

IV Curso Bienal Teórico-Práctico de Acreditación en Mastología 2015-2016

Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años

Marisol Inés Arra, Carolina
Casimo,* Carlos Prieto,* Javier
Stigliano,* Leticia Gentile,*
Federico Martínez,* Juan Mural***

RESUMEN

Introducción

El cáncer de mama en mujeres jóvenes se asocia a menor sobrevida global, debido a múltiples factores. La edad se presenta como un factor pronóstico adverso.

Objetivos

Analizar las características clínicas y la evolución de un grupo de pacientes ≤ 35 años con diagnóstico de cáncer de mama y compararlas con un grupo de pacientes ≥ 36 años premenopáusicas con el mismo diagnóstico tratadas en el Hospital Nacional Profesor A. Posadas.

Material y método

Se realizó un estudio analítico observacional retrospectivo en el que se incluyeron 45 pacientes ≤ 35 años con diagnóstico de cáncer de mama y 87 pacientes ≥ 36 años premenopáusicas, diagnosticadas y tratadas en la sección de Patología Mamaria del Hospital Nacional Profesor A. Posadas durante el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2015.

* Servicio de Patología Mamaria del Hospital Nacional Profesor A. Posadas.

** Servicio de Ginecología del Hospital Nacional Profesor A. Posadas.

Correo electrónico de contacto:
soliarra@gmail.com

Resultados

El motivo de consulta más frecuente fue el nódulo palpable en ambos grupos: 95,5% en ≤ 35 años *versus* 80,4% en ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,01$).

El subtipo histológico más frecuente fue el Carcinoma Ductal Infiltrante tipo NOS en ambos grupos ($p = 0,4$). Las pacientes ≤ 35 años presentaron mayor grado histológico (GH3) ($p = 0,0029$).

Se observó que se le realizó mastectomía radical modificada (MRM) al 53,3% de las pacientes ≤ 35 años *versus* el 35,6% de las pacientes ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,05$).

Se realizó radioterapia post mastectomía al 42,2% de las pacientes ≤ 35 años y al 24,1% de las mujeres ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,03$).

La supervivencia global estimada a 60 meses en el grupo de pacientes ≤ 35 años fue de 70,5% (IC 95% = 59%-83%), mientras en que las pacientes ≥ 36 años premenopáusicas fue del 87,6% (IC 95% = 80%-94%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,009$).

Conclusiones

El cáncer de mama en mujeres ≤ 35 años se presenta con factores de mal pronóstico como: mayor grado histológico y menor supervivencia global.

Palabras clave

Cáncer de mama. Mujeres menores de 35 años.

SUMMARY

Introduction

Young women's breast cancer is associated with poor prognosis, probably because of several factors. Age could be an adverse prognostic factor.

Objectives

Analyze clinical characteristics and evolution of a ≤ 35 year-old breast cancer diagnosed group of patients and compare them to ≥ 36 year-old premenopausal group of patients with the same diagnosis treated in Hospital Nacional Profesor A. Posadas.

Materials and method

An analytical observational retrospective study was carried out. It included 45 \leq 35-year-old patients with breast cancer diagnosis and 87 premenopausal \geq 36-year-old patients, diagnosed and treated in the mammary pathology section at Hospital Nacional Profesor A. Posadas as from January 2005 to December de 2015.

Results

The most frequent consultation was a palpable lump in both groups: 95.5% in \leq 35-year-old *versus* 80.4% in premenopausal \geq 36-year-old ($p = 0.01$).

The most frequent histological subtype in both groups was non-specific infiltrating ductal carcinoma ($p = 0.4$).

\leq 35-year-old patients had a higher histological grade (HG3) ($p = 0.0029$).

53.3% of \leq 35-year-old patients had a modified radical mastectomy *versus* 5.6% premenopausal \geq 36-year-olds ($p = 0.05$).

42.2% of \leq 35-year-old patients had postmastectomy radiotherapy *versus* 24.1% to \geq 36-year-old premenopausal patients ($p = 0.03$).

60-month estimated overall survival in \leq 35 year-old patients was 70.5% (IC 95% = 59%-83%) whereas in \geq 36 year-old premenopausal patients was 87.6% (IC 95% = 80%-94%), such difference being statistically significant ($p = 0.009$).

Conclusions

\leq 35-year-old women with breast cancer can be related to poor prognostic factors such as a greater histological grade and worse overall survival.

Key words

Breast cancer. Women under 35 years.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama en mujeres jóvenes representa un desafío diagnóstico y terapéutico. La European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) define a las mujeres jóvenes como aquellas menores de 40 años y como muy jóvenes a las menores de 35 años.¹⁻³

Si bien es poco frecuente –la incidencia reportada es del 1-5%–, el impacto del cáncer de mama en esta población puede ser devastador. Numerosos estudios proponen que el cáncer de mama en mujeres jóvenes se asocia a menor sobrevida global independientemente del estadio tumoral o del grado histológico.⁴⁻⁹ Otros estudios sugieren que su peor pronóstico estaría relacionado con un mayor estadio al momento del diagnóstico debido a mayor tamaño tumoral o a un mayor compromiso axilar. Sin embargo, la controversia reside en determinar si la edad *per se* es un factor de riesgo independiente para un peor pronóstico.⁸⁻¹⁰ De ser así, sería fundamental identificar a aquellas mujeres jóvenes con diagnóstico de cáncer de mama que podrían beneficiarse de tratamientos más agresivos.

OBJETIVOS

Analizar las características de un grupo de pacientes muy jóvenes (≤ 35 años) con diagnóstico de cáncer de mama tratadas en la sección de Patología Mamaria del Hospital Nacional Profesor A. Posadas y compararlas con un grupo de pacientes premenopáusicas ≥ 36 años con el mismo diagnóstico.

Describir los factores de riesgo, la forma de presentación, las características histológicas, el tratamiento y la supervivencia de cada grupo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo en el que se incluyeron 45 pacientes ≤ 35 años con diagnóstico de cáncer de mama y 87 pacientes ≥ 36 años premenopáusicas, diagnosticadas y tratadas en la sección de Patología Mamaria del Hospital Nacional Profesor A. Posadas durante el período comprendido entre enero de 2005 y diciembre de 2015.

Se decidió incluir 45 pacientes ≤ 35 años y se tomó una muestra aleatoria de 87 pacientes ≥ 36 años premenopáusicas. De esta manera, la razón entre los grupos no supera la de 2 controles por cada paciente.

La información utilizada se obtuvo de la revisión de historias clínicas, de la base de datos de Patología Mamaria, de fichas de Oncología y de la base de datos de Anatomía Patológica.

Se recolectó información sobre: antecedentes de la paciente; edad al diagnóstico; edad de menarca; antecedentes familiares de cáncer de mama; motivo de consulta; forma de presentación; tamaño tumoral; tipo histológico; estado de receptores hormonales, HER 2 Neu; compromiso axilar; estadio clínico; tipo de tratamiento quirúrgico, tratamiento quimioterápico, tratamiento radiante y tratamiento hormonal.

El tiempo de supervivencia global se calculó en meses desde la fecha de la cirugía hasta el óbito o última consulta (en quienes no fallecieron).

La evaluación de la expresión de receptores hormonales con técnica de inmunohistoquímica consideró el porcentaje de células teñidas y su intensidad según el score de Allred. Aquellos con score ≤ 2 o cuando se expresaron con tinción nuclear en menos del 1% de las células tumorales fueron considerados negativos. La evaluación del HER 2 se realizó mediante análisis inmunohistoquímico con score 0, 1(+), 2(+) y 3(+). Los resultados 0 y 1(+) fueron interpretados como negativos. Los resultados 3(+) como positivos. Los resultados 2(+) requirieron técnica de FISH (hibridación *in situ* fluorescente) para determinar su positividad o negatividad. De acuerdo con esto, se los dividió en: Luminal A (RE/RP +; HER 2 -); Luminal B (RE +/RP + DÉBIL o -, HER -, Ki > 14%); Luminal B-like (RE +; HER 2 -, cualquier Ki, cualquier RP); HER 2 (RE/RP -, HER 2 +); y Triple Negativo (RE/RP -, HER2 -).

Para el análisis estadístico de las variables cualitativas, se utilizaron porcentajes y frecuencias absolutas. Para variables continuas, se utilizaron medias e intervalos de confianza de la media. Se empleó el Test de Chi Cuadrado o el Test de Fisher para los datos cualitativos. Para evaluar la diferencia entre variables categóricas con más de dos categorías, se usó el test de Bonferroni. Se aplicó el Test de Mann-Whitney U o el Test de Student T para los datos cuantitativos.

Las curvas de supervivencia global se analizaron con el método de Kaplan-Meier. Las curvas se compararon con la prueba de LogRank.

Los datos fueron analizados con INFOSTAT versión libre y con el programa on line OPENEPI versión 3 considerando significativa una *p* menor a 0,05.

RESULTADOS

Las pacientes fueron divididas en dos grupos según su edad. Las 45 pacientes ≤ 35 años tenían un rango de edad de 22 a 35 años, con una media de 30,86 (IC 95% = 29,77-31,96). Las 87 pacientes ≥ 36 años premenopáusicas tenían un rango de 36 a 52 años, con una media de 44,4 años (IC 95% = 43,6-45,2).

Del grupo de pacientes ≤ 35 años 17 (37,8%) tenían antecedentes familiares de primer grado y de segundo grado *versus* 24 pacientes (27,6%) del

Tabla I. Antecedentes personales

	≤ 35 años	≥ 36 años premenopáusicas	p
Antecedentes familiares	17 (37,8%)	24 (27,6%)	0,39
Menarca antes de los 10 años	4 (8,9%)	5 (5,7%)	0,73
Nuliparidad	7 (15,6%)	7 (8%)	0,23
Lactancia negativa	10 (22,2%)	14 (16,1%)	0,38

Tabla II. Antecedentes familiares

Antecedentes familiares	≤ 35 años	≥ 36 años premenopáusicas	p
1er. grado	9 (20%)	14 (16%)	0,85
2do. grado	8 (17,7%)	10 (11,5%)	0,83

Tabla III. Motivo de consulta

Motivo de consulta	≤ 35 años	≥ 36 años premenopáusicas	p
Nódulo palpable	43 (95,5%)	70 (80,4%)	0,01
Control	2 (4,4%)	8 (9,19%)	0,54
Hallazgo mamográfico	0 (0%)	4 (4,5%)	0,36
Derrame del pezón	0 (0%)	3(3,4%)	0,56
Otros	0 (0%)	2(2,29%)	0,86

Tabla IV. Presentación mamográfica

Mamografía	≤ 35 años	≥ 36 años premenopáusicas	p
Nódulo irregular	13 (28,9%)	30 (34,5%)	0,51
Microcalcificaciones	3 (6,7%)	9 (10,3%)	0,72
Densidad asimétrica	12 (26,7%)	19 (21,8%)	0,53
Negativa	6 (13,3%)	12 (13,8%)	0,94
No realizada	1 (2,2%)	4 (4,6%)	0,89
Nódulo regular	1 (2,2%)	2 (2,3%)	0,9
Densidad asimétrica + microcalcificaciones	2 (4,4%)	3 (3,4%)	0,9
Nódulo + microcalcificaciones	7 (15,6%)	8 (9,2%)	0,27

grupo ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,39$).

Por otra parte, tuvieron menarca antes de los 10 años 4 de las pacientes (8,9%) del grupo ≤ 35 años y 5 pacientes (5,7%) del grupo ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,73$).

7 pacientes (15,6%) era nulíparas en el grupo ≤ 35 años y 7 pacientes (8%) en el grupo ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,23$).

10 pacientes (22,2%) de ≤ 35 años tenían lactancia negativa *versus* 14 pacientes (16,1%) del grupo ≥ 36 premenopáusicas ($p = 0,38$). (Tablas I y II)

El motivo de consulta más frecuente en ambos grupos fue el nódulo palpable: 43 pacientes (95,5%) en ≤ 35 *versus* 70 pacientes (80,4%) en ≥ 36 premenopáusicas ($p = 0,01$).

8 pacientes (9,19%) ≥ 36 años premenopáusicas consultaron por control, mientras que solo lo hicieron 2 pacientes (4,4%) ≤ 35 años ($p = 0,54$).

En el grupo ≥ 36 años premenopáusicas 3 pacientes (3,4%) consultaron por derrame hemático por pezón ($p = 0,56$) y otras 2 pacientes consultaron por adenopatía axilar y retracción de pezón (2,29%) ($p = 0,86$). (Tabla III)

El nódulo irregular fue la imagen mamográfica más frecuente en ambos grupos: 13 pacientes (28,8%) en ≤ 35 años y 30 pacientes (34,4%) en ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,92$). La segunda en frecuencia en ambos grupos fue la densidad asimétrica: en 12 pacientes (26,7%) en ≤ 35 y en 19 pacientes (21,8%) en el grupo de ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,53$), seguida por nódulo más microcalcificaciones en 7 pacientes (15,6%) en ≤ 35 años y en 8 pacientes (9,2%) en ≥ 36 años. La mamografía fue negativa en 6 pacientes (13,3%) del grupo ≤ 35 años y en 12 pacientes (13,8%) del grupo ≥ 36 años ($p = 0,94$). (Tabla IV)

El subtipo histológico más frecuente fue el Carcinoma Ductal Infiltrante tipo NOS en am-

Tabla V. Presentación histológica

Histología	≤ 35 años	≥ 36 años premenopáusicas	p
CDI	37 (82,2%)	70 (80%)	0,80
CDIS	4 (8,8%)	3 (3,4%)	0,18
CLI	2 (4,4%)	8 (9,1%)	0,54
Otros	2 (4,4%)	6 (6,8%)	0,77

Referencias: CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante; CDIS: Carcinoma Ductal *in situ*; CLI: Carcinoma Lobulillar Infiltrante.

Tabla VI. Distribución de estadios clínicos según grupo etario

Estadio clínico	≤ 35 años	≥ 36 años premenopáusicas	p
Estadio 0	1 (2,2 %)	2 (2,3%)	0,90
Estadio 1	2 (4,4%)	16 (18,4%)	0,02
Estadio 2	21 (46,7%)	36 (41,4%)	0,56
Estadio 3	17 (37,8%)	31 (35,6%)	0,80
Estadio 4	4 (8,9%)	2 (2,3%)	0,20

Tabla VII. Factores pronósticos

Factores pronósticos	≤35 años	≥ 36 años premenopáusicas	p
Axila positiva	33 (73,3%)	54 (62,1%)	0,20
Alto Grado Histológico	14 (31,1%)	13 (14,9%)	0,0029
Permeación vascular	5 (11,1%)	10 (11,4%)	0,95
Receptores negativos (RE -, RP -, HER2 Neu -)	8 (17,7%)	12 (13,8%)	0,55
HER2 Neu positivo	5 (11,1%)	5 (5,7%)	0,44
Tamaño Tumoral	3,24 cm (Media)	2,75 cm (Media)	0,13

bos grupos: 37 pacientes (82,2%) y 70 pacientes (80%) para mujeres ≤ 35 años y ≥ 36 años premenopáusicas respectivamente ($p = 0,4$). (Tabla V)

La distribución según estadio, de acuerdo con el TNM AJCC séptima edición, fue la siguiente:

- mujeres ≤ 35 años: Estadio 0: 2,2%; Estadio 1: 4,4%; Estadio 2: 46,7%; Estadio 3: 37,8%; y Estadio 4: 8,9%;

- pacientes ≥ 36 años premenopáusicas: Estadio 0: 2,3%; Estadio 1: 18,4%; Estadio 2: 41,4%; Estadio 3: 35,6%; y Estadio 4: 2,3%. (Tabla VI)

Se analizaron factores pronósticos como: grado histológico; presencia de permeación vascular; receptores hormonales; compromiso axilar; HER2 Neu; y tamaño tumoral. (Tabla VII)

La axila fue positiva en 66,7% de las pacientes ≤ 35 años, aunque no estadísticamente significativo ($p = 0,31$). El alto Grado Histológico fue significativamente mayor en el grupo de pacientes ≤ 35 años, con 14 pacientes (31,1%) *versus* 13 pacientes (14,9%) ($p = 0,0029$). El tamaño tumoral en mujeres ≤ 35 años presentó una media de 3,24 cm (con IC 95% = 2,5-3,95 cm), y en ≥ 36 años premenopáusicas fue de 2,75cm (con IC 95% = 2,34-3,16 cm) ($p = 0,13$).

En cuanto al tratamiento quirúrgico:

- grupo de pacientes ≤ 35 años: 27 pacientes (60%) fueron mastectomizadas; a 3 pacientes (6,7%) se le realizó mastectomía/ mastectomía + investigación de ganglio centinela negativo; a 24

(53,3%) se les practicó mastectomía radical modificada; y a 18 pacientes (40%) se les efectuó cirugía conservadora;

- grupo de pacientes ≥ 36 años premenopáusicas: 36 pacientes (41,4%) fueron mastectomizadas; a 31 pacientes se les realizó mastectomía radical modificada; a 5 pacientes (5,7%) se les practicó mastectomía/ mastectomía + investigación de ganglio centinela negativo; y a 51 pacientes (58,6%) se les efectuó cirugía conservadora.

Tabla VIII. Tratamientos

Cirugía	≤ 35 años	≥ 36 años premenopáusicas	p
Tumorectomía + investigación de Ganglio Centinela negativo	9 (20%)	28 (32,2%)	0,14
Tumorectomía + vaciamiento axilar	9 (20%)	23 (26,4%)	0,40
Mastectomía/ mastectomía + investigación de Ganglio Centinela negativo	3 (6,7%)	5 (5,7%)	0,90
Mastectomía Radical Modificada	24 (53,3%)	31 (35,6%)	0,05
Reconstrucción	5 (11,1%)	8 (9,2%)	0,72
Radioterapia postmastectomía	19 (42,2%)	21 (24,1%)	0,03
Quimioterapia	36 (80%)	64 (73,5%)	0,35
Hormonoterapia	25 (55,5%)	57 (65,5%)	0,27

Tabla IX. Clasificación de inmunofenotipo

Inmunofenotipo	≤ 35 años	≥ 36 años premenopáusicas	p
Luminal A	23 (51,1%)	56 (64,4%)	0,14
Luminal B (RE +, RP -, HER -, Ki >14%)	1 (2,2%)	1 (1,2%)	0,57
Luminal B-like (RE +, HER +, cualquier RP, cualquier Ki)	8 (17,8%)	13 (14,9%)	0,67
HER 2 +	5 (11,1%)	5 (5,7%)	0,44
Triple Negativo	8 (17,7%)	12 (13,8%)	0,55

• Se reconstruyeron con expansor o prótesis 5 pacientes (11,1%) ≤ 35 años y 6 (6,9%) pacientes ≥ 36 años premenopáusicas. En 2 pacientes (2,3%) ≥ 36 se realizó reconstrucción con colgajo miocutáneo transverso de recto abdominal (TRAM).

Recibieron radioterapia postmastectomía 19 pacientes (42,2%) ≤ 35 años y 21 pacientes (24,1%) ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,03$).

El 80% (36 pacientes) recibió quimioterapia en el grupo ≤ 35 años mientras que en el grupo ≥ 36 años premenopáusicas la recibió el 73,5% (64 pacientes) ($p = 0,35$). Los esquemas de quimioterapia fueron diversos. El más utilizado fue 4 ciclos de adriamicina y ciclofosfamida seguido del esquema de 4 ciclos de paclitaxel o docetaxel en aquellas pacientes que presentaron más de 3 ganglios linfáticos positivos. Otros esquemas utilizados fueron ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo (CMF) por 6 ciclos.

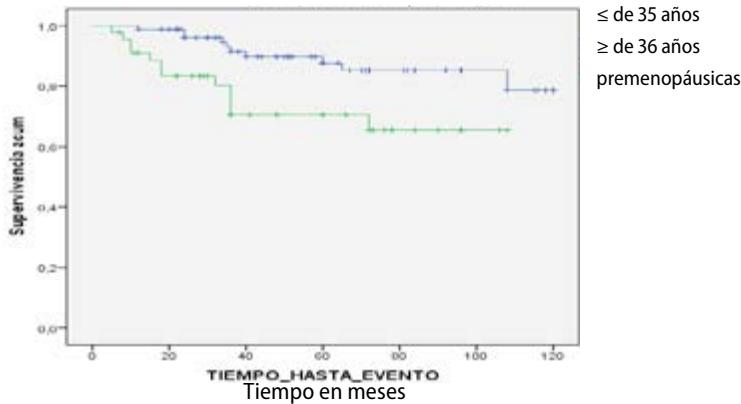
Por otro lado, 25 pacientes (55%) recibieron hormonoterapia con tamoxifeno a 20 mg/día en el grupo de ≤ 35 años *versus* 57 pacientes (65,5%) en el grupo ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,27$). (Tabla VIII)

Se investigó la distribución de los cánceres de mama en pacientes ≤ 35 años y ≥ 36 años premenopáusicas según el inmunofenotipo: 23 pacientes (51,1%) fueron Luminal A en el grupo

de ≤ 35 años *versus* 56 pacientes (64,4%) en el grupo de ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,14$); 1 paciente (2,2%) fue Luminal B y 7 pacientes (17,8%) fueron Luminal B-like en el grupo ≤ 35 años, mientras que en el ≥ 36 años premenopáusicas, fue Luminal B 1 paciente (1,2%) y 13 pacientes (14,9%) fueron Luminal B-like ($p = 0,57$ y $p = 0,67$, respectivamente); 5 pacientes (11,1%) fueron HER2 Neu + en el grupo ≤ 35 años *versus* 5 pacientes (5,7%) en el grupo ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,44$); finalmente, 8 (17,7%) de las pacientes del grupo ≤ 35 años fueron Triple Negativo *versus* 12 (13,8%) del grupo ≥ 36 años premenopáusicas ($p = 0,55$). (Tabla IX)

La supervivencia global estimada a 60 meses en el grupo de pacientes ≤ 35 años fue de 70,5% (IC 95% = 59%-83%) mientras que las pacientes del grupo ≥ 36 años premenopáusicas presentaron una supervivencia estimada a los 60 meses de 87,6% (IC 95% = 80%-94%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,009$). (Gráfico 1)

Gráfico 1. Curva de supervivencia global (Kaplan-Meier)



DISCUSIÓN

La edad como factor pronóstico en el carcinoma de mama ha sido un tema controversial con conclusiones discordantes.^{4, 10-13}

En nuestra muestra, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a antecedentes heredofamiliares de primer y segundo grado. Estos resultados concuerdan con lo publicado por Allemand¹⁴ y son distintos a los de otros estudios donde se han encontrado diferencias en este aspecto.^{15, 16} Tampoco hemos encontrado diferencias significativas en relación con otros factores de

riesgo, como menarca temprana, nuliparidad y lactancia negativa.

Si bien el motivo de consulta más frecuente en ambas poblaciones fue el nódulo palpable, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la proporción de consultas por este motivo, representando el 95,5% en ≤ 35 años. Nuestros datos concuerdan con lo descrito por Bakkali.¹⁷

La forma más frecuente de presentación mamográfica fue el nódulo irregular en ambos grupos, siendo esta diferencia no significativa. La detección de tumores en mujeres ≤ 35 años es dificultosa debido principalmente a la mayor densidad glandular y a que raramente pacientes asintomáticas realizan una mamografía.¹⁸⁻²⁰

La media del tamaño tumoral encontrado en nuestra serie para mujeres ≤ 35 años fue de 3,24 cm, algo mayor que en otras publicaciones.^{15, 21} Creemos que esto podría deberse a que nuestras pacientes pertenecen a una población de escasos recursos socioeconómicos, que tiende a demorar la consulta médica con el consecuente retraso diagnóstico.

El subtipo histológico más frecuente fue el Carcinoma Ductal Infiltrante en ambos grupos, en concordancia con la bibliografía.²²

Las mujeres premenopáusicas ≥ 36 años se presentaron más frecuentemente en estadios más tempranos (Estadio I) al momento del diagnóstico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,02$) en relación con el grupo de pacientes ≤ 35 años, en el cual observamos una tendencia hacia el diagnóstico de Estadios III y IV.

No evidenciamos diferencias entre ambos grupos al evaluar factores de mal pronóstico, como la presencia de permeación vascular, receptores hormonales negativos y compromiso ganglionar axilar; sin embargo, en nuestra serie, y en concordancia con otras publicaciones, el alto grado

histológico fue estadísticamente significativo para pacientes ≤ 35 años ($p = 0,0029$).^{1, 2, 23-25}

Existen publicaciones contradictorias en cuanto a la sobreexpresión de HER2 Neu.² Nosotros, al igual que la publicación de Colleoni,²⁶ no encontramos mayor frecuencia de tumores HER2 Neu positivo en ≤ 35 años ($p = 0,44$). No hubo diferencias en los inmunofenotipos de Triple Negativos, Luminal A ni Luminal B ni Luminal B Like, a diferencia de otras publicaciones, como la de Morrison y Kwon, quienes sí encontraron mayor porcentaje de Triples Negativos, y se los relacionó con mayor número de recidivas metástasis y muerte.^{8, 26-28}

En cuanto al tratamiento, ambos grupos presentaron porcentajes similares de quimioterapia y hormonoterapia. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico fue más agresivo en el grupo ≤ 35 años, en el cual el 53,3% fue tratado con Mastectomía Radical Modificada (MRM) ($p = 0,05$). Solo un 40% de las pacientes ≤ 35 años fue tratada con cirugía conservadora. Nuestros resultados son consistentes con los descriptos en el trabajo de Cogorno.²⁹ Las pacientes ≤ 35 años también requirieron más frecuentemente, radioterapia post mastectomía ($p = 0,03$).

La supervivencia global estimada a 60 meses en el grupo de pacientes ≤ 35 años fue de 70, 5% (IC 95% = 59%-83%), mientras en que las pacientes ≥ 36 años premenopáusicas fue de 87,6% (IC 95% = 80%-94%) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,009$). Nuestros hallazgos son similares a los de los publicados en la bibliografía internacional que muestran que mujeres ≤ 35 años con cáncer de mama presentan un peor pronóstico comparado con mujeres ≥ 36 años premenopáusicas.^{4, 8, 11, 30, 31}

Si bien la muestra analizada es pequeña, la proporción de los resultados es concordante con la literatura publicada.

CONCLUSIONES

La interpretación de los resultados de esta serie nos permite concluir que las mujeres del grupo ≤ 35 años portadoras de cáncer de mama presentan algunas características diferentes de otros grupos etarios con esta patología. Si bien nuestra muestra analizada es pequeña, el diagnóstico previo a los 35 años se correlacionó con factores de mal pronóstico, como mayor grado histológico, y una menor supervivencia global.

Si bien el cáncer de mama en la mujer joven es una entidad poco frecuente, la importancia de este grupo nos obliga a continuar buscando alternativas diagnósticas y terapéuticas que nos permitan brindar, no solamente mayor sobrevida, sino también mejor calidad de vida.

REFERENCIAS

1. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK *et al.* Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 194.
2. Bharat A, Aft RL, Gao F *et al.* Patient and tumor characteristics associated with increased mortality in young women (< or = 40 years) with breast cancer. *J Surg Oncol* 2009; 100: 248-51.
3. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A *et al.* Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3885-91.
4. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F *et al.* Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341: 1039-43.
5. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR. The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age. *Cancer* 1996; 78: 1838-43.
6. Adami HO, Malke B, Holmberg L *et al.* The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986; 315: 559-63.
7. Anders CK, Johnson R, Litton J *et al.* Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009; 36: 237-49.
8. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 35-42.
9. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J *et al.* Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320: 474-8.
10. Dubsy P, Gnant M, Taucher S *et al.* Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002; 3: 65-72.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Sigal, M., Vuoto, H. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años *Rev Arg Mastol* 2015; 34 (125): 25-40.
16. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ. Breast cancers among very young premenopausal women (United States). *Cancer Causes Control* 2003 Mar; 14 (2): 151-60.
17. Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe JL. Breast cancer in women thirty years old or less. *Cancer Radiother* 2003 Jun; 7 (3): 153-9.
18. Cardoso F, Loibl S, Pagani 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.
19. 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.
20. MullerPerrier G. Cáncer de mama en mujeres menores de 30 años. *Rev Arg Mastol* 1993; 12 (37): 150-58.
21. 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.
22. Guler. N. Under 35 Breast Cancer in Turkey. *ASCO* 2003; 337.
23. 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.
24. Basro S, Apffelstaedt J. Breast Cancer in Young Women in a Limited-Resource Environment. *World J Surg* 2010; 34: 1427-1433.
25. Martínez-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. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002 Feb; 13 (2): 273-9.
27. Morrison DH, Rahardja D, King E, Peng Y, Sarode VR. Tumour biomarker expression relative to age and molecular subtypes of invasive breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 1-6.

28. Kwon J, Kim YJ, Lee KW, Oh DY, Park D, Kim JH, Chie E *et al.* Triple negativity and young age as prognostic factors in lymph node-negative invasive ductal carcinoma of 1 cm or less. *BMC Cancer* 2010; 10: 557.
29. Cogorno L. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg Mastol* 2001; 20 (67): 120-32.
30. Fowble BL, Schultz DJ, Overmoyer B, Solin LJ, Fox K, Jardines L, Orel S, Glick JH: The influence of young age on outcome in early stage breast cancer. *Int J Radiat Onco I Biol Phys* 1994; 30: 23-33.
31. Nixon AJ, Neuberger D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR. Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994, 12: 888-894.

DEBATE

Dr. Colo: Queda a consideración el trabajo de la doctora Arra.

Dr. Lorusso: Todo el trabajo avala lo que dice la literatura. Me parece que es una oportunidad para hacer una consideración sobre la densidad de la mama. Todos sabemos que en los Estados Unidos los que hacen diagnósticos, los institutos del centro de diagnóstico en algunos estados, ponen como obligatorio que digan si la mama es densa. Hay clasificaciones sobre eso –no vale la pena recordarlas ahora–, y me parece que es muy importante en la mujer que tiene menos de 35 años, porque, como se señaló en el trabajo, son difíciles de diagnosticar. La otra consideración es que toda la vida se lucha para que se acrediten los centros de diagnóstico de mastología, y creo que de allí derivan muchos de los problemas de este trabajo.

Dr. Nervo: En virtud de la alta tasa de mastectomía que tuvieron las pacientes menores de 35 años, le pregunto: ¿usaron terapia neoadyuvante?

Dra. Arra: Sí.

Dr. Nervo: ¿Qué porcentaje?

Dra. Arra: No sé el porcentaje absoluto, pero fue alto.

Dra. Oliva: Respondiendo un poco a las consideraciones del doctor Lorusso: no solamente la mujer joven tiene alta densidad mamaria, sino

que también la tiene un 30% de las mujeres mayores de 50 años. Es una limitante importantísima en la mamografía, como ya sabemos. Es decir, las limitaciones de las imágenes no están exactamente relacionadas con la edad, porque, insisto, la densidad mamaria es también de la mujer postmenopáusica mayor de cincuenta. En relación con la acotación del doctor Nervo sobre el tema de la neoadyuvancia, debemos tener siempre en consideración cómo hacemos el seguimiento con imágenes en las pacientes con neoadyuvancia, porque está demostrado que la mamografía y la ecografía tienen muchísima menos sensibilidad en el seguimiento de las pacientes que son sometidas a la neoadyuvancia.

Dra. Fabiano: Primero, quiero felicitarte por el trabajo. Después, quería comentar que nosotros, desde el Instituto Fleming, solicitamos autorización para los centros y los profesionales que cargan los datos en el RCM para realizar justamente un trabajo de epidemiología en menores de 35 años. Tenemos datos similares. Nuestro trabajo es un poquito diferente porque excluye Carcinoma *in situ*. Por ejemplo, lo que hacemos es comparar con todas las pacientes mayores de 35 años, no dividimos en premenopáusicas. Dentro de los datos similares, están el subtipo histológico, los antecedentes familiares, el fenotipo. Allí no hay diferencia entre la serie RCM –que son 286 pacientes– y tu serie, pero sí hay

datos discordantes en el tamaño tumoral: en tu serie es de 32 mm y en el RCM es 23 mm. También hay diferencia en cuanto al tratamiento: la cirugía conservadora en tu serie es del 40%, mientras que en el RCM es del 62%; y en cuanto al compromiso axilar, ustedes tienen un 66% y el RCM tiene un 50%. También hay diferencias en cuanto a la quimioterapia: 80% en tu serie y 60% en el RCM. Me parece, además, que es importante que todos los profesionales que concurrimos hagamos la carga en el RCM; y también es importante que carguen el seguimiento: no podemos tener datos de sobrevida porque tenemos muy poco seguimiento. Quería comentar eso nada más.

Dr. Borghi: Quería preguntarte si en antecedentes personales tenían judíos askenazi.

Dra. Arra: No pudimos evaluar eso porque nuestra población, en general, no pertenece a esa raza.

Dr. Coló: Felicidades, doctora, por la presentación. Creo que hay un dato que es importante. Muchas de estas pacientes son vistas por el ginecólogo, o a veces por el obstetra durante el embarazo, y minimizan este nódulo de mama que tiene características que muchas veces se confunde con un fibroadenoma. Algunos de ellos son los Triple Negativos que ecográficamente se ven en una ecografía no hecha en forma adecuada. Se le dice a la paciente que es una patología benigna y esta retrasa la consulta; y, cuando la hace, se puede tener un tumor que creció rápidamente y que en realidad es un carcinoma. Quiere decir que muchas veces estamos mal informados con respecto a estos tumores de mujeres menores de 35 años. El ginecólogo, no el mastólogo, a veces piensa que esta es patología de personas mucho mayores y olvidan, en realidad, a este grupo de pacientes que es muy importante. Creo que también tenemos que cambiar la mentalidad cuando nos enfrentamos a un tumor o un nódulo de la mama en mujeres menores de 35 años.

Dra. Arra: Lo que quería comentar también es que el Servicio de Obstetricia manda rutinariamente a las pacientes a hacerse un control mamario con nosotros. Gracias a eso, muchas veces hemos detectado cánceres de mama en mujeres jóvenes que estaban embarazadas. En esta serie hay dos pacientes, una mayor de 36 años y otra menor de 35 años, a las que se les diagnosticaron estadios avanzados y que al finalizar este trabajo habían fallecido.

Dr. Coló: Es muy frecuente, Muchas veces uno le pregunta a la paciente si durante el embarazo fueron examinadas sus mamas y la respuesta es no.

Dr. Stigliano: Nosotros trabajamos en un hospital público, que es un solo centro, y, si se compara con el RCM –que es multicéntrico y en el cual, seguramente, la gran mayoría son centros privados–, eso te marca, en general, el tamaño tumoral sea de menor presentación. Nosotros participamos del RCM con un buen número de pacientes; pero está bueno para los alumnos que el RCM en general sea multicéntrico; tiene mucha carga privada, por eso es que quería aclarar esto. Muchas gracias.

Dra. Fabiano: No sé si tiene mucha carga privada; es bastante heterogéneo; hay muchos hospitales públicos; y te diría que, justamente, el que esta base compare este tipo de poblaciones heterogéneas los incentiva a todos a que también pueden solicitar, a partir de una propuesta de trabajo, los datos. Obviamente, hay que invitar a los centros y a los profesionales a que carguen los datos, para lograr entre todos informes más generales de toda nuestra población y no tan específicos, como nos pasa siempre con un centro privado como el nuestro o un centro público como el de ustedes.

Dr. Coló: Muchas gracias, buenas noches.