

Cáncer de mama en la mujer joven

Grupo de Estudios Senológicos. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria*

RESUMEN

El porcentaje de mujeres menores de 35 años afectas de cáncer de mama es pequeño en comparación con otros subgrupos de edad. Constituye, sin embargo, un conjunto de pacientes con unas particularidades especiales.

Se presentan los datos de una encuesta multicéntrica, de carácter retrospectivo, sobre 225 mujeres con cáncer de mama tratadas entre los años 1984 y 2007. Destaca la presentación clínica como nódulo palpable y la elevada proporción de mastectomía como técnica quirúrgica como resultados más significativos. El carcinoma ductal infiltrante (73%) fue el tipo histológico más frecuente, siendo la mayoría de los tumores de grado intermedio o alto, con una elevada proporción de componente intraductal extenso (34,6%) e invasión linfovascular (42,4%). En el momento de la recogida de datos, el 77% de las mismas estaban en seguimiento clínico, libres de enfermedad.

Los resultados de este estudio inicial invitan a considerar diferenciadamente este subgrupo de la enfermedad, que debe ser tratado dentro de un grupo multidisciplinar (Unidad de Mama).

Financiación: Estudio realizado con una beca de Woman's Secret.

**Grupo de Estudios Senológicos. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria:* B. Merck (responsable de la redacción del artículo), M. García (Complejo Hospitalario. Orense); P. Picazos (Hospital de Villajoyosa. Villajoyosa, Alicante), F. Vicente (Hospital de Navarra. Pamplona); M. Lorenzo (Hospital de Torrecárdenas. Almería); E. Iglesias (Hospital Arnau de Vilanova. Lérida); C. Fuster (Hospital General Universitario. Valencia); P. Cansado (Hospital General Universitario. Elche, Alicante); J. Burriel (Hospital Miguel Servet. Zaragoza); J. Giménez (Instituto Valenciano de Oncología); J. Torró (Hospital Lluís Alcanyís. Játiva, Valencia); J. L. Amaya (Hospital Infanta Cristina. Badajoz); C. Vázquez Albaladejo (Presidente SESPM).

Recibido: 01-09-09.
Aceptado: 01-12-09.

Correspondencia: Belén Merck. Servicio de Cirugía General. Instituto Valenciano de Oncología. C/ Profesor Beltrán Báguena, 8. 46009 Valencia. e-mail: belenmerck@yahoo.es

Palabras clave: Cáncer de mama. Tratamiento del cáncer de mama. Seguimiento del cáncer de mama.

ABSTRACT

The subgroup of breast cancer patients younger than 35 years comprises a small percentage of all the women affected by this neoplasm, although, it offers some particular aspects. We present the results of a multicentric query on 225 young patients treated of breast cancer. We underline the presence of a palpable mass as the most frequent clinical presentation and the high percentage of mastectomy as the most highlighted results. Ductal infiltrating carcinoma was the most frequent histologic type (73%). The majority of tumors exhibited intermediate or high grade features. There was a high percentage of extensive intraductal component (34,6%) and lymphovascular invasion (42,4%). At the moment, 77% of patients were alive and disease free.

These preliminary results should consider a differentiated approach to this subgroup of young women, who should be treated multidisciplinary in a breast unit.

Key words: Breast cancer. Breast cancer treatment. Breast cancer follow-up.

INTRODUCCIÓN

Se define el cáncer de mama en la mujer joven como aquel que se diagnostica en menores de 35 años, aunque algunos grupos incluyen pacientes de hasta 40 años (1).

A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente de las mujeres. Es, también, la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina en España, con una tasa de mortalidad ajustada del 17,4%, según el Grupo Español de Investigación de Cáncer de Mama (GEICAM) (2). La edad es el principal factor de riesgo para padecer un cáncer de

mama, que no es constante a lo largo de la vida. Cuanto mas tiempo viva una mujer sin presentar un cáncer de mama, menor es la probabilidad de que lo desarrolle en el tiempo restante de supervivencia (3).

Diversos estudios epidemiológicos han relacionado la edad temprana de manifestación de la enfermedad con una menor supervivencia. Las características histológicas de los tumores en las mujeres jóvenes condicionan una mayor agresividad, lo que parece ser la causa de una mayor tasa de recaída local y sistémica en este grupo de mujeres (4) y por lo tanto, de un peor pronóstico. Los resultados procedentes del *National Cancer Data Base* (5) demostraron un estadio más avanzado al diagnóstico y una menor supervivencia a los 5 años para el subgrupo de pacientes < 35 años. Otros estudios han demostrado que la edad es un factor independiente, asociado a un peor pronóstico, que se cuantifica como un descenso en la supervivencia a los 5 años, desde el 87,1% en mayores de 40 años, al 71,2% en menores de 33 años, según los resultados de un trabajo retrospectivo sobre 1.703 pacientes premenopáusicas del Instituto Curie (6).

También las pacientes jóvenes con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* presentan una evolución diferente de la enfermedad, en comparación con subgrupos de más edad, caracterizada por un aumento en la tasa de recidiva local (7). Esto motiva la inclusión de la edad como factor pronóstico de recidiva local en el Índice Pronóstico de van Nuys (Tamaño tumoral, Márgenes de resección, Grado histológico y Comedonecrosis) propugnado por Silverstein como herramienta de decisión terapéutica (8).

La presencia de antecedentes familiares es un factor de riesgo (RR = 3,22) en mujeres menores de 35 años y sugiere la existencia de un síndrome hereditario (9). Las mujeres diagnosticadas de neoplasias de mama antes de los 35 años presentan una mutación de los genes BRCA1/2 en el 15-30% de los casos (10).

En los últimos años se ha constatado un aumento, quizá subjetivo, del número de pacientes menores de 35 años, aunque la ausencia de un registro nacional impide saber la frecuencia real de neoplasias de mama en este subgrupo de edad. Estas pacientes jóvenes presentan una serie de diferencias, que requieren un análisis en profundidad de los factores relacionados con el aumento de incidencia, las características de estos tumores y los detalles de su tratamiento. El Grupo de Estudios Senológicos (GES) de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria se propuso como objetivo el estudio de las características del cáncer de mama en las mujeres más jóvenes, para que un mejor conocimiento de sus particularidades facilitara la aplicación de protocolos específicos.

PACIENTES Y MÉTODO

Para el estudio de este subgrupo de pacientes se propone la realización de un registro retrospectivo multicéntrico de pacientes, que considere los aspectos epidemiológi-

cos, clínicos y relativos al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad: presentación clínica, proceso diagnóstico, terapias y seguimiento.

Se recogen de manera retrospectiva las características de 225 pacientes mujeres con edad ≤ 35 años al diagnóstico de carcinoma de mama, que hayan recibido tratamiento quirúrgico y/o radioterápico y/o sistémico, admitiendo la inclusión de pacientes de cualquier año y procediendo al análisis estadístico mediante análisis descriptivo.

RESULTADOS

Se han recibido 225 cuestionarios procedentes de doce hospitales españoles, de los que se han desestimado tres por faltar algunos datos imprescindibles. Las pacientes fueron diagnosticadas y tratadas entre los años 1984 y 2007.

Los investigadores, seleccionados entre ginecólogos y cirujanos con experiencia en el tratamiento del cáncer de mama, han remitido entre 6 y 36 casos (media: 11,73; desviación típica: 7,89).

La presencia de antecedentes de cáncer de mama en un familiar de primer grado (madre y/o hermana) se constató en el 16,7% de los casos y los antecedentes de segundo grado en el 14,4%. Se propuso la realización de un estudio genético a 19 (8,6%) mujeres que cumplían los criterios protocolizados para estos análisis. Se encontraron dos casos (10,5%) con mutación del gen supresor BRCA 1 y un caso (5,26%) con mutación del gen supresor BRCA 2. No se han recogido los datos referentes al modo en que se analizaron las mutaciones, ya que no constituía un objetivo de este estudio.

La forma de presentación clínica más frecuente fue el hallazgo de una tumoración palpable (87,8%), seguido por el diagnóstico mamográfico de una lesión no palpable en 14 (6,3%) casos, diez (4,5%) carcinomas inflamatorios de mama y una paciente con enfermedad de Paget del pezón.

El carcinoma ductal infiltrante (73%) fue el tipo histológico más frecuente tras el estudio histológico, seguido por el carcinoma ductal *in situ* (10,8%), el carcinoma lobulillar infiltrante (5%) y el carcinoma medular (5%). Otros datos obtenidos del análisis anatomopatológico del tumor fueron el tamaño tumoral patológico (pTis: 24; pT1a: 5; pT1b: 21; pT1c: 52; pT2: 91; pT3: 11; respuesta patológica completa: 1; tamaño desconocido: 25), el grado histológico (I: 15; II: 66; III: 77; desconocido: 40). El componente intraductal extenso estaba presente en el 34,6% de los tumores cuyo informe aportaba esta característica, y la invasión linfocelular en el 42,4% de las 179 neoplasias que describían esta particularidad.

Se determinaron los receptores estrogénicos en 206 (92,79%) pacientes, siendo positivos en 115 (55,82%) y los receptores de progesterona en 201 (90,54%), siendo positivos en 120 (59,70%) mujeres. Se halló la mutación

del gen supresor *cerbB2* en 54 (34,17%) de las 158 muestras estudiadas.

La estadificación regional se realizó en 170 (76,6%) pacientes mediante linfadenectomía axilar, obteniendo una media de 15 ganglios en el vaciamiento (desviación típica 6,79). La biopsia selectiva del ganglio centinela se indicó en 61 (27,5%) casos. Catorce pacientes (22,95%) presentaron una macrometástasis en el estudio histológico del ganglio centinela y seis (9,83%) una micrometástasis. Con la excepción de dos, las pacientes fueron tratadas quirúrgicamente mediante linfadenectomía axilar. El resultado de la biopsia del ganglio centinela en las 41 pacientes restantes fue negativo (67,21%), observando en 4 casos la presencia de células tumorales aisladas. La figura 1 muestra la relación de infiltración neoplásica de los ganglios axilares. El 42,7% de las enfermas se estadificó como pN0.

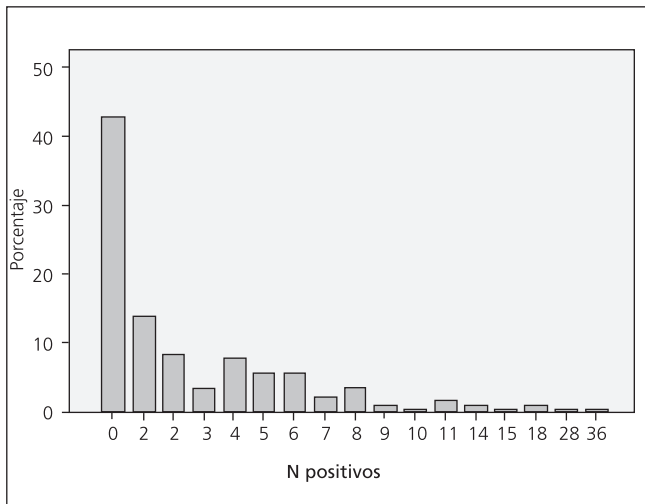


Fig. 1. Distribución de número de ganglios positivos.

Se indicó tratamiento quirúrgico al 96,8% de las pacientes, en 45 (20,3%) tras tratamiento sistémico primario. La técnica más frecuentemente empleada fue la mastectomía en 121 (56,80%) casos, asociada en el 80,16% a linfadenectomía axilar, seguida de cirugía conservadora en 90 (42,25%) pacientes, indicada con mayor frecuencia en tumores menores de 2 centímetros. En tres casos se precisó un marcaje radiológico de la lesión por tratarse de neoplasias no palpables. Dos pacientes se sometieron a adenomastectomía tras el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*.

Se ofertó la posibilidad de reconstrucción postmastectomía a 56 pacientes, empleando un implante en 41 casos y un colgajo músculo cutáneo en 15. Las técnicas oncológicas se aplicaron en el 17,8% de los tratamientos conservadores. Se administró radioterapia adyuvante a 159 (71,6%) pacientes. Las pacientes con tratamiento conservador recibieron la radioterapia complementaria a la cirugía en el 94,4% de los casos. No se exponen los motivos para excluir este tratamiento locorregional en cinco mujeres. Además el 58,3% de las enfermas maste-

tomizadas también se sometieron a radioterapia adyuvante, en razón de su estadio clínico.

Se indicó tratamiento sistémico con quimioterapia a 155 (70,77%) pacientes, con independencia de los marcadores biológicos del tumor. El 61,6% de los esquemas administrados (Fig. 2) contenía antraciclina (adriamicina, doxorubicina o epirubicina) y un 13,3% taxanos (paclitaxel o docetaxel).

Ciento doce (50,45%) pacientes recibieron hormonoterapia adyuvante; 83 (74,10%) de ellas tras quimioterapia adyuvante. El fármaco más utilizado fue el tamoxifeno, en el 78,7% de las mujeres. La figura 3 expone los detalles del tratamiento sistémico hormonal.

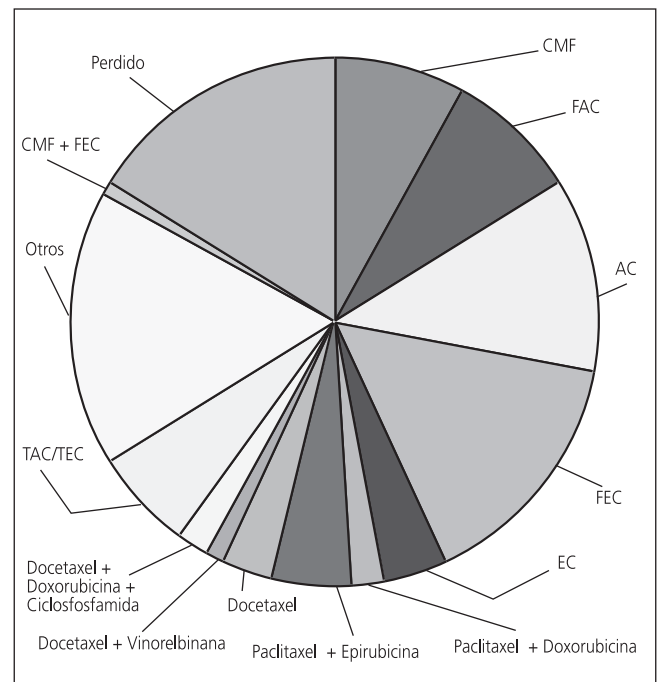


Fig. 2. Esquemas de tratamiento con quimioterapia adyuvante.

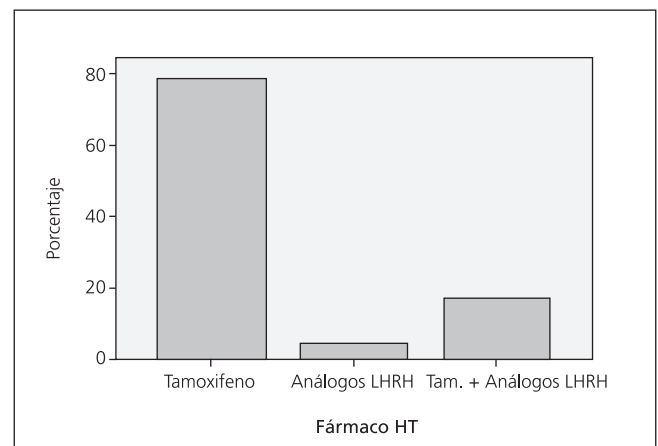


Fig. 3. Tratamiento sistémico hormonal.

La metodología de este estudio no posibilita aportar datos acerca de supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad. No obstante hemos obtenido datos acerca de la situación clínica de la paciente en la última revisión. El 77,51% de las mujeres tratadas seguían vivas en el momento de la recogida de datos, aunque una elevada proporción había sido tratada en los últimos años. Los resultados se muestran en la figura 4.

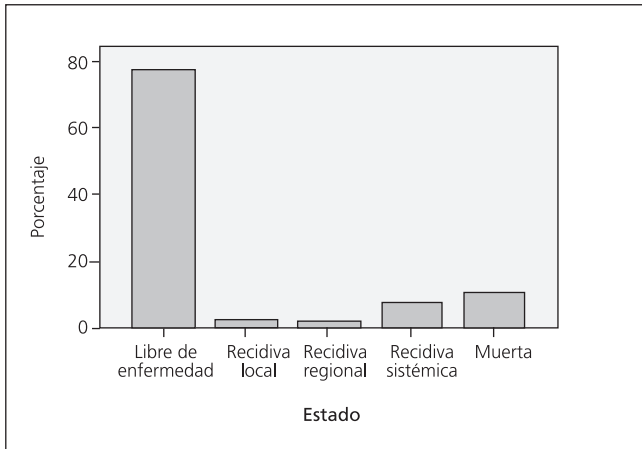


Fig. 4. Estado clínico actual.

Se han descrito 5 (2,25%) casos de cáncer de mama contralateral en la evolución de la enfermedad.

Trece pacientes optaron por una cirugía profiláctica de la mama contralateral. La técnica quirúrgica más utilizada fue la adenomastectomía con reconstrucción inmediata en 7 casos, seguida por la mastectomía ahorradora de piel en 4. En ninguna de las piezas extirpadas se evidenciaron lesiones malignas.

DISCUSIÓN

La presencia de neoplasia en la mama de mujeres jóvenes no es tan excepcional como inicialmente parecía, prueba de ello es la participación de los investigadores con un adecuado número de casos para este estudio. Es posible que determinados factores relacionados con los hábitos de vida o el medio ambiente tengan influencia en un aumento de la frecuencia (3,9). No se ha constatado una relación con la presencia de antecedentes familiares, tanto de primer como de segundo grado. Actualmente, muchas mujeres jóvenes con antecedentes familiares de cáncer de mama acuden a chequeos clínicos y radiológicos con criterio de "alto riesgo". Será necesario valorar la inclusión de estas mujeres sanas en dichos programas, sobre todo de cribado mamográfico, para no convertirlas en posibles candidatas a enfermar y evitar así consecuencias psicológicas. Las determinaciones de las mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2 se realizan, en nuestro país,

dentro de los programas dependientes de las Unidades de Consejo Genético (10).

Desde el punto de vista clínico, el hallazgo de un nódulo, bien por la propia paciente o por un médico, es la forma de presentación más frecuente. Es necesario recordar, que muchos de estos tumores son percibidos durante la exploración física como "probablemente benignos", por lo que se insiste en la conveniencia de aplicar la triple técnica (clínica, radiológica e histológica) para una correcta evaluación de todos los casos. Esto evitará demoras diagnósticas innecesarias (11).

En la estadificación clínica se objetiva un bajo porcentaje tanto de enfermedad regional, como de diseminación sistémica. Tras esta evaluación inicial el 20,3% de las pacientes fue tratado con terapia sistémica primaria y 7 pacientes (M1) recibieron tratamiento sistémico.

El 96,8% de los casos incluidos en este estudio se intervino quirúrgicamente para tratar la enfermedad loco-regional. En su mayoría las pacientes fueron mastectomizadas, ofertándose la cirugía conservadora a aquellas mujeres con tumores T1. Actualmente, muchas pacientes con tumores grandes, no adecuados para una conservación mamaria, son tratadas con terapia sistémica primaria con intención de rescate. La biopsia selectiva del ganglio centinela ha reemplazado a la disección axilar en el estudio de extensión del carcinoma invasivo. Debido al diferente grado de implantación de la técnica en los hospitales del Sistema Nacional de Salud (12) y a las diversas épocas en que fueron diagnosticadas y tratadas las pacientes de este estudio, sólo se utilizó para la estadificación regional del 27,5%.

Las características histológicas de los tumores de este trabajo coinciden sólo parcialmente con los resultados de la bibliografía. Las pacientes presentaron, sobre todo, neoplasias con grado histológico II o III. La mayor incidencia de tumores N+ se relaciona con un mayor tamaño tumoral al diagnóstico (13-16).

La comparación de marcadores biológicos entre mujeres jóvenes y de mayor edad, evidencia que los tumores de las más jóvenes son más agresivos. Las características que expresan este comportamiento son: una mayor proporción de tumores de alto grado y con ausencia de receptores estrogénicos (RE negativos) (15). En el estudio de Gadjos y cols. (14) se comparan 101 mujeres menores y 631 mayores de 36 años, tratadas entre 1989 y 1997. Las pacientes jóvenes presentaban un estadio II o III al diagnóstico más frecuentemente (60 vs. 43%, $p < 0,001$); mayor afectación ganglionar (50 vs. 37%, $p = 0,022$); mayor tamaño tumoral (2,0 vs. 1,5 cm, $p < 0,001$), con una supervivencia libre de enfermedad significativamente peor. Desde el punto de vista biológico, las pacientes jóvenes se distinguían por la mayor incidencia de tumores RE negativos (52 vs. 31%, $p < 0,001$), aneuploidía celular (70 vs. 49%, $p = 0,013$) y fase-S elevada (59 vs. 29%, $p = 0,001$).

El patrón histológico en la mujer joven incluye una mayor incidencia en la sobreexpresión del HER-2/neu

(62 vs. 38%, $p = 0,06$) en el análisis de dos grupos de edad realizado por Rodrigues y cols. (16). Esta sobreexpresión del HER-2/neu se correlaciona con alto grado nuclear ($p = 0,004$), presencia de necrosis ($p = 0,06$) y receptores hormonales negativos (estrógenos: $p = 0,01$; progesterona: $p = 0,03$).

Colleoni y cols. (13) coinciden parcialmente con el trabajo anterior. Las pacientes menores de 35 años presentaban más frecuentemente tumores de grado histológico III (62 vs. 37%, $p < 0,0001$), receptores estrogénicos negativos (39 vs. 21%, $p < 0,001$), receptores de progesterona negativos (49 vs. 35%, $p = 0,001$), mayor expresión del Ki-67 (62 vs. 53%, $p < 0,001$) y con invasión linfocascular (48 vs. 37%, $p = 0,006$). Sin embargo no se objetivaron diferencias en cuanto al tamaño tumoral, número de ganglios linfáticos positivos, ni sobreexpresión del HER-2/neu.

Tampoco se encontraron diferencias relevantes en la frecuencia de sobreexpresión del HER-2/neu (44%), en las 44 pacientes entre 20 y 30 años estudiadas por Maru y cols. (15); sin embargo los tumores con ganglios positivos tienen una mayor incidencia de sobreexpresión del HER-2/neu, sugiriendo este hallazgo una mayor agresividad en los tumores HER-2/neu positivos (13).

El tratamiento multidisciplinar de estas pacientes se fundamenta en la incorporación de la reconstrucción mamaria postmastectomía y la administración de terapia adyuvante en más del 70% de los casos.

Durante el seguimiento apareció un cáncer en la mama contralateral en el 2% de las enfermas. La tasa de carcinoma metacrónico que oscila entre el 0,5 y el 1% anual es motivo para plantear una cirugía de reducción de riesgo contralateral a estas pacientes (17-19).

En conclusión, los resultados de este estudio inicial realizado en mujeres jóvenes con cáncer de mama invitan a considerar diferenciadamente este subgrupo de la enfermedad. El tratamiento dentro de un grupo multidisciplinar (Unidad de Mama) ofrece una mayor individualización del esquema terapéutico, tanto locorregional (cirugía, radioterapia) como sistémico (quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica). No se deben olvidar la morbilidad psicológica que esta neoplasia genera en todas las mujeres, pero de manera muy especial en las más jóvenes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aebi S, Castiglione M. The enigma of young age. *Ann Oncol* 2006; 17(10): 1475-7.
2. GEICAM. Proyecto "El Álamo". Encuesta de evolución de pacientes con cáncer de mama en hospitales del grupo GEICAM (1990-1993). Madrid; 2002.
3. Adrover E. Población de riesgo y beneficio de las maniobras preventivas. ¿Qué sabemos hoy? *Boletín del GEICAM* 2005; 15: 41-3.
4. Peppercorn J, Partidge AH. Breast cancer in young women: A new color or a different shade of pink? *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3303-5.
5. Zhou P, Recht A. Young age and outcome for women with early-stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101(6): 1264-72.
6. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, et al. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341(8852): 1039-43.
7. Rubio IT, Roca I, Sabadell D, Xercavins J. Beneficio de la biopsia del ganglio linfático centinela en pacientes con carcinoma in situ de mama. *Cir Esp* 2009; 85(2): 92-5.
8. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, Waisman JR, Lewinsky BS, Colburn WJ, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996; 77(11): 2267-74.
9. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyere A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009; 36(3): 237-49.
10. Programa de consejo genético en el cáncer. Servicio de la Oficina del Plan del Cáncer. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Valencia; 2005.
11. Mintzer D, Glassburn J, Mason B, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *Oncologist* 2002; 7(6): 547-54.
12. Merck B. Valoración de la implantación de las unidades de mama en la calidad asistencial del tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama. Tesis doctoral. Universidad Miguel Hernández, Elche; 2006.
13. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, et al. Very young women (< 35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002; 13(2): 273-9.
14. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg* 2000; 190(5): 523-9.
15. 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(5): 900-5.
16. Rodrigues NA, Dillon D, Carter D, Parisot N, Haffty BG. Differences in the pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women. *Cancer* 2003; 97(6): 1393-403.
17. 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.
18. Klauber-De More N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2005-2006; 23: 9-15.
19. Giménez J, Piñero A, Merck B, Vázquez C y Grupo de expertos. Consenso de reconstrucción postmastectomía. *Rev Senol Patol Mam* 2008; 21(3): 106-12.