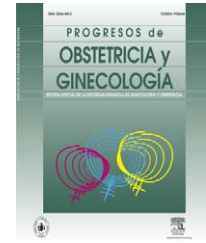


## PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

# Influencia de las características tumorales del cáncer de mama en mujeres menores de 35 años en el pronóstico de la enfermedad

Laura Yago Lisbona\*, M. Rosario Noguero Meseguer, Blanca Sancho Pérez, Consuelo Sanz Ferrández, Marta Gallego Álvarez y José Manuel Hernández García

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 19 de febrero de 2008; aceptado el 23 de febrero de 2010  
Accesible en línea el 8 de octubre de 2010

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;  
Menores de 35 años

### Resumen

**Introducción y objetivo:** El 2% de los cánceres de mama aparecen en mujeres de 35 años o menores. Se estudia la influencia de las características histológicas del tumor y de la afectación axilar sobre el pronóstico de la enfermedad.

**Métodos:** Se realiza un estudio retrospectivo de 71 mujeres de 35 años o menos diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital 12 de Octubre durante los años 1983-2000. Se diseña un estudio de supervivencia mediante una tabla de Kaplan-Meier.

**Resultados:** El factor pronóstico más importante fue la extensión tumoral al diagnóstico. El 66,7% de las pacientes en estadio IV inicial habían muerto a los 5 años de seguimiento; por el contrario, para estadios 0 y I, el 92,3 y el 100% de las pacientes respectivamente se encontraban vivas sin evidencia de malignidad.

El carcinoma ductal infiltrante fue el tipo histológico más frecuente. Ni el tipo, ni el grado histológico influyeron en la evolución.

Las pacientes con receptores positivos recaían con mayor frecuencia que aquellas con receptores negativos.

La afectación axilar constituyó uno de los factores pronósticos más importantes. Se observó recidiva en el 71,4% de las pacientes con algún ganglio afecto, frente al 31,4% de aquellas sin invasión ganglionar.

A mayor número de ganglios invadidos mayor era el riesgo de recaídas.

La alteración del p53 y c-erb 2 se consideran factores de mal pronóstico.

**Conclusiones:** El tamaño y estadios tumorales, la afectación axilar y el número de ganglios afectados se asocian a mayor riesgo de recaída y peor evolución a los 5 años. La presencia de receptores positivos también se relacionó con una evolución desfavorable. En el análisis de supervivencia el 50% de las pacientes vivió más de 15 años.

© 2008 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ciberbaubi@yahoo.es (L. Yago Lisbona).

**KEYWORDS**

Breast cancer;  
Younger aged less than  
35 years

## Breast cancer in women aged less than 35 years old: influence of tumoral characteristics on prognosis

**Abstract**

**Background and objective:** Two per cent of breast cancers develop in women aged 35 years old or younger. The aim of this study was to analyze the influence of the histological characteristics of the tumor and axillary involvement on the prognosis of the disease.

**Methods:** We performed a retrospective study of 71 women aged 35 years old or younger diagnosed with breast cancer in the 12 de Octubre Hospital from 1983 to 2000. A survival curve was designed using the Kaplan-Meier method.

**Results:** The most important prognostic factor was tumoral extension at diagnosis. A total of 66.7% of the patients in initial stage IV died within 5 years of follow-up. For stages 0 and I, 92.3% and 100% of the patients, respectively, were alive and had no evidence of disease. The most frequent histological type was infiltrating ductal carcinoma. Outcome was not influenced by tumoral type or histological grade. Recurrence was more frequent in patients with positive receptors than in those with negative receptors. One of the most important prognostic factors was axillary involvement. Recurrence occurred in 71.4% of the patients with nodal involvement compared with 31.4% of those without nodal invasion. The greater the number of affected nodes, the higher the risk of recurrence. Alteration of P53 and c-erb 2 were poor prognostic factors.

**Conclusions:** Tumoral size and stage, axillary involvement and the number of affected nodes were associated with a higher risk of recurrence and worse 5-year outcome. The presence of positive receptors was also related to an unfavorable outcome. Fifty percent of women lived for more than 15 years.

© 2008 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La mayoría de los cánceres ocurren en mujeres posmenopáusicas (75% en mayores de 50 años, y un 6,5% en menores de 40 años)<sup>1</sup>, sin embargo un 2% de las pacientes tienen 35 años o menos en el momento del diagnóstico. Es el cáncer epitelial más frecuente en este grupo de edad.

El cáncer de mama en mujeres jóvenes suele presentar características más agresivas y un pronóstico más pobre comparado con pacientes de mayor edad. Muchos estudios han relacionado la edad en el momento del diagnóstico con el riesgo de muerte por cáncer de mama con resultados estadísticamente significativos, demostrando que el riesgo es mayor en los dos extremos de la vida.

El consenso de expertos en la conferencia de St. Gallen en 1998 concluyó que la edad menor de 35 años es por sí misma un factor de mal pronóstico, aconsejando el uso de terapias sistémicas más agresivas en este grupo de pacientes<sup>2</sup>.

Sin embargo, algunos estudios retrospectivos contradicen estas teorías estableciendo que las pacientes con cáncer de mama menores de 35 años tienen el mismo pronóstico y supervivencia comparado con las menopáusicas o posmenopáusicas<sup>3</sup>. En muchos casos este peor pronóstico puede estar ocasionado por el retraso en el diagnóstico y por lo tanto del tratamiento del cáncer de mama en jóvenes, ya que no existen programas de cribado antes de los 40 años<sup>4</sup>.

La mamografía presenta menor sensibilidad en pacientes menores de 50 años; de manera que su realización en pacientes muy jóvenes aumenta los falsos positivos (iatrogenia) y falsos negativos. Sin embargo, hay trabajos que afirman que es efectiva en pacientes jóvenes y una herramienta válida de *screening* en pacientes de alto riesgo por su historia familiar<sup>5</sup>.

En casos de riesgo bajo y moderado se recomienda realizar una mamografía a partir de los 40 años; en cambio en pacientes con alto riesgo de desarrollar un cáncer de mama, es decir, que presenten un diagnóstico previo de hiperplasia intraductal o lobulillar atípica, carcinoma lobulillar in situ y/o antecedentes familiares de "cáncer de mama familiar" (portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2), la primera mamografía se debe realizar a los 35 años, no antes de los 25 y unos 5 años antes de la edad del diagnóstico más precoz en una familia.

Entre los 40 y 49 años una mamografía anormal multiplica por 3 la probabilidad de corresponder a un cáncer.

Muchas de las mujeres menores de 35 años a las que se les diagnostica un cáncer de mama aún no han cumplido sus deseos genésicos; Cómo afecta el embarazo a la historia natural de un cáncer de mama es un tema importante para dichas pacientes y del que no se posee mucha evidencia. En varios estudios realizados no se ha visto que gestaciones tras el tratamiento de un cáncer de mama empeoren el pronóstico del mismo ni aumenten en riesgo de recurrencia<sup>6,7</sup>. Incluso algunos estudios sugieren que un embarazo después de un cáncer de mama tendría un efecto protector en cuanto a riesgo de recurrencia. Las mujeres que se quedan embarazadas tienen un pronóstico más favorable, con tumores más pequeños y con menos invasión ganglionar, a pesar de que teóricamente el aumento hormonal durante la gestación podría potencialmente estimular las micrometástasis en aquellos tumores hormono-dependientes. De todas maneras estos estudios pueden estar sesgados, ya que sólo las mujeres vivas y sin evidencia de enfermedad tras el diagnóstico de cáncer de mama son las que se quedan embarazadas. Se suele indicar a las pacientes que esperen 2 años para el embarazo, con el fin de disminuir ese riesgo de recurrencia en el periodo inicial posparto, a pesar de que no hay estudios que demuestren que un embarazo precoz empeore el pronóstico<sup>8</sup>.

## Objetivos

- 1) Describir las características clínicas e histológicas de un grupo de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama a los 35 años o menos en la Unidad de Patología de Mama de nuestro hospital.
- 2) Estudiar las características histológicas del tumor: estadio, tamaño tumoral, anatomía patológica, grado histológico, inmunohistoquímica y afectación axilar al diagnóstico, realizando un análisis estadístico que permita establecer su relación con el pronóstico de la enfermedad.
- 3) Determinar las causas más frecuentes de recidiva y metástasis, con el fin de establecer los factores pronósticos de la enfermedad en mujeres de 35 años o menores.
- 4) Se realiza un estudio de supervivencia mediante el diseño de una tabla de Kaplan-Meier.

## Pacientes y métodos

Se realiza un análisis retrospectivo de las 71 mujeres de 35 años o menos diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas en la Unidad de Patología Mamaria del servicio de Obstetricia y Ginecología y de los Servicios de Oncología Médica y Radioterápica del Hospital 12 de Octubre de Madrid entre los años 1983 y 2000, ambos inclusive. Se realiza un seguimiento de 5 años. Las pacientes eran remitidas de ambulatorios del área, o de centros privados o de las urgencias del hospital, en la mayoría de los casos por exploración patológica o pruebas de imagen sospechosa.

En la consulta se realizaba anamnesis y exploración y, si la paciente no aportaba una prueba de imagen en su primera visita, se solicitaba estudio radiológico completo, así como estudio de extensión y preoperatorio. Sólo en nuestra muestra hubo 2 casos que se remitieron al Servicio de Oncología sin diagnóstico histológico para tratamiento neoadyuvante.

Una vez realizada la estadificación, se proponía cirugía definitiva, que podía ser conservadora o mastectomía, con o sin, linfadenectomía y eran remitidas al Servicio de Oncología y/o al servicio de Radioterapia para tratamiento adyuvante, según el caso, continuando siempre las revisiones en la Consulta de Mama.

Se recogió información de las variables: edad media, método de diagnóstico, tipo de cirugía, tamaño tumoral, tipo y grado histológicos, estado ganglionar, inmunohistoquímica, recidiva local o a distancia, evolución a los 5 años.

Hay que añadir que no todas las historias estaban completas y que existen datos de algunas pacientes que no se han

podido recoger. El análisis estadístico se ha realizado con los datos disponibles.

La relación entre dos variables categóricas (cualitativas) se han obtenido con el procedimiento CROSSTABS del SPSS, equivalente al modelo de regresión logística más sencillo que contiene una sola variable predictora. La significación de la asociación de las variables se realiza con los estadísticos de contraste Chi cuadrado: de Pearson, prueba de razón de verosimilitud y prueba de tendencia lineal de Mantel-Haenzel.

Cuando las frecuencias esperadas eran menores de 5 se analizó la tabla mediante las pruebas exactas de Fisher.

La relación entre dos variables cuantitativas se realizó con el procedimiento T-TEST GROUPS del sistema SPSS que calcula el valor t de la ley de Student Fisher.

Se tomó como nivel de significación estadística un valor de p inferior a 0,05.

Para la realización de análisis multivariante se ha utilizado el procedimiento Logistic Regression del sistema SPSS usando el método ENTER, que introduce simultáneamente un bloque de variables, y el método BSTEP que, además de incorporar en un primer paso al modelo todas las variables predictoras, en cada uno de los siguientes pasos va excluyendo del modelo las variables que cumplen el criterio de exclusión.

Para el análisis de supervivencia se utilizó en nuestro estudio el procedimiento "KM" que efectúa el análisis con el método de Kaplan-Meier, incluido en el SPSS.

Para la bibliografía se realizó una búsqueda en Medline introduciendo como palabras clave: "breast carcinoma age ≤ 35 years". Se trata en su mayor parte de estudios retrospectivos, con un escaso número de pacientes con esa edad.

## Resultados

### Estadio

El factor pronóstico más importante, al igual que en pacientes de mayor edad, es la extensión del tumor al diagnóstico. De manera que la evolución a los 5 años depende del estadio, de forma estadísticamente significativa, siendo más favorable cuanto menor sea este. Así, el 66,7% de las pacientes con estadio IV inicial habían muerto a los 5 años de seguimiento; por el contrario, para estados iniciales 0 y I, el 92,3% y el 100% de las pacientes, respectivamente, se encontraban vivas sin evidencia de enfermedad.

Estos resultados, junto con la significación estadística, se muestran en la [tabla 1](#) (p: 0,029).

**Tabla 1** Evolución a los 5 años según el estadio al diagnóstico en mujeres de 35 años o menores

	Evolución a los 5 años				
	Viva sin evidencia de enfermedad	Viva con evidencia de enfermedad	Perdida sin evidencia de enfermedad	Perdida con evidencia de enfermedad	Éxito
Estadio 0	92,3% (12)	0%	7,7% (1)	0%	0%
Estadio I	100% (4)	0%	0%	0%	0%
Estadio II	54,5% (18)	30,3% (10)	3% (1)	3% (1)	9,1% (3)
Estadio III	35,3% (6)	35,3% (6)	5,9% (1)	11,8% (2)	11,8% (2)
Estadio IV	0%	33,3% (1)	0%	0%	66,7% (2)

p = 0,029.

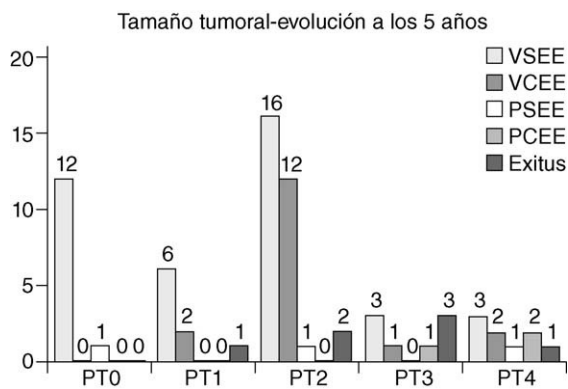


Figura 1 Tamaño tumoral. Evaluación a los 5 años.

## Tamaño tumoral

Considerando la clasificación pTNM vemos como conforme aumenta el tamaño de la tumoración se observa un menor porcentaje de curación, estadísticamente significativo. Las 12 pacientes con carcinoma in situ permanecen vivas sin evidencia de enfermedad en la última revisión. Entre las pocas pacientes pT3 y pT4 encontramos menor proporción de vivas sin evidencia de enfermedad a los 5 años del tratamiento ( $p = 0,045$ ) (fig. 1).

Realizando una comparación de las medias de los tamaños clínico (30,17 mm), radiológico (20,97 mm) y posquirúrgico (34,54 mm) mediante la prueba de t de Student (T-test), se evidencia una diferencia muy significativa en la comparación de las tres medias. El tamaño radiológico es significativamente menor que el palpable y que el obtenido tras el análisis histológico. De igual forma, aunque de menor magnitud, resulta significativa la diferencia entre el tamaño clínico y el posquirúrgico.

## Anatomía patológica

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante.

Las pacientes con carcinomas in situ (en la totalidad), se encontraban vivas sin evidencia de enfermedad en la última revisión, así como las que tenían carcinomas con subtipos de buen pronóstico (medular y papilar).

En el análisis de los carcinomas infiltrantes, la proporción de pacientes vivas sin evidencia de enfermedad tras 5 años es similar en el carcinoma ductal (47,1%) y el lobulillar (50%). Los siete casos de éxitos a los 5 años se dan en pacientes con carcinoma infiltrante: 6 pacientes con carcinoma ductal infiltrante y 1 con lobulillar.

En la misma línea, si analizamos la diferencia entre los distintos tipos histológicos en cuanto a la recidiva comprobamos, lógicamente, que tienen mayor porcentaje de recidivar los carcinomas infiltrantes.

Se observa remisión completa en la totalidad de los carcinomas in situ y en los 2 casos de carcinoma medular.

Observamos que el tipo de tumor (ductal o infiltrante) no influye en el lugar de recidiva, si bien el pequeño número de pacientes con carcinoma lobulillar (4), frente al de ductales infiltrantes (47) tampoco permite llegar a resultados valora-

## Grado histológico

Existe un gran porcentaje de tumores de medio y alto grado, es decir más indiferenciados. Sólo existen 4 pacientes con tumores grado I. Sin embargo este hecho no parece influir en el pronóstico, puesto que no se observa mayor recidiva, local o a distancia, en los tumores de mayor grado.

## Marcadores inmunohistoquímicos

### Receptores hormonales

Tras el análisis de nuestra casuística se observa una diferencia estadísticamente significativa, de manera que las pacientes con receptores hormonales positivos recaen con más frecuencia que las que presentan dichos receptores negativos.

Hay que señalar que sólo se poseen datos sobre el estado de los receptores hormonales en 40 pacientes (56,3%), por lo que estos resultados están basados en el estudio de algo más de la mitad de los pacientes ( $p:0,029$ ) Table 2 (tabla 2).

### c-erb 2

Únicamente se obtuvieron datos de dicho marcador en 20 pacientes (28,2%). En este caso, y con tan poca muestra, no hubo diferencias en cuanto a recidiva.

### p53

Se halló la presencia de alteración el gen p53 en 22 pacientes. De todos los casos con mutación detectada en el gen de supresión tumoral p53 (59,1%) sólo el 53,85 se encontraba viva sin evidencia de enfermedad a los 5 años, mientras que la totalidad de los pacientes sin alteración del p53 se encontraban sin evidencia de enfermedad a los 5 años (vivas o perdidas). Esta diferencia es casi estadísticamente significativa ( $p = 0,057$ ).

El 37,5% de las pacientes sin mutación del p53 recidivaron frente al 69,2% con p53 positivo, tanto localmente como a distancia ( $p:0,15$ ).

Por lo tanto la existencia de alteración en el p53 parece un factor de mal pronóstico (fig. 2).

### Ki-67

Fue bajo en 13 casos, medio en 3 casos y alto en 5 casos. No parece influir en la evolución a los 5 años: 69,2% con índice bajo frente al 60% con índice alto están vivas sin evidencia de enfermedad.

El único caso de fallecimiento del que disponemos de esta información tenía un bajo nivel de proliferación.

No hay diferencias estadísticamente significativas con respecto al porcentaje de recidivas, sin embargo parece que

Tabla 2 Porcentaje de mujeres de 35 años o menores con recidiva según el estado de los receptores hormonales tumorales

	No recidiva	Sí recidiva
Receptores hormonales negativos	61,5% (8)	38,5% (5)
Receptores hormonales positivos	25,9% (7)	74,1% (20)

$p = 0,029$ .

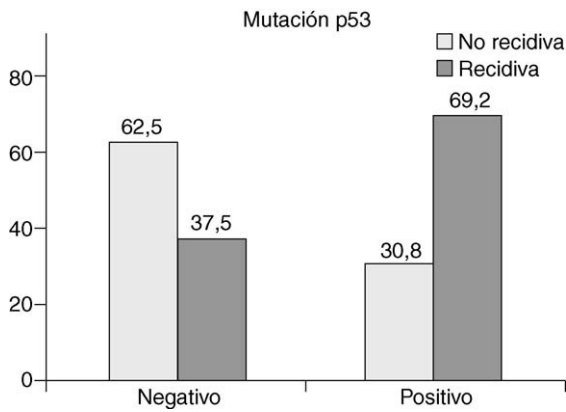


Figura 2 Mutación p53.

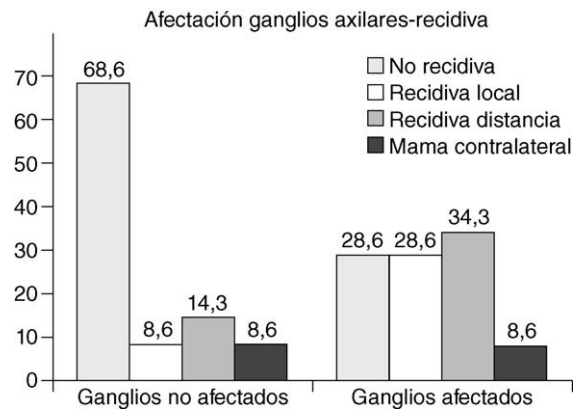


Figura 4 Afectación gánglios axilares-recidiva.

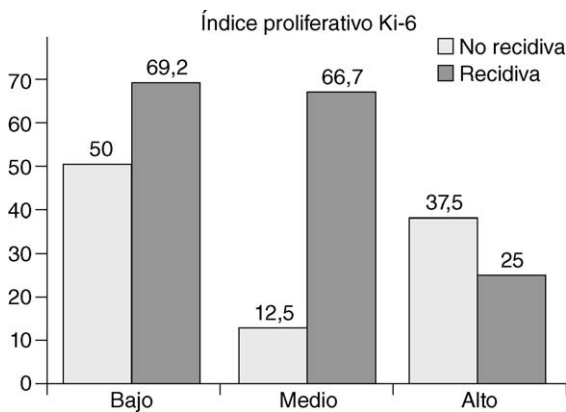


Figura 3 Índice proliferativo Ki-67.

éstas son mayores cuanto menor sea el índice de proliferación: bajo (69,2%), medio (66,7%), alto (25%). Claro está que el número de pacientes en cada caso es muy diferente, teniendo escasísimos casos con índices medios y altos, lo que altera los resultados (fig. 3).

**Afectación axilar al diagnóstico**

Al igual que en mujeres de mayor edad, la afectación axilar es uno de los factores pronósticos más importantes, observándose un gran porcentaje de recidiva (71,4%) cuando algún ganglio está invadido, en contraposición con el 31,4% de los casos en los que no hay ganglios afectados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (001) (tabla 3).

Asimismo existen significativamente más casos de metástasis a distancia en aquellos tumores que invaden los ganglios

axilares (34,3 frente a 14,3%), así como recidivas locales (28,6 frente a 14,3%).

La aparición de un cáncer en la mama contralateral fue similar en ambos grupos (fig. 4).

El número de ganglios afectados también influye en el pronóstico de manera estadísticamente significativa, de forma que a mayor número de ganglios invadidos mayor es el riesgo de recaídas (p = 0,017).

Aunque la diferencia no sea estadísticamente significativa, vemos que la evolución o la supervivencia a los 5 años es peor cuando se tienen los ganglios afectados. Seis de las 7 muertes que se dieron en nuestra muestra tenían los ganglios axilares invadidos.

**Análisis de supervivencia**

Realizamos un análisis de supervivencia con la intención de aportar datos más precisos sobre la evolución de nuestras pacientes. Nuestros casos fueron seguidos durante un tiempo mínimo de 5 años, desde el momento de la primera visita en la que consultó por patología mamaria hasta el momento en que se presentó la recidiva o muerte, o bien, en el caso de no recidivar, hasta la última visita. La duración del seguimiento fue pues variable ya que los sujetos se incorporan en momentos diferentes, e incompleto, lo que implica que en la fecha del cierre del estudio hay muchos sujetos que no han sufrido recaída ni muerte y continúan vivas sin evidencia de enfermedad.

La curva de supervivencia descubre la evolución de nuestro grupo de sujetos desde un estado inicial a un estado terminal mediante la representación gráfica de las proporciones de supervivencia para diferentes intervalos de tiempo.

Nosotros usamos el método Kaplan-Meier, que estudia la probabilidad de sobrevivir. Al inicio la probabilidad vale 1 porque todos los sujetos están en riesgo y se mantiene con este valor hasta el instante anterior al momento en el que se produce el primer evento. Permanece invariable hasta el instante anterior al siguiente evento.

En la representación gráfica de la función de supervivencia los saltos de esta función corresponden a los diferentes tiempos completos; las marcas señalan los tiempos censurados.

Tabla 3 Porcentaje de mujeres de 35 años o menores con recidiva según la afectación ganglionar axilar

	Hay recidiva	
	No	Sí
Ganglios axilares no afectados	68,6% (24)	31,4% (11)
Ganglios axilares afectados	28,6% (10)	71,4% (25)

p = 0,01.



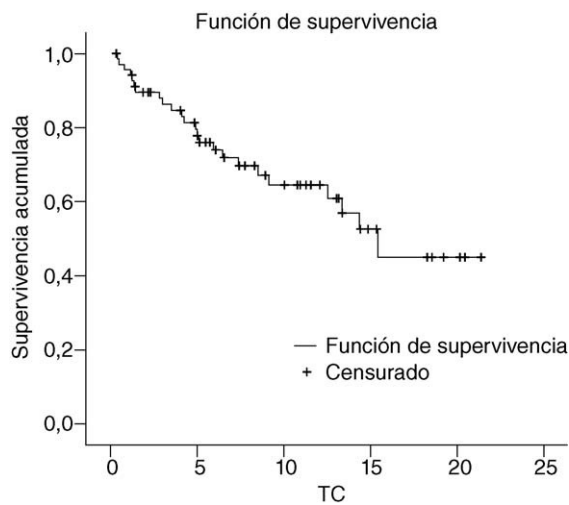


Figura 5 Función de supervivencia.

La media del tiempo de supervivencia no se puede calcular porque no se dispone del tiempo completo de todos los sujetos. La mediana es el índice de tendencia central más adecuado porque su cálculo no requiere conocer el tiempo de supervivencia de todos los sujetos; se define como el tiempo con probabilidad de supervivencia en el percentil 50 de la distribución. En nuestro trabajo es de 15,42 años (fig. 5).

La calidad de un estudio de seguimiento se evalúa a través de distintos parámetros. El más importante es la proporción de sujetos perdidos, que, en nuestro estudio, es baja.

## Discusión

El presente trabajo analiza una limitada serie de pacientes con cáncer de mama de 35 años o menores diagnosticadas y tratadas en nuestro servicio. Describe sus características epidemiológicas e histopatológicas al diagnóstico y la asociación de dichas características con la recidiva de la enfermedad y la supervivencia.

En su elaboración encontramos algunas limitaciones ocasionadas por la dificultad para el seguimiento de estas pacientes, ya que, en algunos casos, fueron derivadas inicialmente de otros centros y el seguimiento se hizo en su hospital de referencia, lo que supuso la interrupción en el control evolutivo. La pérdida de pacientes es frecuentemente referida en la literatura consultada.

Parece controvertido que la edad joven en el momento del diagnóstico sea un factor pronóstico adverso en el cáncer de mama primario. Mientras muchos estudios han encontrado que las pacientes jóvenes tienen peores resultados clínicos que las de mayor edad, otros trabajos opinan que tienen un pronóstico más favorable, o que no existe relación entre la edad y el pronóstico. Estos resultados conflictivos pueden deberse a diversos factores tales como falta de datos, muestra reducida, diferencias en la selección de pacientes, relativamente corto periodo de seguimiento y tratamientos heterogéneos.

Uno de los estudios prospectivos aleatorizados con mayor número de pacientes menores de 35 años ( $n = 314$ ) fue el del *Internacional Breast Cancer Study Group* publicado en *Lancet* en el año 2000 por Aebi<sup>9</sup>. En él se obtuvieron tasas de supervivencia libre de enfermedad y global significativamente

menores en pacientes jóvenes (35 y 49% frente a 47 y 62% en mujeres mayores de 35 años), deduciendo que la edad es un factor de riesgo independiente del tamaño tumoral, infiltración ganglionar, grado histológico, estado de los receptores hormonales y del tratamiento locorregional y sistémico.

Se ha debatido si el cáncer de mama en la mujer joven debe ser considerado clínica y etiológicamente distinto a aquel diagnosticado en edades más tardías. Inicialmente la menopausia se consideró el estado divisor para diferentes etiologías de la enfermedad, no sólo por la variación en las tasas de incidencia, sino por los diferentes factores de riesgo. Los tumores en jóvenes han sido descritos con peores índices biológicos (mayor índice de proliferación, mayor grado histológico, invasión vascular y menor expresión de receptores hormonales) y pronóstico menos favorable.

La mayoría de las pacientes acudió a la consulta con síntomas o signos clínicos (sobre todo por palpación de un nódulo), sólo un 23,9% acudió por un hallazgo radiológico casual en las pruebas de cribado. En la literatura también encontramos la presencia de un nódulo palpable como primera causa de consulta<sup>11</sup>, quizás debido a que la práctica de mamografía de cribado no se realiza en un grupo de edad tan precoz.

El motivo de consulta (hallazgo clínico o radiológico) no influyó en el riesgo de recaída ni en la evolución-supervivencia a los 5 años en nuestra serie de casos. La localización más frecuente fue el cuadrante superoexterno sin haber predominio de afectación de una mama sobre la otra. En pocos casos se evidenció afectación de la piel (13,4%) o fijación a planos profundos (21%). En 15 pacientes se palpaban adenopatías axilares. Hubo 2 casos de afectación inicial bilateral.

En el 75% de nuestros casos se llegó al diagnóstico histológico mediante una biopsia intraoperatoria. Ello se debe a que la casuística recogida engloba a pacientes que acudieron por primera vez a nuestra consulta antes del año 2001; en estas fechas la biopsia intraoperatoria era el principal método diagnóstico ya que la práctica de PAG (punción-aspiración con aguja gruesa) en nuestro hospital comenzó a realizarse de forma rutinaria a partir de los años 2002-2003.

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante (72,9%). Coincidimos con todos los trabajos de la literatura (N. Guler: 85%)<sup>3</sup>; en mujeres jóvenes, al igual que en el resto de la población, el cáncer de mama más frecuente es el infiltrante de tipo ductal. Éste, en nuestro estudio, tiende a recidivar con más frecuencia que el resto de los subtipos, tanto de forma locorregional como a distancia. Seis de los 7 casos de muerte en nuestra muestra presentaban un carcinoma ductal infiltrante. Todos los casos de carcinomas in situ presentan remisión completa de la enfermedad a los 5 años.

Estudios relativos a la edad de la paciente muestran un grado tumoral elevado, representando un factor pronóstico discriminatorio entre jóvenes y mayores<sup>3,10,11</sup>. Nosotros confirmamos el hecho de que en mujeres de menos de 35 años existe un gran porcentaje de tumores poco o moderadamente diferenciados. Únicamente 4 de nuestras pacientes presentaban un tumor de grado I. Sin embargo esta diferencia no parece influir en el pronóstico, pues no existe mayor porcentaje de recidiva en los tumores de mayor grado.

La presencia de receptores hormonales fue determinada en el 56,3% de nuestras pacientes (en los casos más antiguos no se hacía estudio inmunohistoquímico de rutina, por lo que este dato no pudo ser recogido) de las cuales el 68% fueron positivos. Wonshik<sup>10</sup> obtiene, sin embargo, en su estudio

frecuencias bajas de receptores hormonales positivos. Nuestros datos sugieren que pacientes con tumores hormonodependientes tienen mayor riesgo de recurrencia (estadísticamente significativa) que pacientes de mayor edad (tabla 2). En nuestra muestra los tumores sin receptores hormonales recidivaron un 38,5%, mientras que los que sí los tenían lo hicieron un 74,1%. Por tanto la presencia de receptores hormonales positivos en pacientes jóvenes parece tener un pronóstico diferente (peor) que en mujeres mayores<sup>9,12</sup>. Otros estudios, en cambio, no encontraron estas diferencias.

En la literatura se encuentran frecuencias elevadas de c-erb 2 en tumores de mujeres jóvenes<sup>13</sup>. Nosotros sólo tenemos datos de 20 pacientes ya que su determinación es relativamente reciente, y la presencia de dicho receptor en tan poca muestra no parece tener significación pronóstica, quizá por la falta de potencia de la prueba al manejar un número pequeño de pacientes. Se ha sugerido que la expresión c-erb 2 puede estar relacionada con la raza, puesto que el porcentaje de su expresión varía con la misma. Su importancia pronóstica es también controvertida. Un número importante de trabajos han publicado resultados positivos, mientras que otros aportan resultados negativos<sup>10</sup>, aunque se supone que su expresión está asociada a la presencia de ganglios linfáticos, G3 y edad joven y por tanto es un marcador de agresividad en pacientes con cáncer de mama y un factor predictor de respuesta a tratamiento sistémico.

La afectación de los ganglios linfáticos axilares, que es el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, no es diferente entre jóvenes y pacientes de mayor edad. Según Wonshik<sup>10</sup> las pacientes de menos de 35 años con cáncer de mama operable con ganglios axilares positivos tienen menores tasas de supervivencia y mayores recidivas que pacientes mayores. Sin embargo esta diferencia no se observó si los ganglios axilares no estaban afectados. Por el contrario, Kroman y Fowble<sup>14</sup>, además en la conferencia de St Gallen entre 1998 y 2001, concluyen que la edad menor de 35 años es un factor de riesgo de recidiva en pacientes sin afectación ganglionar axilar.

N. Guler<sup>3</sup> indica que la edad no influye en el pronóstico, sino que el único factor predictivo de supervivencia es la invasión ganglionar.

En nuestra muestra hubo afectación ganglionar en la mitad de las pacientes (media de 2,53 ganglios afectados), lo cual supone un mayor porcentaje de recaídas (diferencia estadísticamente significativa) (tabla 3) tanto a nivel loco-regional como a distancia (la tercera parte de las pacientes que tenían los ganglios linfáticos invadidos tuvieron metástasis a distancia en los 5 años de seguimiento). Realizando un análisis de regresión lineal univariante introduciendo como variable independiente el número de ganglios axilares afectados, se demuestra una influencia significativa del citado parámetro en la aparición o no de recidiva.

Las variables usadas en este trabajo para objetivar resultados en casi todos los casos ha sido la presencia de recaídas y la evolución a los 5 años (viva sin evidencia de enfermedad, viva con evidencia de enfermedad, perdida con evidencia de enfermedad, perdida sin evidencia de enfermedad y éxitus).

De nuestras 71 pacientes recidivaron el 51,4%. Trece lo hicieron localmente y 17 a distancia. De éstas, las metástasis más frecuentes se presentaron en el hueso, seguidas de las pulmonares y hepáticas. El lugar más infrecuente de locali-

zación de la enfermedad fue en el sistema nervioso central. Seis pacientes con el tiempo presentaron otro cáncer en la mama contralateral. Lógicamente la existencia de recaídas, sobre todo a distancia, empeoran el pronóstico.

Existen trabajos que indican que la edad joven, independientemente del tipo de tratamiento quirúrgico, es, por sí sola, un factor de riesgo de recidiva locoregional<sup>15,16</sup>.

Los 7 casos de fallecimiento en los 5 primeros años de seguimiento se deben a la enfermedad y todos presentaron, por tanto, metástasis a distancia. Uno de ellos, además, presentó cáncer en la mama contralateral.

En otros trabajos se muestra menos porcentaje de recidivas y no muestran siempre las metástasis a distancia como primera causa de recaída, pero sí como primera causa de muerte<sup>3,17</sup>.

La media de supervivencia en nuestra muestra, desde la fecha de la primera visita, hasta la presentación de un evento-recaída o muerte- o hasta la fecha de la última visita si estaban vivas sin evidencia de enfermedad, fue de 13,9 años (rango 11,70-16,191). La mediana, fue de 15,4 años (fig. 5).

## Conclusiones

- Parece controvertido que la edad joven en el momento del diagnóstico sea un factor pronóstico adverso en el cáncer de mama primario. Estos resultados conflictivos en la literatura se deben a que la mayoría de los estudios son retrospectivos sobre un número escaso de pacientes heterogéneos. La tendencia es a considerar la edad como un factor de riesgo independiente para el cáncer de mama.
- Los tumores en mujeres de 35 años o menores suelen ser grandes, poco diferenciados y con alto porcentaje de recidivas.
- Las pruebas de imagen (mamografía y ecografía) son una herramienta de ayuda en el diagnóstico de cáncer de mama en la mujer joven pero no son adecuadas como prueba de cribado debido a su baja sensibilidad (alto porcentaje de falsos negativos) y la baja prevalencia de la enfermedad en estas pacientes. Resulta pues fundamental, la exploración clínica.
- Los factores pronósticos adversos en mujeres de 35 años o menores son el tamaño tumoral grande, la afectación axilar y un número elevado de ganglios invadidos, la presencia de receptores hormonales positivos y mutación del gen p53. Se asocian a mayor riesgo de recidiva y peor evolución a los 5 años.
- En el análisis de supervivencia el 50% de las pacientes vivió más de 15 años.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Bibliografía

1. Hankey BF, Miller B, Curtis R, Kosary C. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994;16:7-14.
2. González-Angulo AM, Broglio K, Kau SW, Eralp Y, Erlichman J, Valero V, et al. Women Age  $\leq$  Years with Primary Breast Carcinoma. *Cancer.* 2005;103:2466-72.

3. Guler N. Under 35 Breast Cancer in Turkey. *ASCO*. 2003;337.
4. Morrow M, Wrong S, Venta L. The evaluation of breast masses in women younger than forty years of age. *Surgery*. 1998;1124:634–40.
5. Olivetti L, Beronzini R, Vanoli C, Fugazzola C, Guarneri AG, Grazioli S, et al. Is mammography useful in the detection of breast cancer in women 35 years of age or younger? *Radiol Med (Torino)*. 1998;95:161–4.
6. Blakely LJ, Buzdarm AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer*. 2004;100:465–9.
7. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer*. 2003;98:1131–40.
8. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet M, Guillaume M, Spielmann M, et al. Effect of pregnancy, in the year prior and after treatment for breast carcinoma, on survival and recurrence in women with breast cancer younger than 35 years. *GETNA GROUP. Annals of Oncology Advance Access*. 2006.
9. Aebi S. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet*. 2000;355:1869–74.
10. Wonshik H. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer*. 2004;4:82.
11. Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe JL. Breast cancer in women thirty years old or less. *Cancer Radiother*. 2003;7:153–9.
12. Curigliano G, Rigo R, Colleoni M, Braud FD, Nole F, Formica V, et al. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: response according to biologic and endocrine features. *Clin Breast Cancer*. 2004;5:125–30.
13. Maru D, Middleton LP, Wang S, Valero V, Sahin A. HER-2/*neu* and p53 Overexpression As Biomarkers of Breast Carcinoma in Women Age 30 Years and Younger. *Cancer*. 2005;103:900–5.
14. Kroman N, Holtveg H, Wohlfahrt J, Jensen MJ, Mouridsen HY, Blichert-Toff M, et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ*. 2000;320:474–8.
15. Fodor J, Mozsa E, Zaka Z, Polgar C, Major T. Local relapse in young ( $\leq 40$  years) women with breast cancer after mastectomy or breast conserving surgery: 15-years results. *Magy Onkol*. 2005;49:205–8.
16. de Bock GH, Van der Hage JA, Putter H, Bonnema J, Bartelink H, Van de Velde CJ. Isolated loco-regional recurrence of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: Long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer*. 2005.
17. Thalib L. Breast cancer prognosis in relation to family history of breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2004;90:1378–81.