

A. Díez-Caballero,
A. Espí,
J. Baixauli,
A. Zornoza,
G. Zornoza

Cáncer de mama en la mujer joven

Breast cancer in young women

SUMMARY

Introduction. *The effects of age on breast cancer prognosis have not been well defined.*

Material and methods. *152 patients under 40 have been studied. Some clinical and biological characteristics have been compared with the rest of the series of patients (912 cases) with the same tumor location treated in the same period of time.*

Results. *Some special clinical features such as higher bilaterality index, family background and biological characteristics of the tumor such as higher incidence of linfonodal invasion, higher frequency of histologic grade III tumors, less positivity of hormonal receptors and higher expression of oncogenes as c-erbB2 seem to confirm that breast cancer in young women has some factors that involve a worse prognosis.*

Conclusions. *It can be concluded that age has a multifactorial role on the prognosis of breast cancer.*

Departamento de Cirugía General.
Unidad de Patología Mamaria.
Clínica Universitaria.
Pamplona.

Correspondencia:
A. Díez-Caballero.
Departamento de Cirugía General.
Unidad de Patología Mamaria.
Clínica Universitaria. Pamplona.

Palabras clave

Cáncer de mama, Mujer joven, Pronóstico.

Key words

Breast cancer, Young women, Prognosis.

INTRODUCCIÓN

La influencia de la edad y el estado menopáusico respecto del pronóstico del cáncer de mama sigue siendo motivo de controversia. Algunos estudios señalan un peor pronóstico para el cáncer de mama en mujeres jóvenes^{3, 5, 6, 12} frente a otros para los que no tiene significación o que incluso refieren tener una mayor supervivencia.⁸

CASUÍSTICA

Se efectúa una revisión sobre 152 pacientes menores de 40 años extraídos de una serie total de 1.083 mujeres intervenidas por cáncer de mama en nuestro Servicio. Se realiza un estudio de algunos factores epidemiológicos y de caracteres biológicos en comparación con el resto de casos de la serie (912 casos) intervenida en el mismo período de tiempo.

Las variables epidemiológicas analizadas son: edad, antecedentes familiares de cáncer de mama, motivo de consulta y tiempo de demora. Se incluyen también otras características del tumor en el momento del diagnóstico, como la bilateralidad, retracción de piel, o de la mamografía, como la presencia de microcalcificaciones.

Entre los aspectos de la biología tumoral se han valorado: tamaño tumoral, afectación ganglionar, grado histopronóstico, presencia de receptores hormonales, ploidía y actividad proliferativa (fase S y Ki67). Finalmente se ha estudiado la expresión de p53 y c-erbB2 (en una parte de ellos) (Fig. 1).

RESULTADOS

Los hallazgos de mayor interés están expresados en la primera columna de la tabla I.

Se observó antecedente familiar de cáncer de mama en el 23,1% de las pacientes en estudio. El moti-

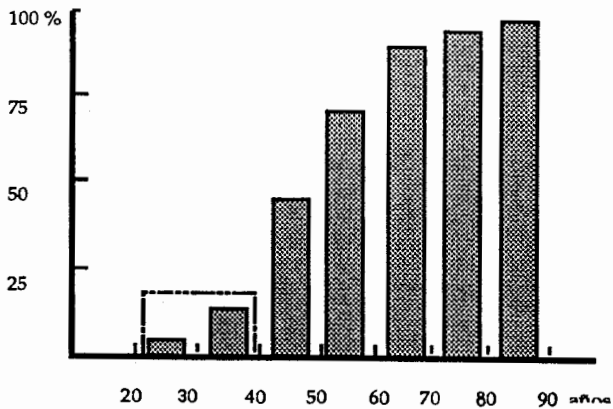


Fig. 1. Grupo de pacientes seleccionados para el estudio en función de la edad en el momento del diagnóstico.

vo de consulta fue preferentemente el hallazgo de un tumor (79,3%) y sólo en el 10,7% acudió a la consulta para un estudio mamario en ausencia de sintomatología. El tiempo medio de demora desde el hallazgo de un nódulo-masa-bulto en la mama hasta la consulta fue de 4,5 meses y el examen clínico puso en evidencia retracción de piel en el 19,8% de los casos.

En el 84,3% de los casos el estudio mamográfico evidenció signos de sospecha, presentando microcalcificaciones el 37,5% de ellas. La determinación de algunos marcadores tumorales como el CEA y el CA-15,3 mostraron valores por encima de los límites de normalidad en el 13 y 28%, respectivamente.

TABLA I
CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO DE CÁNCERES EN LA MUJER JOVEN Y DEL RESTO DE LA SERIE

	< 40 años	> 40 años
Número de casos	152	931
Edad media	34,8 años	55 años
Ant. familiar de cáncer de mama	23,1%	18,5%
Motivo consulta:		
— Tumor	79,3%	71,8%
— Chequeo	10,7%	18%
Retracción de piel	19,8%	32,6%
Demora	4,5 m	4,8 m
Mamografía:		
— Sospechosa	84,3%	93,5%
— Micocalcificaciones	37,5%	48,6%
Bilateral	5,9%	3,5%

TABLA II
CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS EN AMBAS SERIES

	< 40 años	> 40 años
pT (x)	2,7 cm	2,8 cm
pN +	51,5%	44,5%
GH (III)	41,9%	33,3%
R. est.	40,5%	50,8%
R. pg	51,1%	54,2%
Ploidía (diploide)	36,1%	37,8%
Fase S (x)	10,4	10,5
Ki-67		
— (x)	37,1	30,7
— > 15%	82,9%	66,5%
p53 (+)	41,8%	48,2%
c-erbB2 (+)	64,1%	50,9%

No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto del tipo histológico del tumor y sí un incremento en el número de pacientes jóvenes con CIE (componente intradural extenso) en los casos de carcinomas infiltrantes. El tamaño medio del tumor (pT) fue de 2,7 cm en la serie de mujeres jóvenes, sin diferencia respecto al resto de casos; sin embargo, se encontró afectación ganglionar en el 51,5% de los casos, cifra muy superior ($p < 0,05$) a la encontrada en la serie de mujeres mayores (44,5%), y la afectación fue de 5 o más ganglios en el 14,6%.

En la tabla II se resumen algunas de las características biológicas de más interés estudiadas en ambas series. Factores como el grado histopronóstico (GH) y los receptores hormonales mostraron claras diferencias (más casos GH-III y menos RH+) en el caso de los tumores de mujeres jóvenes ($p < 0,05$).

El estudio de la ploidía no evidenció diferencias en ambas series; lo mismo puede decirse de la citometría. Sin embargo, sí se observaron diferencias en la determinación inmunohistoquímica de Ki67, que mostró valores medios de actividad del 37,1% frente al 30,7% en la serie de tumores correspondientes a mujeres mayores de 40 años; por otro lado, los valores hallados fueron en las primeras más altos: 82,9% por encima del 15% frente al 66,5% en la serie de mujeres de más edad.

Finalmente, la determinación mediante inmunohistoquímica de la expresión de algunos oncógenos evidenció positividad para el p53 en el 40% frente al 48,2% en los tumores de mujeres mayores; por el contrario, el c-erbB2 apareció significativamente más alto ($p < 0,05$) en las jóvenes (64,1 frente al 50,9%).

TABLA III
RESUMEN DE LAS DIFERENCIAS MÁS SIGNIFICATIVAS
EN EL TRATAMIENTO APLICADO
ENTRE AMBAS SERIES DE PACIENTES

	< 40 años	> 40 años
Técnica quirúrgica:		
— Mastectomía	46,6%	56,2%
— Mastectomía + reconstrucción	21,1	7,1
— Cirugía conservadora	28,9	33,3
Quimioterapia complementaria ..	60,2	30,2

Sí se observaron diferencias respecto del tratamiento aplicado en uno y otro grupo de pacientes (tabla III).

DISCUSIÓN

Se recogen 152 casos de cáncer de mama en mujeres menores de 40 años, que representan el 14,1% sobre la serie total, valor que duplica el referido por otros autores^{7, 12, 15}. En la bibliografía llama la atención la variabilidad en la elección de la edad para definir este grupo de «mujeres jóvenes» (< 35, < 40, < 50, premenopáusicas, etc.), situación que puede dificultar la obtención de conclusiones.

Al analizar la incidencia de este grupo de mujeres en nuestra serie, en 2 períodos (antes de 1985 y después de 1990) se observaron valores de 11,3 y 15,5%, lo que implica un incremento de tumores en mujeres jóvenes a pesar del aumento producido en los estudios mamográficos de *screening* en mujeres mayores de 45 años en la última década. Parece concluirse que se está produciendo un incremento en la incidencia del cáncer de mama en edades tempranas.

Llama la atención la alta incidencia de antecedente de cáncer de mama en un familiar directo en el caso de las mujeres menores de 40 años, a pesar de tratarse de un grupo de mujeres con una media de edad 20 años menor que la correspondiente al resto de la serie. Es una observación admitida que la existencia de historia familiar de cáncer de mama se asocia a una aparición más temprana de esta neoplasia.

El motivo principal origen del diagnóstico fue la presencia de un tumor palpable sobre el que la ma-

mografía hizo sospechar la naturaleza de la lesión en el 84,3%, valor muy inferior al 93,5% observado en el grupo de mujeres mayor de 40 años. Este hallazgo es común en la bibliografía y se justifica por el menor rendimiento de la mamografía en la mujer joven, portadora de un patrón glandular más fibroso y denso, menos propicio al examen radiológico. Por otro lado, la frecuencia también menor de microcalcificaciones en este grupo de tumores no favoreció el diagnóstico mamográfico.

A pesar de tratarse de un grupo de mujeres jóvenes, puede llamar la atención que el 10,7% de ellas fueron diagnosticadas tras una mamografía de *screening*. Este hallazgo se justifica por la alta frecuencia de antecedentes familiares de cáncer de mama, circunstancia que al aumentar el riesgo para estas pacientes debe hacer adelantar, al menos a los 35 años, el momento para la realización de la primera mamografía de despistaje.

También la bilateralidad fue más alta (próxima al doble) en este grupo de mujeres jóvenes, confirmando el mayor riesgo de cáncer contralateral en los casos de historia familiar de cáncer de mama.⁴ Confirmando los trabajos de Kurtz⁹ se aprecia un aumento de la asociación de CIE en los carcinomas infiltrantes de las mujeres jóvenes.

Un peor pronóstico para el cáncer de mama aparecido en edades tempranas podría justificarse por tratarse de tumores con una mayor velocidad de crecimiento tumoral. Peer¹¹ refiere que el tiempo medio de duplicación del tamaño tumoral en mujeres mayores de 50 años en su estudio fue de 157 días frente a los 80 observado en mujeres menores de esa edad. En este sentido no hemos encontrado diferencias al estudiar la ploidía y la fase S entre ambos grupos de edades. Por el contrario, si tomamos como índice de actividad proliferativa la determinación del anticuerpo Ki-67, éste mostró valores medios de positividad del 37,1% en las jóvenes frente a un 30,7% en la serie, y su índice fue alto (> 15%) en el 82,9% de las mujeres jóvenes frente al 66,5% en los tumores de las mujeres mayores. En la bibliografía^{2, 13, 14} se describe el Ki-67 como un índice de proliferación ligado a peor pronóstico, y para algunos autores relacionado con otros factores pronósticos como el grado histológico y la afectación ganglionar axilar.¹⁰

Se ha observado que los tumores en mujeres jóvenes no difieren significativamente del resto de la serie en la expresión del p53, pero sí en el c-erbB2

(64,1% de positividad), pudiéndose pensar que aquél mayor índice proliferativo sería origen de una mayor incidencia de mutaciones espontáneas.

La supervivencia a 5 años no muestra diferencias significativas entre los grupos a pesar de que el grupo de mujeres jóvenes, y muy posiblemente por esta razón, se utilizó quimioterapia coadyuvante en el 60% de los casos (frente al 30,2% en el resto de la serie). La mayor incidencia de afectación ganglionar y la asociación de algunos caracteres biológicos de peor pronóstico hace que se recurra al tratamiento quimioterápico en la mujer joven.

RESUMEN

Introducción. El papel que la edad pueda tener sobre el pronóstico del cáncer de mama es un tema controvertido.

Material. Se realiza una revisión de 152 pacientes portadoras de un cáncer de mama con edades inferiores a 40 años. Se analizan algunos caracteres clínicos y biológicos en comparación respecto del resto de la serie (912 casos) de cánceres de esta localización atendidos en el mismo período de tiempo.

Resultados. El hallazgo de ciertas peculiaridades clínicas, como un mayor índice de bilateralidad o de antecedente familiar de cáncer de mama, junto a caracteres biológicos del tumor, como una más alta incidencia de afectación ganglionar axilar, mayor frecuencia de tumores de grado histológico III, menor frecuencia de positividad de receptores hormonales y más alta incidencia de expresión de oncógenes como c-erbB2, parecen confirmar que el cáncer de mama en mujeres jóvenes acumula una serie de factores que lo hacen de peor pronóstico.

Conclusión. Puede concluirse que el papel de la edad sobre el pronóstico tiene un papel multifactorial.

REFERENCIAS

1. Albains KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials? *J Nat Cancer Inst (monographs)* 1994;16:35-42.
2. Bouzaubar N, Walker KJ, Griffiths K, Ellis IO, Robertson JFR. Ki-67 immunostaining in primary breast cancer: pathological and clinical associations. *Br J Cancer* 1989;59:943-7.
3. Cascinelli N, Greco M, Bufalino R. Prognosis of breast cancer with axillary node metastases surgical treatment only. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:795-9.
4. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991;48:232-42.
5. Chavallier B, Mosseri V, Dauce JP. A prognostic score in histological node negative breast cancer. *Br J Cancer* 1990;61:436-40.
6. Chung M, Chang HR, Bland K, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;1:97-103.
7. Hankey BF. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older. *J Nat Cancer Inst (monographs)* 1994;16:7-14.
8. Hibberd AD, Harwood LJ, Willes JE. Long term prognosis of women with breast cancer in New Zealand: study of survival to 30 years. *Br Med J* 1983;286:1777-9.
9. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y. Why are local recurrences after breast-conserving therapy more frequent in younger patients? *J Clin Oncol* 1990;8:591-8.
10. Lelle RJ, Hendenreichi W, Stauch G, Gerdes J. The correlations of growth fractions with histologic grading and lymphonode status in human mammary carcinoma. *Cancer* 1987;59:83-8.
11. Peer GM, Van Dijk JAM, Hendricks HJCJ, Holland R, Verbeek ALM. Age-dependent growth rate of primary breast-cancer. *Cancer* 1993;71:3547-51.
12. Swanson GM, Lin ChSh. Survival patterns among younger women with breast cancer: the effects of age, race, stage and treatment. *J Nat Cancer Inst Monog* 1994;16:69-77.
13. Veronese SM, Gambacorta M, Gottardi O, Scanzi F, Ferrari M, Lampertico P. *Cancer* 1993;71:3926-31.
14. Wintzer HO, Zipfel L, Schulte-Monting J, Hellerich U, Von Kleist S. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. *Cancer* 1991;667:421-8.
15. Winchester DP. Breast cancer in young women. *Surg Clin North Amer* 1996;76:279-87.