

VII CONGRESO ARGENTINO DE MASTOLOGÍA IV CONGRESO DE MASTOLOGÍA DEL MERCOSUR

EVOLUCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES DE 35 AÑOS O MENOS

**Dres. Daniel Allemand, Aníbal Núñez De Pierro, Guillermo Agejas, Domingo D'Andrea,
Mario Barousse, Darío Fusari, Graciela V. Durand, Carlos Berardo ***

Premio al mejor trabajo seleccionado

Rev Arg Mastol 2003; 22(76):246-265

RESUMEN

Introducción

La incidencia del cáncer de mama parece estar en aumento no sólo por una mayor detección y por la optimización de los medios de diagnóstico, sino también por un incremento en términos absolutos. La impresión en la práctica asistencial es que con el aumento global, ha habido un incremento del cáncer de mama en edades más tempranas y que las pacientes presentarían un peor pronóstico. Por tal motivo presentamos una serie de casos atendidos por nuestro grupo de trabajo, la edad en relación con las características clínicas y la evolución, en pacientes menores de 35 años con cáncer de mama.

Material y método

Se analizaron todos los datos clínicos y anátomo-patológicos disponibles de una serie de 77 pacientes con cáncer de mama menores de 35 años (CA-35), comparándolos con 2.061 casos con la misma patología no calificados por la edad, grupo control (CTRL) atendidos en el mismo período (1986-2002).

Resultados

Comparada con la serie CTRL, la serie CA-35 mostró mayor porcentaje de pacientes con: antecedentes familiares en estadios iniciales ($p < 0,0001$), falsos negativos mamográficos del 17,6% vs. 7,1% ($p < 0,01$), factores de pronóstico histológico de alto grado, mayor grado de compromiso axilar en los estadios avanzados, recidivas locales postratamiento conservador, evolución a enfermedad metastásica 31,2%

* División Ginecología y Patología Mamaria, Sección Mastología, Hospital "Juan A. Fernández", Buenos Aires.

vs. 14,7%, y una demora mayor al diagnóstico en las pacientes embarazadas estadios IIA y IIIB.

Comentarios

El retraso en el diagnóstico y la menor sensibilidad de los métodos de estudio, sumados a un patrón de mayor agresividad de los factores de pronóstico histológico y el incremento del compromiso axilar a partir de los 2 cm de tamaño tumoral, llevarían a disminuir el tiempo libre de enfermedad y la sobrevida global en las pacientes menores de 35 años.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer de mama parece estar en aumento, no sólo debido a una mejora en los recursos de diagnóstico, sino también en términos absolutos.¹⁻⁴ Las afirmaciones en relación a cuestiones epidemiológicas requieren del estudio de grandes grupos de población, y lamentablemente en nuestro país esta información es parcial en relación con la causa de muerte. Pero la impresión en la práctica asistencial es que con el aumento global, ha habido un incremento en la incidencia del cáncer en edades más tempranas.

En nuestra base de datos de las pacientes tratadas integralmente en nuestro Servicio por cáncer de mama en los últimos 16 años (n = 2.061) el 3,8% (n = 77) correspondió a mujeres de 35 años o menos.

La idea de optar por esta edad en el corte para su análisis no es arbitraria, sino que tiene que ver con un gran número de publicaciones nacionales e internacionales, que hacen referencia a este grupo con características diferentes en cuanto al pronóstico y evolución.⁵⁻⁸ En la última reunión de Saint Gallen (marzo de 2003) se consideró que este grupo es en casi todas las series aproximadamente del 2,5%.

Como era de esperar, debido a la edad, otro factor a tener en consideración es la asociación con el embarazo. Del total de pacientes con cán-

cer de mama y embarazo (n = 24; 1,07% del total), 9 casos se diagnosticaron en este grupo etario (11,7%).

Existe una opinión generalizada de peor pronóstico en las mujeres de menor edad (la edad como factor de pronóstico independiente), a pesar de los numerosos estudios disponibles donde esto no ha podido ser demostrado.⁹⁻¹³ Pero sí podría estar en relación con otros factores de pronóstico asociados a la edad.

El propósito de esta presentación es analizar, en una serie de casos sucesivos de carcinoma de mama atendidos por nuestro grupo de trabajo, la edad en relación con las características clínicas y la evolución.

MATERIAL Y MÉTODO

Se analizaron todos los datos clínicos y aná-

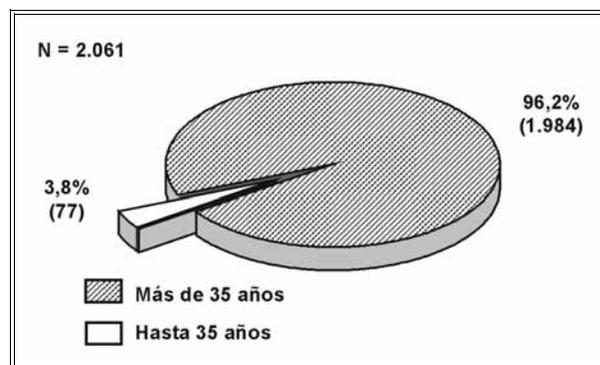


Gráfico 1. Magnitud de la subpoblación CA-35.

Tabla I

MEDIANA DE DEMORA EN DÍAS EN EL DIAGNÓSTICO SEGÚN ESTADIOS REALES				
Estadio	CA-35	CTRL	CA-35 (no gesta)	CA-35 (gesta)
0	45	60	–	–
I	60	60	60	–
IIA	60	90	60	–
IIB	180	95	80	270
IIIA	366	135	90	365
IIIB	450	360	140	–
Mediana	90	90	90	317

p < 0,01

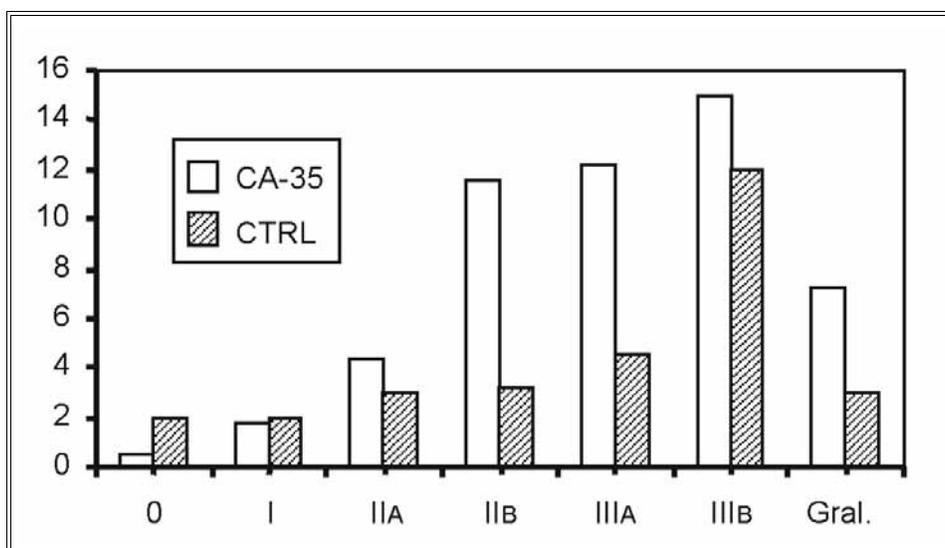


Gráfico 2. Mediana de demora en meses, según estadio real.

tomo-patológicos disponibles de una serie de 77 pacientes sucesivas con cáncer de mama menores de 35 años, comparándolos con 2.061 casos con la misma patología no calificados por la edad, y atendidos durante el mismo período (1986-2002). La serie menor de 35 años la hemos denominado CA-35 y la otra CTRL (control). El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 7,5 para Windows.

RESULTADOS

Tamaño de la subpoblación en estudio y mediana de edades

Las 77 pacientes menores de 35 años representaron el 3,8% del total de los casos del período. La mediana de la edad en este grupo fue de 31,5 años, con una edad mínima de 16 años, y

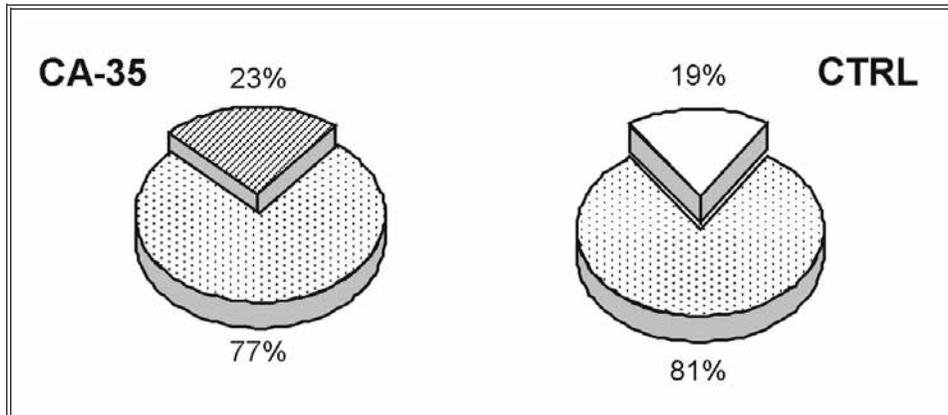


Gráfico 3. Antecedentes familiares.

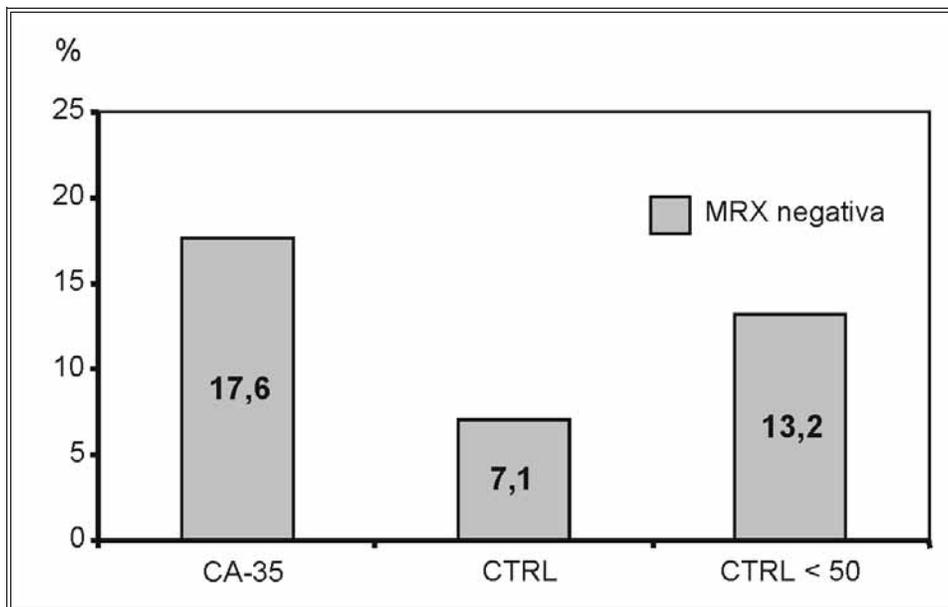


Gráfico 4. Falsos negativos en las imágenes mamográficas.

con un DS de $\pm 3,6$; en el grupo control la mediana de la edad fue de 58 años, con una mínima de 16 años y máxima de 104 años, y el DS de $\pm 13,6$ (Gráfico 1).

Demora en el diagnóstico

Esta variable constituye uno de los puntos a analizar, ya que sin duda tiene un fuerte impacto en el porvenir. Un claro ejemplo de esto es la influencia en el diagnóstico del cáncer de

mama en las embarazadas, donde la demora fue de 270 días para la toda la subpoblación y de 317 días en los estadios IIb y IIIb.^{3,14-17}

Para todo el grupo CA-35 al igual que para el CTRL la mediana en la demora del diagnóstico fue de 90 días.

La demora se analizó también para cada uno de los estadios, cuyos resultados se pueden ver en la Tabla I y el Gráfico 2. En las últimas filas de

Tabla II

DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A LOS ESTADIOS REALES				
Estadio	CA-35		CTRL	
	n	%	n	%
0	8	10,2	181	9,3
I	22	28,2	680	33,0
IIA	14	17,9	560	27,2
IIB	16	20,5	322	15,6
IIIA	10	12,8	98	4,8
IIIB	8	10,4	210	10,1
TOTAL	77		2.061	

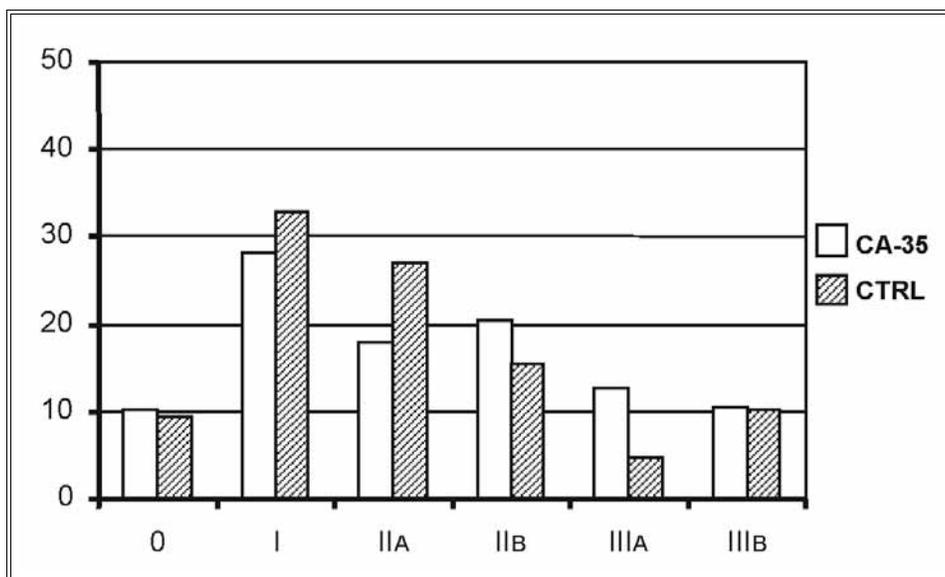


Gráfico 5. Distribución por estadios reales.

la tabla se consideraron las medianas de la demora en la consulta, analizando el grupo de embarazadas por separado.

Antecedentes familiares

Esta variable epidemiológica no mostró diferencias entre los grupos, ya que en el CA-35 el 23,4% tenía al menos un antecedente de cáncer de mama y en el grupo CTRL lo tenía el 19,2% ($p=0,4$) (Gráfico 3). No obstante, en el grupo

CA-35 llama la atención el porcentaje de pacientes con antecedentes familiares entre los estadios iniciales (71,0%) mientras que en el grupo CTRL de estadios iniciales, el antecedente se registró sólo en el 21,4% ($p<0,0001$).¹⁵

Imágenes

El porcentaje de pacientes con mamografías negativas en el grupo CA-35 fue de 17,6%, en cambio en el grupo CTRL fue de 7,1% ($p<0,01$).

Tabla III

DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO CON EL TAMAÑO TUMORAL REAL (pT)				
pT (cm)	CA-35		CTRL	
	n	%	n	%
pT1a	7	8,9	161	8,0
pT1b	9	11,5	262	13,0
pT1c	22	28,3	621	30,8
pT2	21	28,2	665	32,9
pT3	12	15,4	107	5,3
T4	6	7,7	201	10,0
TOTAL	77		2.017	

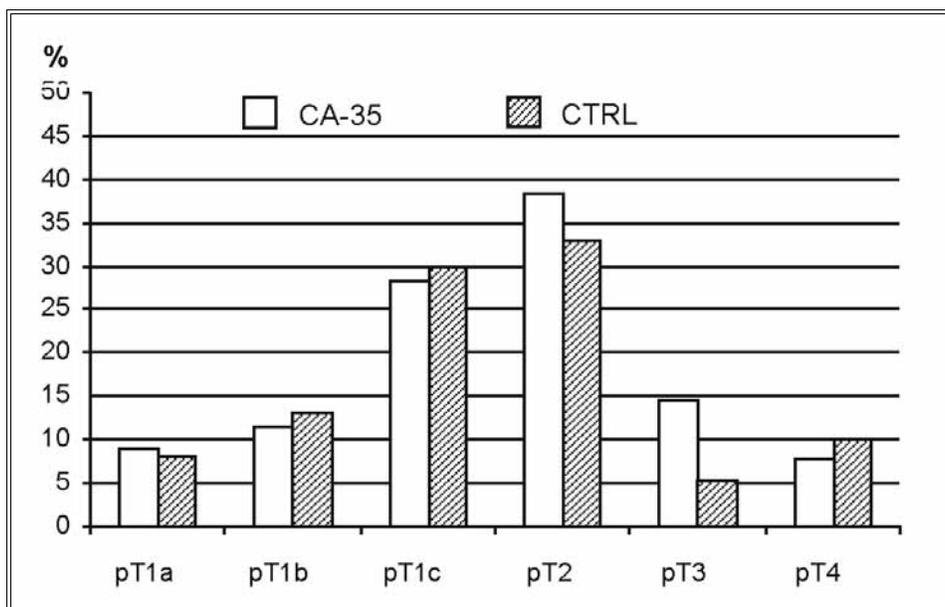


Gráfico 6. Distribución según pT.

Sin embargo, al analizar el porcentaje de falsos negativos mamográficos entre las pacientes del CTRL se verificó que entre las mayores de 50 años fue sólo del 4,3%; en cambio, en las menores de 50 años fue del 13,2% (Gráfico 4), cifra equiparable al grupo de pacientes de CA-35 ($p > 0,05$). En este grupo las imágenes ecográficas aportaron al diagnóstico en el 58% de casos con mamografía negativa.^{18,19}

Distribución según los estadios reales

La distribución de acuerdo a este factor puede verse en la Tabla II y Gráfico 5 para ambos grupos. El ordenamiento se realizó de acuerdo a la quinta edición del pTNM de la clasificación UICC/AJCC.

Es interesante observar un mayor porcentaje

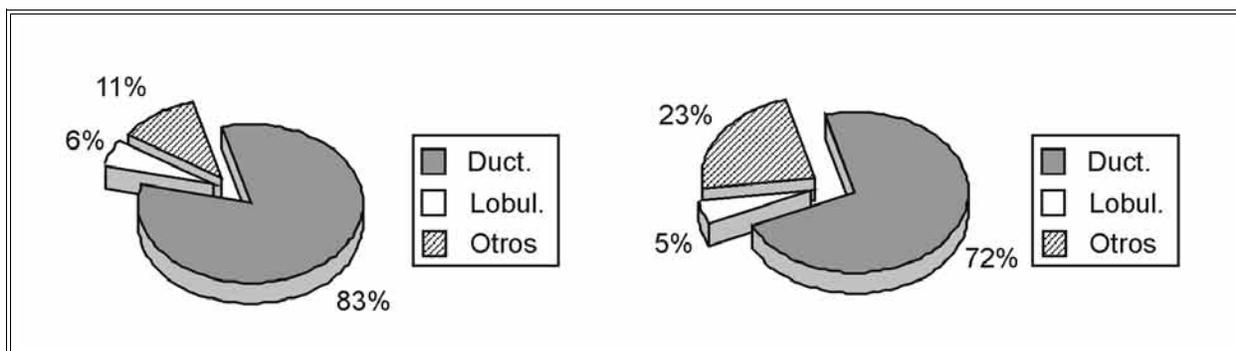


Gráfico 7. Distribución según tipo histológico.

Tabla IV

DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO CON EL TAMAÑO TUMORAL REAL (pT)					
Factores	CA-35		CTRL		p
	n	%	n	%	
GN	45/69	65,2	698/1.719	40,2	< 0,0004
IV	30/63	47,6	551/1.596	34,5	0,03
IM	21/64	32,8	324/1.604	19,9	0,03

de tumores grandes, estadios II_B y III_A entre el grupo de pacientes más jóvenes, donde sin duda juega un rol importante el porcentaje de pacientes embarazadas en el grupo CA-35, ya que de estas 10 pacientes de este grupo, 5 casos eran estadio III_A, 3 casos estadio II_B, 1 caso estadio II_A y sólo 1 caso estadio I. Lo que muestra que el 80% de las pacientes con cáncer de mama y embarazo correspondieron a cánceres avanzados.

En la Tabla III se puede ver la distribución de acuerdo con el tamaño tumoral, observándose un porcentaje relativamente alto de tumores de más de 5 cm.

La categoría pT4 se analizó siempre por separado. En el grupo CA-35 fueron 6 casos, el 7,7% del total y en el CTRL 201, el 10,0%, sin diferencia significativa (Gráfico 6).

Los tipos histológicos

En el grupo de CA-35, el carcinoma ductal

infiltrante tipo NOS fue el 83,1% de los casos, los de tipo lobulillar infiltrante 5,4%, y el resto de otros tipos. En el grupo CTRL el tipo NOS correspondió al 72,2% y los lobulillares al 5,0% (Gráfico 7).

Factores de pronóstico histológico

Se investigaron, de los factores disponibles en nuestro banco de datos, el índice mitótico (IM), el grado nuclear (GN), la invasión vascular y/o linfática peritumoral (IV) y el carcinoma in situ asociado (CIA) en los casos de carcinomas invasores. Las observaciones pueden verse en las Tablas IV y V.

Se consideró alto grado a la categoría 3 y de no alto grado a las categorías 1 y 2, siguiendo a la literatura internacional.

Compromiso axilar

Se evaluaron solamente 69 pacientes en re-

Tabla V

DISTRIBUCIÓN DEL CARCINOMA IN SITU ASOCIADO				
CI (asociado)	CA-35		CTRL	
	n	%	n	%
Ausente	39/75	52,0	752/1.564	48,1
BG	11/75	14,0	382/1.564	24,4
AG	25/75	34,0	370/1.564	27,5

Tabla VI

DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO AL COMPROMISO AXILAR				
	CA-35		CTRL	
	n	%	n	%
0	29/69	42,0	1.018/1.784	57,1
1-3	12/69	17,4	363/1.784	20,3
4-9	11/69	15,9	225/1.784	12,6
10 o más	17/69	24,7	178/1.784	10,0

lación con el compromiso axilar, teniendo en cuenta que no se investigaron los 8 carcinomas in situ y en 1 caso no se pudo recuperar el dato. Los datos pueden observarse en la Tabla VI y el Gráfico 8.

Compromiso axilar de acuerdo al pT

Los resultados se muestran en las Tablas VII y VIII y se ilustran en los Gráficos 9, 10 y 11.

Estado de los receptores hormonales para estrógeno y progesterona

Se investigaron los receptores para estrógeno y progesterona, mostrando un porcentaje mucho más alto de lo esperado de receptores positivos para este grupo de edad, 62,3% *versus* el grupo CTRL que fue del 70,7% ($p > 0,05$) (Gráfico 12). Puede señalarse que en este grupo de pacientes muy jóvenes el porcentaje de casos receptor positivo resultó idéntico al verificado en todo el grupo de mujeres premenopáusicas, que

fue también del 62,5%.²⁰⁻²²

Distribución de acuerdo al tipo de cirugía sin discriminar por estadio

El tratamiento conservador se realizó bajo la forma de segmentectomía y/o vaciamiento axilar más radioterapia (SVA + RT) en 54 casos (71,1%) y mastectomía (M) en 22 casos (29,9%). En el grupo CTRL el porcentaje de cirugías conservadoras fue del 60,9% y de mastectomías del 39,1% (Gráfico 13).

Recidivas luego del tratamiento quirúrgico

El seguimiento medio de toda la serie fue de 96 meses.

Las pacientes CA-35 luego del tratamiento conservador presentaron un 18,6% de recidivas locales *versus* 6,9% en el grupo CTRL ($p = 0,04$). En relación con las recidivas posmastectomía el grupo CA-35 tuvo globalmente un 15,2% de re-

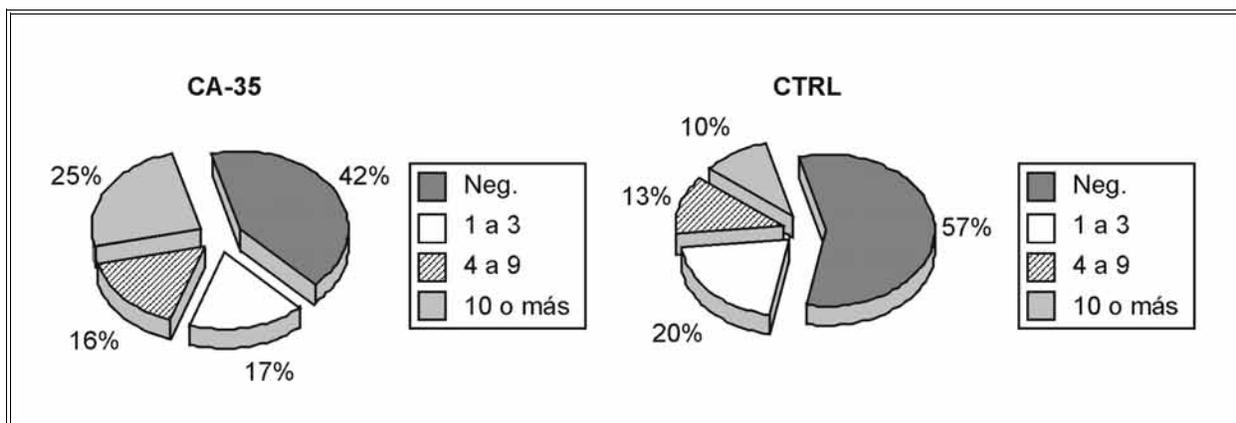


Gráfico 8. Compromiso axilar.

Tabla VII

COMPROMISO AXILAR SEGÚN pT EN LA SERIE CA-35														
CA-35	Pt (cm)													
	0-0,5		0,6-1,0		1,1-2,0		2,1-3,0		3,1-5,0		> 5		T4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	5	100	6	75,0	13	68,4	4	33,4	1	10,0	1	9,1	0	
1-3	0		1	12,5	4	21,1	3	25,0	2	20,0	1	9,1	1	20,0
4-9	0		0		2	10,5	3	25,0	3	30,0	3	27,3	0	
> 10	0		1	12,5	0		2	16,6	4	40,0	6	55,2	4	80,0
Total +	0	0	2	25,0	6	31,6	8	66,7	9	90,0	10	90,9	5	100

Tabla VIII

COMPROMISO AXILAR SEGÚN pT EN LA SERIE CTRL														
CTRL	Pt (cm)													
	0-0,5		0,6-1,0		1,1-2,0		2,1-3,0		3,1-5,0		> 5		T4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	86	81,1	182	81,2	382	66,1	207	53,5	91	41,9	30	32,8	27	15,7
1-3	13	12,3	31	13,9	127	21,9	93	24,0	44	20,4	16	17,5	42	24,6
4-9	5	4,7	4	1,8	46	8,0	57	14,7	50	23,0	19	20,9	47	27,5
> 10	2	1,9	7	3,1	23	4,0	30	7,8	32	14,7	26	28,6	55	32,2
Total +	20	18,9	42	19,8	196	33,9	180	46,5	126	58,1	61	67,2	144	84,3

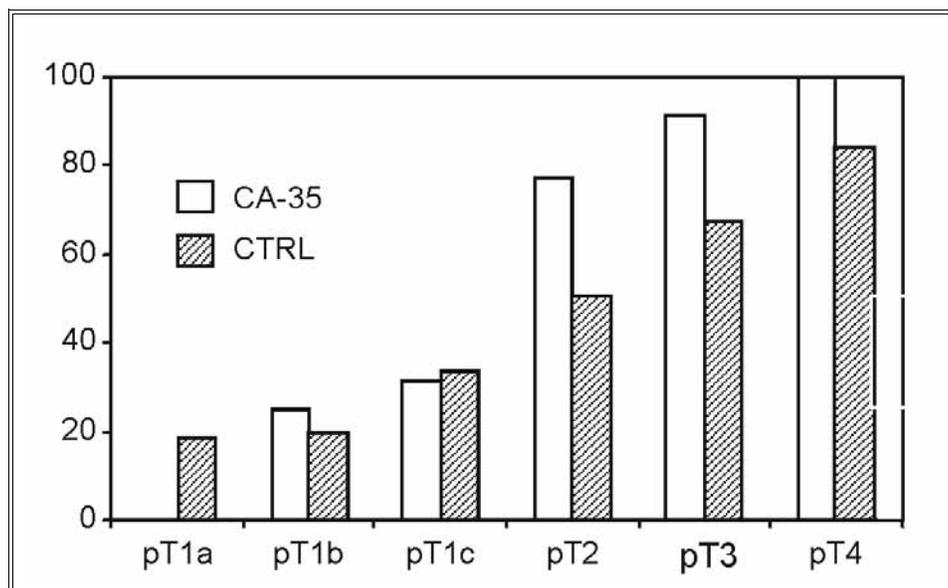


Gráfico 9. Axila negativa según pT.

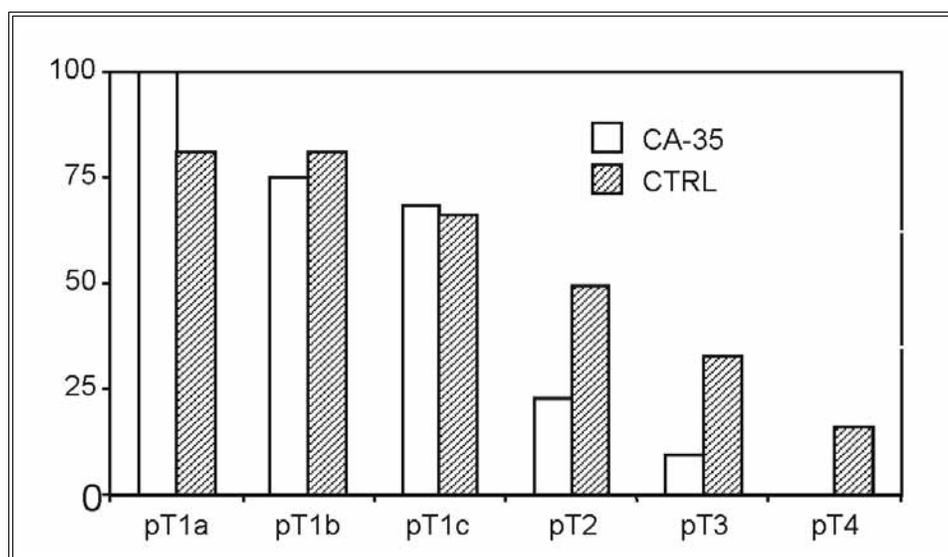


Gráfico 10. Axila positiva según pT.

cidivas versus 6,6% del grupo CTRL ($p > 0,05$) (Gráficos 14 y 15).

Para todas estas determinaciones se consideraron sólo aquellas pacientes con más de 1 año de seguimiento.

Evolución a enfermedad metastásica

Al analizar la evolución a enfermedad metastásica en las pacientes menores de 35 años, este evento ocurrió en el 31,2% de los casos versus el 14,7% ($p < 0,04$) en el CTRL.

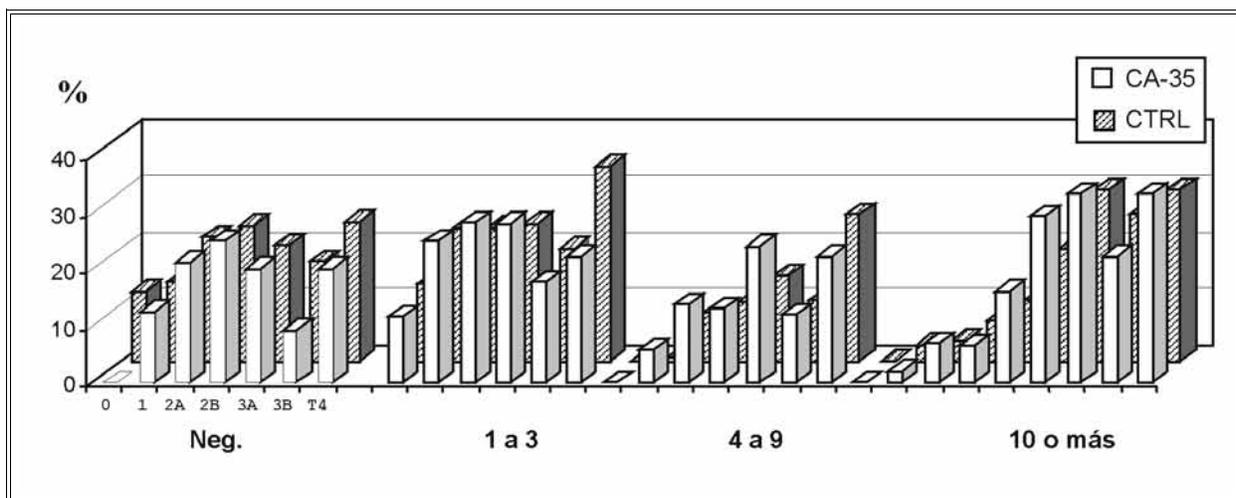


Gráfico 11. Compromiso axilar según pT.

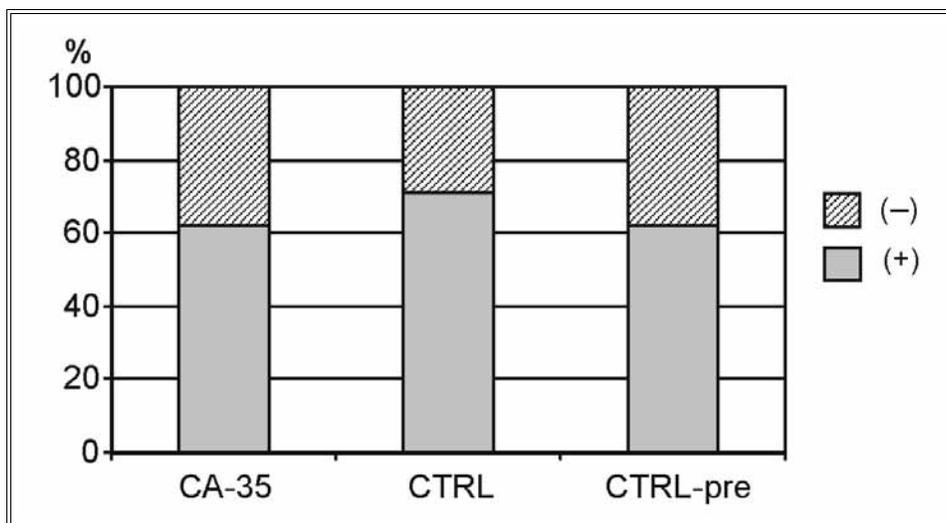


Gráfico 12. Receptores hormonales.

la evolución de la enfermedad de base en el CTRL fue del 7,8%; y en los avanzados del 30,6%. En el CA-35 los resultados fueron respectivamente del 19,0% y del 47,1%.

Tiempo libre de enfermedad

El tiempo libre de enfermedad (DFS) fue estimado utilizando las curvas actuariales de Ka-

plan-Meier. En primer lugar para toda la serie; y luego por agrupación de estadios. Siguiendo pautas habituales en la literatura los estadios 0, I y IIa se consideraron iniciales (EI) y avanzados IIb, IIIa y IIIb (EA). Las curvas respectivas pueden verse en los Gráficos 16 y 17.

El porcentaje de pacientes con recaída en el CA-35 fue de 31,6% y en el grupo CTRL del 17,2% ($p=0,008$).

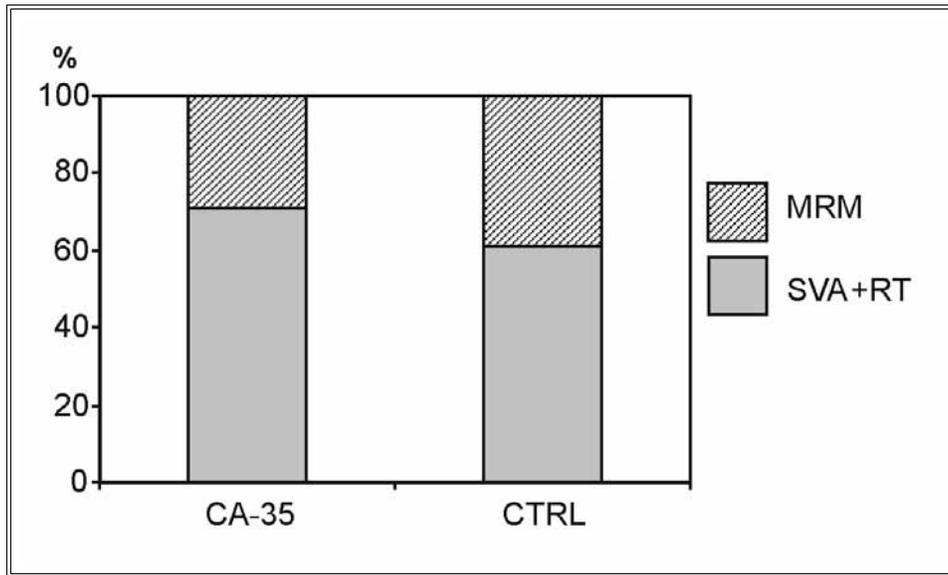


Gráfico 13. Distribución de acuerdo al tipo de cirugía.

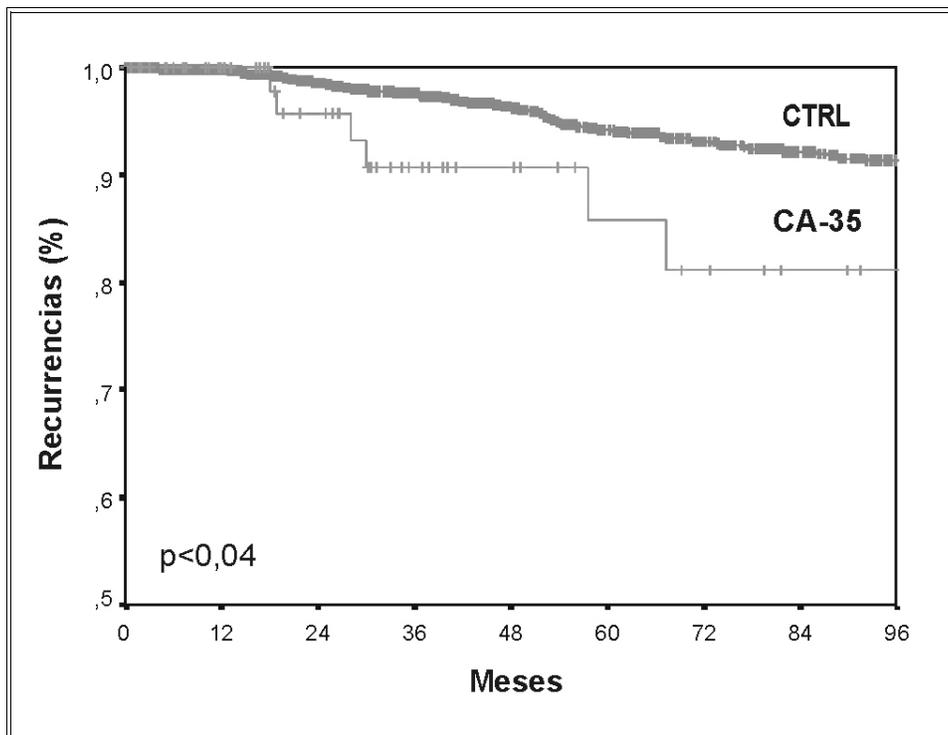


Gráfico 14. Curva de Kaplan-Meier. Recurrencias postratamiento conservador.

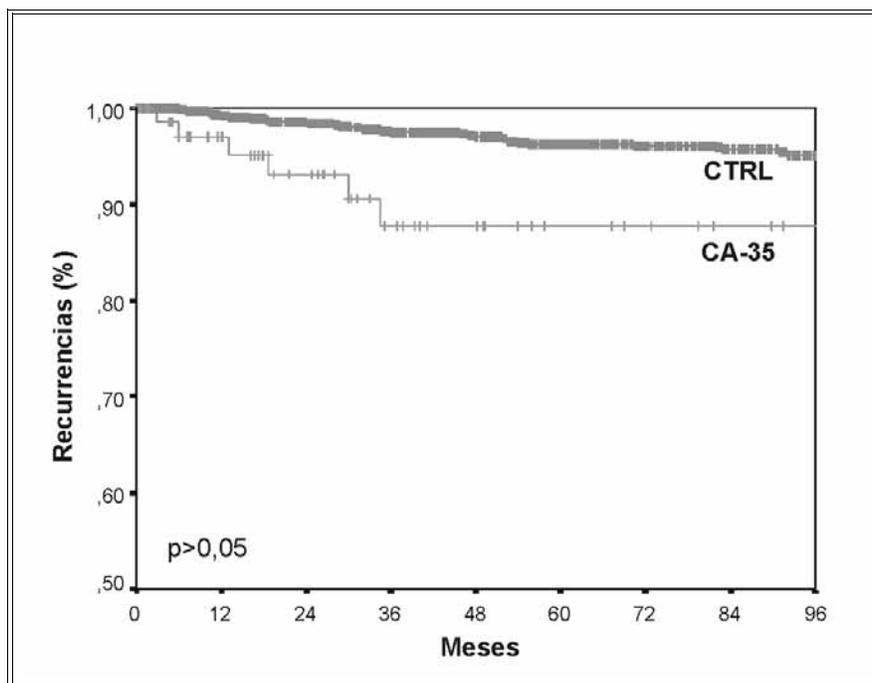


Gráfico 15. Curva de Kaplan-Meier. Recurrencias posmastectomía.

En un análisis similar pero discriminando El y EA el Gráfico 17 muestra los resultados.

Sobrevida global

El mismo test se utilizó para calcular la sobrevivida global (OS). El Gráfico 18 muestra la OS global para ambos grupos.

El porcentaje de las pacientes muertas en el CA-35 fue del 23,7% y el grupo CTRL del 12,2 ($p < 0,02$).

En el Gráfico 19 se observa la sobrevivida global según El y EA.

DISCUSIÓN

La idea de que la edad es un factor condicional de pronóstico del cáncer de mama continúa siendo tema de controversia. Debido a que múltiples factores influyen en la evolución de esta enfermedad, no es sencillo establecer la

edad como un factor independiente.^{7,22-24}

Al analizar nuestra serie se puede ver la influencia de otros factores negativos que inciden en todo el grupo. Uno de ellos está en relación con la constitución de éste, ya que dentro de él hubo 10 pacientes embarazadas (12,8%), con un gran peso en relación con uno de los puntos analizados, que es la demora en el diagnóstico. En efecto, si se toma en consideración solamente a las embarazadas esta demora fue, en promedio, de 270 días, prácticamente la duración de todo el embarazo.^{3,14-17}

En cuanto a la existencia de antecedentes familiares en las dos series, ésta no mostró globalmente diferencias significativas ($p > 0,05$). Pero sí la hubo en los estadios iniciales, donde el 71% de las pacientes CA-35 tenían al menos un antecedente familiar de cáncer de mama. La diferencia puede interpretarse puesto que en este subgrupo las consultas son más tempranas y frecuentes por la influencia de la historia familiar,

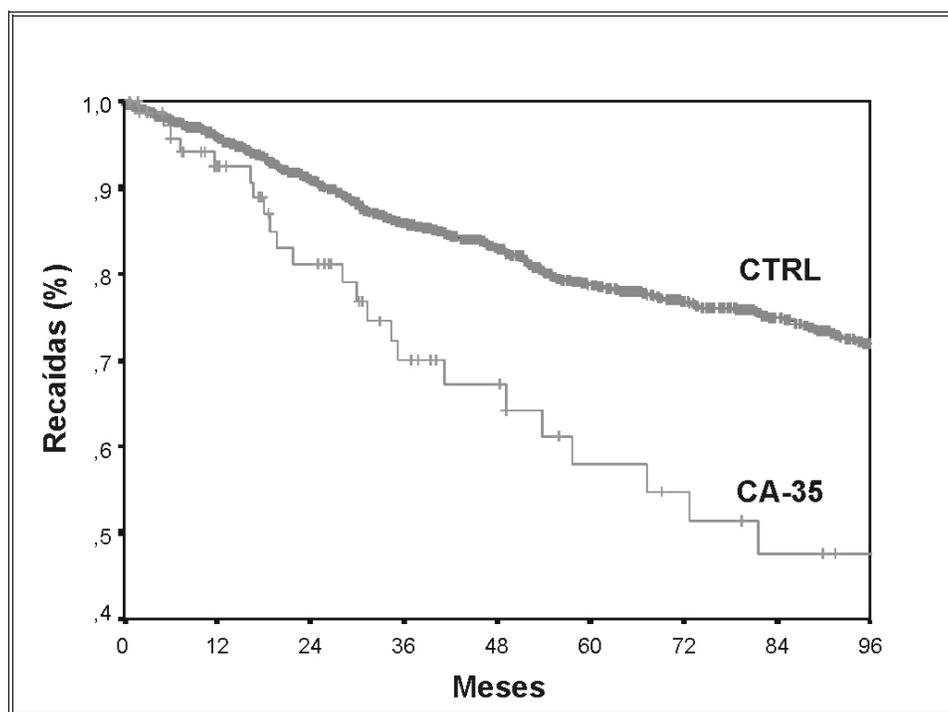


Gráfico 16. Curva de Kaplan-Meier.
Tiempo libre de enfermedad para toda la serie.

por lo que se adelanta la oportunidad del diagnóstico.

La detección de los tumores mamarios en las jóvenes es dificultosa debido principalmente a la densidad del tejido glandular y este inconveniente es todavía más pronunciado entre las mujeres embarazadas o durante la lactancia.^{18,19}

En nuestra serie la tasa de falsos negativos mamográficos fue del 17,6%, y en la serie CTRL 7,1% ($p < 0,01$). Pero si lo comparamos con el grupo de mujeres menores de 50 años esta diferencia no fue significativa ($p > 0,05$). En la serie CA-35 la ecografía mamaria colaboró en el diagnóstico en el 58% de los casos en los cuales la mamografía fue negativa. Lo cual ratifica el valor de este recurso en el estudio de las mujeres jóvenes.

Cuando se estudió la distribución en las se-

ries de acuerdo con los estadios reales (quirúrgicos), es interesante señalar en el CA-35 la mayor incidencia de estadios IIb y IIIa. Esto, en parte, también puede ser explicado por el número de pacientes embarazadas del grupo y porque en nuestra experiencia hemos comprobado que en las mujeres menores de 40 años en las que el diagnóstico se demoró entre 6 y 12 meses, el 62% se presentó como estadio III.

Como muestran otras series publicadas,^{7,15,23} el pT no mostró diferencias entre los grupos analizados ($p > 0,05$).

Con el propósito de relacionar el efecto de la edad como factor independiente, se analizó en detalle la presencia de otros factores como: el compromiso ganglionar, grado nuclear (GN), invasión vascular peritumoral (IV), grado mitótico (GM) y carcinoma intraductal asociado (CIA).

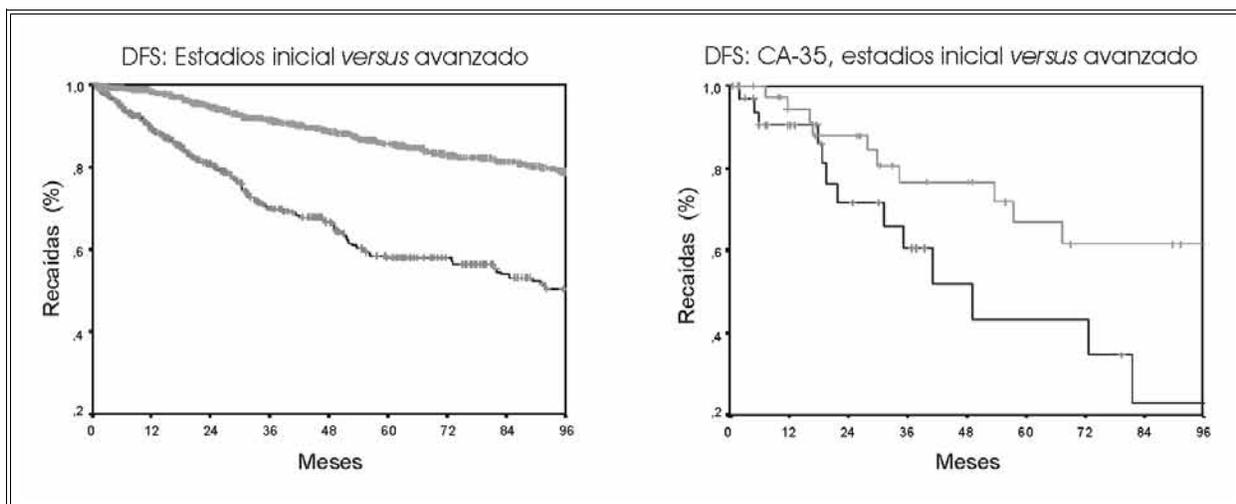


Gráfico 17. Curva de Kaplan-Meier. Tiempo libre de enfermedad según estadio.

% recaídas	CA-35	CTRL	p
Estadios iniciales (EI)	28,6	13,1	< 0,03
Estadios avanzados (EA)	41,2	29,9	> 0,05

Estos factores se manifestaron con diferencias estadísticamente significativas, en particular para el GN, tal como se mostró en la Tabla IV. Estos resultados sugieren un perfil de mayor agresividad en los tumores del CA-35.^{25,26} Por otra parte, la proporción de los tipos histológicos fue muy similar en ambas series.

La distribución del compromiso axilar mostró diferencias marcadas en sus expresiones extremas, ya que hubo un menor porcentaje de casos axila negativa en el grupo CA-35 (41,2% vs. 56,7% CTRL), y una mayor proporción de pacientes con compromiso de 10 ganglios o más (25,0% vs. 11,0%). Cuando se analiza el compromiso axilar en función del pT aparece claramente que la razón de axila negativa se torna diferente entre las series al superar los 2,0 cm ($p < 0,01$). Indicando que a partir de ese valor de corte, el porcentaje de axilas positivas es mayor en el CA-35 a igual rango de pT.^{25,27-29}

Aunque algunas series han hecho referencia

a la menor incidencia de cánceres con receptores hormonales positivos,²⁶ en nuestro grupo las cifras coincidieron con las menores de 50 años (62,3% vs. 62,5%). Esta diferencia con otras publicaciones podría deberse en parte a los distintos tiempos y técnicas utilizadas para evaluar los mismos.

Un ejemplo de lo anterior es la serie presentada por el Dr. Cogorno (Hospital Británico),²⁶ con sólo el 31,1% de receptores positivos en su grupo de pacientes menores de 35 años, debe tenerse en cuenta que esta serie incluye pacientes desde el año 1963. En cambio, en publicaciones que incluyen datos más recientes,^{16,22,30,31} esta cifra asciende a más del 50%, y para todo el grupo premenopáusico al 65,8%, valores comparable a los presentados en este trabajo.²²

El tratamiento conservador se efectuó en el 71,1% de la serie CA-35 y el 60,9% del grupo CTRL;^{29,32-34} y las restantes cirugías fueron mastectomías. Cabe aclarar que la edad no ha sido

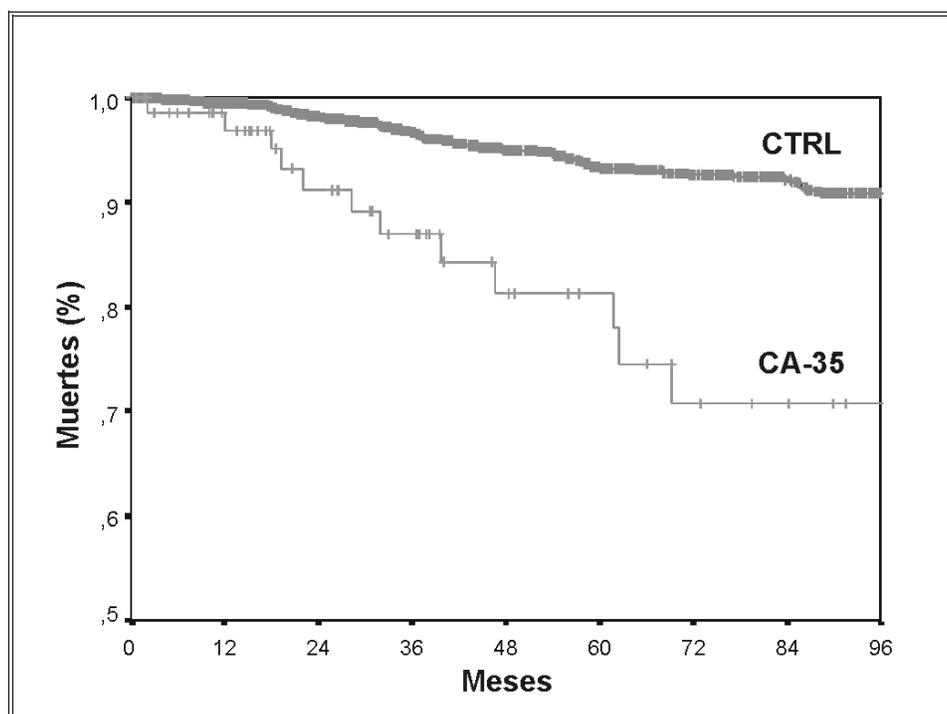


Gráfico 18. Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida global CA-35 *versus* CTRL.

tomada en cuenta para indicar o contraindicar la cirugía conservadora.

Con respecto al tratamiento sistémico en el grupo CA-35, los protocolos de quimioterapia fueron variando de acuerdo al momento de la indicación del mismo. En los primeros años las pacientes de bajo riesgo recibieron esquemas tipo CMF ($n = 15$), en los años sucesivos con la generalización del empleo de las antraciclina el esquema se modificó y 44 de ellas fueron tratadas con FAC, FEC, taxanos-adriamicina y 2 casos con autotrasplante más altas dosis. A partir de la década del 90 las pacientes de bajo riesgo con RE(+) fueron tratadas con tamoxifeno y/o goserelin (ensayo ZEBRA). Sólo 4 pacientes no recibieron tratamiento adyuvante, dado que eran estadio 0, y el uso del tamoxifeno en esa situación con RE(+), no era todavía un estándar.

Las recidivas del tratamiento conservador (SVA) fueron del 18,6% para el grupo CA-35 ver-

sus 6,9% para el CTRL, coincidiendo con las cifras de la literatura en general, que muestran una mayor incidencia de recidivas locales en las mujeres más jóvenes ($p < 0,04$).^{12,32,35-42} Con respecto a las mastectomías el CA-35 mostró una tasa de recidivas globales del 15,2% y el CTRL del 6,6% ($p > 0,05$) sin diferencia significativa.

La evolución a enfermedad metastásica ocurrió en el 31,2% de la serie CA-35 vs. el 14,7% del grupo CTRL ($p < 0,04$), sin discriminar por estadio. Al analizar los EI los porcentajes respectivos fueron del 19,0% vs. 7,8% ($p < 0,01$).

COMENTARIOS

Con relación a otros trabajos publicados anteriormente por nuestro grupo,⁹ cabe señalar que en este caso la serie es más pequeña por incluir pacientes sólo hasta 35 años de edad, pero sin embargo cuenta con la validación de un seguimiento mayor. La interpretación de los resulta-

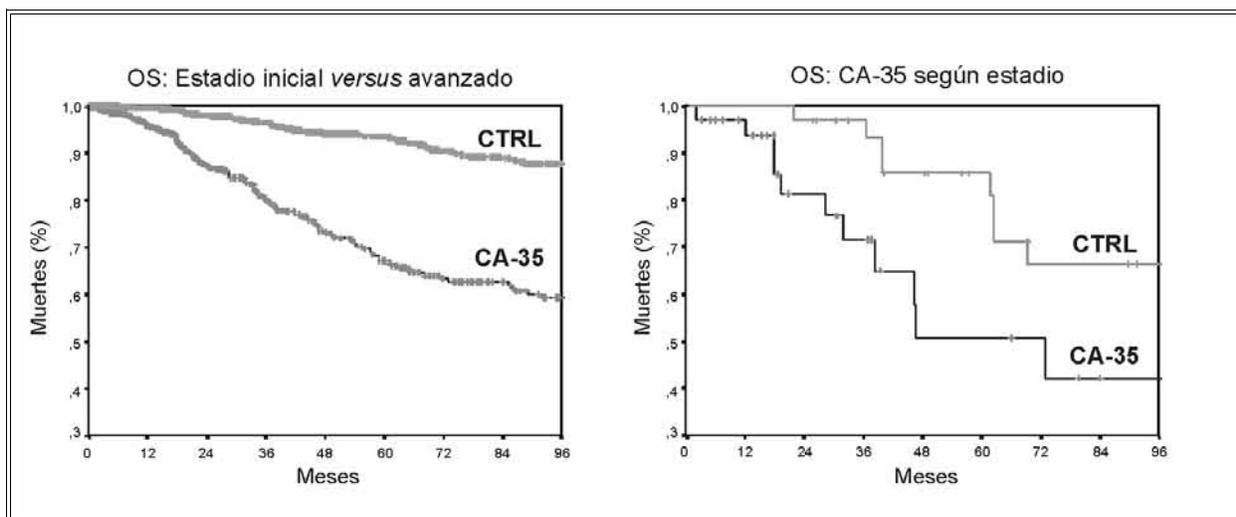


Gráfico 19. Curva de Kaplan-Meier. Sobrevida global según estadios.

% muertes	CA-35	CTRL	p
Estadios iniciales (EI)	16,7	7,2	< 0,02
Estadios avanzados (EA)	32,4	22,5	> 0,05

dos en este caso nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

- 1) El retraso en el diagnóstico vinculado a subestimar la patología mamaria en estas edades, y a la caída en la sensibilidad de los recursos de estudio, es un factor de importancia en el resultado final, que se traduce en la mayor proporción de estadios IIb y IIIA. Ya se comentó la influencia de la subpoblación de gestantes.
- 2) Coincidente con la literatura, se halló un patrón de mayor agresividad en los tumores del grupo CA-35 valorados a través de las expresiones de los factores de histopronóstico.
- 3) El estudio del compromiso axilar reveló el incremento en la tasa de axilas positivas en el CA-35 a partir de los 2 cm del tamaño tumoral.
- 4) Como probable consecuencia de lo antedicho la DFS y la OS fueron globalmente inferiores para el CA-35, lo cual se demostró di-

rectamente imputable a la diferencia en ambos indicadores en los estadios iniciales, ya que la significación se pierde al evaluar los estadios avanzados.

REFERENCIAS

1. Miller BA, Kolonel LN, Bernstein L, Young JL Jr., Swanson GM, West D, Key CR, Liff JM, Glover CS, Alexander GA, et al. (eds). Racial/Ethnic Patterns of Cancer in the United States 1988-1992, National Cancer Institute. NIH Pub. No. 96-4104. Bethesda, MD, 1996.
2. Young J, Percy C, Asire A. Surveillance, epidemiology and end result program: Incidence and mortality data 1973-1977. *Natl Cancer Inst (Monog.)* 1981; 57:1-1082.
3. Adami H, Malker B, Holmberg L. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 513:559-563.
4. Bloom H. The influence of delay on the natural history and prognosis of the breast cancer. A study of cases followed for 5 to 20 years. *Br J Cancer* 1965; 19:228-262.
5. Fisher E, Sass R, Fisher B. Pathologic findings from the

- National Surgical Adjuvant Project for Breast Cancer. *Cancer* 1984; 53:712-723.
6. Arrighi AA, Guixá H, Lorusso C, Arrighi A, Orti R, Lamattina JC. Cáncer de mama en mujeres jóvenes. *Rev SOGIBA* 1990; 69:888.
 7. Müller Perrier G. Cáncer de mama en mujeres menores de 30 años. *Rev Arg Mastol* 1993; 12(37):150-158.
 8. McLean L, Martínez J, Bernabé O, Santillán F. Carcinoma de la mama en la mujer añosa. III Congr Arg Mastol 1985; 1:281-282.
 9. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G. Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. Análisis de los resultados. IX Jorn Soc Arg Mastol, 1993.
 10. Noyes R, Spanos W, Montague E. Breast cancer in women aged 30 and under. *Cancer* 1982; 49:1302-1307.
 11. Adami H, Malke B, Holmberg L. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 513:559-563.
 12. Blamey R, Locker A, Ellis I, Morgan D, Lestón C. Factors influencing local recurrence after excision and radiotherapy for primary breast cancer. V Int Cong Br Dis (Abst.) 1994; 39.
 13. Halfy B, Fisher D, Rose M. Prognostic factor for local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. A caution interpretation of the data. *J Clin Oncol* 1991; 9(6):997-1003.
 14. Bernardello E, Margossian J, Otero D, Villavicencio L. Demora en la consulta en la paciente con cáncer de mama. Análisis de más de 20 años. *Rev Arg Mastol* 1986; 5(14):8-11.
 15. De La Rochefordiere A, Asselain B, Campana F. Age as a prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341(8852):1039-1043.
 16. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Goldhirsch A, et al. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002; 13:273-279.
 17. Bloom H. The influence of delay on the natural history and prognosis of the breast cancer. A study of cases followed for 5 to 20 years. *Br J Cancer* 1965; 19:228-262.
 18. Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, Sickles EA, Ernster V. Likelihood ratios for modern screening mammography. Risk of breast cancer based on age and mammographic interpretation. *JAMA* 1996; 276(1):39-43.
 19. Zonderland H, Coerkamp EG, Hermans J, Vijver MV, Voorthuisen AD. Diagnosis of breast cancer: Contribution of US as an adjunct to mammography. *Radiology* 1999; 213:413-422.
 20. Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, Mouridsen HT, Westergaard T, Melbye M. Parity and age at first birth as prognostic factor in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:1529-1533.
 21. Spinelli C, Ricci E, Berti P, Viacava P, Canpani D, Cecchetti D, Rossi G, Micoli P. Relationship between five year survival and age at diagnosis in breast cancer: Multivariate analysis. *Breast Dis* 1995; 3:209-216.
 22. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320:474-479.
 23. Núñez De Pierro A, Allemand D, Agejas G, Margossian A, D'Andrea D. La edad como factor de pronóstico en cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 1995; 46:286-299.
 24. Vuotto H, Orlando E, Muelas M. Breast cancer in women younger than 35 years of age. The annals journal of medical center del Oro Hospital. Houston, Texas, 1985; 7(2):59-70.
 25. Moran R, Black M, Alpert L, Strauss M. Correlation of cell-cycle kinetics, hormone receptors, histopathology, and nodal status in human breast cancer. *Cancer* 1984; 54:1586-1590.
 26. Cogorno L. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg Mastol* 2001; 20(67):120-132.
 27. Davies G, Rosemary R, Hayward J. Assessment of axillary lymph nodes status. *Ann Surg* 1980; 192:148-151.
 28. Fisher B, Slack N. Number of lymph nodes examined and prognosis of breast carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 131:79-88.
 29. Arrighi A, Lamattina JC, Guixá H, Wernicke M, Lorusso C, Orti R. Evaluación de las pacientes con cáncer de mama y ganglios axilares negativos. Intento de identificación de las pacientes con alto riesgo. *Rev Arg Mastol* 1989; 8(24):6-20.
 30. Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe JL. Breast cancer women 30 years old or less. *Cancer Radiother* 2003; 7(3):153-159.
 31. Britton JA, Gammon MD, Schoenberg JB, Stanford JL, Coates RJ, Swanson CA, et al. Risk of breast cancer classified by joint estrogen receptor and progesterone receptor status among women 20-44 years of age. *Am J Epidemiol* 2002; 156:507-516.
 32. Arrighi A, Lamattina JC, Guixá H, Lorusso C, Orti R. Tratamiento conservador en cáncer de mama estadios I y II. Experiencia de 10 años de trabajo. *Rev Arg Mastol* 1991; 10(29):75-83.
 33. Gori J, Castaño R, Domínguez J, Puga A, Medici R. Resultados a 10 años del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 1991; 10(31):286-299.
 34. Bernardello E, Margossian J, Müller Perrier G, Otero Vázquez D, Bustos J, Margossian A, Minuto F. Recidivas locorregionales del tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev Arg Cir* 1993; 64:150-154.
 35. Clark G, Dressler L, Owwens M, Pounds G, Otdaker T, McGuire W. Prediction of relapse or survival in patients with node negative breast cancer by DNA flow-cytometry. *N Engl J Med* 1989; 320:627-633.
 36. Crile G JR. The incidence of local recurrences of carci-

- noma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 156: 497-498.
37. Falkson G, Gelman R, Pretorius F. Age as a prognostic factor in recurrent breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4:663-671.
 38. Lamattina JC, Guixá H, Wernicke M, Lorusso C, Orti R. Recidiva local posterior al tratamiento conservador del cáncer de mama. *Rev AGORA* 1995; 6(2):118.
 39. Voogd BA, Nielsen M, Peterse JL, Blichert-Toft M, Bartelink H, Overgaard M. 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. *J Clin Oncol* 2001; 19(6):1688-1697.
 40. Arraigada R, Lê MG, Contesso G, Guinebretière JM, Richard F, Spielmann M, et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13:1404-1413.
 41. Mirza NQ, Vlastos G, Meric F, Buchholz TA, Esnaola N, Singletary SE, et al. Predictors of locoregional recurrence among patients with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Oncol* 2002; 9:256-265.
 42. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: Analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 8:2263-2271.