

Características clínico-patológicas y evolución del cáncer de mama en mujeres uruguayas jóvenes

Silvina Malvasio*, Andrea Schiavone†, Natalia Camejo‡, Cecilia Castillo§, Nora Artagaveytia¶, Carina Di Matteo**, Benedicta Caserta††, Roberto Notejane‡‡, Isabel Alonso§§, Lucía Delgado¶¶

Resumen

Introducción: en Uruguay el cáncer de mama (CM) es la principal causa de muerte por esta afección en la mujer. Aproximadamente 5,4% de los casos se diagnostican en menores de 40 años, es decir, en mujeres en edad reproductiva y laboralmente activas.

Objetivo: investigar la frecuencia, características clínico-patológicas y evolución de pacientes uruguayas diagnosticadas con CM antes de los 40 años y su sobrevida de acuerdo al subtipo biológico.

Material y método: se recolectaron datos relacionados con las características clínico-patológicas y la evolución de pacientes menores de 40 años tratadas por CM en el período comprendido entre el 1° de enero de 2006 y 31 de diciembre de 2012 asistidas en las instituciones participantes. Se calculó la sobrevida global (SVG) y la sobrevida libre de enfermedad (SVLE) para todas las pacientes, globalmente, y según el subtipo biológico. Resultados: se incluyeron 107 pacientes; edad mediana: 35 años (rango 24 a 39 años); las características clínico-patológicas fueron: carcinoma ductal: 89,7%; GH 2-3: 93,5%; estadio: II-III: 75%; metástasis axilares: 57%; HER2- RE/RP+ 53%; HER2+ 24,5%, y triple negativas (TN) 22,5%. El 17% de las pacientes presentaron antecedentes familiares (AF) significativos y la totalidad realizaron los tratamientos según pautas vigentes. La SVG y la SVLE a cinco años para la totalidad de las pacientes fueron 79% y 72%, respectivamente. La SVG y la SVLE fueron 97% y 90%, respectivamente, para las pacientes ER/PR+/HER2-; de 54% y 49% para las HER2+, y de 60% y 20% para las TN. Las curvas de SVLE fueron similares para las pacientes TN y HER2+, mientras que las pacientes ER/PR+/HER2- tuvieron una mayor SVG y SVLE (Log Rank, $p < 0,0001$).

Conclusiones: las pacientes uruguayas diagnosticadas de CM antes de los 40 años incluidas tuvieron una SVG y una SVLE menor a la reportada en pacientes de la población general y de mayor rango etario. Si bien la peor evolución se ha vinculado al retraso en el diagnóstico, la mayoría de nuestras pacientes fueron diagnosticadas en estadios localizados y la totalidad realizó los tratamientos según las pautas vigentes. Por otra parte, la proporción de subtipos desfavorables (TN y HER2+) fue mayor a lo reportado para mujeres de todas las edades con CM, por lo que su peor evolución podría estar relacionada con el perfil biológico.

Palabras clave: NEOPLASIAS DE LA MAMA
MUJERES JÓVENES
SOBREVIDA

Key words: BREAST NEOPLASMS
YOUNG WOMEN
SURVIVORSHIP

* Oncólogo Médico, ex Residente, Servicio de Oncología Clínica del Hospital de la Mujer, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Asistente del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

‡ Asistente del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

§ Prof. Adj. del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

¶ Prof. Adj. del Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

** Prof. Adj. Dpto. Anatomía Patológica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

†† Anatomopatóloga. Jefe del Dpto. de Citología y Anatomía Patológica del Hospital de la Mujer, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Uruguay.

‡‡ Oncólogo Médico. Jefe del Servicio de Oncología Clínica del Centro de Asistencia Médica del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU-IAMPP). Uruguay.

§§ Oncólogo Médico. Jefe del Servicio de Oncología Clínica del Hospital de la Mujer, Centro Hospitalario Pereira Rossell. Uruguay.

¶¶ Prof. Directora del Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Universidad de la República. Hospital de la Mujer, Centro Hospitalario Pereira Rossell. CASMU-IAMPP. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Silvina Malvasio. Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas, Avda. Italia s/n. CP 11600. Montevideo, Uruguay.

Correo electrónico: silvasio@gmail.com

Introducción

En Uruguay el cáncer de mama (CM) es la principal causa de muerte por esta afección en la mujer, y con exclusión del cáncer de piel no melanoma, es el cáncer más frecuente en el sexo femenino, dando cuenta de aproximadamente 641 muertes por año (período 2007-2011) y 1.834 casos nuevos al año, de los cuales 99 corresponden a mujeres menores de 40 años (período 2007-2011)⁽¹⁻³⁾, lo que representa aproximadamente 5,4% de todos los casos diagnosticados. En nuestro país si bien hubo un discreto aumento en las cifras de incidencia reportadas en el período 2007-2011 (5,4%) respecto al período 2002-2006 (4,6%), según la opinión de expertos esta diferencia no sería estadísticamente significativa^(1,2).

Si bien el CM es poco frecuente en mujeres jóvenes hay que considerar que afecta a mujeres en edad reproductiva y laboralmente activas, teniendo el diagnóstico un mayor impacto a nivel personal, familiar y social⁽⁴⁾.

En varios estudios se ha demostrado que la edad es un factor pronóstico adverso para estas pacientes⁽⁵⁻⁷⁾, existiendo evidencia que sugiere una mayor agresividad, con alta tasa de recurrencia local y a distancia, así como mayor mortalidad en mujeres jóvenes. Algunas de las características anatomopatológicas presentes en las mujeres jóvenes, como mayor tamaño tumoral, alto grado histológico, componente intraductal extenso o embolias vasculares, se han relacionado con una mayor tasa de recaídas locales y es en este sentido que no existe consenso sobre cuál debe ser la radicalidad del tratamiento quirúrgico de estas pacientes. Sin embargo, la edad joven por sí sola no debe ser una razón para prescribir terapias más agresivas, debiendo tener en cuenta al momento de definir la conducta terapéutica la biología y la carga tumoral. En estas mujeres la atención interdisciplinaria es fundamental para determinar la conducta y evitar el sobretratamiento⁽⁸⁾. Además, en vista a la larga expectativa de vida de estas mujeres, se debe prestar especial atención a los posibles efectos tóxicos a largo plazo de los tratamientos, como los cánceres secundarios, la toxicidad cardiovascular y la insuficiencia ovárica irreversible, así como la morbilidad ósea, el aumento de peso y el deterioro cognitivo^(4,7,8).

Estudios preliminares sobre el perfil molecular del CM en este subgrupo etario sugieren características de mayor agresividad, con mayor frecuencia de tumores triples negativos y HER2 positivos⁽⁹⁾.

Con respecto al riesgo genético, si bien la mayoría de los CM en la mujer joven son esporádicos, esta población tiene mayor riesgo de presentar predisposición hereditaria para el desarrollo de la enfermedad, siendo los genes BRCA1 y 2 (BREast CAncer 1 y 2) los más frecuentemente involucrados⁽⁹⁻¹¹⁾. Existen reportes que señalan que entre 5,9% y 12,4% de las pacientes con edad

<35 años y de 11,6% a 17% de las pacientes con edad <40 años son portadoras de una mutación BRCA1 o BRCA2, en comparación con 1,2% a 6,1% de las pacientes con CM sin discriminación etaria^(12,13). La presencia de mutaciones BRCA se relaciona con mayor frecuencia de aparición de un CM contralateral metacrónico en las mujeres jóvenes, sin que exista evidencia clara de un mayor riesgo en pacientes no portadoras de la mutación^(14,15).

De la revisión de la literatura surge que existen varios aspectos en relación con el manejo de las pacientes jóvenes donde la evidencia científica es aún insuficiente para establecer recomendaciones terapéuticas firmes, por lo que es fundamental el desarrollo de la investigación en este sentido.

El CM en la mujer joven representa un gran desafío debido a su mayor agresividad y menor disponibilidad de estudios que hayan analizado este subgrupo de pacientes. A nivel de Latinoamérica existen pocos estudios sobre el tema, algunos de ellos sugieren una tendencia al aumento en la frecuencia de esta enfermedad en las mujeres latinoamericanas⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

En nuestro país hay muy pocos estudios que hayan abordado este tema^(19,20), uno de ellos retrospectivo que analizó las características clínicas y evolutivas de la enfermedad neoplásica de mama entre las pacientes menores y mayores de 35 años, sin hallar diferencias significativas en la sobrevida entre ambos grupos etarios⁽²⁰⁾.

El presente estudio tiene por objetivo investigar las características epidemiológicas, clínico-patológicas y moleculares del cáncer mamario en la mujer menor de 40 años y su manejo habitual en la práctica clínica en nuestro país. Vale destacar que no hemos encontrado en la literatura nacional publicaciones que hayan abordado todos estos aspectos.

Objetivo

Contribuir a conocer la frecuencia y las características clínico-patológicas del CM en mujeres jóvenes, menores de 40 años, y su manejo habitual en la práctica clínica.

Material y método

Se trata de un estudio retrospectivo en el cual se seleccionaron pacientes diagnosticadas de CM menores de 40 años en el período comprendido entre el 1° de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2012, asistidas en el Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas, en el Centro Hospitalario Pereira Rossell y en CASMU-IAMPP. La recolección de datos se realizó a través del estudio minucioso de las historias clínicas. En la investigación se utilizó un número de registro de las pacientes a fin de

preservar el anonimato. Se obtuvieron los siguientes datos: edad de la paciente al diagnóstico; antecedentes gineco-obstétricos (edad de la menarca, estado menopáusico al diagnóstico, utilización de anticonceptivos orales, gestas, lactancia y duración de la misma); AF significativos (contando a la paciente, tres o más casos de CM/cáncer de ovario, al menos uno antes de los 50 años); tipo y grado histológico; localización y tamaño tumoral; estado de los ganglios linfáticos axilares; estado de acuerdo con la clasificación TNM; estatus de HER2, receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) estudiados mediante inmunohistoquímica (IHQ); tratamientos realizados (cirugía, tratamiento radiante o sistémico); recaída tumoral (local o sistémica).

Los estudios de inmunohistoquímica para determinación del estatus de HER2, RE, RP y Ki 67 son parte del trabajo rutinario de los departamentos de anatomía patológica de las instituciones donde se asistieron las pacientes. El nivel de sobreexpresión de HER2 se determinó mediante Herceptest® (Dako, Carpintería, CA, USA). Los informes de los resultados de la inmunomarcación para HER2 se basaron en las recomendaciones vigentes en el período en que fueron estudiadas las pacientes, considerándose positivo el resultado con inmunotinción 3+. En casos IHQ 2+ se definió el estatus HER 2 mediante Fluorescent In Situ Hybridization (FISH).

Se definieron tres subtipos en base a la expresión tumoral positiva o negativa por IHQ y FISH en caso de ser necesario de HER2, RE y RP:

- 1) RRHH +, HER2-: RE+ y RP+, HER2-; RE-/RP+, HER2-; RE+/RP-,HER2-
- 2) HER2+: RE/RP+ o -HER2+
- 3) RE-, RP-, HER2- (triple negativo).

Para la población total y para cada subtipo biológico se calculó la sobrevida global (SVG) y la sobrevida libre de enfermedad (SVLE), para la construcción de las curvas se utilizó el método de Kaplan-Meier y la diferencia de sobrevida entre los subtipos se evaluó mediante el test de log rank. Se usó un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$. El paquete estadístico usado fue el SPSS 22.

Aspectos éticos. El presente estudio se realizó de acuerdo a las normas éticas internacionales para las investigaciones biomédicas: Normas del MERCOSUR sobre regulación de los estudios clínicos y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (atendiendo a su última enmienda de octubre del 2013). Se mantuvo el anonimato de las pacientes en el análisis estadístico, contándose con la aprobación de los comités de ética de las instituciones participantes.

Resultados

El análisis incluyó a 107 pacientes de sexo femenino diagnosticadas de CM invasor antes de los 40 años; 64 pacientes (60%) fueron asistidas en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR); 34 (32%) en el Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU), y 9 (8%) en el Servicio de Oncología del Hospital de Clínicas.

La frecuencia de CM en mujeres jóvenes en el período de estudio en una de las instituciones participantes (CHPR) fue de 3,52%. No se obtuvieron datos de frecuencia en las otras instituciones participantes por dificultades en la sistematización de datos de los archivos.

La media de edad al momento del diagnóstico fue de 35 años (rango 24 a 39 años). La mayoría de las pacientes eran premenopáusicas al diagnóstico (80 pacientes, 75%); 24% (26 pacientes) eran perimenopáusicas, una paciente era posmenopáusica. En relación con los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, considerando factores de riesgo hormonales: 10 pacientes (9%) tuvieron menarca precoz (antes de los 12 años) y 11 (10%) eran nuligestas, y en cuanto a los factores protectores: 58 pacientes (54,5%) amamantaron por seis meses o más.

Como factores de alto riesgo se identificó una paciente tratada con radioterapia mediastinal por linfoma no Hodking en la infancia, otra con mutación germinal del gen TP53 y 18 pacientes (17%) presentaron AF significativos de CM u ovario.

La mayoría de las pacientes (95 pacientes, 89%) tuvieron un único foco tumoral, el tipo histológico ductal infiltrante fue el más frecuente (96 pacientes, 89,7%), con alto grado histológico (100 pacientes, 93,5%). Únicamente 12 tumores (11%) fueron multifocales o multicéntricos.

El 41% de los tumores (44) se localizaron en el cuadrante superior externo y la mayoría se encontraban limitados a la mama y la axila al momento del diagnóstico: 32 pacientes tuvieron tumores T1; 51 pacientes tumores T2, representando el 78% de los tumores. Con respecto a la axila: 45 pacientes fueron N0 y 30 pacientes N1, representando el 70% de los tumores. La distribución por estadio fue la siguiente: EI 23 pacientes (21,5%); EII 47 pacientes (44%); EIII 33 pacientes (31%), y EIV 4 pacientes (3,5%). El resto de las características clínico-patológicas de las pacientes se muestra en la tabla 1.

Con respecto al perfil biológico: 57 pacientes (53%) fueron HER2-; RE/RP+, 26 (24,5%) fueron HER2+ y las restantes 24 pacientes (22,5%) fueron clasificadas como triple negativas (tabla 2).

Con respecto al tratamiento quirúrgico sobre la glándula mamaria, 57 pacientes (53%) fueron tratadas con

Tabla 1. Características clínico-patológicas de las pacientes incluidas en el estudio (n= 107).

Variables	N	(%)
Tipo histológico		
CDI	(96)	(89,7)
CLI	(5)	(4,7)
Mixto	(1)	(0,9)
Otros	(5)	(4,7)
Grado histológico final		
GHF I	(7)	(6,5)
GHF II	(39)	(36,5)
GHF III	(61)	(57)
Tamaño tumoral		
T1	(32)	(30)
T2	(51)	(48)
T3	(14)	(13)
T4	(6)	(5,6)
TX	(4)	(3,4)
Estatus axilar		
NO	(45)	(42)
N1	(30)	(28)
N2	(22)	(20)
N3	(9)	(8,4)
NX	(1)	(0,93)
Estadio		
I	(23)	(21,5)
II	(47)	(44)
III	(33)	(31)
IV	(4)	(3,5)
Estatus de RE y RP		
RE +RP +	(55)	(51,4)
RE+ RP -	(9)	(8,4)
RE- RP +	(7)	(6,6)
RE- RP-	(36)	(33,6)
Estatus HER 2		
HER 2 + (3+/2+ FISH+)	(26)	(24,5)
HER 2 - (1 +/ 2+ FISH-)	(81)	(75,5)

Tabla 2. Frecuencia de los subtipos tumorales determinados de acuerdo con la expresión de HER2, RE y RP para las 107 pacientes.

Subtipo	N	(%)
HER2 -, RE/RP+	(57)	(53)
HER2 +	(26)	(24,5)
HER2-, RE/RP- (TN)	(24)	(22,5)

mastectomía sectorial (MS) y 49 pacientes (47%) con mastectomía total.

En lo referente al manejo axilar, 29 pacientes (27%) fueron sometidas a biopsia del ganglio centinela (BGC) seguida o no de vaciamiento ganglionar axilar (VAG) de estar indicado, las restantes pacientes fueron sometidas a VAG.

En cuanto al tratamiento radiante el 100% de las pacientes con MS recibieron tratamiento radiante sobre mama remanente. Dieciocho pacientes (17%) no recibieron tratamiento radiante, en todas se había realizado mastectomía total más VAG.

En 24 pacientes (22,4%) fue posible realizar reconstrucción mamaria y únicamente dos pacientes (1,8%) fueron sometidas a cirugía profiláctica sobre la mama contralateral.

En cuanto al tratamiento sistémico, 90 pacientes (85%) recibieron quimioterapia, 87% de estas pacientes la recibieron con criterio adyuvante, 10% neoadyuvante y 3% paliativo. Todas las mujeres con tumores mayores a 1 cm o axila positiva, HER 2 positivos, recibieron tratamiento con trastuzumab adyuvante.

La mayoría de las pacientes (100, 93,5%) iniciaron tratamiento adyuvante en un plazo menor a dos meses respecto a la fecha de la cirugía y solamente siete pacientes (6,5%) lo hicieron en un período de tiempo mayor.

Los planes de quimioterapia en la mayoría de los casos (54 pacientes, 60%) fueron los que contenían antraciclinas y taxanos en forma concurrente o secuencial. Las restantes recibieron planes con antraciclinas (AC, FAC, otros) y esquemas en base a taxanos sin antraciclinas (TC).

Todas las pacientes con CM receptor de estrógeno (RE) o de progesterona (RP) positivos recibieron hormonoterapia. El 84% de las mismas (60 pacientes) recibió tratamiento con tamoxifeno monodroga por cinco años, el resto recibió tratamiento con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas (IA) asociados a agonistas LHRH.

Fue posible realizar un correcto seguimiento en 84 de las 107 pacientes incluidas en el estudio; la distribu-

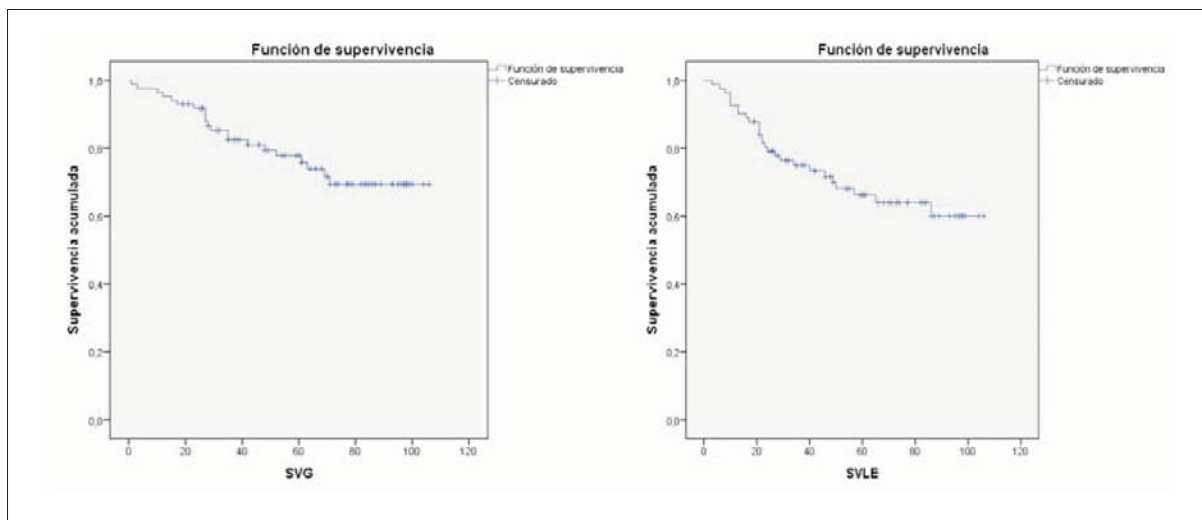


Figura 1. Curvas de supervivencia por Kaplan Meier para todas las pacientes con seguimiento: a) SVG, b) SVLE

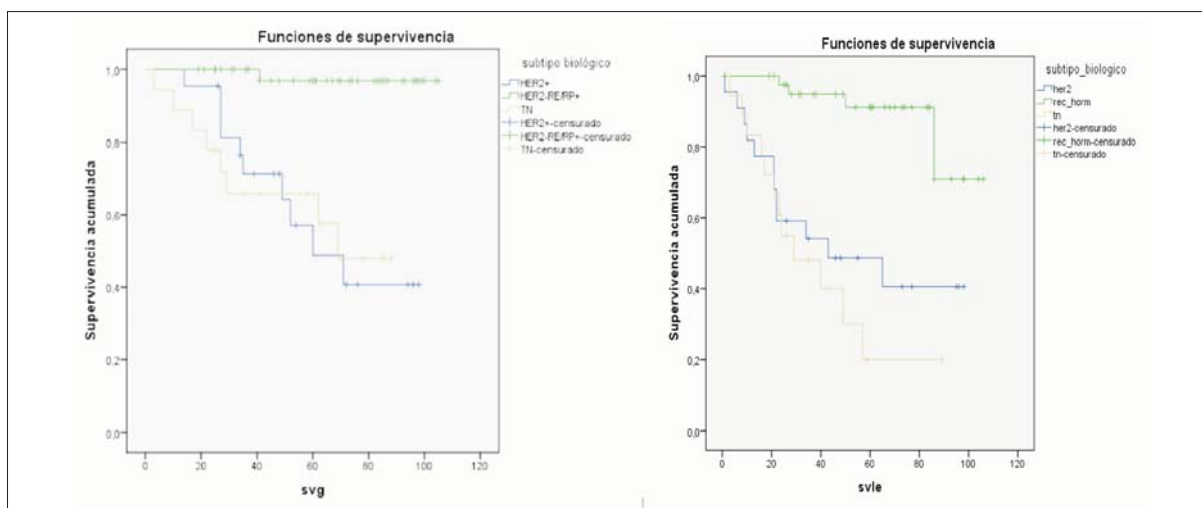


Figura 2. Test de Long Rank, a) SLG y b) SVLE por subtipos biológicos. TN y HER + significativamente menor que las pacientes RRHH+ ($p < 0,0001$).

ción del perfil biológico de estas fue similar al de la totalidad de las pacientes.

Treinta y un pacientes (37%) presentaron recaída en la evolución, el 64,5% de estas presentaron recaída sistémica exclusiva. Veintiún pacientes (20%) presentaron recaída locorregional exclusiva, 14 pacientes (13%) presentaron recaída locorregional y sistémica.

En todas las pacientes que presentaron recaídas sistémicas se utilizó tratamiento sistémico en base a quimioterapia ± terapias dirigidas u hormonoterapia. Las pacientes con recaídas locorregionales recibieron tratamiento local con cirugía ± radioterapia y tratamiento sistémico en algún momento de su evolución.

La SVG a cinco años para el total de las pacientes fue de 79%; mientras que la SVLE fue de 72% (figura 1).

Se calculó la SVG y la SVLE por subtipo biológico. La SVG a cinco años para el subgrupo RE/RP+, HER2- fue de 97%. Para las HER2+ fue de 54% (mediana de 61 meses) y para las TN fue de 60% (mediana de 67 meses). La SVLE a cinco años para el subgrupo RE/RP+, HER2- fue de 90%. En el subgrupo HER2+ fue de 49% (mediana de 43 meses) y para las pacientes HER2-, RE/RP-, es decir triple negativas (TN) fue de 20% (mediana de 27 meses).

El análisis comparativo de las curvas de supervivencia muestra que las pacientes TN y HER2+ presentaron una SVG y una SVLE significativamente menor que las pacientes RRHH+/HER2- ($p < 0,0001$) (figura 2), no hallándose diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de SVLE de las pacientes TN y HER2+, dada la superposición entre las curvas.

Discusión

De acuerdo a los resultados analizados la frecuencia de CM en mujeres jóvenes en una de las instituciones participantes fue levemente inferior (3,52%) a los valores reportados en estadísticas nacionales e internacionales, siendo importante considerar que no se pudo obtener este dato en el total de las instituciones participantes.

De las mujeres incluidas en el estudio, 17% presentaron AF significativos, lo cual, sumado a la temprana edad de aparición de cáncer en estas pacientes, sugeriría una predisposición hereditaria al CM y/u ovario. Como se mencionó previamente hay estudios que muestran que la mutación en genes BRCA 1 o 2 se presentan en 11,6% a 17% de las mujeres con diagnóstico de CM menores de 40 años, similar al porcentaje de pacientes con AF significativos halladas en nuestro estudio^(12,13).

Si comparamos nuestros resultados respecto a estudios nacionales e internacionales sobre frecuencia de subtipos biológicos para mujeres de todas las edades con CM, nuestras pacientes presentaron mayor porcentaje de subgrupos biológicos agresivos HER 2+ (24,5%) y TN (22,5%)^(3,21-23). Estos hallazgos son concordantes con un estudio internacional realizado en mujeres menores a 35 años, donde los porcentajes de pacientes por subtipos biológicos fueron los siguientes: HER 2+ (21%), TN (16,2%) y receptores hormonales +/-HER 2- (49,8%)⁽²⁴⁾. La mayoría de nuestras pacientes presentaron tumores pequeños con estadios localizados I y II (70 pacientes, 65,5%), sin embargo, la SVLE y la SVG fueron menores a las reportadas para la población general y para mujeres de mayor edad^(21,25). Teniendo en cuenta que se realizaron los tratamientos según pautas vigentes en todas nuestras pacientes, pensamos que el alto porcentaje de recaídas locales o sistémicas (37% en cinco años) se encuentre relacionado con agresividad intrínseca del tumor, lo que concuerda con el hecho de que se hallara una mayor proporción de subtipos desfavorables que la reportada para mujeres de todas las edades con CM. Las curvas de SVG y de SVLE por subtipo biológico son semejantes a las reportadas por un estudio europeo de mujeres jóvenes, teniendo el subtipo TN peor pronóstico, seguido por el subtipo HER 2+. Tanto en nuestro estudio como en el estudio europeo el mejor pronóstico lo presentaron las pacientes RRHH+ HER2- con diferencia estadísticamente significativa en SVG y SVLE respecto a los otros dos subgrupos⁽²⁴⁾.

En 22,4% de las pacientes (22) se realizó reconstrucción mamaria en el mismo acto quirúrgico o en diferido. Estas cifras están muy cercanas a la mediana de la tasa de reconstrucción reportada a nivel internacional (23, 6%) para mujeres con CM de todas las edades⁽²⁶⁾. Es de gran importancia haber alcanzado estas cifras en nuestro me-

dio, en tanto es una opción segura que no modifica las tasas de recurrencia ni sobrevida y mejora la calidad de vida en las pacientes.

Desde el punto de vista molecular no existe una clara caracterización de los tumores en las mujeres jóvenes. Un ejemplo de ello es que en la población general, 30%-35% de los CM esporádicos presentan pérdida de función de BRCA1, pero se desconoce este dato en el rango etario analizado^(9,11-13). Estamos trabajando actualmente en la determinación de la expresión tumoral de BRCA 1 mediante inmunohistoquímica en las muestras de tumores de las pacientes incluidas a fin de analizar la correlación entre su grado de expresión y el pronóstico, siendo nuestro objetivo investigar si es un factor pronóstico independiente de sobrevida en estas mujeres.

Como limitantes de la investigación destacamos que este trabajo se realizó en tres instituciones de la capital del país, lo que puede generar un sesgo en los resultados al momento de interpretarlos como representativos de la población nacional. De esta forma queda pendiente para estudios a futuro la evaluación de las características de la enfermedad en el interior del país.

Conclusiones

Las pacientes uruguayas diagnosticadas de CM antes de los 40 años reclutadas presentaron alto porcentaje de subtipos biológicos desfavorables, como el HER2+ y el TN. La SVG y la SVLE en estas pacientes fueron menores a lo reportado en CM para la población general, así como en la de mayor rango etario al momento del diagnóstico. Si bien tradicionalmente la peor evolución en esta edad se ha vinculado al retraso en el diagnóstico debido al bajo índice de sospecha, la mayoría de nuestras pacientes fueron diagnosticadas en estadios localizados y la totalidad realizaron los tratamientos según pautas vigentes, por lo que su peor evolución podría estar relacionada con su perfil biológico, lo que concuerda con el hecho de que se hallara una mayor proporción de subtipos desfavorables que la reportada para mujeres de todas las edades con CM. En este contexto es de gran importancia profundizar en la investigación acerca de la biología tumoral a fin de conocer más factores pronósticos y predictivos de respuesta a tratamientos en vistas a mejorar la sobrevida de estas jóvenes mujeres.

Abstract

Introduction: In Uruguay, breast cancer is the main cause of death for this condition. Approximately 5.4% of cases are diagnosed in women younger than 40 years old, in other words, in women in their reproductive age, when they may be part of the labor force.

Objective: To investigate the frequency, clinical and pathological characteristics and evolution of Uruguayan patients who are diagnosed with breast cancer before they are 40 years old, and their survival according to the biological sub-type.

Method: the data in connection with the clinical and pathological characteristics and the evolution of patients was collected for women younger than 40 years old who had been treated for breast cancer at the participating institutions between January 1, 2006 and December 31, 2012. Global survival and disease-free survival was calculated for all patients, globally and according to the biological sub-type. Results: 107 patients were included in the study; median age: 35 years old, range (24 to 39 years old); clinical and pathological characteristics: ductal carcinoma: 89.7%; Grade 2-3: 93.5%; stage II-III: 75% axillary metastasis: 57%; HER2- ER/PR 53%; HER2+ 24.5% and triple negative 22.5%. 17% of patients evidenced significant family history, and all of them were treated according to protocols in force. Global survival and disease free-survival after five years was 79% and 72% respectively. Global survival and disease free-survival was 97% and 90% respectively for patients RE/RP+/HER2-; of 54% and 49% for HER2+, and of 60% and 20% for triple negative. Disease-free survival curves were similar for patients triple negative and HER2+, whereas patients RE/RP+/HER2- evidenced a greater global survival and disease-free survival (Log Rank, $p < 0,0001$).

Conclusions: Uruguayan patients diagnosed with breast cancer before the age of 40 years old included in the study evidenced a lower global survival and disease free-survival rate than that reported for patients of the general population and older than 40 years old. In spite of the fact that the worse evolution has been associated to delays in diagnostic, most patients were diagnosed in the localized stage and all of them were treated according to protocols in force. Likewise, the proportion of the unfavorable sub-types (triple negative and HER2+) was greater than that reported for women of all ages with breast cancer. Thus, the worse evolution could be associated with the biological profile.

Resumo

Introdução: no Uruguai o câncer de mama (CM) é a principal causa de morte das mulheres por este tipo de patologia. Aproximadamente 5,4% dos casos são diagnosticados em mulheres com menos de 40 anos, ou seja, mulheres em idade reprodutiva e economicamente ativas.

Objetivo: pesquisar a frequência, características clínico-patológicas e evolução de pacientes uruguayas

diagnosticadas com CM antes dos 40 anos e sua sobrevivência de acordo com o subtipo biológico.

Material e método: foram coletados dados relacionados com as características clínico-patológicas e a evolução de pacientes com menos de 40 anos tratadas por CM no período 1º de janeiro de 2006 - 31 de dezembro de 2012 atendidas nas instituições participantes. A sobrevivência global (SVG) e a sobrevivência livre de doença (SVLE) foi calculada para todas as pacientes, e segundo o subtipo biológico.

Resultados: 107 pacientes foram incluídas com idade mediana 35 anos (intervalo 24 a 39 anos); as características clínico-patológicas foram: carcinoma ductal: 89,7%; GH 2-3: 93,5%; estágio: II-III: 75%; comprometimento axilar: 57%; HER2- RE/RP+ 53%; HER2+ 24,5%, e triplo negativo (TN) 22,5%. 17% das pacientes apresentavam antecedentes familiares (AF) significativos e todas foram tratadas observando-se as pautas vigentes. A SVG e a SVLE aos cinco anos para o total de pacientes foram 79% e 72%, respectivamente. A SVG e a SVLE foram 97% e 90%, respectivamente, para as pacientes ER/PR+/HER2-; 54% e 49% para as HER2+, e 60% e 20% para as TN. As curvas de SVLE foram similares para as pacientes TN e HER2+, porém as pacientes ER/PR+/HER2- apresentaram SVG e SVLE maiores (Log Rank, $p < 0,0001$).

Conclusões: as pacientes uruguayas diagnosticadas com CM antes dos 40 anos incluídas neste estudo apresentaram SVG e SVLE menores às registradas para pacientes da população em geral e com idades superiores. Embora a pior evolução esteja vinculada ao diagnóstico tardio, a maioria das pacientes estudadas foi diagnosticada em estádios localizados e todas receberam tratamento de acordo com as pautas vigentes. Por outro lado, a proporção de subtipos desfavoráveis (TN y HER2+) foi maior ao informado para mulheres de todas as idades com CM, por isso uma pior evolução poderia estar relacionada com o perfil biológico.

Bibliografía

1. **Barrios E, Garau, M, Alonso R, Musetti C.** IV Atlas de Incidencia del cáncer en el Uruguay 2007-2011. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2014.
2. **Barrios E, Vasallo J, Alonso R, Garau M, Musetti C.** III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay 2002-2006. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 2010.
3. **Delgado L, Fresco R, Santander G, Aguiar S, Camejo N, Ferrero L, et al.** Expresión tumoral de HER-2, receptores de estrógenos y de progesterona y su relación con características clínico-patológicas en pacientes uruguayas con cáncer de mama. Rev Méd Urug 2010; 26(3):145-53.

4. **Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim HA Jr, et al.** First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014; 23(3):209-20.
5. **Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al.** Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol* 2008; 26(20):3324-30.
6. **Anders CK, Fan C, Parker JS, Carey LA, Blackwell KL, Klauber-DeMore N, et al.** Breast carcinomas arising at a young age: unique biology or a surrogate for aggressive intrinsic subtypes? *J Clin Oncol* 2011; 29(1):e18-20.
7. **Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al; European Society of Breast Cancer Specialists.** The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48(18):3355-77.
8. **Reyna C, Lee MC.** Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. *J Multidiscip Healthc* 2014; 7:419-29.
9. **Roldán G, Delgado L, Musé IM.** Tumoral expression of BRCA1, estrogen receptor alpha and ID4 protein in patients with sporadic breast cancer. *Cancer Biol Ther* 2006; 5(5):505-10.
10. **Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, et al.** Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer* 2000; 88(6):1393-402.
11. **Peto J, Collins N, Barfoot R, Seal S, Warren W, Rahman N, et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(11):943-9.
12. **de Sanjosé S, Leóné M, Béréz V, Izquierdo A, Font R, Brunet JM, et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in young breast cancer patients: a population-based study. *Int J Cancer* 2003; 106(4):588-93.
13. **Newman B, Mu H, Butler LM, Millikan RC, Moorman PG, King MC.** Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *JAMA* 1998; 279(12):915-21.
14. **Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al.** Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2011; 104(9):1384-92.
15. **Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, Michaelson JS, Specht MC, Gadd MA, et al.** Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg* 2009; 198(4):538-43.
16. **Gerson R, Serrano JA, Flores F, Dolengevich H, Villalobos A, Sánchez E, et al.** Cáncer de mama en pacientes menores de 35 años. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1997; 42(2):50-8.
17. **Hernández D, Borges R, Betancourt L.** Cáncer de mama en mujeres jóvenes evaluación de los factores de riesgo. *Rev Venez Oncol* 2010; 22(4):216-21.
18. **Beltrami GE, Braufman M, Goldemberg A, Danishewky A.** Cáncer de mama en mujeres menores de 40 años. *Rev Argent Radiol* 2000; 64(1):73-80.
19. **Cataldi S, Musetti C, Lombardo K, Laureiro E, Vaizquez A, Cabovianco A, et al.** Cáncer de mama en la mujer joven: análisis retrospectivo de una población de 38 pacientes. 8º Congreso Uruguayo de Oncología. 2 al 4 de diciembre de 2004, Montevideo.
20. **Alonso S, Mesa N, Lucero R.** Influencia de la edad en el carcinoma de mama: resultados preliminares. III Congreso uruguayo de Oncología. 5 al 9 de diciembre de 1994, Montevideo.
21. **Castillo C, Camejo N, Delgado L, Fresco R, Santander G, Aguiar S; et al.** Análisis de sobrevida según perfil biológico de pacientes uruguayas con cáncer de mama. *Rev Méd Urug* 2012; 28(4):241-9.
22. **Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al.** Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med* 2010; 7(5):e1000279.
23. **Gutiérrez C, Schiff R.** HER2: biology, detection, and clinical implications. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(1):55-62.
24. **Cancello G, Maisonneuve P, Rotmensz N, Viale G, Mastropasqua MG, Pruneri G, et al.** Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(10):1974-81.
25. **Han W, Kim SW, Park IA, Kang D, Kim SW, Youn YK, et al.** Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004; 4:82.
26. **Brennan ME, Spillane AJ.** Uptake and predictors of post-mastectomy reconstruction in women with breast malignancy: systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39(6):527-41.