

## SESIÓN CIENTÍFICA

# Variables clínico-patológicas y resultados en pacientes menores de 40 años con cáncer de mama. Análisis comparativo con población de premenopáusicas de mayor edad.

A. Casado<sup>1</sup>, C. Álvarez<sup>2</sup>,  
S. Barchuk<sup>2</sup>, A. Di Sibio<sup>3</sup>,  
A. Dupont<sup>4</sup>, M. Nasello<sup>2</sup>,  
G. Pizarro<sup>2</sup>, M. Yoshida<sup>2</sup>,  
B. Bustos<sup>5</sup>, P. Rodriguez<sup>6</sup>,  
A. Nuñez de Pierro<sup>7</sup>

## RESUMEN

### Introducción

El cáncer de mama (CM) es infrecuente pero más agresivo en mujeres jóvenes. Son objetivos del presente trabajo realizar un análisis comparativo de las características clínicas, patológicas y tratamiento recibido entre menores de 40 años y premenopáusicas mayores, evaluar indicadores de supervivencia y definir si la edad constituye un factor pronostico independiente.

### Materiales y método

Estudio analítico, observacional, longitudinal, retrospectivo de 227 y 101 pacientes mayores y menores de 40 años, respectivamente, asistidas con CM entre 2005-2019 en el Hospital J. A. Fernández. Se evaluaron variables clínicas, anatomo-patológicas y de tratamiento. Se analizó recurrencia locorregional, a distancia e indicadores de supervivencia.

<sup>1</sup> Médico Residente, División Ginecología, Sección Mastología Hospital Juan A. Fernández.

<sup>2</sup> Médico de planta, División Ginecología, Sección Mastología, Hospital Juan A. Fernández.

<sup>3</sup> Médico de planta, División Ginecología, Sección Mastología, Hospital Cosme Argerich.

<sup>4</sup> Médico de planta, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Juan A. Fernández.

<sup>5</sup> Jefe de Sección Oncología Clínica, Hospital Juan A. Fernández.

<sup>6</sup> Jefe de Sección Mastología, Hospital Juan A. Fernández.

<sup>7</sup> Consultor Honorario de Sección Mastología, Hospital Juan A. Fernández.

## Resultados

Las pacientes menores de 40 años presentaron: tumores de mayor tamaño, mayor compromiso axilar, estadios III y alto grado histológico. Recibieron más neoadyuvancia y mastectomías. A 10 años, las menores tuvieron menores tasas de supervivencia libre de recurrencia loco-regional (84,38% versus 95,06%,  $p=0,0040$ ) y a distancia (68,36% versus 84,92%,  $p=0,0001$ ). En el análisis multivariado, la edad menor de 40 años fue un factor pronóstico independiente para supervivencia.

## Conclusiones

Las menores de 40 años presentaron características clínicas-patológicas más desfavorables con peor pronóstico. La edad fue un factor pronóstico independiente. Ofrecer estrategias de prevención individualizadas y escalamiento de tratamientos, podría contribuir a mejorar los resultados.

## Palabras Clave

Cáncer de mama, premenopáusicas, variables clínico-patológicas, supervivencia.

## ABSTRACT

### Introduction

Breast cancer (BC) is uncommon women under 40 years old, and it tends to be more aggressive. The objectives of this study are to perform comparative analysis of the clinical, pathological and treatment characteristic among under 40 years old with BC and older premenopausal women, evaluate survival indicators and determine if age is an independent prognosis factor.

### Materials and method

An analytical, observational, longitudinal study of a retrospective cohort was conducted. We analyzed 328 premenopausal patients under 50 years old diagnosed and treated for BC stages I-III from 2005-2019

at Fernández Hospital, divided into older (n=227) and younger than 40 years old (n=101). Clinical, anatomopathological and treatment variables were evaluated. Locoregional recurrence and distant recurrence were recorded, as well as survival indicators.

## Results

Those under 40 had: larger tumors, higher proportion of positive axillary lymph nodes at diagnosis, stage III disease, and high histological grade. Neoadjuvant chemotherapy was more indicated and they underwent more mastectomies. They had more locoregional and distant recurrence events. At 10-years, ipsilateral breast tumor recurrence-disease-free was 84.38% compared to 95.06% for older ones ( $p=0.004$ ). The distant disease-free survival was 68.36% and 84.92% for those over 40 ( $p=0.0001$ ). The recurrence-free survival was 61.80% compared to 81.61% in the older ones. In the multivariate analysis it was found that the age under 40 was an independent prognostic factor for survival.

## Conclusions

Breast cancer in patients under 40 years old presents more unfavorable clinical and pathological characteristics and poorer prognosis. Age itself was an independent prognostic factor for survival. Offering prevention strategies and individualized management with dose escalation in therapies, could contribute to improving outcomes in the group of younger women.

## Key words

Breast cancer, premenopausal, clinical-pathological variables, survival.

## INTRODUCCIÓN

Según la literatura, el cáncer de aparición temprana es aquel diagnosticado en menores de 50 años.<sup>1</sup> Los especialistas de la Sociedad Europea de Cáncer de Mama (EUSOMA) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), definen a la mujer con CM joven como aquella menor de 40 años.<sup>2-4</sup> La proporción de pacientes con CM menores de 40 años varía entre un 7 a 10% a lo largo del mundo. Un estudio realizado en Argentina con el Registro de CM de la Sociedad Argenti-

na de Mastología (SAM) evidenció que la proporción de mujeres ≤40 años con CM fue 10,4% entre los años 2000 y 2017.<sup>5</sup> Esto es similar a lo observado en otros países. Según una revisión de Estados Unidos, 5,6% de los CM ocurren entre 18-39 años, siendo el cáncer más frecuente en este grupo etario.<sup>6</sup> Según el Instituto Oncológico de Suiza (IOSI), las menores de 40 años representaron 7-10% de la población con cáncer en el 2019.<sup>7</sup> Diversos reportes señalan un aumento de su incidencia.<sup>1,4,5,7</sup>

Cuando el CM se presenta en pacientes jóvenes, suele comportarse de manera más agresiva con fenotipos biológicamente más agresivos y peor desenlace.<sup>4</sup> Dentro de los factores de mal pronóstico en este grupo, se mencionan el alto grado histológico (GH3), el alto índice de proliferación, la negatividad de los receptores hormonales (RH), el mayor tamaño tumoral, invasión linfovascular (ILV) y compromiso regional linfático, con respecto a la presentación clínica y patológica de las pacientes de mayor edad. Si la edad joven en sí misma es un factor pronóstico independiente de supervivencia, sigue siendo un tema de controversia. Algunos autores postulan que las pacientes jóvenes podrían presentar un perfil molecular propio que promueve el desarrollo de características biológicas más agresivas.<sup>2</sup>

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Analizar las variables clínico-patológicas en el grupo de mujeres jóvenes (menores de 40 años) con CM y compararlas con las de la población de mujeres premenopáusicas mayores de 40 años.
2. Determinar índices de recurrencia locorregional y a distancia en ambos grupos. Evaluar indicadores de supervivencia.
3. Determinar si la edad menor de 40 años es un factor pronóstico independiente para supervivencia en pacientes premenopáusicas con CM.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, observacional, longitudinal, de tipo cohorte retrospectiva. Se recolectaron los datos de historias clínicas consecutivas de 1.615 pacientes diagnosticadas y tratadas por CM, en la Unidad de Mastología del Hospital Juan A. Fernández, desde el año 2005 al 2019. Se incluyeron pacientes de sexo femenino, premenopáusicas, menores de 50 años, con diagnóstico de carcinoma invasor de mama con estadios I a III.

Se excluyeron 1.202 pacientes mayores de 50 años, 33 embarazadas, 7 con estadio IV de inicio, 32 con carcinomas in situ, 1 carcinoma mamario no epitelial (linfoma de Burkitt) y 12 que no fueron intervenidas quirúrgicamente en la institución. De esta manera, la muestra quedó conformada por 328 pacientes, divididas en dos grupos: mujeres entre 40 años y 49 años (grupo 1, n=227) y mujeres menores de 40 años (grupo 2, n=101). Se compararon ambas poblaciones. Se analizaron las características de presentación clínica, anatomo-patológica, tratamiento, recurrencia y mortalidad. Las variables estudiadas fueron: edad al diagnóstico, paridad, antecedentes heredo-familiares, forma de presentación clínica, tamaño tumoral, estado axilar clínico, grado histológico (GH), ILV, subtipo tumoral, tratamiento realizado (cirugía primaria o neoadyuvancia, quimioterapia, hormonoterapia y radioterapia adyuvantes). Se registraron indicadores de supervivencia: recurrencia locorregional ipsilateral y a distancia, supervivencia libre de recurrencia locorregional ipsilateral (LRR: "ipsilateral breast tumor recurrence"), supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS: "distant disease-free survival"), supervivencia libre de recurrencia (RFS: "recurrence-free survival").

Para la estadificación, se utilizó la clasificación TNM de la AJCC/UICC, 8va edición del año 2017.<sup>8</sup>

Para la clasificación por subtipos moleculares, se consideró:

- Luminales A: tumores con receptores de estrógeno (RE)  $\geq 1\%$  y receptores de progesterona (RP)  $> 20\%$ , HER2 negativo, KI67  $< 20\%$  o, en ausencia de éste, con GH 1 o 2.
- Luminales B-HER2 negativos: RE  $\geq 1\%$ , HER2 negativo, RP  $< 20\%$  o KI67  $\geq 20\%$  o, en ausencia de éste, GH3.
- Luminales-HER2 positivos: RH positivos y HER2 positivo.
- Triple negativos (TN): RH negativos y HER negativo (HER 1+ o 2++ ISH negativo).
- HER2 positivos: RH negativos y HER2 positivo (HER 3+++ y 2++ con ISH positivo).

Definiciones:

- Recurrencia a distancia (RD): evidencia de carcinoma que ocurre en sitios diferentes a la mama o ganglios regionales (axilar, infraclavicular, supraclavicular o mamaria interna) ipsilaterales al tumor primario.<sup>9-11</sup>
- Recurrencia locorregional (RL): carcinoma que recurre después del tratamiento conservador en el parénquima y/o la piel de la mama ipsilateral o pared torácica, con o sin evidencia clínica o radiológica de recurrencia regional (axilar, infraclavicular, supraclavicular o mamaria interna ipsilaterales).<sup>9-11</sup>

- Tiempo libre de recurrencia ipsilateral (LRR: "locoregional recurrence"): tiempo transcurrido entre el tratamiento y el primer evento de nueva enfermedad en la mama ipsilateral con o sin compromiso de áreas regionales.<sup>9-13</sup>
- Supervivencia libre de enfermedad a distancia (DDFS: "distant disease-free survival"): tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la primera evidencia clínica como signo o síntoma de enfermedad a distancia en cualquier parte del cuerpo en sitios diferentes de la mama o axila homolateral al tumor primario y/o muerte por cáncer de mama y/o por cualquier causa.<sup>9-13</sup>
- Supervivencia libre de recurrencia (RFS: "recurrence-free survival"): tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento y la primera evidencia de enfermedad locorregional homolateral, contralateral, sistémica y/o muerte por cáncer de mama y/o por cualquier causa.<sup>9-13</sup>

El análisis estadístico fue realizado con el programa Stata 14.0. Las variables cualitativas fueron expresadas como "n" y porcentaje, y comparadas mediante el test de Chi cuadrado (o test exacto de Fisher según correspondiera). Las variables cuantitativas fueron expresadas mediante media y desvío estándar (DE), o mediana y rango inter-cuartil (RIC) y fueron comparadas mediante el test de Student o de Wilcoxon de acuerdo a si la distribución era normal o no.

Para analizar si la edad fue un factor pronostico independiente para supervivencia, se utilizó el análisis de riesgo proporcional de Cox en un modelo de regresión bivariada y luego multivariada ajustando por subtipo molecular, neoadyuvancia, estado axilar, tamaño tumoral, ILV y GH. Los riesgos relativos fueron informados como hazard ratio (HR). Las probabilidades de padecer el evento de interés en función del tiempo fueron analizadas mediante el método de Kaplan-Meier y el test de log-rank. Se informaron los IC95% y los resultados fueron considerados estadísticamente significativos con un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

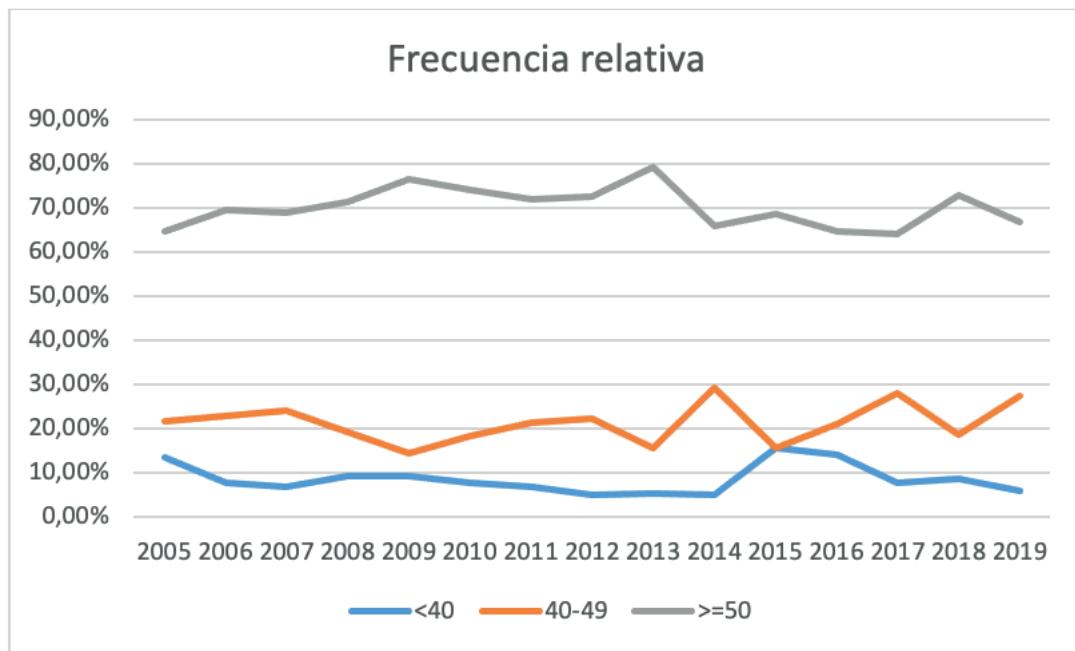
### Análisis de la población

Se analizaron datos de 328 pacientes premenopáusicas, menores de 50 años con CM, representando 20,3% del total de la población de pacientes asistidas por un primer evento de la enfermedad en la Unidad de Mastología del Hospital Fernández entre el año 2005 y 2019. Sesenta y nueve por ciento ( $n=227$ ) correspondieron a premenopáu-

sicas de 40 años o más (Grupo 1) y 31% (n=101) a premenopáusicas menores de 40 (Grupo 2). La mediana de seguimiento para el grupo 2 fue de 63,1 meses (RIC 29,93-111) y para el grupo 1 de 66,73 meses (RIC 27-109,93) ( $p=0,8322$ ).

Las pacientes menores de 40 años representaron 6,25% del total de pacientes con CM asistidas en este período. Se analizó su frecuencia relativa y su distribución en el tiempo (Figura 1).

**Figura 1.** Frecuencia relativa de presentación según grupo de edad en el período estudiado.



La mediana de edad del grupo 1, fue de 45 años y del grupo 2, 35 años. El 20,89% (n=47) y 25,74% (n=26) de las mujeres mayores y menores de 40 años respectivamente, presentaron antecedentes heredo-familiares de cáncer de mama ( $p=0,335$ ).

**Tabla 1.** Características epidemiológicas de la serie.

	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
40-49 años n=227	<40 años n=101		
Mediana de edad (años)	45 (40-49)	35 (20-39)	
Paridad			0,015
Nulíparas	56 (25,11%)	37 (37%)	
1-3 hijos	136 (60,99%)	58 (58%)	
Más de 3 hijos	31 (13,90%)	5 (5,00%)	
Antecedentes familiares de CM	47 (20,89%)	26 (25,74%)	0,335

La paridad fue menor en el grupo más joven: 37% (n=37) eran nuligestas en comparación con 25% (n=56) de las mayores ( $p=0,015$ ) (Tabla 1).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la forma de presentación clínica entre ambos grupos ( $p=0,107$ ). La enfermedad fue un hallazgo en control asintomático

en 38,76% (n=88) y 28,71% (n=29) del grupo 1 y 2, respectivamente. Entre las sintomáticas, el principal motivo de consulta fue el tumor palpable: 54,17% (n=123) del grupo 1 y 67,33% (n=68) del grupo 2. En relación a otros motivos de consulta, en el grupo 1, 2,64% (n=6) consultó por mastalgia, 1,32% (n=3) derrame por pezón, 0,88% (n=2) adenopatía, 0,88% (n=2) lesión en piel, 0,88% (n=2) retracción del pezón, 0,44% (n=1) eritema cutáneo. En el grupo 2, 2,97% (n=3) consultó por derrame por pezón y 0,99% (n=1) por mastalgia.

Las pacientes menores presentaron tumores de mayor tamaño. La mediana de tamaño tumoral clínico fue 2,5 cm en el grupo de mayores y 4 cm en las menores ( $p=0,0001$ ).

Las menores de 40 años, presentaron mayor compromiso axilar clínico: 48% tuvieron axila positiva de inicio versus 30% en las mayores ( $p=0,003$ ). Las mujeres menores tuvieron mayor proporción de estadios locorregionalmente avanzados (estadio III) al diagnóstico: 26,73% (n=27) versus 16,74% (n=38) de las mayores ( $p=0,019$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características de presentación clínica.

	Grupo 1	Grupo 2	Valor p
	40-49 años n=227 (%)	<40 años n=101 (%)	
Forma de presentación			
Hallazgo en control asintomático	88 (38,76%)	29 (28,71%)	
Control sintomático	139 (61,24%)	72 (71,29%)	
Tumor palpable	123 (88,48%)	68 (94,4%)	
Otros (Derrame por pezón, adenopatía, lesión en piel, retracción del CAP, dolor, eritema cutáneo)	16 (11,52%)	4 (3,96%)	
Tamaño tumoral clínico (cT) mediana	2,5cm (0,5-15cm)	4cm (0,5-15cm)	0,0001
Tamaño tumoral ≤2 cm	112 (49,34%)	32 (31,68%)	0,003
Tamaño tumoral >2 cm	115 (50,66%)	69 (68,32%)	
Axila clínica cN			0,003
N0	158 (69,60%)	53 (52,48%)	
N1	60 (26,44%)	41 (40,59%)	
N2	5 (2,20%)	7 (6,93%)	
N3	4 (1,76%)	0	
Axila negativa clínica	158 (69,60%)	53 (52,48%)	0,003
Axila positiva clínica	69 (30,40%)	48 (47,52%)	
Estadio clínico			0,019
1	99 (43,61%)	29 (28,72%)	
2	90 (39,65%)	45 (44,55%)	
3	38 (16,74%)	27 (26,73%)	

Considerando las características anatomo-patológicas, la mediana de tamaño tumoral para el grupo 1 fue de 2cm y 2,8cm en el grupo 2 ( $p=0,0015$ ). Se observó que 45,74% (n=102) de las mayores y 34,0% (n=34) de las menores, tuvieron compromiso axilar histológico ( $p=0,047$ ). La invasión extracapsular ganglionar no mostró diferencias significativas ( $p=0,334$ ).

El subtipo histológico tumoral más común para ambos grupos fue el tipo NOS (no específico): 83,25% (n=189) en mayores y 82,80% (n=82), en menores. En el grupo 1, hubo más carcinomas lobulillares (7,93% vs 1,98% en el grupo 2), y en las menores, hubo mayor proporción de otros subtipos histológicos (15,22% vs 8,82% en el grupo 1) ( $p=0,021$ ).

Las mujeres más jóvenes presentaron mayor proporción de tumores GH3 (29,07%, n=66 vs 43,56%, n=44, del grupo 1 y 2, respectivamente;  $p=0,011$ ), mientras que las mayores tuvieron mayor ILV (97,25%, n=212 vs 89,90%, n=89 del grupo 1 y 2, respectivamente;  $p=0,010$ ).

El subtipo tumoral definido por inmunohistoquímica más frecuente para ambos grupos fue el Luminal B-Her2 negativo: 50,66% (n=115) en el grupo 1 y 38,61% (n=39) en el grupo 2. Si bien se observó una tendencia a una mayor proporción de tumores TN y HER2 positivos en las más jóvenes, la diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $p=0,106$ ). (Tabla 3)

**Tabla 3.** Características anatomo-patológicas.

	Grupo 1 40-49 años n=227 (%)	Grupo 2 <40 años n=101 (%)	Valor p
pT (mediana)	2	2,8	0,0015
pT >2cm	109 (48,02%)	57 (56,44%)	0,159
pT ≤2cm	118 (51,98%)	44 (43,56%)	
Axila pN			0,047
Negativa	121 (54,26%)	66 (65,34%)	
Positiva	102 (45,74%)	34 (34,66%)	
Invasión extracapsular	65 (29,15%)	24 (24%)	0,334
Subtipo histológico			0,021
Ductal NST	189 (83,25%)	82 (82,80%)	
Lobulillar	18 (7,93%)	2 (1,98%)	
Otros (Tubular, Micropapilar, Mucinoso, Células pequeñas, Medular, Metaplásico, Papilar, Neuroendocrino, Tubulo-lobulillar)	20 (8,82%)	17 (15,22%)	
Grado histológico (GH)			0,011
GH3	66 (29,07%)	44 (43,56%)	
GH1-GH2	161 (70,93%)	57 (56,44%)	

ILV	212 (97,25%)	89 (89,90%)	0,010
Subtipo molecular por IHQ			0,106
Luminal A	44 (19,38%)	19 (18,81%)	
Luminal B-HER2 negativo	115 (50,66%)	39 (38,61%)	
Luminal B-HER2 positivo	36 (15,86%)	18 (17,82%)	
HER puro	12 (5,29%)	12 (11,88%)	
TN	20 (8,81%)	13 (12,88%)	

En cuanto a tratamientos realizados, las menores de 40 años recibieron más quimioterapia neoadyuvante: 24,75% (n=25) vs 13,66% (n=31) ( $p=0,016$ ). Se observó una mayor proporción de cirugía radical (mastectomía) en el grupo de menores de 40 años: 53,47% (n=54) vs 33,92% (n=77) ( $p=0,001$ ).

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la indicación de tratamientos adyuvantes entre los grupos.

De las pacientes candidatas a tratamiento radiante (cirugía conservadora, tumor inicial mayor a 5cm, compromiso axilar histológico  $\geq 4$  ganglios), 90,05% (n=172/191) de las mayores y 83,91% (n=73/87) de las menores, la recibieron efectivamente ( $p=0,142$ ). Se consideró la indicación de hormonoterapia adyuvante (HT) en pacientes con tumores RH positivos (RE y/o RP  $\geq 1\%$ ). Del grupo con indicación de adyuvancia endocrina, 88,12% (n=178/202) de las mayores de 40 y 84,42% (n=65/77) de las menores, la recibieron efectivamente ( $p=0,409$ ). La supresión de la función ovárica fue recibida por 1,76% (n=4) y 5,94% (n=6), de las mayores y menores, respectivamente (Tabla 4).

**Tabla 4.** Tratamiento realizado por la serie.

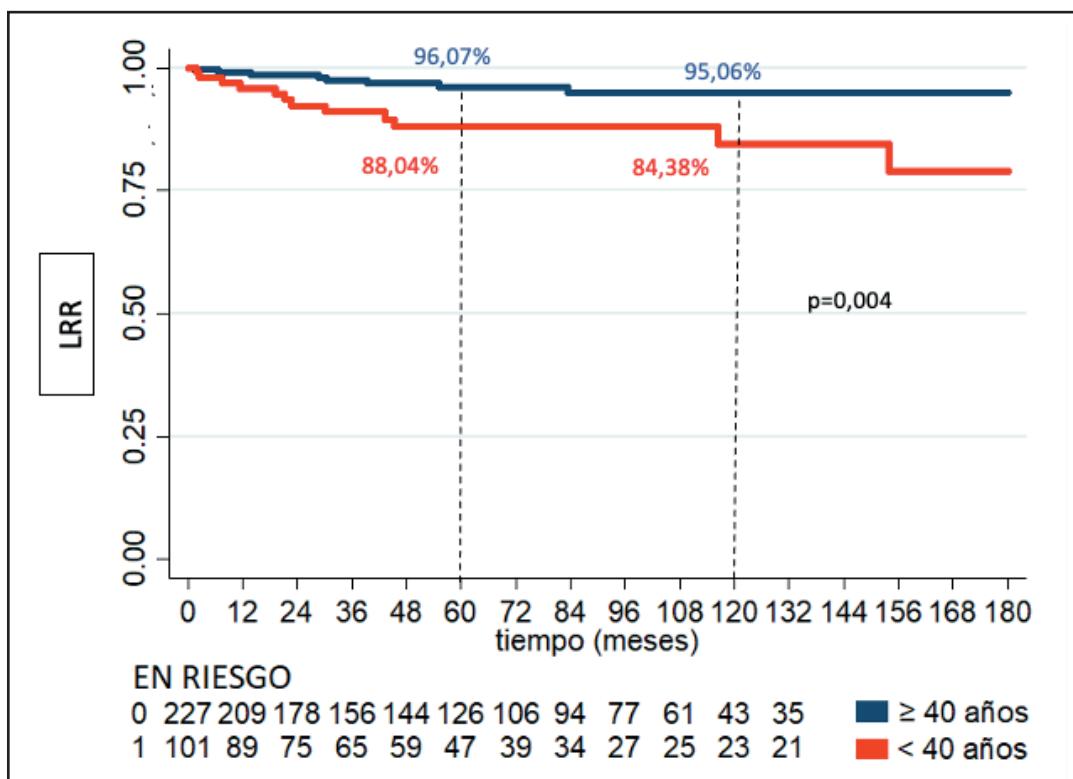
	Grupo 1 40-49 años n=227 (%)	Grupo 2 <40 años n=101 (%)	Valor p
Tratamiento neoadyuvante	31 (13,66%)	25 (24,75%)	0,016
Cirugía conservadora	150 (66,08%)	47 (46,53%)	0,001
Mastectomía	77 (33,92%)	54 (53,47%)	
RT	172 (90,05%)	73 (83,91%)	0,142
QT adyuvante	85 (37,44%)	43 (42,57%)	0,381
HT adyuvante	178 (88,12%)	65 (84,42%)	0,409
Supresión de la función ovárica	4 (1,76%)	6 (5,94%)	

### Análisis de supervivencia

En el período estudiado, se diagnosticaron 12 recurrencias locoregionales (RL) en las menores, y 10 en las mayores, con una tasa de incidencia (TI) RL de 1,61 casos nuevos por 1000 personas/años para menores de 40 años y de 0,56 casos nuevos por 1000 personas/años

para mayores ( $p=0,0169$ ). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en LRR ( $p=0,0040$ ) entre los grupos, con una supervivencia libre de LRR acumulada a 5 años para menores de 40 años de 88,04% (IC95%=78,74-93,44%) y de 96,07% (IC95%=91,85-98,13%) para las mayores de 40. La supervivencia libre de LRR acumulada a 10 años en el grupo de menores fue de 84,38% (IC95%=71,49-91,76%) y de 95,06% (IC95%=90,09-97,57%) en las mayores (Gráfico 1). El HR para RL fue de 3,44 (IC95%=1,40-8,44;  $p=0,007$ ) y el HR de RL ajustado por neoadyuvancia fue 3,23 (IC95%=1,31-7,98) ( $p=0,011$ ). No se realizó un análisis del HR para RL ajustado por otros factores de riesgo dado que solo se observaron 22 eventos de RL durante el seguimiento.

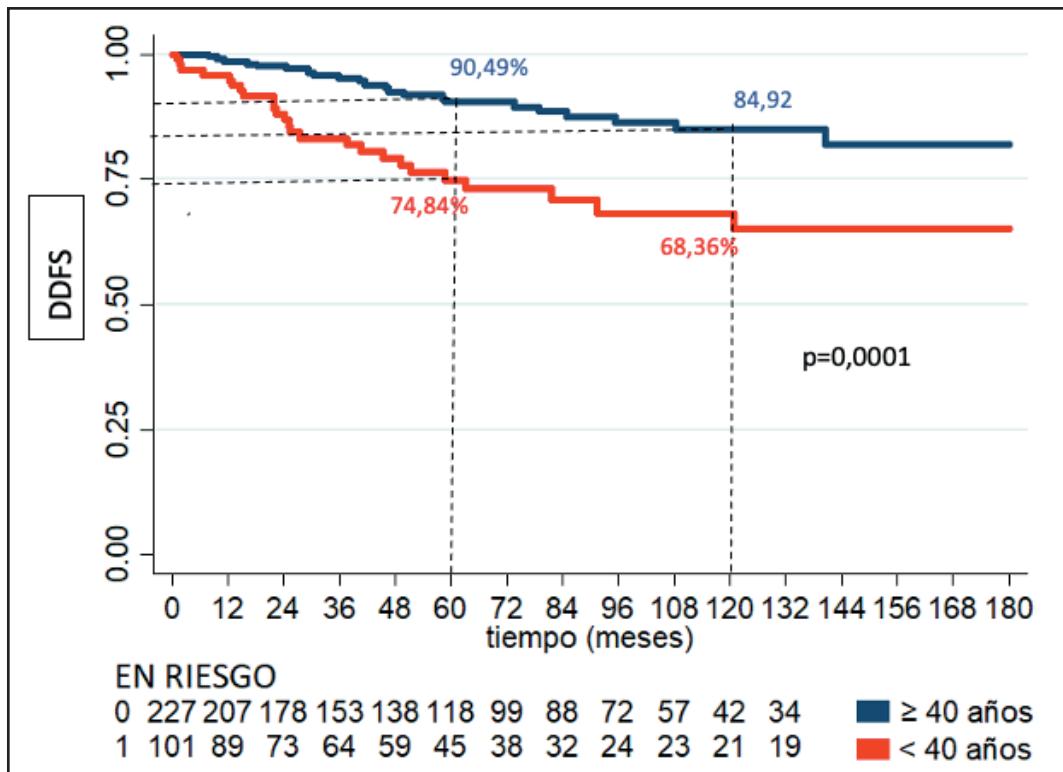
**Gráfico 1.** Supervivencia libre de recurrencia locorregional según edad (<40 años vs. ≥ 40 años).



Se diagnosticaron 27 recurrencias a distancia (RD) en el grupo de mujeres menores y 22 en las mayores, con una TI RD de 3,66 casos nuevos por 1000 personas/años para las menores de 40 años y de 1,28 casos nuevos por 1000 personas/años para las mayores ( $p=0,0003$ ). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en DDFS ( $p=0,0001$ ) entre los grupos, con una DDFS acumulada a 5 años para menores de 74,84% (IC95%=63,83-82,93%) y de 90,49% (IC95%=84,84-94,11%) para las mayores de 40 años. La DDFS acumulada a 10 años fue de 68,36% (IC95%=55,65-78,11%) y 84,92% (IC95%=77,14-90,22), en

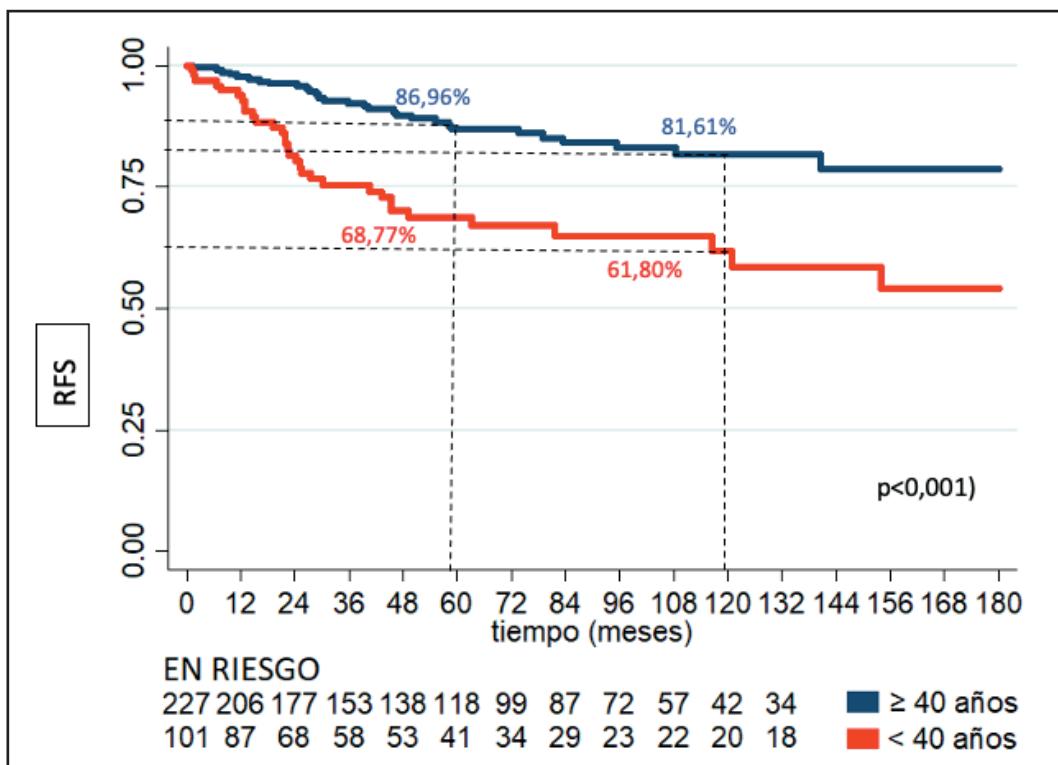
menores y mayores de 40 años respectivamente (Gráfico 2). El HR para RD fue 2,95 (IC95% = 1,67-5,18; p < 0,001) y el HR de RD ajustado por subtipo molecular, neoadyuvancia, estado axilar, tamaño tumoral, ILV y GH fue 2,37 (IC95% = 1,32-4,25; p = 0,004).

**Gráfico 2.** Supervivencia libre de recurrencia a distancia según edad (<40 años vs. ≥ 40 años).



Se diagnosticaron 11 muertes por CM y ninguna muerte por otras causas en las menores, mientras que en el grupo de mayores se evidenciaron 7 muertes por CM y 2 por otras causas (cardiovasculares). Respecto a la RFS, la TI para eventos para menores fue de 4,91 casos nuevos por 1000 personas/año y para las mayores, de 1,76 casos nuevos por 1000 personas/años, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ). La RFS acumulada a 5 años y 10 años fue de 68,77% (IC95% = 57,69-77-50%) y 61,80% (IC95% = 48,88-72,35%) para las menores de 40 años, respectivamente y de 86,96% (IC95% = 80,91-91,19%) y 81,61% (IC95% = 73,84-87,27%) para las mayores de 40 (Gráfico 3). El HR para RFS fue 2,88 (IC95% = 1,74-4,76;  $p < 0,001$ ) y el HR ajustado por subtipo molecular, neoadyuvancia, estado axilar, tamaño tumoral, ILV y GH fue de 2,51 (IC95% = 1,49-4,22;  $p = 0,001$ ).

**Gráfico 3.** Supervivencia libre de recurrencia según edad (<40 años vs. ≥ 40 años).



En esta población de mujeres premenopáusicas menores de 50 años con CM, la edad menor de 40 años y el compromiso axilar clínico de inicio resultaron factores pronósticos independiente para supervivencia libre de recurrencia. También se observó una tendencia a peor supervivencia en el tumor TN en comparación con los subtipos de RH positivos-HER2 negativos ( $p=0,054$ ) (Tabla 5).

**Tabla 5.** Análisis multivariado para RFS.

Variable de predicción	RFS HR (IC 95%)	Valor p
Edad menor de 40 años	2,52 (1,5 – 4,2)	0,000
Subtipo molec. RH+	1,00 (0,53 – 1,87)	0,998
Subtipo molec. TN	2,02 (0,98 – 4,14)	0,054
Neoadyuvancia	1,55 (0,83 – 2,89)	0,163
Axila positiva clínica	1,96 (1,07 – 3,56)	0,027
Tamaño tumoral >2cm	1,94 (0,93 – 4,02)	0,073
ILV positiva	2,79 (0,64 – 12,00)	0,168
GH 3	1,15 (0,66 – 2,01)	0,605

## DISCUSIÓN

El CM en la mujer joven es infrecuente. En nuestro estudio, las menores de 40 años, representaron 6,25% del total de mujeres con CM. Esta prevalencia coincide con la reportada por otros autores y es constante en el mundo. Por otro lado, existe una tendencia al aumento de la incidencia de CM en mujeres jóvenes. Un estudio que utilizó la base del programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer (SEER) observó un aumento de casos de cáncer de aparición temprana (CAT) del 2010 al 2019 de 0,74%, con incremento de 4,35% en mujeres y con un aumento de la tasa global de incidencia de 0,28%. Estratificado por edad, el grupo de 30-39 años, fue el de mayor aumento. El CM resultó el cáncer con mayor número de casos, con una tasa de incidencia ajustada por edad por 100.000 CAT de 21,25 y 23,74 en 2010 y 2019, respectivamente.<sup>14</sup> En otro estudio sobre tendencia global de incidencia en CM en mujeres premenopáusicas, se evidenció la incidencia en aumento y fue más pronunciado en países de altos ingresos económicos. La causa de esto es difícil de definir, debido a que el CM es una entidad multifactorial. Se cree que el principal motivo se relaciona con factores reproductivos. Se estima que la menor o nula paridad y la dilatación en la edad al primer hijo tiene efectos en el desarrollo del CM.<sup>15</sup>

En nuestro análisis, hubo más nuligestas entre las más jóvenes : 37% versus 25% en las mayores ( $p=0,015$ ). De las menores de 40 años, Niccoletti<sup>16</sup> evidenció nuliparidad en 22% y Copson y col., lo constató en 28%.<sup>17</sup> La nuliparidad se asocia a aumento de riesgo de desarrollo de CM y la multiparidad con un primer hijo nacido a edad temprana, resulta factor protector.<sup>18</sup>

En relación a los antecedentes heredo-familiares, según EUSOMA, el CM en mujeres jóvenes se asocia con historia familiar positiva y mayor prevalencia de mutaciones genéticas para cáncer hereditario. Avci y col.<sup>2</sup> observaron que 32% de las pacientes menores de 40 años presentaba antecedentes familiares de la enfermedad, mientras que Copson y col.<sup>17</sup> lo reportaron en 33%, Sigal y col.<sup>19</sup>, en 34,8% y Fabiano y col.<sup>5</sup> en 28,28% de su población. Evidenciamos esto en 22,2% de nuestra serie (20,89% y 25,74% de las menores y mayores, respectivamente). Es posible que las cifras menores observadas puedan deberse a falta de información sobre estos antecedentes por parte de las pacientes.

Existe la hipótesis de que la población menor de 40 años presenta un perfil molecular característico que otorga mayor agresividad.<sup>2</sup> La mayoría de nuestras pacientes consultaron sintomáticas (71% de las

menores de 40 y 61% de las mayores), siendo el principal motivo de consulta el tumor palpable. Copson y col.<sup>17</sup> evidenciaron que 98% de las menores de 40 años consultó en forma sintomática, mientras que Avci y col.<sup>2</sup> reportaron el tumor palpable en 89,5% de los casos. Según este autor, la enfermedad es diagnosticada en estadios más avanzados y por auto-examinación en período sintomático por falta de inclusión en los programas de tamizaje de este grupo.<sup>2</sup>

En nuestra serie, las menores de 40 años presentaron tumores de mayor tamaño, mayor compromiso axilar clínico y estadios más avanzados al diagnóstico, cuando se las compara con su contraparte de mayores. La mediana de tamaño tumoral clínico fue de 4 cm versus 2,5 cm en las mayores ( $p=0,0001$ ). En las menores, 47% tuvieron compromiso axilar clínico y 26% se presentaron en estadio III, mientras que las mayores, 30% y 16% presentaron estas características ( $p=0,003$  y  $p=0,019$ , respectivamente). Asimismo, las más jóvenes, presentaron mayor proporción de tumores GH3: 43% vs 30% ( $p=0,011$ ). Esta forma de presentación clínica más agresiva hallada en las más jóvenes, coincide con lo reportado en la bibliografía. Collins y col., evidenciaron mayor presencia de GH3 y estadios III en su población de jóvenes.<sup>20</sup> En el estudio de Copson y col.<sup>17</sup>, 59% presentaron tumores GH3. Fabiano y col.<sup>5</sup> evidenciaron el diagnóstico como tumor palpable en un 90,10% de los casos, con mayor tamaño tumoral, mayor proporción de GH3 y mayor compromiso axilar de inicio, comparadas con su contraparte mayor de 40 años.

En nuestra población, el subtipo tumoral definido por inmunohistoquímica más frecuente fue el Luminal B-HER2 negativo, tanto en las menores como en las mayores (38,61% y 50,66%, respectivamente). Esto se condice con otras series, donde se presentó más frecuentemente el subtipo Luminal B. Avci y col.<sup>2</sup> lo reportaron en 38% de su serie, Collins<sup>20</sup> lo observó en 35% y Nicoletti<sup>16</sup>, en 27% de sus pacientes. Por otro lado, en nuestra serie, los subtipos tumorales de comportamiento biológico más agresivo, como los HER2 positivos y TN, fueron más frecuentes en las premenopáusicas más jóvenes comparado con las mayores. En las menores de 40 años, 30% tuvieron tumores con sobreexpresión de HER2 y 13% TN (21% y 9% en las mayores). Collins<sup>20</sup> registró 31% de HER2 y 21% de TN, mientras que Nicoletti<sup>16</sup> observó 38% y 20% de los mismos fenotipos. Con cifras similares, Fabiano<sup>5</sup> evidenció 19% HER2 y 11,5% de TN.

En nuestra serie, las menores de 40 años recibieron en mayor proporción tratamientos sistémicos neoadyuvantes y cirugía radical, aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a la indicación de tratamientos adyuvantes (quimioterapia, radioterapia y

hormonoterapia). Esto coincide con lo expuesto por Sun y col.<sup>21</sup>, donde 55% de su serie recibió mastectomía e infiere que podría deberse a la presentación en estadios más avanzados e inmunofenotipos más agresivos comparadas con las premenopáusicas de mayor edad. En el estudio de Fabiano y col.<sup>5</sup>, la cirugía conservadora fue realizada en menor proporción que en su contraparte mayor. En la serie de Fredholm y col.<sup>22</sup>, estratificado por edad, las pacientes jóvenes fueron sometidas en mayor medida a tratamientos más intensivos: mastectomías (48 vs 33%) y quimioterapia (65 vs 26%). Sin embargo, en su estudio, la hormonoterapia fue recibida con menor frecuencia en las más jóvenes (41 vs 61%) y no encontró diferencias significativas en relación a la radioterapia. No obstante, las menores tuvieron peores tasas de supervivencia.<sup>22</sup> Sólo el 6% de las mujeres menores de 40 años y 1,8% de las mayores de nuestra población recibieron supresión de la función ovárica. Considerando el período de tiempo del presente estudio, es probable que un número no despreciable de pacientes haya sido subtratada acorde a los estándares de tratamiento actuales, tanto en la indicación de tratamientos sistémicos quimioterápicos o terapias blanco moleculares, como en el escalamiento de la adyuvancia endocrina con supresión de la función ovárica.

Con una mediana de seguimiento de 5 años, nuestras pacientes menores de 40 años tuvieron peor supervivencia libre de enfermedad, tanto locorregional como a distancia, comparado con su contraparte mayor. Las más jóvenes tuvieron 3 veces más riesgo de recaer a distancia y 2,5 veces más de cualquier recurrencia. En el mismo sentido, Sigal y col.<sup>19</sup> constataron mayores tasas de recurrencia local y a distancia con menor supervivencia global en menores de 35 años en comparación a su contraparte mayor premenopáusica. Hirronaka-Mitsuhashi y col.<sup>23</sup> demostraron mayor tasa de recurrencia a distancia y muerte por CM con peores tasas de supervivencia libre de recurrencia a distancia en las menores, en relación al grupo control mayor de 40 años. Según El Chediak A y col.<sup>24</sup>, las menores de 40 años tuvieron menor tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años que las mayores y se estimó un 9% de mayor riesgo de recurrencia por cada año menor de edad al diagnóstico.

En nuestra serie, en el análisis de riesgo proporcional de Cox en un modelo de regresión bivariada y luego multivariada, ajustando por subtipo molecular, neoadyuvancia, estado axilar, tamaño tumoral, ILV y GH, la edad menor de 40 años resultó ser un factor pronóstico independiente de supervivencia. Múltiples autores coinciden con nuestros resultados. Han y col.<sup>25</sup> evidenciaron que, comparado con un grupo mayor de 40 años, las menores tuvieron menores tasas de

supervivencia y el riesgo de muerte fue 5% mayor por cada año que decreció la edad del diagnóstico, siendo más pronunciado desde los 35 años. El Chediak y col.<sup>24</sup> concluyen que la edad menor de 40 años es un factor de riesgo independiente de recurrencia en su análisis multivariado. Para ambos autores, la edad constituye un factor pronóstico independiente y de peor desenlace de la enfermedad. De manera homóloga, Sigal y col.<sup>19</sup>, refieren que la edad aportaría predicción pronostica independiente del GH, de los RH, del estado axilar y del estadio. Fredholm y col.<sup>22</sup> sostienen que, a pesar de tratamientos intensificados, las menores de 35 años tienen más riesgo de morir por CM, independientemente del estadio, el tamaño tumoral y el tratamiento recibido. Jackson y col.<sup>26</sup> realizaron un estudio estratificado por edad y demostraron que los grupos de menos de 35 años y de 35 a 39 años tuvieron menores tasas de supervivencia específica que las pacientes mayores, concluyendo también que la edad es un factor pronóstico de supervivencia. Esto no sólo ocurre entre las premenopáusicas, al analizar la población postmenopáusica, determinaron que el grupo mayor de 80 años tenía menor tasa de supervivencia ajustando las variables pronósticas. De esta manera, la edad, se constituye como factor de supervivencia independiente.

Sin embargo, otros autores, afirman que la edad no es un factor de pronóstico independiente, sino que su efecto negativo se debe a la mayor frecuencia de factores clínicos y anatomo-patológicos desfavorables.<sup>27</sup>

Algunos autores apoyan la hipótesis de que las pacientes jóvenes presentarían un perfil de expresión génica propio que promueve características biológicas más agresivas y peores desenlaces clínicos de la enfermedad.<sup>28</sup>

## CONCLUSIÓN

El CM en mujeres jóvenes es infrecuente, pero de presentación clínica más agresiva y peor pronóstico. Observamos que las menores de 40 años presentaron características clínicas y patológicas más desfavorables comparadas con las mayores. Las más jóvenes tuvieron tumores más grandes, con mayor compromiso axilar, más estadios avanzados y mayor proporción de GH3. Para ambos grupos, el subtipo tumoral más frecuente fue el Luminal B-HER2 negativo, aunque se observó una tendencia a mayor proporción de tumores TN y HER2

positivo en menores. Recibieron con más frecuencia cirugías radicales y neoadyuvancia sin observarse diferencias estadísticamente significativas en los tratamientos adyuvantes (quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia).

Las más jóvenes presentaron mayor incidencia de recurrencias lo-corregionales y a distancia, con peor supervivencia. En el análisis multivariado se constató que la edad menor a 40 años, es un factor pronóstico independiente para supervivencia. Se desconoce la causa última que determina que la edad en sí misma sea un factor desfavorable e independiente de otros factores pronósticos en el grupo de mujeres premenopáusicas. Sumado a esto, la incidencia del CM en mujeres jóvenes parece estar en aumento, lo cual constituye un problema importante que requiere una mayor atención e investigación para comprender los factores subyacentes y mejorar los recursos disponibles, considerando que las mujeres más jóvenes no suelen ser candidatas a estrategias de tamizaje para la detección temprana de la enfermedad. Identificar y ofrecer estrategias de prevención basadas en el riesgo individual como así también el abordaje individualizado con el escalamiento en algunas terapias sistémicas, podría contribuir a mejorar los resultados.

## REFERENCIAS

1. Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(10):656-673. ◀◀
2. Avci O; Yıldız S; Selcuk E; Breast cancer in young and very young women; Is age related to outcome? *J Cancer Res Ther.* 2018;14(7):1525-1534. ◀◀◀◀
3. 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. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3355-3377. ◀
4. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol.* 2022;33(11):1097-1118. ◀◀
5. Fabiano V, Mandó P, Rizzo M, et al. Breast Cancer in Young Women Presents With More Aggressive Pathologic Characteristics: Retrospective Analysis From an Argentine National Database. *JCO Glob Oncol.* 2020;(6):639-646. ◀◀◀◀
6. Johnson RH, Bleyer A, Anders CK, Litton JK, Ruddy KJ. Breast cancer in adolescents and young adults. *Aya oncology: review.* 2018;(June):1-9. ◀
7. Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;20(12). ◀
8. Hortobagyi GN, Connolly JL, Orsi CJD, et al. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition. Part XI. The American College of Surgeons (ACS) Chicago, Illinois; 2020. ◀
9. Barchuk S, Adelchanow E, Baruosse V, et al. Factores de pronóstico e impacto clínico de la recaída local ipsilateral como primer evento luego del tratamiento conservador. *Rev. argent. mastología.* 2014;33(121):415-437. ◀◀
10. 2024. Definition of DFS - NCI Dictionary of Cancer Terms - NCI. Available at < <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/rfs>>. Accesed March 15, 2024. ◀◀
11. Gutman SI, Piper M, Grant MD, Basch E, Oliansky DM, Aronson N. Progression-Free Survival: What Does It Mean for Psychological Well-Being or Quality of Life? [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013 Apr. Report No.: 13-EHC074-EF ◀◀
12. Tolaney SM, Garrett-Mayer E, White J, et al. Updated Standardized Definitions for Efficacy End Points (STEEP) in Adjuvant Breast Cancer Clinical Trials: STEEP Version 2.0. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2720-2731. ◀
13. Litton JK, Regan MM, Pusztai L, et al. Standardized Definitions for Efficacy End Points in Neoadjuvant Breast Cancer Clinical Trials: NeoSTEEP. *J Clin Oncol.* 2023;41(27):4433-4442. ◀
14. Koh B, Tan DJH, Ng CH, et al. Patterns in Cancer Incidence among People Younger Than 50 Years in the US, 2010 to 2019. *JAMA Netw Open.* 2023;6(8):E2328171. ◀
15. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health.* 2020 Aug;8(8):e1027-e1037. ◀◀
16. Nicoletti R, Rach L, Morales S. Revista-SAMAS Evaluación clínico-epidemiológica de mujeres jóvenes con cáncer de mama en sector público de la provincia de Neuquén. *Rev. argent. mastología.* 2022. 41 (149):95-108. ◀◀
17. Copson E, Eccles B, Maishman T, et al. Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18-40 years at diagnosis: The POSH study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(13):978-988. ◀◀
18. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: Data from the nurses' health study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(10):950-964. ◀
19. Sigal M, Vuoto H, Candás G, et l. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev. argent. Mastología.* 2015. 34(125): 25-40 ◀◀◀
20. Collins LC, Marotti JD, Gelber S, et al. Pathologic features and molecular phenotype by patient age in a large cohort of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;131(3):1061-1066. ◀
21. Sun ZH, Chen C, Kuang XW, Song JL, Sun SR, Wang WX. Breast surgery for young women with early-stage breast cancer: Mastectomy or breast-conserving therapy? *Med (United States).* 2021;100(18):E25880. ◀

22. Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: Poor survival despite intensive treatment. *PLoS One*. 2009;4(11):1-9. ►►
23. Hironaka-Mitsuhashi A, Tsuda H, Yoshida M, et al. Invasive breast cancers in adolescent and young adult women show more aggressive immunohistochemical and clinical features than those in women aged 40–44 years. *Breast Cancer*. 2019;26(3):386-396. ►
24. El Chediak A, Alameddine RS, Hakim A, et al. Younger age is an independent predictor of worse prognosis among lebanese nonmetastatic breast cancer patients: Analysis of a prospective cohort. *Breast Cancer Targets Ther*. 2017;9:407-414. ►►
25. Han W, Kang SY. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: Age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;119(1):193-200. ►
26. B Jackson E, Gondara L, Speers C, et al. Does age affect outcome with breast cancer? *Breast*. 2023;70(May):25-31. ►
27. Di Sibio A, Sánchez M, Zimmermann A, Santillán F. Cáncer de mama en mujeres menores de 35. *Rev. argent. Mastología*. 2013;32(114):6-20. ►
28. Dai H, Van't Veer L, Lamb J, et al. A cell proliferation signature is a marker of extremely poor outcome in a subpopulation of breast cancer patients. *Cancer Res*. 2005;65(10):4059-4066. ►

## DEBATE

**Dr. Azar:** Excelente, doctora, felicitaciones. Te voy a preguntar, si bien es una serie de varios años y presenta las dificultades que tenemos en los hospitales públicos, vos hablaste de un 22% de mujeres que tenían antecedentes familiares de cáncer de mama. Sé que ustedes tienen a la doctora Giselle Pizarro que hace el asesoramiento genético, pudieron acceder, aunque sea a través de la industria a testeo genético en algunas de estas pacientes, por lo menos las más nuevitas de la serie.

**Dra. Casado:** En estas pacientes, no, del 2005 al 2019 no podíamos acceder a los testeos, sí lo pudimos hacer después. Así que, en este caso, solamente es la presencia de antecedentes, no pudimos constatar que haya testeo de mutaciones. Así que sí, justo en esta cohorte de tantos años, no pudimos.

**Dra. Azar:** Muchas gracias. Felicitaciones doctora.