo, pese al bajo número ocasiona un desproporcionado número

de años de vida probablemente perdidos (avpp). La edad joven al momento del diagnóstico es un factor independiente de mal pronóstico.^{9,10} En general, son cánceres que se diagnostican más tardíamente en estadios más avanzados de enfermedad que en la mujer adulta,¹¹ la mayor parte de las veces clínicamente, ya que el cribado mamográfico en menores de 30 años no está indicado debido a la menor sensibilidad del método. Desde el punto de vista biológico las mujeres muy jóvenes con cáncer de mama presentan una enfermedad más agresiva, con un alto porcentaje de recaídas locales y riesgo aumentado de metástasis a distancia.¹² Análisis retrospectivos han demostrado que el cáncer de mama en mujeres jóvenes, se asocia a tumores de alto grado con receptores de estrógeno y progesterona negativos, altos niveles de c-erb2 y triple negativos, siendo más frecuentes en las mismas el antecedente de mutaciones genéticas BRCA 1 y 2. La morbilidad terapéutica se potencia al inducir una menopausia precoz, posible infertilidad,¹³ alteraciones en su imagen corporal, tensión marital, miedo a comenzar nuevas relaciones, pérdidas económicas, dificultades en el cuidado de sus hijos, sentimientos de alienación frente a personas sanas y un persistente temor a la recurrencia y a la muerte, particularmente de las madres con hijos. Un porcentaje no despreciable de estos cánceres se presentan en mujeres embarazadas, donde el diagnóstico y su confirmación histológica son más dilatados por atribuirse los signos y síntomas al cambio hormonal y a la hipertrofia mamaria.¹⁴ La menor sensibilidad de los métodos diagnósticos, biopsias inconclusas por el edema y la hipervascularización, son causales de que la mayoría de los casos se diagnostiquen durante el puer-

Mediana de seguimiento	47 meses (12 a 72 meses).
Fallecidas	2 pacientes luego de tratamiento inicial.
Recidiva local y metástasis	18 pacientes con estadio localizado de inicio.
	6 pacientes (2 casos local y a distancia; 4 casos a distancia). Recayeron y fallecieron dentro de los 18 meses del diagnóstico inicial con cáncer metastásico.
	12 pacientes vivas. 2 casos con metástasis y 10 casos libres de enfermedad.

Tabla VI. Evolución de 20 pacientes.

perio. En los cánceres diagnosticados durante el embarazo la edad más que el estadio fue el principal factor de riesgo.^{15,16}

CONCLUSIONES

De los resultados de esta serie surge, coincidentemente con gran parte de la literatura, que los cánceres de mama en mujeres jóvenes se diagnostican en estadios más avanzados, el 90% de esta serie fueron estadio II o mayores. Presentan un comportamiento biológico más agresivo. El 63% fueron tumores indiferenciados (G3), sólo el 50% tuvieron receptores de estrógeno y progesterona, el c-erb2 fue positivo en el 28% de los casos y el 39% fueron triple negativos. Las mujeres muy jóvenes con cáncer de mama deberían tener una muy especial atención de un equipo multidisciplinario, debido a las diferencias de pronóstico dadas por la edad y los factores biológicos. En estas pacientes se debe tener en cuenta el daño ocasionado por una menopausia precoz inducida, con todos los cambios y síntomas inherentes a este estado hormonal. Es imprescindible el manejo de la preservación de la fertilidad y de las indicaciones de una anticoncepción no hormonal, así como un apropiado soporte psicosocial por el potencial incremento de estrés ocasionado por el diagnóstico y la terapéutica, extensivo al grupo familiar. Las pacientes con antecedentes heredo-familiares o portadoras de BRCA 1 y BRCA 2 mutadas o aquellas que recibieron irradiación

por enfermedad de Hodgkin, se verían beneficiadas ingresando al cribado en edades más tempranas. El examen clínico y el autoexamen podrían colaborar en el diagnóstico. Con el auxilio del Doppler se puede determinar la necesidad de estudios complementarios como la mamografía, que en ocasiones nos permite visualizar microcalcificaciones y las características de dicha tumoración, allí nuestros esfuerzos irán dirigidos a conocer la naturaleza de dicho nódulo, que ante la sospecha se puede hacer biopsia en forma percutánea. En la actualidad, el número de implantes en aumento en nuestro medio es otro factor negativo para el diagnóstico en la joven, aunque con el auxilio de técnicas mamográficas (Eklund) y la resonancia magnética con contraste, se pueden minimizar dichas dificultades. El embarazo en el primer trimestre da la oportunidad de efectuar un examen clínico y ante la duda derivarlo al mastólogo.

REFERENCIAS

1. Swanson GM, Lin CS. Survival patterns among younger women with breast cancer: the effects of age, race, stage, and treatment. *J Nat Cancer Inst Monogr* 1994;16: 69-77.
2. Allemand D, Núñez De Pierro A, Agejas G, Dandre D, Barousse M, Fusari D, Durand G, Berardo C. Evolución del cáncer de mama en mujeres de 35 años o menos. *Rev Arg Mastol* 2003; 22(76): 246-265.
3. Muller Perrier G. Cáncer de mama en mujeres menores de 30 años. *Rev Arg Mastol* 1993; 12(37): 150-58.
4. Colleoni M, Rotmenz N, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features

- of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 273-279.
5. van der Hage JA, Mieog JS, van de Velde CJ, Putter H, Bartelink H, van de Vij MJ. Impact of established prognostic factors and molecular subtype in very young breast cancer patients: pooled analysis of four EORTC randomized controlled trials. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R68.
 6. Wapnir IL, Anderson SJ. Prognosis after ipsilateral breast cancer recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2028-2037.
 7. Di Sibio A, Sánchez ML, Zimmermann A, Santillan F. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg Mastol* 2013; 32(114): 6-20.
 8. Sanjose S, Leone M, Berez V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, Louat T, Vilardell L, Borrás J, Viladiu P, Bosch FX, Lenoir GM, Sinilnikova OM. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. *Int J Cancer* 2003; 106: 588-593.
 9. Adami HO, Mallick B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 559-563.
 10. Kothari AS, Beechey-Newman N, D'Arrigo C, et al. Breast carcinoma in women age 25 years or less. *Cancer* 2002; 94(3): 606-614.
 11. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, Grinstead E, Singh B, Cangiarrella J, Guth AA. Breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2008; 206(3): 1193-203.
 12. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, et al. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 1215-1223.
 13. Francis PA. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast* 2011; 20(4): 297-302.
 14. Lambe M, Ekblom A. (1995) Cancers coinciding with childbearing: delayed diagnosis during pregnancy? *BMJ* 1995; 311(7020): 1607-1608.
 15. Johannsson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Jirstrom K, Dickman P, Cnattingius S, Lambe M. Stage at diagnosis and mortality in women with pregnancy-associated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139(1): 183-92.
 16. Murphy CG, Mallam D, Stein S, Patil S, Howard J, Sklarin N, et al. Current or recent pregnancy is associated with adverse pathologic features but not impaired survival in early breast cancer. *Cancer* 2012; 118(13): 3254-9.

DEBATE

Dr. Etkin: No es pregunta sino es a manera de colofón y de reflexión, que va tanto para este trabajo como para el excelente anterior trabajo leído del Hospital Fernández. Primero, lo que ocurre es que la mujer en la circunstancia feliz de vida que tiene, siendo tan joven, no se le ocurre pensar que puede estar tan enferma, por eso viene poco a la consulta, en la coincidencia de esta población con la embarazada de los estadios avanzados. Es decir, educación sanitaria general del examen periódico es un poco difícil. En el caso anterior, la educación sanitaria debe ir dirigida a los obstetras. La mujer en el momento más importante y feliz de su vida, que es la gestación, jamás pensaría en una desgracia de este tipo, porque para ella es un problema. Es decir, el obstetra no debería revisarla periódicamente, debería mandarla periódicamente al que está entrenado, que es al mastólogo, durante el curso de la gestación. Al obstetra se le puede pasar por alto, lamentablemente, por no tener el entrenamiento que tenemos los mastólogos en el examen de las embarazadas.

Dr. Allemand: Realmente juntarlos en ese poco tiempo, es un número de casos interesantes. Quería comentar que en esta cuestión de la subestimación, como decíamos recién con la Dra. Yoshida, sucede lo mismo que con la paciente embarazada. Muchas veces las mujeres tienen el diagnóstico del nódulo de la mama, lo tiene hecho clínico, etc., pero nadie piensa que puede ser un cáncer. Como uno tiene la formación profesional piensa que es un cáncer y entonces los diagnosticamos más. Pero la realidad es que muchas veces se subestima, porque dicen tienen el fibroadenoma. Todas las pacientes que nosotros operamos de esa edad, aproximadamente 29 pacientes de menos de 30 años, tenían tumores enormes, son tumores generalmente que comprometen el 80% del volumen

de la mama, esta es la realidad. O bien, pacientes que se operan con diagnóstico de fibroadenoma y por supuesto se llevan por delante el diagnóstico de cáncer cuando viene el informe; esto es un llamado de atención. Tenemos que pensar que también hay mujeres de 20 años que pueden tener cáncer de mama.

Dr. Lehrer: Dos palabras con respecto al *screening* de esta población. La incidencia es muy baja, no por la sensibilidad del método, sino por la baja incidencia, que obligaría a estudiar muchísimas pacientes. Inclusive, si uno considera esas dos subpoblaciones de riesgo a las que se hizo mención. Una son las pacientes tratadas con radioterapia, generalmente se considera que son 8 años después de recibir la radioterapia; por lo tanto, es muy difícil que haya un volumen importante de pacientes que hayan tenido un Hodgkin diagnosticado y un tiempo de evolución y lleguen a hacerse estudios antes de los 30 años. En las pacientes que son portadoras de un gen mutado, la radiación recibida por la mamografía, si bien es baja, es una edad donde es más sensible. No sé cuánto de beneficio le aportamos si es mayor que el perjuicio por recibir radiaciones a una edad donde la mama todavía es mucho más sensible. Entonces, en general está indicado por encima de los 30 años, quizás a los 35 años, en estas pacientes comenzar con la mamografía.

Dr. Castaño: Una pequeña reflexión más que una pregunta. Es muy importante enfatizar, y acá hay mucha gente joven que son alumnos de la Escuela de Mastología, uno de los elementos importantes que tenemos que sacar como

conclusión. No en todos lados se puede hacer, pero todo cáncer de mama en mujer menor de 30 años debería ir a una asesoría genética, no sólo por la eventualidad de la mutación de un BRCA1, BRCA2, sino porque el interrogatorio es distinto, la asociación es distinta y hay una serie de mutaciones genéticas vinculables, sea tanto en vía materna como paterna, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, que seguramente los oncólogos ginecólogos o los mastólogos no interrogamos y preguntamos nada más antecedentes heredo-familiares de mama u ovario. En principio a toda paciente, lo cual no siempre es factible, con cáncer de mama menor de 30 años se tiene la obligación de informarle que existe una asesoría genética.

Dr. Focaccia: Quiero agregar algo sobre lo que dijo el Dr. Allemand. En realidad de los casos que a mí me han tocado, los cánceres no salen por generación espontánea, en general son nódulos que vieron varios médicos, los tocaron, dijeron fibroadenoma. Por qué llegamos al diagnóstico, porque hicimos una punción. Al hacer la punción nos encontramos con que ese fibroadenoma era un carcinoma, esa es la verdad. Por eso, cuando uno dice en el embarazo el diagnóstico, esto tiene que ser previo. Los embarazos no se producen ahora como antes a los 20 años, fíjense que tenemos sólo 2 casos con cáncer en embarazo en menores de 30 años. Las mujeres en la actualidad han postergado su maternidad; o sea, que esas mujeres al examen clínico minucioso con el mastólogo, a la ecografía, en el caso necesario a la mamografía, deberían hacerlo, y lo evitaríamos.