

CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MENORES DE 35 AÑOS

Marcia Sigal,* Héctor D. Vuoto,* Graciela B. Candás,* Agustina
González Zimmermann,* Lucas Cogorno,* Santiago V. Acevedo,* Juan A.
M. Isetta,* Alejandra M. García,* Juan Luis Uriburu*

RESUMEN

Introducción

Entre un 1 y un 5% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama son menores de 35 años. El pronóstico adverso en la enfermedad identificada a edad temprana puede atribuirse a una combinación de factores, aunque la edad podría ser un factor pronóstico independiente.

Objetivo

Describir la tendencia en la proporción de mujeres de 35 o menos años (≤ 35 años) entre las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el período 1998-2013 y analizar su evolución comparada con la de las pacientes premenopáusicas de más de 35 años (>35 años).

Material y Método

Entre enero de 1998 y febrero de 2014, fueron incluidas 115 pacientes de edad ≤ 35 años y se tomó una muestra aleatoria de 339 pacientes premenopáusicas de edad >35 años.

* Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires.

Correo electrónico de contacto: marcia-sigal@hotmail.com

Resultados

De las 115 pacientes, 43,4% tenía antecedentes familiares (p 0,024). El nódulo palpable fue el motivo de consulta en 66,1% (p <0,0001). La mediana de tamaño tumoral fue de 2,2 cm (p 0,0001), y un 50% tuvo compromiso ganglionar axilar (p 0,0022). Más del 50% fue estadios II y III; el 75% presentó GH3 (p 0,002) y el 35,6% receptores estrogénicos negativos. Un 11,3% tuvo recidivas locales (p 0,02) y un 17,4% metástasis (p <0,0001). La supervivencia libre de enfermedad a 10 años fue del 48,4% *versus* el 79,5% en pacientes premenopáusicas de edad >35 años, con una HR de 3,2 (IC=1,9-5,5); y la supervivencia global a 10 años fue del 73% *versus* el 93%, con una HR de 4,7 (IC=1,9-11,3).

Conclusiones

El cáncer de mama en mujeres jóvenes, aun cuando presenta una baja incidencia, muestra, en los últimos años, una tendencia al aumento, con características más agresivas y estadios más avanzados, presentando, por ello, un peor pronóstico.

Palabras clave

CÁNCER DE MAMA. MUJER MENOR DE 35 AÑOS.

SUMMARY

Introduction

Between 1 and 5% of patients with breast cancer are diagnosed before 35 years. The adverse prognosis of this subgroup could be attributed to a combination of factors.

Objective

Describe the tendency in the proportion of women ≤ 35 years with breast cancer in the period 1998-2013 and analyze their evolution compared with premenopausal patients >35 years.

Materials and Method

Between 1998 and 2013, 115 patients (3,3%) ≤ 35 years were diagnosed with breast cancer. A random sample of 339 premenopausal patients >35 years was assigned as a control group.

Results

Of the 115 patients, 43,4% had a family history (p 0,024). In 66,1% the presentation at diagnosis was the palpable tumor (p <0,0001). The median tumor size was 2,2 cm (p 0,0001), and 50% had axillary nodal involvement (p 0,0022). More than 50% occurred in stages II and III; GH3 75,5% (p 0,002), 35,6% estrogen receptor negative. They showed 11,3% local recurrence (p 0,02); 17,4% metastases (p <0,0001). The 10-year disease-free survival estimates was 48,4% *versus* 79,5% for >35 years premenopausal; HR of 3,2 (CI=1,9 to 5,5), and 10-year overall survival estimates was 73% *versus* 93%; HR of 4,7 (CI=1,9 to 11,3).

Conclusions

Young women have a low incidence of breast cancer, which was increased in recent years. Aggressive features imply have an advanced stages at diagnosis with worse prognosis.

Key words

BREAST CANCER. WOMAN UNDER 35 YEARS.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en el grupo de pacientes jóvenes suele describirse como más agresivo en su presentación y evolución que el de las mujeres mayores premenopáusicas.^(1,2,3) Aunque se han propuesto diferentes cortes para la edad y existe controversia en la definición, EUSOMA define como mujer joven a aquella por debajo de 40 años y como mujer muy joven a la menor de 35 años.^(2,3,4) De acuerdo con las distintas publicaciones, entre un 1 y un 5% de las pacientes a las que se les diagnostica cáncer de mama son menores de 35 años.^(5,6)

Si bien es posible que en el pronóstico adverso de la enfermedad identificada a edad temprana influya una combinación de factores –como retraso en el diagnóstico, características biológicas más agresivas, mayor tamaño tumoral y compromiso axilar–, la edad podría ser un factor pronóstico independiente.

Dado la importancia de este grupo –pacientes con cáncer de mama de 35 o menos años–, decidimos realizar un análisis retrospectivo para evaluar la evolución de nuestras pacientes.

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es describir la tendencia en la proporción de mujeres cuya edad es ≤ 35 años a quienes se diagnosticó cáncer de mama en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires en el período 1998-2013 y analizar su evolución comparada con un grupo control de pacientes premenopáusicas de más de 35 años.

MATERIAL Y MÉTODO

El Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires dispone de una base de datos que contiene registro de pacientes operadas desde 1963 a la actualidad. Con el objetivo de descri-

bir la tendencia en la proporción de pacientes cuya edad es ≤ 35 años, se obtuvo de dicha base de datos el número total de mujeres operadas por cáncer de mama y el número de pacientes del grupo de edad ≤ 35 años por año en el período 1998-2013. Se calcularon los porcentajes correspondientes y se realizaron gráficos de tendencia con la técnica de medias móviles para ventanas de 3 años.

Para analizar diferencias entre los grupos según la edad, se utilizaron los registros de la base de datos de pacientes operadas de cáncer de mama entre el 1° de enero de 1998 y el 28 de febrero de 2014, un total de 3.532 pacientes, de las cuales 115 (3,3%) tenían una edad ≤ 35 años y 3.417 eran de más de 35 años. Para comparar ambos grupos y obtener resultados estadísticamente estables, se decidió incluir las 115 pacientes del grupo ≤ 35 años y se tomó una muestra aleatoria de 339 pacientes premenopáusicas de más de 35 años operadas por carcinoma de mama durante el mismo período; de esta manera, la razón entre los grupos no superaba 4 controles por cada paciente del grupo ≤ 35 años.

Se revisaron las historias clínicas y se recolectó la siguiente información: edad al diagnóstico, antecedentes familiares, antecedentes ginecológicos y obstétricos, motivo de consulta, características mamográficas, tamaño tumoral, tipo histológico, compromiso axilar, estado de receptores hormonales y HER2 NEU, estadio, tratamiento quirúrgico, tratamiento quimioterápico, tratamiento radiante y tratamiento hormonal. El tiempo de supervivencia libre de enfermedad se calculó en meses entre la fecha de la cirugía y la de recidiva local, metástasis o muerte o de la última consulta (en quienes no presentaron recidiva ni fallecieron). El tiempo de supervivencia global se calculó en meses desde la fecha de la cirugía hasta el óbito o la última consulta (en quienes no fallecieron).

Para comparar proporciones, se utilizó el test de Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para comparar variables numéricas, se utilizó la prueba

Tabla I. Porcentaje de pacientes de edad ≤ 35 años operadas por cáncer de mama en el período 1998-2013

Año	Total de cirugías	Número de pacientes de edad ≤ 35 años	Porcentaje
1998	70	1	1,43
1999	165	3	1,82
2000	229	6	2,62
2001	209	11	5,26
2002	174	2	1,15
2003	172	10	5,81
2004	150	3	2,00
2005	180	2	1,11
2006	201	7	3,48
2007	224	12	5,36
2008	281	13	4,63
2009	257	18	7,00
2010	289	15	5,19
2011	304	10	3,29
2012	278	12	4,32
2013	311	10	3,22

de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Las supervivencias libre de enfermedad y global se analizaron con el método de Kaplan-Meier. Las curvas se compararon con la prueba de LogRank. Se calcularon *Hazard Ratios* (HR) y sus Intervalos de Confianza (IC) para el 95% utilizando Análisis Proporcional de Cox (univariado y multivariado). Se consideró como diferencia estadísticamente significativa a los valores de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron en el programa Stata 11.0.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan la cantidad de pacientes operadas y la proporción de pacientes cuya edad

Gráfico 1. Tendencia en la proporción de pacientes de edad ≤ 35 años calculada por medias móviles (ventana de 3 años) en el período 1998-2013



es ≤ 35 años, por año, para el período 1998-2013 y en el Gráfico 1 se presenta su tendencia.

En la Tabla 2 se presenta la descripción y comparación de los grupos según la edad. El rango etario de las 115 pacientes de hasta 35 años era de entre 20 y 35, con una mediana de 33 años, y el de las 339 pacientes premenopáusicas de más de 35 años de entre 36 y 58, con una mediana de 46 años.

De las pacientes del grupo ≤ 35 años, 26 (22,6%) tenían *antecedentes* familiares de cáncer de mama de primer grado y 24 (20,8%) de segundo grado; mientras que, de las pacientes del grupo >35 años premenopáusicas, 49 (14,4%) presentaban antecedentes de cáncer de mama de primer grado y 59 (17,4%) de segundo grado.

Entre las pacientes del grupo ≤ 35 años, tanto la *nuliparidad* ($p < 0,0001$) como la *lactancia* negativa ($p < 0,0001$) fueron estadísticamente significativas, en tanto que la *menarca* temprana ($p 0,053$) y la *edad al primer parto* no mostraron esta diferencia ($p 0,75$).

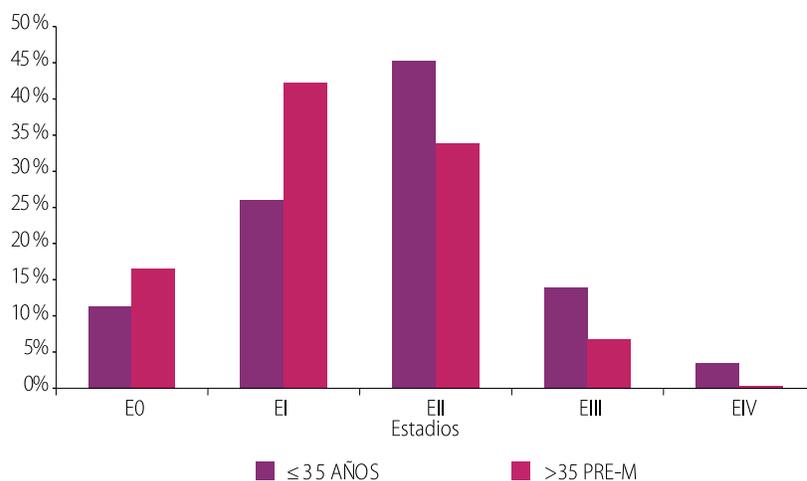
El *motivo de consulta* más frecuente en los dos grupos fue el nódulo palpable, siendo en el grupo ≤ 35 años de un 66,1% *versus* el 42,2% en las pacientes mayores premenopáusicas ($p < 0,0001$). Solo 13,9% de las pacientes de edad ≤ 35 años consultaron por control ($p 0,002$).

La *imagen radiológica* más frecuente en ambos grupos fue la opacidad nodular irregular, seguida por microcalcificaciones y densidad asimétrica.

El grupo de pacientes ≤ 35 años presentó una mediana de *tamaño tumoral* de 2,2 cm ($p 0,0001$). En relación con el *compromiso axilar*, se estudiaron 104 pacientes en el grupo ≤ 35 años (de las 11 pacientes restantes, 7 eran carcinoma *in situ* y 4 Estadio IV) y 280 pacientes en el grupo de mayores premenopáusicas (de las 59 restantes, 41 eran carcinomas *in situ*, 1 Estadio IV y 17 desconocidos): en el grupo de pacientes ≤ 35 años, un 50% presentó compromiso ganglionar axilar ($p 0,0022$); de las pacientes con axila positiva, en el grupo de pacientes ≤ 35 años, 48,1% tenía más de 3 ganglios compromete-

Tabla II. Descripción y comparación de pacientes con cáncer de mama en grupos según edad

	≤ 35 años (n=115)	> 35 Premeno- páusicas (n=339)	p		≤ 35 años (n=115)	> 35 Premeno- páusicas (n=339)	p
Antecedentes				Otra histología			
Antecedente familiar	50 (43,4%)	108 (31,9%)	0,024		10 (8,7%)	23 (6,8%)	0,24
Menarca temprana	36 (31,3%)	80 (23,6%)	0,053	Tamaño tumoral mediana (cm)	2,2	1,5	0,0001
Nuliparidad	55 (47,8%)	75 (22,1%)	<0,0001	Axila +	52/104 (50%)	95/280 (33,9%)	0,0022
Lactancia negativa	63 (54,8%)	109 (32,2%)	<0,0001	> 3 ganglios axilares +	25/52 (48,1%)	35/95 (36,8%)	0,12
Edad promedio al 1 ^{er} parto	26,4±5	25,9±8	0,75	Grado Histológico 3 (GH3)	77/102 (75,5%)	167/290 (57,6%)	0,002
Motivo de consulta				Estadios			
Control	16 (13,9%)	96 (28,3%)	0,002	EO	13 (11,3%)	57 (16,8%)	0,08
Hallazgo mamográfico	3 (2,6%)	53 (15,6%)	<0,0001	EI	30 (26,1%)	143 (42,1%)	0,0008
Nódulo palpable	76 (66,1%)	143 (42,2%)	<0,0001	EII	52 (45,2%)	115 (34%)	0,01
Otros	20 (17,4%)	47 (13,9%)		EIII	16 (13,9%)	23 (6,8%)	0,01
				EIV	4 (3,5%)	1 (0,3%)	0,008
Mamografía				Tratamientos			
Nódulo irregular	34 (29,6%)	127 (37,5%)	0,16	Cirugía conservadora	69 (60%)	247 (72,9%)	0,01
Microcalcificaciones	24 (20,9%)	93 (27,4%)		Mastectomía	46 (40%)	92 (27,1%)	
Densidad asimétrica/ Distorsión tisular	17 (14,8%)	51 (15,1%)		Reconstrucción (mastectomía)	27 (58,7%)	49 (53,3%)	0,54
Nódulo regular	6 (5,2%)	9 (2,7%)		Radioterapia	83 (72,7%)	253 (74,6%)	0,68
Densidad asimétrica + microcalcificaciones	7 (6,1%)	10 (2,9%)		Radioterapia post-mastectomía	18/46 (39,1%)	15/92 (16,3%)	0,0034
Nódulo + microcalcificaciones	7 (6,1%)	9 (2,6%)		Quimioterapia	92 (80%)	160 (47,2%)	<0,0001
Negativa	11 (9,5%)	25 (7,4%)		Hormonoterapia	58 (50,4%)	236 (69,6%)	<0,0001
No realizada	9 (7,8%)	15 (4,4%)		Evolución			
Anatomía Patológica				Recidiva local	13 (11,3%)	19 (5,6%)	0,02
Carcinoma ductal infiltrante	91 (79,1%)	228 (67,2%)	0,007	Metástasis	20 (17,4%)	18 (5,3%)	<0,0001
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	10 (8,7%)	56 (16,5%)	0,017	Mortalidad global	11 (9,5%)	9 (2,6%)	0,002
Carcinoma lobulillar infiltrante	4 (3,5%)	32 (9,5%)	0,017	Mortalidad específica por cáncer	11 (9,5%)	8 (2,3%)	0,002

Gráfico 2. Distribución por estadios

tidos *versus* el 36,8% en el grupo control ($p = 0,12$), no habiendo diferencia estadísticamente significativa. La distribución por *estadios* puede apreciarse en la Tabla 2 y en el Gráfico 2.

Los tumores de las pacientes del grupo ≤ 35 años presentaron características intrínsecas más agresivas. En cuanto al *grado histológico*, se estudiaron 102 pacientes en el grupo ≤ 35 años (de las 13 pacientes restantes, 10 eran carcinomas *in situ* y 3 desconocidos) y 290 pacientes en el grupo de mayores premenopáusicas (de las 49 pacientes restantes, 41 eran carcinomas *in situ* y 8 desconocidos): las pacientes de edad ≤ 35 años presentaron GH3 en el 75,5% ($p = 0,002$), así como menor proporción de receptores estrogénicos y de progesterona positivos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a HER2 NEU, no obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,09$) (véase la Tabla 3). La distribución por *tipo histológico* se puede observar en la Tabla 2.

Con relación al *tratamiento quirúrgico* realizado, las pacientes del grupo ≤ 35 años fueron mastectomizadas con mayor frecuencia (40%) ($p = 0,01$). De las pacientes mastectomizadas, se reconstruyó el 58,7% en el grupo ≤ 35 años y el 53,3% en el grupo de

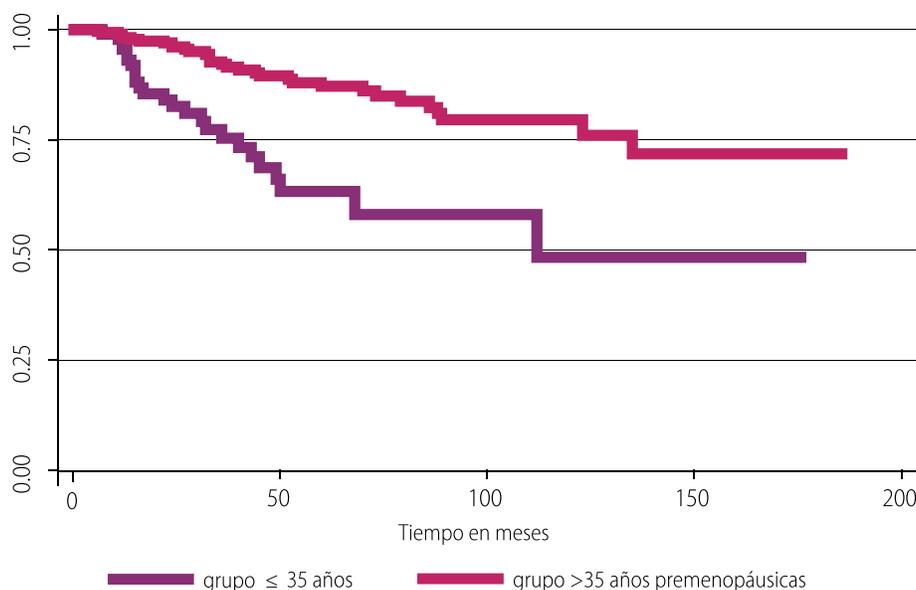
Tabla III. Biomarcadores

Biomarcadores	≤ 35 Años	> 35 Pre-m	p
RP +	68 (59,2%)	246 (72,6%)	0,00016
RP -	41 (35,6%)	59 (17,4%)	
RP desconocido	6 (5,2%)	34 (10%)	
RP +	64 (55,6%)	229 (67,6%)	0,0011
RP -	45 (39,2%)	76 (22,4%)	
RP desconocido	6 (5,2%)	34 (10%)	
HER2 NEU +	22 (19,1%)	82 (24,2%)	0,09
HER2 NEU -	73 (63,5%)	184 (54,3%)	
HER2 NEU desconocido	20 (17,4%)	73 (21,5%)	

Notas: RE: receptor de estrógeno; RP: receptor de progesterona; HER2 NEU: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano.

mujeres > 35 años premenopáusicas, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,54$).

De las mastectomizadas en el grupo de mujeres ≤ 35 años, el 39,1% requirió *terapia radiante post-ope-*

Gráfico 3. Supervivencia libre de enfermedad (Kaplan-Meier)

ratoria, en contraposición con el 16,3% en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas ($p = 0,0034$).

Realizó *tratamiento quimioterápico* el 80% de pacientes del grupo ≤35 años *versus* el 47,2% en el grupo control, siendo esto estadísticamente significativo.

La utilización de *hormonoterapia* adyuvante fue significativamente mayor en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas ($p < 0,0001$).

La *mediana de seguimiento* fue de 37 meses para ambos grupos, con un rango de 1 a 176 meses para el grupo ≤35 años y de 1 a 186 meses para el grupo de pacientes mayores premenopáusicas.

En las pacientes que realizaron cirugía conservadora, el 15,9% ($n=11$) del grupo de 69 pacientes ≤35 años y el 6,4% ($n=16$) de las 247 pacientes mayores de 35 años premenopáusicas presentaron recidivas locales ($p = 0,013$).

En relación con las pacientes que realizaron mastectomía, las recidivas locales post-cirugía fueron del 4,3% ($n=2$) en el grupo de 46 pacientes ≤35 años

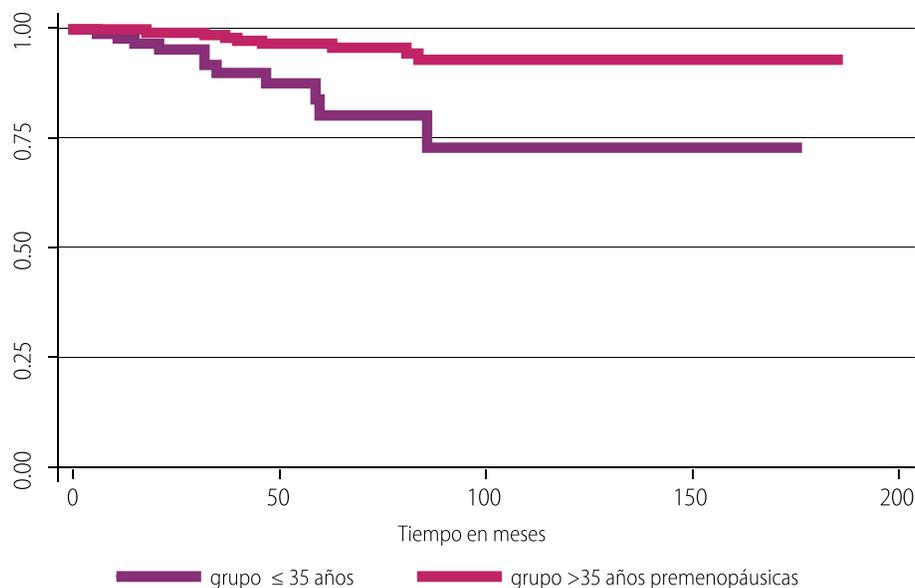
versus el 3,3% ($n=3$) en el grupo de 92 pacientes mayores, siendo esta diferencia no significativa ($p = 0,74$).

En lo que se refiere al desarrollo de metástasis, estas se presentaron en el 17,4% de las más jóvenes *versus* el 5,3% de las mayores premenopáusicas ($p < 0,0001$), diferencia estadísticamente significativa.

De las pacientes con axila positiva, en las del grupo ≤35 años, 15 tuvieron metástasis (28,8%) *versus* 12 pacientes mayores premenopáusicas (12,6%) ($p = 0,01$).

En el grupo ≤35 años, encontramos un 9,5% de mortalidad por causa específica ($p = 0,002$).

En cuanto a la *supervivencia libre de enfermedad*, en el grupo ≤35 años, la estimada a 5 años fue del 63,3% y la estimada a 10 años fue del 48,4%, en tanto que en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas fue del 87,1% y del 79,5%, respectivamente. La mediana de tiempo a la recidiva local, metástasis o muerte fue de 27 meses en el grupo de pacientes ≤35 años y de 36 meses en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas ($p < 0,0001$) (véase el Gráfico 3). El grupo ≤35 años presentó una HR de 3,2 (IC=1,9-5,5) y,

Gráfico 4. Supervivencia global (Kaplan-Meier)

ajustada por GH3, receptores estrogénicos y receptores de progesterona negativos, ganglios positivos y estadio, la HR fue de 2,2 (IC=1,2-4,1; $p=0,014$).

La supervivencia global en el grupo de pacientes ≤35 años estimada a 5 años fue del 80,3% y estimada a 10 años fue del 73%, en tanto que en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas fue del 96,7% y del 93%, respectivamente. La mediana de supervivencia fue de 32 meses en el grupo de pacientes ≤35 años y de 39 meses en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas ($p=0,0002$) (véase el Gráfico 4). El grupo ≤35 años presentó una HR crudo de 4,7 (IC=1,9-11,3) y, en un análisis multivariado ajustando por GH3, receptores estrogénicos y receptores de progesterona negativos, ganglios positivos y estadio, la HR fue de 3,1 (IC=1,1-8,4; $p=0,028$).

DISCUSIÓN

La edad como factor pronóstico en el carcinoma de mama ha sido un tema controvertido y con conclusiones dispares.^(7,8,9,10,11,12,13,14) En nuestro estu-

dio, los resultados sugieren que la edad aportaría predicción pronóstica independientemente. Sin embargo, en estudios recientes en que se evalúa la genética molecular (usando Oncotype DX, MammaPrint o Genomic Grade/MapquantDX), desaparece la edad como factor pronóstico independiente.⁽⁴⁾ Di Sibio,⁽⁷⁾ en su publicación, determinó que el efecto negativo de la edad estuvo relacionado con las características biológicas más agresivas de este tipo de tumores.

En cuanto a la incidencia, en nuestra serie, el 3,3% de todas las pacientes operadas por cáncer de mama corresponde a pacientes cuya edad es ≤35 años, en concordancia con las publicaciones de Gentilini *et al.*⁽⁴⁾ (incidencia del 4,7%) y de Allemand *et al.*⁽⁶⁾ (incidencia del 3,8%). En Estados Unidos, el 5,5% de los cánceres de mama ocurren en mujeres de menos de 40 años.⁽⁵⁾

En coincidencia con la publicación de Bouchardy *et al.*,⁽¹⁵⁾ encontramos una tendencia al aumento del cáncer de mama en mujeres de 35 o menos años;

esto podría estar relacionado, en parte, con los cambios en el estilo de vida y el descenso de la fecundidad, ya que, en nuestra serie, el 47,8% de las pacientes del grupo ≤ 35 años ($p < 0,0001$) fue nulípara –en tanto que, en la publicación de Bernabó *et al.*⁽¹⁶⁾ de 1963-1986, lo fue el 34% de las pacientes–. Este es un factor de riesgo conocido para el cáncer de mama. Sin embargo, Pollan *et al.*⁽¹⁷⁾ mencionan que las mujeres que postergan la maternidad más allá de los 35 años de edad también tienen un mayor riesgo relativo en comparación con las mujeres nulíparas. Nosotros no pudimos demostrar el efecto negativo de la edad ya que la edad media al primer parto en ambos grupos no resultó estadísticamente significativa.

Algunos autores encuentran relación entre el cáncer de mama en mujeres jóvenes y los antecedentes familiares. Nosotros constatamos esos antecedentes en un 43,4% ($p 0,024$), diferencia estadísticamente significativa respecto del grupo control. En su publicación, Allemand *et al.*⁽⁶⁾ no encontraron diferencia entre ambos grupos.

Las pacientes del grupo de edad ≤ 35 años asintomáticas raramente realizaron mamografía. De las pacientes con cáncer de mama de nuestra serie, solo el 13,9% de las de ese grupo consultó por control *versus* el 28,3% de las mayores premenopáusicas ($p 0,002$).

Numerosas publicaciones^(4,16,18,19) mencionan que más del 90% de las mujeres jóvenes con cáncer de mama son sintomáticas; en nuestra serie, el 66,1% se presentó como tumor mamario palpable ($p < 0,0001$), con mayor compromiso ganglionar: un 50% en pacientes del grupo de edad ≤ 35 años ($p 0,0022$). Esto es similar a lo publicado por Gentilini *et al.*⁽¹⁾ –en el que esa proporción fue del 45,2%– y por otros trabajos.⁽²⁰⁾ Samphao *et al.*⁽⁵⁾ sobre una serie de 628 mujeres de 40 o menos años, encontraron que los tumores fueron detectados por el autoexamen en el 71%, con una mediana de tamaño del tumor invasivo de 2 cm. En nuestro trabajo,

la mediana de diámetro tumoral en las pacientes jóvenes fue de 2,2 cm.

En cuanto a la distribución por estadios, los números varían según las distintas series. En la nuestra, al igual que en otras publicaciones,^(6,19,21,22,23) y sin variaciones con respecto a la serie evaluada por Cogorno *et al.*⁽²⁴⁾ en el período de 1963-1997, de las pacientes del grupo ≤ 35 años, un menor porcentaje presentó Estadio I y más del 50% Estadios II y III. Por el contrario, en las pacientes de más de 35 años premenopáusicas, se presentó un mayor porcentaje de pacientes en Estadio I y un menor porcentaje de Estadios II y III.

Del análisis de las características biológicas, surge que los tumores de las pacientes del grupo ≤ 35 años son más agresivos: en nuestra serie, en concordancia con otras publicaciones,^(1,2,3,20,22,25) el 75,5% tenía GH3 ($p 0,002$), receptores estrogénicos negativos el 35,65% –*versus* el 17,4% del grupo control– y receptores de progesterona negativos el 39,13% –*versus* el 22,41%–. Existen publicaciones contradictorias en cuanto a la sobreexpresión de HER2 NEU;⁽²⁾ nosotros, al igual que en la publicación de Colleoni *et al.*⁽³⁾ no encontramos mayor frecuencia de tumores HER2 NEU positivo (19,1% *versus* 24,2%).

El 40% de las pacientes del grupo ≤ 35 años de nuestra serie fueron sometidas a mastectomía y el 60% a cirugía conservadora. Cogorno *et al.*⁽²⁴⁾ en la serie de 1963 a 1997, publicaron 63% de mastectomías y 37% de cirugías conservadoras en menores de 35 años. Observando la evolución a lo largo de los años del tratamiento quirúrgico, Gentilini *et al.*⁽¹⁾ concluyeron que la conservación de la mama en pacientes muy jóvenes alcanza una tasa de control local aceptable y que no hubo factores pronósticos que se asociaran con eventos locales. En nuestro trabajo, al igual que lo demuestran Allemand *et al.*⁽⁶⁾ en su estudio de pacientes jóvenes, observamos que hubo mayor riesgo de recaída local post-cirugía conservadora; sin embargo, hay publicaciones^(26,27,28,29) que mencionan que, cuando se da una

atención meticulosa a las técnicas quirúrgicas y estado de los márgenes, parece que la edad joven en el momento de diagnóstico no tiene por qué ser una contraindicación para la cirugía conservadora.

En la actualidad, la cirugía oncológica como parte del tratamiento integral del cáncer de mama es muy importante.⁽²⁸⁾ En nuestra serie, de las pacientes mastectomizadas fueron reconstruidas el 58,7% de las mujeres del grupo ≤ 35 años *versus* el 53,3% de las mayores premenopáusicas, siendo esta diferencia no significativa ($p 0,54$).

A su vez, de las pacientes mastectomizadas, recibieron radioterapia post-operatoria el 39,1% de las más jóvenes *versus* el 16,3% de las mayores ($p 0,024$). Otros autores⁽²⁷⁾ publican un 17% de radioterapia post-mastectomía en pacientes de menos de 40 años.

La quimioterapia se realizó en el 80% de las pacientes del grupo ≤ 35 años (*versus* el 47,2% de las mayores) ($p < 0,0001$). Resulta difícil hacer un análisis que permita obtener datos concluyentes de los diferentes esquemas de quimioterapia ya que, al ser una serie que abarca 17 años, esos esquemas son muy heterogéneos y muchos han sido los cambios terapéuticos a lo largo del tiempo. Cardoso *et al.*,⁽⁴⁾ al igual que otros autores,^(30,31) recomiendan que la edad joven por sí sola no debe ser una razón para prescribir una terapia más agresiva y que se debe considerar siempre la biología del tumor siempre junto con la carga tumoral. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos sugieren que las mujeres jóvenes casi nunca son de bajo riesgo: por lo tanto, en casos donde la biología del tumor es favorable, debemos tener en mente al menos tratamiento endocrino.⁽⁴⁾

En nuestra serie –al igual que en otras publicaciones–^(7,10,22) las pacientes de edad igual o menor a los 35 años realizaron tratamiento hormonal en menor proporción que las pacientes mayores premenopáusicas (50,4% *versus* 69,6%) ($p < 0,0001$). Otros autores^(30,32) han observado que pacientes jó-

venes con enfermedad hormono-dependiente que no completaron el tratamiento hormonal propuesto tuvieron una evolución desfavorable y que, en ciertos casos, en aquellas mujeres jóvenes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, la terapia hormonal podría ser una alternativa a la quimioterapia.

Encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p 0,02$), observamos más recidivas locales en el grupo de pacientes de edad ≤ 35 años (11,3% *versus* 5,6%). Cardoso *et al.*⁽⁴⁾ describen como factor desfavorable la edad joven; de hecho, mujeres diagnosticadas de menos de 40 años tienen un riesgo de recurrencia local a 5 años del 10%.

En nuestro estudio, en el caso del grupo ≤ 35 años, las recidivas locales post-cirugía conservadora fueron del 15,9% –*versus* el 6,4% en las pacientes mayores premenopáusicas ($p 0,013$)– y post-mastectomías fueron del 4,3% –*versus* el 3,3% en las mayores ($p 0,74$)–. Estos resultados –de una con mayor incidencia de recidivas locales post-cirugía conservadora entre las pacientes jóvenes– coinciden con la literatura.^(6,14,31,33,34,35,36)

De igual manera, se observa una mayor incidencia en la frecuencia de metástasis (17,4% *versus* 5,3% – $p < 0,0001$ –) y una menor supervivencia global y libre de enfermedad.

De las pacientes del grupo ≤ 35 años, el 11,3% presentó recidiva local: de este porcentaje, un 30% metastatózizó y de este un 75% murió; de las pacientes mayores de 35 años premenopáusicas, el 5,6% presentó recidiva local; de esa proporción, el 21% metastatózizó y de las que hicieron metástasis un 25% murió. Se destaca que las pacientes jóvenes tendrían un peor pronóstico luego de la recidiva local.

Muchas son las publicaciones donde se demuestra que las mujeres jóvenes con carcinoma de mama tienen un peor pronóstico en términos de supervivencia global y de recurrencia en relación con las mayores premenopáusicas, enfatizando que es necesario tener un buen entendimiento de la biología

del cáncer de mama en mujeres jóvenes y continuar alentando el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.^(8,9,10,12,13,22,23,36)

CONCLUSIONES

De los resultados de nuestra serie, en relación con el cáncer de mama en mujeres jóvenes, surge que:

- si bien tiene una baja incidencia (3,3%), muestra una tendencia en aumento en los últimos años;
- encontramos una mayor frecuencia de antecedentes familiares de cáncer de mama;
- la consulta más frecuente fue el nódulo palpable, presentándose al diagnóstico con un mayor tamaño tumoral;
- se observó un 50% de compromiso ganglionar axilar y características más agresivas, con mayor frecuencia de GH3 y receptores estrogénicos y de progesterona negativos;
- en más del 50% se presenta en estadios más avanzados, con un peor pronóstico, sobre todo en pacientes con axila positiva.
- estas pacientes muestran mayor riesgo de recidiva local, metástasis y muerte.

REFERENCIAS

1. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N *et al.* Breast-conserving surgery in 201 very young patients (<35 years). *The Breast* 2010; 19: 55-58.
2. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N *et al.* Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Annals of Oncology* 2010; 21: 1974-1981.
3. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Annals of Oncology* 2002; 13: 273-279.
4. Cardoso F, Loibl S, Paganí O *et al.* The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 3355-3377.
5. Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E *et al.* Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg* 2009; 198 (4): 538-43.
6. Allemand D, Núñez de Pierro A, Ajejas G *et al.* Evolución del cáncer de mama en mujeres de 35 años o menos. *Rev Arg Mastol* 2003; 22 (76): 246-265.
7. Di Sibio AJ, Sánchez ML, González Zimmermann A, Santillán F. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg Mastol* 2013; 32 (114): 6-20.
8. Dubsky 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.
9. Xiong Q, Valero V, Kau V *et al.* Female Patients with Breast Carcinoma Age 30 years and Younger Have a Poor Prognosis. *Cancer* 2001; 92: 2523-2528.
10. Han W, Kim S, Park I *et al.* Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004; 4: 82.
11. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F *et al.* Age as prognostic factor in pre-menopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341: 1039-1043.
12. 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) 180-189.
13. Anders C, Jonson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol* 2009; 36 (3): 237-249.

14. Núñez de Pierro A, Allemand D, Ajejas G, Margossian A, D' Andrea D. La edad como factor pronóstico del cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 1995; 14 (46): 286-299.
15. Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen H.M. *et al.* Recent increase of breast cancer incidente among women under the age of forty. *Br J Cancer* 2007; 96: 1743-6.
16. Bernabó O. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg de Mastol* 1989; 8 (24): 57-62.
17. Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 3-6.
18. Di Nubila B, Cassano E, Urban LA *et al.* Radiological features and pathological-biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. *The Breast* 2006; 15: 744-53.
19. Muller Perrier G. Cáncer de mama en mujeres menores de 30 años. *Rev Arg Mastol* 1993; 12 (37): 150-58.
20. Ahn S, Son BH, Kim SW *et al.* La evolución desfavorable del cáncer de mama con receptores hormonales positivos a una edad muy joven se debe a la resistencia a tamoxifeno: datos de supervivencia de Corea. Informe de la Korean Breast Cancer Society. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25 (17): 2360-2368.
21. Ruddy K, Gelber G, Tamimi R, Schapira L *et al.* Breast Cancer Presentation and Diagnostic Delays in Young Women. *Cancer* 2014; 120: 20-5.
22. Basro S, Apffelstaedt J. Breast Cancer in Young Women in a Limited-Resource Environment. *World J Surg* 2010; 34: 1427-1433.
23. Bharat A, Aft R, Gao F, Margenthaler J. Patient and Tumor Characteristics Associated With Increased Mortality in Young Women (≤ 40 Years) With Breast Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2009; 100: 248-251.
24. Cogorno L. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg Mastol* 2001; 20 (67): 120-32.
25. Martinez-Ramos D, Escrig J, Torrella A, Hoashi J, Alcalde M, Salvador J. Risk of Recurrence of Non-Metastatic Breast Cancer in Women Under 40 Years: A Population-Registry Cancer Study in a European Country. *The Breast Journal* 2012; 18 (2): 118-123.
26. Zhou P, Abram R. Young Age and Outcome for Women with Early-stage Invasive Breast Carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1264-74.
27. Mahmood U, Morris C, Neuner G. Similar Survival with Breast Conservation Therapy or Mastectomy in the Management of Young Women with Early-Stage Breast Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2011; 1-7.
28. Piñero A. Surgical treatment of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 21-24.
29. Hartmann S, Reimer T, Gerber B. Management of Early Invasive Breast Cancer in Very Young Women (<35 years). *Clinical Breast Cancer* 2011; 11(4): 196-203.
30. Freedman R, Partridge A. Adjuvant therapies for very young women with early stage breast cancer. *The Breast* 2011; 20 S3, S146-S149.
31. Partridge A, Pagani O, Abulkhair O *et al.* First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *The Breast* 2014; 23: 209-220.
32. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti 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. *Annals of Oncology* 2006; 17: 1497-1503.
33. Voogd A, Nielsen M, Peterse J *et al.* Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy

for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials By. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1688-1697.

34. De las Heras González M. Radiation therapy in young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 25-28.
35. Karihtala P, Winqvist R, Bloigu R, Jukkola-Vuorinen A. Long-term observational follow-up study of breast cancer diagnosed in women ≤ 40 years old. *The Breast* 2010; 19: 456-461.
36. Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjoström-Mattson J. Breast cancer in very young women. *EJSO* 2011; 37: 1030-1037.

DEBATE

Dr. Poet: Muy buen trabajo, muy amplia toda la información. Quería hacerte una pregunta, no sé si se me escapó con tantos números. A igualdad de estadios, ¿pudieron comparar los resultados en cuanto a recidiva o sobrevida global?

Dra. Sigal: No evaluamos por estadio la recidiva local porque era muy pequeño el número por estadio como para sacar datos concluyentes. Hicimos el cuadro, pero no lo evaluamos por estadio porque eran muy pocos los números.

Dr. Dávalos Michel: Muy buen trabajo, muy prolijo. Quería hacer dos preguntas. Una la dijo durante la exposición. Es mucho tiempo, del año '98 a 2014, creo ¿no?

Dra. Sigal: Sí, exactamente.

Dr. Dávalos Michel: Hubo muchos cambios en el tratamiento, y permanentemente se escucha decir que el aumento en la sobrevida se debe al diagnóstico más temprano y a la mejora en la terapéutica adyuvante.

Dra. Sigal: Exactamente.

Dr. Dávalos Michel: Se podría decir entonces, que entre 1998 y 2005 había una cierta quimioterapia y de 2005 en adelante otra. Ustedes tienen un promedio de mortalidad de 27 meses, y en los últimos años podrían haber advertido un aumento en la sobrevida por la mejor quimioterapia. Esa es una observación. La otra es la sobrevida por estadios, que yo no la vi; o sea, ver Estadio I, Estadio II en la más chica y Estadio I y Estadio II en la de más edad; o, por ejemplo, cuando se presenta cáncer de mama y embarazo en las jóvenes se observa que la embarazada tiene igual pronóstico que la joven con el mismo estadio. No sé si lo dijo o lo mostró, pero no recuerdo haberlo visto.

Dra. Sigal: No lo evaluamos...

Dr. Dávalos Michel: Porque es importante. Ustedes en las más jóvenes tienen peor pronóstico. Pero hay que considerar por igual estadio. Porque se pone el grupo y no se llega a ninguna conclusión.

Dra. Sigal: Cuando evaluamos la sobrevida global lo hicimos con un análisis multivariado, por estadios, grado histológico y receptores hormonales. Se hizo con un Hazard Ratio ajustado a estos factores. Respecto de la sobrevida global, un dato que tenemos es que en el trabajo del Dr. Bernabó, que evaluó desde el 63 y hasta el año 86, la sobrevida en ese grupo de pacientes era 57%. En nuestra muestra, la sobrevida global actual a 5 años es del 80%. Entonces, en ese tiempo se ve que varió mucho la sobrevida global en las pacientes jóvenes.

Dr. Dávalos Michel: Pero, perdón, repregunto: no tiene demasiado valor si no comparamos las edades por estadio. Todo el grupo es peor, pero yo quiero saber si una chica de 20 años con un Estadio II tiene la misma sobrevida que una de 40 con Estadio II; y eso no está especificado, entonces, el valor se diluye un poco.

Dra. Sigal: No está especificado, solamente se considera cuando se saca en el análisis multivariado con el resto de los resultados. Pero es muy in-

interesante para tenerlo en cuenta para un próximo trabajo.

Dr. Lebrón: Muy interesante el trabajo y con un buen número de pacientes. La sobrevida global es alta para ser mujeres tan jóvenes. No sé si todas tendrán sobrevida libre de enfermedad. Porque una cosa es la sobrevida global y otra, a lo mejor, si están con recaídas haciendo tratamiento con secundarismos, ¿no?

Dra. Sigal: Exactamente. En cuanto a la sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue del 63% y la sobrevida global a 5 años del 80%. Igualmente esto se corresponde con otros estudios, como el que presentó Liukkonen en 2011 en Finlandia; y hay otros estudios de Han y de Gann a 5 años que dieron una sobrevida global también de 80%. Esto coincide con el resto de la literatura actual en cuanto a supervivencia global a 5 años.

Dr. Lebrón: Entre la sobrevivencia global que ustedes tienen, ¿hay muchas recaídas que están haciendo tratamiento por enfermedad metastásica? ¿No hicieron el número y el cálculo sobre eso?

Dra. Sigal: Sí, tenemos Estadios IV con muy pocos números: cuatro pacientes, que eran el 3,5% de las menores de 35 años, y una paciente en el grupo de mayores de 35 años pre-menopáusicas, que era el 0,3%.

Dr. Lebrón: Igual es bajo el número de recaídas. Ustedes hicieron muchas mastectomías; de las pacientes mastectomizadas, ¿cómo seleccionaban las que iban a radioterapia?

Dra. Sigal: De las pacientes mastectomizadas, en el grupo de menores de 35 años, 18 pacientes hicieron radioterapia.

Dr. Lebrón: Pero, ¿por qué las seleccionaban, por el número de ganglios invadidos, por el tamaño tumoral, por el GH?

Dra. Sigal: Exactamente. Por el tamaño tumoral, por el número de ganglios comprometidos, con

las indicaciones con las que realizamos siempre radioterapia post-mastectomía.

Dr. Lebrón: ¿Más de tres ganglios, menos de tres ganglios?

Dra. Sigal: Más de tres ganglios positivos; y en el caso de uno a tres ganglios, se evaluaba de acuerdo con el resto de las características.

Dr. Elizalde: Yo también quiero sumarme a la presentación. Creo que es un buen trabajo. Pero me parece que hay que ponerlo bajo la lupa de lo que ustedes analizaron. Entiendo las preguntas, pero ustedes hacen un análisis de una variable, que es la edad, en un tiempo muy prolongado, en el que han cambiado casi todas las cosas. Es decir, no pueden hablar de fenotipo molecular, por ejemplo, además de otros temas. Probablemente si lo desglosan, esto les dé para mucho más. Realmente, el trabajo tiene mucho contenido y es para hacerle algunos estudios diferenciados. Es clarísimo lo que contestaste sobre el trabajo que hizo Bernabó hasta determinado momento, 50% *versus* 80%. Obviamente, los tratamientos adyuvantes tuvieron algún rol. A lo mejor, en un próximo trabajo, esto debiera discriminarse. No sé, es una idea. Pero, realmente, es muy bueno y hay que mirarlo desde la lupa de la edad. Una pregunta: ¿considerás hoy a una mujer joven como una variable independiente?

Dra. Sigal: La consideraría para riesgo de recidiva local post-cirugía conservadora, como un factor de riesgo independiente; sin embargo, no por eso estaría indicada mastectomía. Si tenemos mayor porcentaje de recidivas locales post-cirugía conservadora, como lo demuestran otros autores. Hay un trabajo publicado en febrero de 2015 del Instituto Oncológico, donde se evalúa que hay mayor porcentaje y se lo considera también como un factor pronóstico independiente; sin embargo, la indicación sigue siendo la misma: siempre que la opción quirúrgica cirugía conservadora sea posible, es la primera opción.

Dr. Elizalde: Durante mucho tiempo se dijo que la edad era una variable independiente vinculada directamente a la quimioterapia y que, como implicaba una alta expectativa de vida, se sostenía que toda mujer joven era merecedora de hacerle quimioterapia. ¿Creés que hoy se mantiene ese concepto?

Dra. Sigal: No, yo creo que hoy en día han cambiado las cosas y que va a depender de la biología del tumor. Hay pacientes jóvenes con cáncer de mama que no necesariamente tienen que realizar un tratamiento quimioterápico.

Dr. Elizalde: Sí, estamos totalmente de acuerdo. Muchas gracias, doctora.

Dra. Sigal: Muchas gracias.