



CASO CLÍNICO

Características del cáncer de mama en la mujer joven

Boris Castro Reyes



Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 19 de abril de 2020; aceptado el 8 de junio de 2020

Disponible en Internet el 15 de julio de 2020

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama en la mujer joven;
Breast Imaging Reporting and Data System;
Fibroadenoma

Resumen Este artículo presenta el caso de una mujer de 25 años de edad que acude a consulta al notar por autopalpación una masa móvil en la mama derecha. Acude a una institución de salud donde es valorada por ecografía; en este estudio es asignada una categorización BI-RADS 3 con un diagnóstico de fibroadenoma y dada de alta con indicación de control a los 6 meses. Tres meses después fue diagnosticada de cáncer de mama. El objetivo de este trabajo consiste en describir las características del cáncer de mama en la mujer joven, y considerar los errores del proceso diagnóstico que puede generar la atención de mujeres jóvenes sintomáticas con estudios de imagen que sugieren benignidad, y el hecho de no disponer de unidad de mama en una institución de salud.

© 2020 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer in young women;
Breast Imaging Reporting and Data System;
Fibroadenoma

Breast cancer characteristics in young women

Abstract We report the case of a 25-year-old woman who sought medical attention after noticing, on self-palpation, a mobile mass in the right breast. She attended a health institution where she was assessed by ultrasound, which categorized the tumour as BI-RADS 3 with a diagnosis of fibroadenoma. The patient was discharged with a follow-up indication at 6 months. Three months later she was diagnosed with breast cancer. The objective of this work is to describe the characteristics of breast cancer in young women and to consider the errors in the diagnostic process that can occur in symptomatic young women with imaging studies suggesting benignity and when there is no breast unit in a health institution.

© 2020 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Correo electrónico: boriscas@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.06.007>

0214-1582/© 2020 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introducción

Según la literatura se puede considerar cáncer de mama (CM) en edad joven cuando este aparece por debajo de los 40 años. En este grupo de edad el cáncer suele ser más agresivo, tiene tendencia a ser de mayor grado histológico y a sobreexpresar el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano¹. Además, pacientes con receptores de estrógeno positivos tienen resultados en la plataforma genómica ONCOTYPE elevados, así como mayor expresión del índice proliferativo Ki67 y 1,5 veces más mortalidad². Otra clasificación a tomar en cuenta es el de CM en la mujer muy joven, en este grupo se incluyen a las mujeres menores de 35 años³.

Caso clínico

Se trata de una paciente mujer de 25 años de edad, con historia familiar de CM en la abuela materna a los 45 años y un tío materno con cáncer de esófago. Acude con antecedente reciente de tumorectomía realizada en otro centro de salud, informada en el mismo de carcinoma lobulillar infiltrante (CLI). Receptor de estrógenos: 80%, receptor de progesterona: 86%, HER2: negativo, Ki67: 40%.

Refiere que hace 5 meses se notó un nódulo en la mama derecha. En el primer hospital se le realizó una ecografía, el informe fue de fibroadenoma (FAD) y recibió la indicación de continuar con controles rutinarios. Tres meses más tarde acude nuevamente a la institución de salud por notarse un nódulo axilar homolateral. En dicho centro es valorada por el FAD, no se realizan exámenes complementarios de imagen ni biopsias y es intervenida quirúrgicamente (exéresis del FAD); no se marca la pieza operatoria y el informe de anatomía patológica fue de un tumor de 22 × 14 mm, CLI.

Con estos antecedentes acude a una nueva institución que cuenta con unidad de mama. En la reunión del comité de mama se recomienda realizar la biopsia con aguja gruesa del ganglio, un estudio de extensión, una plataforma genómica y un estudio multigén. El resultado de la biopsia con aguja gruesa fue de CLI, luminal B. Los estudios de extensión y multigén resultaron negativos. El resultado del ONCOTYPE fue de 58, que indica un riesgo alto de recurrencia, y que la paciente se puede beneficiar del tratamiento con quimioterapia (QT). Con estos resultados se le recomienda recibir QT adyuvante. Actualmente se encuentra recibiendo su cuarto ciclo de QT. No se ha realizado linfadenectomía ni radioterapia.

Discusión

Incidencia del cáncer de mama

El CM en mujeres menores de 40 años ocupa el primer puesto en incidencia a nivel mundial (27,6%). En contraste, en menores de 30 años ocupa el segundo puesto después del cáncer de tiroides⁴; además, existen diferencias entre continentes, tanto en menores de 40 años como en menores de 30 años, que se detallan en las tablas 1 y 2.

La incidencia del CM en menores de 40 años ocupa el primer lugar a nivel mundial, a excepción de América del Norte, donde el cáncer de tiroides es el de mayor incidencia. Lo contrario ocurre en menores de 30 años; en este grupo etario el cáncer de tiroides ocupa el primer lugar, a excepción de África, donde el cáncer de mama es el que ocupa el primer lugar.

En España, al igual que en el resto de Europa, el CM en menores de 40 años ocupa el primer lugar con una incidencia del 38%; en menores de 30 años ocupa el segundo lugar de incidencia después del cáncer de tiroides⁴.

Cáncer de mama en la mujer joven

Las características del CM en mujeres menores de 40 años se resumen en la tabla 3; suelen ser sintomáticas, a diferencia de las mayores de 50 años que son generalmente diagnosticadas en los programas de cribado poblacional. La exploración física y los estudios de imagen se ven limitados en las pacientes jóvenes debido a la composición de las mamas en estas edades, que es mayormente densa⁵.

Su incidencia puede representar hasta el 6,6% de todos los casos de CM; en menores de 35 años el 2,4% y en menores de 30 años el 0,65%⁶. La baja frecuencia de presentación en este último grupo de edad motiva a que en el momento de valorar a una paciente sintomática la primera impresión diagnóstica sea de benignidad, y no se realicen pruebas diagnósticas invasivas como una biopsia de la lesión.

Pocos estudios han repasado las tendencias de aumento de las tasas de incidencia del CM en menores de 40 años a nivel global. En Asia, en un periodo de 32 años comprendido entre 1970 y 2002, se encontró un aumento anual de la incidencia del 2,6%, en contraste con el estudio europeo en el periodo de 1990 a 2008, donde el aumento anual en este grupo etario fue del 1,19%⁷.

El CM en la mujer joven también tiene sus particularidades por etnia: en las mujeres afrodescendientes, al momento de presentación tanto el diámetro del tumor como

Tabla 1 Causas de cáncer en mujeres menores de 40 años por continente según su incidencia

Continente:	1	2	3	4
Mundialmente	Mama (27,6%)	Tiroides (13,4%)	Cérvico-uterino (12,5%)	Leucemias (6,2%)
África	Mama (28,2%)	Cérvico-uterino (16,7%)	Linfoma no-Hodgkin (5,4%)	Sarcoma de Kaposi (5,4%)
América del Norte	Tiroides (24,9%)	Mama (23,9%)	Cérvico-uterino (6,7%)	Melanoma (6,3%)
América del Sur y Caribe	Mama (25,8%)	Tiroides (15,1%)	Cérvico-uterino (14,7%)	Leucemias (6,7%)
Asia	Mama (27,8%)	Tiroides (15,3%)	Cérvico-uterino (11,6%)	Leucemias (7,3%)
Europa	Mama (29,7%)	Cérvico-uterino (12,5%)	Tiroides (12,2%)	Melanoma (9,5%)
Oceanía	Mama (23,5%)	Tiroides (11,8%)	Cérvico-uterino (9,8%)	Melanoma (7,7%)

Tabla 2 Causas de cáncer en mujeres menores de 30 años por continente según su incidencia

Continente:	1	2	3	4
Mundialmente	Tiroides (14,7%)	Mama (13,6%)	Leucemias (13,4%)	Cérvico-uterino (7,4%)
África	Mama (16,6%)	Cérvico-uterino (9,5%)	Linfoma no-Hodgkin (8%)	Leucemias (7%)
América del Norte	Tiroides (28,8%)	Leucemias (11,3%)	Mama (8,5%)	Síndrome de Bing-Neel (8,3%)
América del Sur y Caribe	Tiroides (16%)	Leucemias (14,2%)	Cérvico-uterino (11%)	Mama (11%)
Asia	Tiroides (16,9%)	Leucemias (16,5%)	Mama (14,3%)	Síndrome de Bing-Neel (6,5%)
Europa	Tiroides (14,8%)	Mama (11,5%)	Leucemias (10,5%)	Melanoma (10,5%)
Oceanía	Tiroides (14,2%)	Leucemias (10,3%)	Cérvico-uterino (9,7%)	Mama (9,2%)

Tabla 3 Características del cáncer de mama en la mujer joven

Presentación clínica	Anatomía patológica	Genética	Tratamiento	Pronóstico
Baja sospecha diagnóstica	Mayor grado histológico	Mayor frecuencia de mutaciones TP53	Mayor quimiotoxicidad	Peor pronóstico en afrodescendientes
Alto riesgo de multifocalidad	Sobreexpresión HER2	Mayor alteración en regulación de PI3K	Mayor gravedad de síntomas depresivos	Mayor riesgo de cáncer contralateral
Mayor compromiso ganglionar	Mayor frecuencia de triples negativos	Mayor expresión del ligando RANK	Mayor gravedad de síntomas de ansiedad	Menor supervivencia global
Mayor tamaño tumoral	Ki67 en estrógeno positivas elevado Menor madurez de las células epiteliales	Alta frecuencia de mutaciones BRCA1	Mayor preocupación por fertilidad Mayor preocupación por menopausia Baja motivación para realizar actividad física Mayor incidencia de sobrepeso	Menor supervivencia libre de recaída

la incidencia de tumores triple negativos fueron mayores comparadas con las etnias blanca o asiática; además, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fueron menores⁸.

Fibroadenoma

Se trata de un tumor benigno, bifásico de componentes estromales y epiteliales que suele manifestarse como una masa palpable blanda bien delimitada, móvil, no adherida a planos superficiales ni profundos. La paciente puede presentar dolor, telorrea y/o cambios en el aspecto de la mama; no se reduce tras la menstruación. Se presenta con mayor frecuencia en edades comprendidas entre los 15 a los 30 años. Según diferentes autores, el diagnóstico por exploración física tiene una sensibilidad que oscila entre el 90% al 98% y una especificidad entre el 68% al 88%, las pruebas de imagen complementarias necesarias para su diagnóstico son: mamografía y ecografía, y en caso de duda diagnóstica biopsia. La mamografía no está recomendada en menores de 40 años. En la ecografía se observa un nódulo hipoeocogénico de eco estructura homogénea, de diámetro superior paralelo a la piel, ovalado o lobulado de bordes lisos y curvos mayores a 2 mm, que se diferencian de las microlobulaciones múltiples y pequeñas, que son características de sospecha. Por anatomía patológica se describe macroscópicamente como un nódulo blanco-nacarado y homogéneo; microscópicamente

se observan tumoraciones bien delimitadas, con proliferación del epitelio canalicular y abundante tejido conectivo. Existen algunos tipos de FAD: el simple y el complejo; este último se caracteriza por presentar calcificaciones epiteliales, metaplasia apocrina, adenosis esclerosante y quistes mayores a 3 mm de diámetro. El FAD juvenil, que se presenta en adolescentes, es de hiperplasia florida y crecimiento más rápido, y se conoce como FAD gigante al que mide más de 5 cm. El diagnóstico diferencial se realiza con tumor phylloides, adenoma, fibroadenolipoma y carcinoma circunscrito. El riesgo de malignización de un FAD puede ser igual o menor al del tejido mamario normal, y la incidencia de presentación neoplásica está entre el 0,002% y 0,125%. Clínicamente no es posible determinar características de malignidad, por lo que el análisis por anatomía patológica constituye el método diagnóstico definitivo⁹⁻¹¹.

Breast Imaging Reporting and Data System 3

El *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS) es un método de lenguaje radiológico que se usa en la comunicación de los hallazgos encontrados en las pruebas de imagen de la mama. Permite estandarizar la terminología y la sistemática del informe radiológico, y categorizar las lesiones estableciendo el grado de sospecha de cáncer y sugiere la actitud a tomar en cada caso. Un estudio con informe de BI-RADS 3 indica que una lesión es probablemente benigna; el

informe debe acompañar a una recomendación del radiólogo en la que se sugiere el próximo control a los 6 y 12 meses y transcurrido este tiempo se decide si se mantiene la categorización; se modifica a BI-RADS 2 si se encuentran signos que sugieran benignidad, de lo contrario se eleva a BI-RADS 4 para realizar una biopsia. Un informe BI-RADS 3 predice un riesgo de cáncer entre el 0% y el 2%^{12,13}. Sin embargo, esta categorización es operador dependiente, acarrea incertidumbre diagnóstica por parte de los profesionales de la salud y genera expectativa y ansiedad en las pacientes^{13,14}.

El uso de la mamografía digital para la categoría 3 del BI-RADS tiene una sensibilidad del 66,9% y especificidad del 67,6%, la combinación de la mamografía digital con la tomografía suponen el aumento en la sensibilidad (98,7%) y la especificidad (96,6%)¹⁵, pero la exposición a radiación a pacientes menores de 30 años, no está recomendada.

En un estudio conducido por Park et al. (2008) la ecografía en el diagnóstico de las lesiones palpables tuvo un valor predictivo negativo (VPN) de 99,4%¹⁶, similar resultado a los estudios de Alimoğlu et al. (2012), con un VPN de 99,6%¹⁷, y de Ackerman et al. (2016) con un VPN del 98%¹⁸.

Anatomía patológica

Según la histología la mayoría suelen ser ductales y de grado III, ganglios afectos en la mitad de los casos y multifocalidad en la tercera parte de las pacientes. Es más frecuente encontrar subtipos agresivos, como el triple negativo o el HER2 positivo, y es habitual que se encuentren en un estadio avanzado, tanto por su demora en la sospecha diagnóstica como por ser un subtipo biológicamente agresivo¹⁹.

En cuanto a la biología molecular hay mayor alteración en las vías de regulación oncogénica en *phosphoinositide 3-kinase*, y en el protooncogén *Myc*. Según algunos autores otros factores asociados al CM en las mujeres jóvenes debido a la inmadurez de las células mamarias son: el aumento de la expresión biológica de RANKL (receptor activador nuclear factor- κ B ligand), lo que eleva el riesgo de recaída y muerte a pesar de la quimioterapia, estimula la osteoclastogénesis, por lo que terapias dirigidas contra RANKL han demostrado reducir la osteoporosis y eventos secundarios a metástasis ósea; también está involucrado en la expansión de las células madre mamarias aumentando su proliferación y protegiéndolas de la apoptosis. La elevada expresión de receptor c-kit (también llamado CD117 o receptor del factor de células madre), del *breast cancer-1* —fenotipo mutado— y de las células progenitoras luminales explicaría porqué las mujeres menores de 40 años tienden a desarrollar tumores basal-like con mayor frecuencia. También existe una mayor señalización del factor de crecimiento *mitogen-activated protein kinase*^{19–21}.

Otros aspectos a considerar

Desde el punto de vista psicológico las pacientes más jóvenes tienden a presentar síntomas de mayor gravedad y una mayor frecuencia de trastornos relacionados con la ansiedad y depresión en comparación con las pacientes mayores de 50 años. Sobre la preocupación en cuanto a la fertilidad, un 73% de pacientes presentan preocupaciones menores; el 39% tiene preocupaciones mayores. Los efectos secundarios

de la quimioterapia son peor tolerados y sufren una mayor quimiotoxicidad²².

También presentan mayores tasas de sobrepeso debido a la disminución de la motivación para realizar actividad, lo cual predispone a la obesidad, y esta genera un estado proinflamatorio al alterar los niveles de interleucinas (IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interferón gama (IFN- γ). La ganancia de peso es un factor relevante a largo plazo, ya que se relaciona con recurrencias y comorbilidades. El exceso de adiposidad produce aumento de leptina y una reducción de adiponectina. Niveles medio-altos y altos de adiponectina se asocian a una reducción de la mortalidad por cáncer de mama de hasta el 61%; su mecanismo de acción sería el inducir apoptosis e interactuar con los receptores de estrógeno, reduciendo el crecimiento celular tumoral^{23,24}.

Conclusiones

El CM en la mujer joven tiene una baja incidencia, y esta disminuye cuanto más joven es la mujer. Las mujeres menores de 40 años con CM son por lo general asintomáticas. Se puede manifestar con sintomatología aparentemente benigna, sin embargo, existen características que las diferencian de las mujeres mayores, como por ejemplo: en el momento del diagnóstico los tumores suelen encontrarse en tamaños más grandes, poseen menor diferenciación celular y un mayor compromiso ganglionar, el comportamiento durante el manejo de estas pacientes demuestra que la aplicación de la quimioterapia es peor tolerada, el porcentaje de recaídas tras el tratamiento es aproximadamente el doble comparado con las pacientes mayores y presentan sintomatología psicológica más acentuada.

Las características biológicas de los tumores en las mujeres menores de 40 años contribuyen a que se muestren más agresivos, expresen receptores que los unan con mayor facilidad a los factores de crecimiento y posean mutaciones que los predisponen a una mayor resistencia a las terapias actuales y, por lo tanto, se generen más recaídas.

Es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial de los tumores que pueden presentarse en mujeres menores de 40 años, entre ellos el FAD es la causa más frecuente. Se deben tomar en cuenta las características clínicas y radiológicas, así como usar métodos de diagnóstico invasivos cuando no se cumplan todos los signos de benignidad.

Si bien es cierto que la sensibilidad de la exploración física en el FAD es mayor al 90% y el valor predictivo negativo de las lesiones BI-RADS 3 por ecografía es superior al 98%, se deben proponer criterios para intentar disminuir los falsos negativos en la exploración física y pruebas de imagen, e implementar el uso de la biopsia en cuanto no se cumplan todos los criterios de benignidad. Es por esto que la tendencia actual es la de disminuir las lesiones categorizadas como BI-RADS 3 debido a la disponibilidad de técnicas invasivas cada vez menos agresivas y más eficientes.

Basándonos en la bibliografía consultada se puede recomendar, en el caso presentado, la realización de una biopsia, por el antecedente de cáncer de mama en la abuela materna a los 45 años.

Se debe mencionar que la valoración de una prueba diagnóstica está condicionada por la paciente a quien se le realiza, es decir, los datos de la historia clínica que incluyen: edad, antecedentes personales y familiares, exploración clínica y elección de la misma paciente. Todo esto debe tomarse en cuenta a la hora de tomar la decisión de hacer seguimiento a corto plazo o realizar una biopsia.

Es importante destacar el valor que tiene el disponer de un comité de mama en una institución de salud, donde cada caso es tratado de manera multidisciplinaria, se genera mayor conocimiento y se crea la oportunidad de detectar posibles carencias dentro del proceso diagnóstico, terapéutico y de seguimiento.

El autor declara que se han seguido los protocolos sobre publicación de datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de práctica clínica en senología. Valencia: SESPM; 2019. p. 392-5.
2. Lee HB, Han W. Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer*. 2014;17:301-7, <http://dx.doi.org/10.4048/jbc.2014.17.4.301>.
3. Martínez MT, Oltra SS, Peña-Chilet M, Alonso E, Hernandez C, Burgues O, et al. Breast cancer in very young patients in a Spanish cohort: Age as an independent bad prognostic indicator. *Breast Cancer (Auckl)*. 2019;13, <http://dx.doi.org/10.1177/1178223419828766>.
4. World Health Organization. Global Cancer Observatory [consultada 4 Dic 2019]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.24](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan.id=/; 2018.
5. Brennan M, French J, Houssami N, Kirk J, Boyages J. Breast cancer in young women. <i>Aust Fam Physician</i>. 2005;34:851-5.
6. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghier NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. <i>J Thorac Dis</i>. 2013;5 Suppl 1:S2-8, <a href=).
7. Keramatinia A, Mousavi-Jarrahi SH, Hiteh M, Mosavi-Jarrahi A. Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in Asia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:1387-90, <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.3.1387>.
8. Copson E, Maishman T, Gerty S, Eccles B, Stanton L, Cutress RI, et al., Study steering group POSH. Ethnicity and outcome of young breast cancer patients in the United Kingdom: The POSH study. *Br J Cancer*. 2014;110:230-41, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.650>.
9. Egwuonwu OA, Anyanwu S, Chianakwana GU, Ihekwoaba EC. Fibroadenoma: Accuracy of clinical diagnosis in females aged 25 years or less. *Niger J Clin Pract*. 2016;19:336-8, <http://dx.doi.org/10.4103/1119-3077.179283>.
10. Saadallah F, Bouraoui I, Naija L, Sakhri S, Zemni I, Hassouna JB, et al. Coexistence of invasive ductal breast carcinoma and fibroadenoma. *Pan Afr Med J*. 2019;33:139, <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2019.33.139.17140>.
11. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de práctica clínica en senología. Valencia: SESPM; 2019. p. 138-41.
12. American College of Radiology. ACR BI-RADS ATLAS. 5th edition [consultado 19 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads/>; 2013.
13. Lee KA, Talati N, Oudsema R, Steinberger S, Margolies LR. BI-RADS 3 current and future use of probably benign. *Curr Radiol Rep*. 2018;6:5, <http://dx.doi.org/10.1007/s40134-018-0266-8>.
14. Martínez M, Aguilar J, Gil J. Evidencias y controversias de la categoría 3 del Breast Imaging Reporting and Data System en enfermedad mamaria. *Rev Senol Patol Mamar*. 2013;26:18-24.
15. Basha M, Safwat HK, Dawoud HA, Hassanin AM, Alaa Eldin AM. The added value of digital breast tomosynthesis in improving diagnostic performance of BI-RADS categorization of mammographically indeterminate breast lesions. *Insights Imaging*. 2020;11:26, <http://dx.doi.org/10.1186/s13244-020-0835-842>.
16. Park YM, Kim EK, Lee JH, Ryu JH, Han SS, Choi SJ. Palpable breast masses with probably benign morphology at sonography: Can biopsy be deferred? *Acta Radiol*. 2008;49:1104-11, <http://dx.doi.org/10.1080/02841850802438504>.
17. Alimoğlu E, Bayraktar Ş, Bozkurt S, Çeken K, Kabaalioglu A, Apaydin A, et al. Follow-up versus tissue diagnosis in BI-RADS category 3 solid breast lesions at US: A cost-consequence analysis. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18:3-10, <http://dx.doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.4462-11.1>.
18. Ackermann S, Schoenenberger CA, Zanetti-Dällenbach R. Clinical data as an adjunct to ultrasound reduces the false-negative malignancy rate in BI-RADS 3 breast lesions. *Ultrasound Int Open*. 2016;2:E83-9, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-110657>.
19. Anders CK, Acharya CR, Hsu DS, Broadwater G, Garman K, Foekens JA, et al. Age-specific differences in oncogenic pathway deregulation seen in human breast tumors. *PLoS One*. 2008;3:e1373, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0001373>.
20. Renema N, Navet B, Heymann MF, Lezot F, Heymann D. RANK-RANKL signalling in cancer. *Biosci Rep*. 2016;36:e00366, <http://dx.doi.org/10.1042/BSR20160150>.
21. Hatem AA Jr, Michiels S, Bedard PL, Singhal SK, Criscitiello C, Ignatiadis M, et al. Elucidating prognosis and biology of breast cancer arising in young women using gene expression profiling. *Clin Cancer Res*. 2012;18:1341-51, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2599>.
22. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: A systematic review. *JNCI: J Natl Cancer Inst*. 2012;104:386-405, <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djr541>.
23. Brenner DR, Brockton NT, Kotsopoulos J, Cotterchio M, Boucher BA, Courneya KS, et al. Breast cancer survival among young women: a review of the role of modifiable lifestyle factors. *Cancer Causes Control*. 2016;27:459-72, <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-016-0726-5>.
24. Duggan C, Irwin ML, Xiao L, Henderson KD, Smith AW, Baumgartner RN, et al. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. *Journal Clin Oncol*. 2011;29:32-9, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009264473>.