

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

## CARCINOMA DE MAMA EN MENORES DE 40 AÑOS. EPIDEMIOLOGÍA Y MANEJO CLÍNICO EN NUESTRA POBLACIÓN.

Análisis de nuestra población.

**Egilea/Autor:**

Alejandro Luque Arias

**Zuzendaria/Director:**

Dr. Julio Moreno Domingo

© 2023, Alejandro Luque Arias



**RESUMEN:**

Es difícil establecer un límite claro de edad para definir una “mujer joven” y, en consecuencia, delimitar qué es un cáncer de mama en la mujer joven. No obstante, la mayoría de autores han fijado este límite –con algunos años de diferencia– en torno a los 40 años. La incidencia en este grupo etario es baja y generalmente las pacientes consultan por autopalpación de una tumoración mamaria. Los tumores suelen presentar mayor tamaño y mayor tasa de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico que en las pacientes de mayor edad.

En nuestra población a estudio se diagnostican tumores generalmente de perfiles inmunohistoquímicos de alto riesgo (no luminales), con altos índices de proliferación y afectación ganglionar, lo que les confiere un peor pronóstico y por consiguiente un tratamiento más agresivo. El incremento en la tasa de tratamientos quimioterápicos neoadyuvantes ha conseguido en nuestra población una alta tasa de remisión patológica completa, incluso en pacientes con afectación ganglionar al diagnóstico. En el 50% de estos casos, al negativizarse la axila tras el tratamiento neoadyuvante, se ha conseguido realizar tratamientos quirúrgicos axilares mínimamente invasivos (biopsia selectiva de ganglio centinela) disminuyendo notablemente la tasa de linfadenectomías axilares y la comorbilidad que conlleva.

Además, el avance en tratamientos sistémicos tanto adyuvantes como neoadyuvantes en esta población joven, ha mejorado la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG).

**OBJETIVOS:****Objetivo Principal:**

Definir las características epidemiológicas (antecedentes familiares, presencia de mutación genética, subtipo molecular, estadiaje y manejo terapéutico) de las pacientes menores de 40 años diagnosticadas de un carcinoma de mama en la Unidad Funcional de mama del HUB entre enero de 2018 y diciembre de 2021.

## **Objetivos Secundario**

Identificar diferencias epidemiológicas entre las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama a una edad de 35 años o menor frente al grupo de pacientes con una edad comprendida entre 36 y 40 años.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional, transversal con reclutamiento retrospectivo realizado en pacientes jóvenes menores de 40 años (40 inclusive) desde el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2022 en la Unidad Funcional de Mama del Hospital Universitario de Basurto.

Se analizan 88 mujeres con una edad media de 36,3 años (mediana 38 años y rango de 22-40 años). Las características inmunohistoquímicas de los casos estudiados son las siguientes: 9 casos son Luminal A, 28 casos son Luminal B HER2-, 20 casos son Luminal B HER2+, 3 casos son HER2 puro, y 18 casos son del subtipo Triple negativo.

Se estudian las variables referidas posteriormente en nuestra muestra de forma global, y posteriormente se comparan dichos resultados entre los 2 brazos creados en este estudio: mujeres de 36-40 años y aquellas de 35 años o menores.

Dentro de este estudio, entre las principales variables a estudio se encuentran el subtipo molecular e histológico, Ki-67, y TNM pre y postoperatorio. Además, se analiza la presencia o no de mutación BRCA, clínica al diagnóstico, administración o no de neoadyuvancia, tipo de cirugía axilar y mamaria recibida y si presenta o no antecedentes familiares. El análisis estadístico se ha basado en estadística descriptiva y comparación de medias mediante la T de Student y el análisis de varianza junto con comparación de proporciones mediante la Chi cuadrado de Pearson. El programa estadístico utilizado ha sido el SPSS v.23.

## RESULTADOS

Del total de casos, 78 se corresponden con carcinomas de mama infiltrantes (88,64%), y los 10 restantes son carcinomas intraductales (11,36%). Dentro del grupo de los carcinomas infiltrantes, 76 casos pertenecen al subtipo histológico carcinoma ductal infiltrante (CDI, 97,44%), y tan solo 2 casos se corresponden con carcinoma lobulillar infiltrante (CLI, 2,56%). Respecto a los subtipos moleculares, los resultados obtenidos han sido: subtipo Luminal A: 9/78 (11,54%); subtipo Luminal B HER2-: 28/78 (35,9%); subtipo Luminal B HER2+: 20/78 (25,64%); subtipo HER2 Puro: 3/78 (3,85%); subtipo Triple Negativo: 18/78 (23,07%).

Un total de 29 pacientes de las 88 de nuestra población a estudio presentan antecedentes familiares de cáncer de mama, de las cuáles hay 8 (9,1%) que presentan antecedentes familiares de primer grado y 21 (23,86%) de segundo grado. Se detecta una tendencia a presentar antecedentes familiares de carcinoma de mama en el grupo de mayor edad sin significación estadística, p valor de 0.07209 ( $p > 0,05$ ).

Entre las pacientes en las que se realiza estudio molecular, se detecta una tendencia a presentar mutación genética en el grupo de menor edad con significación estadística p de 0.018 ( $p < 0,05$ ). No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en las tasas de mutación genética, entre las pacientes con antecedentes de carcinoma de mama de ambos grupos en las que se realiza estudio molecular (P de 0.55,  $> 0,05$ ).

Se ha obtenido que en pacientes de 35 años o menores se diagnostica tan solo 1 caso de CDIS de los 27 registrados, mientras que en el grupo de las mayores (36-40 años), se diagnostican los 9 restantes (9/61). Observamos que existe una tendencia a tener más probabilidad de diagnosticar CDIS en mayores que en jóvenes (sin significación estadística, probablemente por el reducido tamaño de la muestra).

No existen diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de tumores de perfil molecular de alto riesgo entre ambos grupos (p valor de 0.11). Sin embargo, sí que existen diferencias estadísticamente significativas en la detección de tumores no luminales en el grupo de jóvenes (p valor de 0.001). En cuanto a la variable dependiente del estudio, el Ki-67, podemos afirmar que se demuestra tendencia a presentar un Ki-67 del 40% o mayor en las más jóvenes (en el límite de la significación

estadística, con una p de 0.051), pero sí se detectan más tumores con un Ki-67 del 70% o más en la población más joven ( P de 0.00011, importante significación estadística).

No existen diferencias estadísticamente significativas en el régimen terapéutico inicial (tanto en tratamiento quirúrgico como en los casos de neoadyuvancia) según la edad, con un valor de p de 0.65. Sin embargo, sí que existe una tendencia a presentar respuesta patológica completa mayor en las pacientes más jóvenes, aunque sin significación estadística. Es importante subrayar que se produce una respuesta patológica axilar en 13 casos de 27 (ya que hay 3 casos perdidos y 1 pendiente de intervención), lo que supone un 48% de los casos. En esas pacientes que han conseguido una respuesta axilar completa (N0) tras la neoadyuvancia se ha podido realizar una técnica de ganglio centinela (GC), pudiendo minimizar la morbilidad axilar al no realizar linfadenectomía y poder realizar biopsia selectiva de ganglio centinela.

## CONCLUSIONES

El carcinoma de mama en mujeres jóvenes presenta una baja incidencia. Las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama a los 40 años o menos generalmente son sintomáticas (tumoración mamaria). Los tumores suelen ser más grandes y tener una mayor tasa de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico que las pacientes de mayor edad. Es una población más susceptible de presentar mutaciones genéticas de predisposición al cáncer de mama.

Los tumores en mujeres jóvenes son más agresivos, con mayor tendencia a presentar altos índices proliferativos, perfiles inmunohistoquímicos de alto riesgo y mayor tendencia a tumores de subtipo no luminal (sin expresión de receptores hormonales), lo que se asocia con un peor pronóstico y una tendencia a tratamientos más agresivos. La quimioterapia y la utilización de anticuerpos monoclonales han mejorado la supervivencia global en pacientes jóvenes. El incremento en la indicación de tratamientos sistémicos primarios (neoadyuvantes) ha conseguido una alta tasa de respuestas patológicas completas, lo que incide en el pronóstico y en una menor agresividad quirúrgica tanto a nivel mamario como axilar.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	II
1.INTRODUCCIÓN.....	1
2.OBJETIVOS.....	11
3.MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
3.1 DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO .....	12
3.2 VARIABLES .....	14
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	15
4. RESULTADOS.....	16
5. DISCUSIÓN.....	33
6. CONCLUSIONES.....	39
7. BIBLIOGRAFÍA.....	40

## 1. INTRODUCCIÓN

A nivel global, el cáncer de mama es la forma más común de cáncer diagnosticada en el sexo femenino. En España, el cáncer colorrectal y de pulmón son las formas más prevalentes tras el cáncer de mama. Menos comunes son los carcinomas de cuerpo uterino, tiroides, vejiga urinaria, linfomas no hodgkinianos y cáncer de páncreas.(1)

Aunque se considera que en la mayoría de los casos la causa del carcinoma de mama es multifactorial (factores tanto personales como ambientales), se estima que entre el 5 y el 10% de los casos tienen una predisposición hereditaria. Es conocido que ciertos factores de estilo de vida, como los cambios en los hábitos reproductivos, la obesidad y el sedentarismo, pueden afectar la regulación hormonal y aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Aunque la mayoría de los casos de cáncer de mama se diagnostican en mujeres mayores de 50 años, alrededor del 10% de los casos ocurren en mujeres menores de 40 años. Se estima que aproximadamente 1 de cada 8 mujeres en España desarrollará cáncer de mama en algún momento de su vida, lo que representa un 12,5% de la población femenina.

En las últimas décadas, la incidencia del cáncer de mama ha aumentado gradualmente debido a varios factores, como el envejecimiento de la población y la implementación generalizada del cribado poblacional. Sin embargo, gracias a los programas de detección temprana, a la mejora de la efectividad de los tratamientos y a la aprobación de nuevos medicamentos, la tasa de mortalidad ha disminuido. A pesar de estos avances, el cáncer de mama sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en España.

En el año 2020, en España se diagnosticaron un total de 34.333 casos nuevos de cáncer de mama, de los cuales 1.729 se detectaron en el País Vasco y 924 en Vizcaya. La mortalidad nacional relacionada con el cáncer de mama fue de un total de 6.616 fallecimientos, de los cuales 305 correspondieron al País Vasco y 173 a Vizcaya.(1,2)

El cáncer de mama es una enfermedad con características y comportamientos muy dispares. La identificación de los diferentes subtipos moleculares, que reflejan la

identidad biológica del tumor, así como los perfiles de expresión génica, son utilizados para determinar el pronóstico y tratamiento individualizado de cada paciente. Diversos estudios han demostrado una relación directa entre los diferentes subtipos moleculares y el pronóstico, así como la respuesta específica al tratamiento. El conocimiento del subtipo molecular previo a cualquier maniobra terapéutica es fundamental, tanto para conocer el pronóstico de la enfermedad como para planificar un tratamiento adecuado. (3)

Es fundamental distinguir entre factores pronósticos y factores predictivos en el abordaje del cáncer de mama y de cada caso en particular.

Los factores pronósticos son aquellas características que influyen en la supervivencia global (SG) o en otros resultados intermedios, como la supervivencia libre de enfermedad (SLE) o la tasa de respuestas, y dependen tanto de las características del paciente (edad, hábitos, comorbilidades) como de las del tumor (fenotipo tumoral, perfil genético, factores de proliferación celular como Ki-67). Por otro lado, los factores predictivos incluyen las características del paciente, del tumor o del tratamiento que se relacionan con las posibilidades de respuesta al mismo.

La evaluación conjunta de ambos tipos de factores nos permite individualizar el tratamiento para cada paciente, evitando tanto el sobretreatmento como el infratreatmento y determinar el pronóstico de manera más precisa.(4)

Entre los factores previamente mencionados, los marcadores inmunohistoquímicos más frecuentemente evaluados en el cáncer de mama son los siguientes:

**Los receptores hormonales (estrógenos y progesterona):** es conocido que los estrógenos y la progesterona tienen un papel fundamental tanto en la estimulación normal de la mama como en el desarrollo y la progresión del cáncer. En la mayoría de los casos la expresión de PR se correlaciona con la de ER, tanto es así que la presencia de PR positivo en ausencia de expresión de ER obliga a repetir el estudio inmunohistoquímico.

Se considera que la presencia de receptores hormonales es el mejor indicador de la respuesta al tratamiento en el cáncer de mama (factor predictivo). Los tumores que

presentan receptores de estrógeno y progesterona positivos se benefician de una terapia hormonal, lo que se traduce en una disminución de la recurrencia local y a distancia y una reducción en la mortalidad. En contraste, las pacientes cuyos tumores carecen de estos receptores no se benefician del tratamiento hormonal. Además, juegan un papel pronóstico, puesto que en general, las pacientes con RH positivos tienen un mejor pronóstico que las RH negativo. (3,4)

Actualmente, hay debate en cuanto al punto de corte que se debe establecer para considerar la positividad del receptor hormonal (RH) y, por lo tanto, indicar terapia hormonal. No obstante, el consenso actual establece que se debe considerar que un tumor es receptor hormonal positivo si la expresión es mayor del 1% en las células tumorales.

**HER2:** A pesar de que ha sido históricamente asociado con un mal pronóstico debido a su relación con la proliferación, invasión y metástasis, la percepción actual ha cambiado gracias al conocimiento de la respuesta del tumor a las terapias anti-HER2. En particular, el fármaco Trastuzumab ha demostrado reducir la tasa de recurrencia en un 50% de los pacientes. Por consiguiente, actualmente HER2 es considerado un factor predictivo de respuesta a la terapia anti-HER2 en lugar de un simple factor pronóstico.

**Ki-67:** En el desarrollo del cáncer de mama la expresión de Ki-67 está directamente relacionada con el crecimiento y la proliferación celular tumoral, considerándose un marcador pronóstico adverso.

La expresión del marcador Ki-67 puede ser relevante en la elección del tratamiento para el cáncer de mama, aunque hay controversia ya que no hay métodos estandarizados para evaluarlo y no existe un punto de corte bien definido. Es más útil cuando los valores son extremos. En este sentido, las guías clínicas no lo consideran en la decisión de administrar terapia quimioterápica adyuvante.

Las guías clínicas más recientes establecen que el Ki-67 es un marcador pronóstico en el cáncer de mama, pero su utilidad clínica se limita al subtipo luminal y a la toma de decisiones terapéuticas relacionadas con la indicación de quimioterapia adyuvante en este subtipo molecular. Es importante destacar que la evaluación de Ki-67 sigue siendo objeto de controversia debido a la falta de métodos

estandarizados y un punto de corte bien definido.(5)

Finalmente, es importante mencionar dos de los factores pronósticos más importantes y clásicos: el **tamaño del tumor** y la **afectación de los ganglios linfáticos axilares**. Ambos son considerados como dos de los tres criterios utilizados para el estadiaje del cáncer de mama. Estos dos factores tienen una relación directa, ya que a medida que el tamaño del tumor aumenta, también lo hace la probabilidad de afectación ganglionar y se asocia con una menor supervivencia.

Para determinar si hay afectación ganglionar axilar es necesario realizar un estudio anatomopatológico que puede llevarse a cabo mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela, que es el primer ganglio donde se disemina el tumor, o mediante el vaciamiento ganglionar.(4)

Se han descrito al menos cinco subtipos moleculares bien diferenciados según el perfil inmunohistoquímico del tumor, basado en los biomarcadores RE, RP, Ki-67 y HER2 mencionados anteriormente. Estos subtipos presentan implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas.

- Luminal A: Carcinoma de mama RE+ /HER2- con Ki-67  $\leq$  14%.
- Luminal B (HER2-): Carcinoma de mama RE+ /HER2- con Ki-67 >14%.
- Luminal B (HER 2+): Carcinoma de mama RE+ /HER2+ con Ki-67 >14% .
- HER 2+ puro o no luminal: Carcinoma de mama HER2+, que no expresa RE ni RP, independientemente del valor del Ki67.
- Triple negativo o Basal-like: Carcinoma de mama RE-, RP-, HER2-, independientemente del Ki-67. (6)

Todos estos subtipos moleculares se pueden encontrar en carcinomas de mama a cualquier edad, incluidas las mujeres jóvenes menores de 40 años, que como se mencionaba anteriormente representan en torno a un 10 % de los casos diagnosticados. Es más probable presentar un subtipo molecular de mayor riesgo (no luminal) a medida que la edad de la paciente diagnosticada es menor.

Las campañas de screening poblacional han aumentado el número de diagnósticos precoces, sobre todo en las mujeres de edad media. Generalmente el screening poblacional en mujeres sin antecedentes familiares se inicia entre los 45 y 50 años, según las prestaciones de las diferentes comunidades autónomas. En pacientes con antecedentes familiares de primer grado se suele adelantar la fecha de inicio del cribado. En Euskadi, el screening poblacional se inicia a los 40 años de edad en mujeres con antecedentes familiares de primer grado de carcinoma de mama.

Sin embargo, el diagnóstico en la mujer joven se realiza, en un alto número de casos, por la presencia de signos clínicos, sobre todo autopalpación de nódulo mamario, siendo excepcional el diagnóstico en pacientes jóvenes asintomáticas. (7)

Las pacientes con cáncer de mama presentan mayor riesgo de mutaciones deletéreas en las líneas germinales, con una prevalencia del 10% de las cuales un 60% ocurren en los genes BRCA1 y BRCA2 y un 40% ocurren en genes de baja penetrancia, incluyéndose en estos ATM, BRIP1, CHECK2 y PALB2. La incidencia acumulada es mayor para BRCA1 en todos los rangos de edad: 0,02 vs 0 a los 30 años; 0,17 vs 0,04 a los 40; 0,35 vs 0,09 a los 50 años; 0,41 vs 0,26 a los 60 años para portadores de las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 respectivamente. Estas mutaciones de la línea germinal predisponen a cánceres con una edad de presentación más temprana, por lo que las mujeres jóvenes presentan una prevalencia aún mayor de aproximadamente un 16%, dentro de las cuales un 75% son mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, y una cuarta parte se corresponden con mutaciones en otros genes de baja penetrancia. (8,9,10)

La mayoría de los cánceres de mama están relacionados con las hormonas femeninas, y por lo tanto cualquier factor que incremente la exposición a estas hormonas es un factor de riesgo potencial. En particular, determinados factores reproductivos asociados con una exposición aumentada a estrógenos endógenos como una menarquia más temprana, una menopausia tardía, baja paridad y edad avanzada del primer embarazo están reconocidos como factores de riesgo de cáncer de mama. Asimismo, las mujeres expuestas a hormonas exógenas, como la terapia hormonal sustitutiva utilizada en la menopausia o las hormonas contraceptivas, también se consideran con riesgo aumentado de cáncer de mama. (11-16)

Determinados estilos de vida también se asocian con el cáncer de mama: existe un aumento estimado del 10% con el consumo de 10 g de etanol/día. (17) El sobrepeso y la obesidad también se encuentran asociados a un aumento del riesgo de cáncer de mama, pero sólo en mujeres postmenopáusicas, que presenten una ganancia de 5 Kg/m<sup>2</sup> en el índice de masa corporal (BMI) resultando en un incremento del 8% el riesgo de enfermedad. Por el contrario, el sobrepeso está asociado con una disminución del riesgo de cáncer mamario en mujeres premenopáusicas.

Estas asociaciones pueden ser explicadas por factores hormonales: el consumo de alcohol y la obesidad postmenopáusica están relacionados con niveles aumentados de estrógenos circulantes. En postmenopáusicas, es más probable encontrar niveles elevados de estrógenos (concretamente estrona) debido a la producción extraglandular en el tejido adiposo mientras que en premenopáusicas, la disminución en la secreción de hormonas asociada con los ciclos anovulatorios en mujeres obesas explica la asociación inversa con el cáncer de mama. (18)

La patología mamaria proliferativa también se asocia con un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama. Las lesiones proliferativas en la mama sin atipia, incluyendo en estas hiperplasia ductal sin atipia, papilomas intraductales, adenosis esclerosante y fibroadenomas confieren sólo un pequeño incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama, aproximadamente 1,5-2 veces más que en la población general. Sin embargo la hiperplasia atípica, incluyendo tanto la ductal como lobulillar, las cuales son diagnosticadas de forma incidental durante el estudio mamográfico de screening, confieren un aumento sustancial del riesgo de desarrollar dicho cáncer. Las mujeres con hiperplasia lobulillar atípica tienen en torno a 4-5 veces más probabilidades de desarrollarlo tanto ipsilateral como contralateralmente en comparación con la población general. (19,20,21)

Respecto del carcinoma lobulillar in situ (CLIS), las células pre malignas crecen en el interior de los lobulillos, sin atravesar la membrana basal. El CLIS se considera más un factor de riesgo que un precursor de carcinoma de mama. De hecho las pacientes diagnosticadas mediante biopsia percutánea de un CLIS presentan un riesgo de desencadenar un carcinoma de mama tanto ipsi como contralateral cinco veces mayor que la población general, y este riesgo se duplica ante la presencia de

antecedentes familiares.

El carcinoma ductal in situ (CDIS), que comprende actualmente un 20% de todos los diagnósticos de carcinoma de mama. CDIS comparte muchos de los factores de riesgo epidemiológicos con el carcinoma de mama invasivo, como son la edad, historia familiar, paridad y otros factores hormonales así como la alta densidad en la mamografía. Debido a que se trata de un precursor potencial para el carcinoma invasivo, se recomienda la escisión quirúrgica y en la mayoría de los casos tratamiento radioterápico posterior. Un metaanálisis reciente objetivo un ratio de recurrencia invasiva del 28% en un período de 15 años con sólo cirugía. (22-28).

El hecho de presentar antecedentes familiares y sobre todo personales constituye un factor de riesgo importante a tener en cuenta de cara al desarrollo de un segundo carcinoma de mama tanto ipsilateral como contralateral. De hecho, el cáncer más común entre los supervivientes de esta patología es un carcinoma de mama metacrónico contralateral con un ratio de incidencia anual del 0,13%. Aquellas mujeres con una madre diagnosticada antes de los 50 años (premenopáusica) presentan un riesgo relativo de 1,69, y aquellas con madre diagnosticada a los 50 años o mayor (postmenopáusica), un riesgo relativo de 1,37 en comparación con aquellas sin historia familiar. Algunos factores asociados con un aumento del riesgo de segunda neoplasia de mama incluyen un diagnóstico inicial de CDIS, estadio IIB, carcinoma con receptores hormonales negativos y edad joven de diagnóstico. (29,30,31)

La mayoría de los cánceres de mama en mujeres adolescentes y adultas jóvenes se presentan clínicamente con una masa palpable encontrada por la misma paciente, dado que este subgrupo de edad no está sometido a ningún tipo de screening, a menos que presenten alto riesgo de desarrollarlo. Según la *American College of Radiology Appropriateness Criteria*, en este subgrupo de edad hay que utilizar como primera prueba de imagen la ultrasonografía, indicando que la mamografía, que se utiliza como prueba de screening de la población general a partir de los 50 años, debería ser utilizada antes que la ultrasonografía únicamente en mujeres sintomáticas que tengan un alto riesgo de desarrollar carcinoma de mama. (38)

El protocolo se ha establecido así porque la ultrasonografía presenta un coste menor

respecto a otras pruebas de imagen, además de no exponer a radiación a la paciente y tener mayor disponibilidad en hospitales. La mamografía, además de implicar exposición a radiación, tiene una baja sensibilidad en mujeres jóvenes debido a que estas suelen presentar mamas de mayor densidad y la prevalencia de cáncer de mama es mucho menor en ellas, por lo que no se utiliza de rutina. En relación a estas pruebas también es necesario mencionar la resonancia magnética (MRI), que no se utiliza de rutina debido a que a pesar de su gran sensibilidad (cercana al 100%), puede conducir a realizar biopsias innecesarias por su falta de especificidad. Consecuentemente, está indicado realizarla como complemento de la mamografía, según la *American Cancer Society*, en aquellos portadores de mutaciones del BRCA y sus familiares de primer grado; mujeres con riesgo de carcinoma de mama del 20-25%; mujeres con historia de radiación de su pecho entre los 10-30 años; y mujeres con predisposición a síndromes genéticos. (38)

El tratamiento del carcinoma de mama es un proceso multidisciplinar que abarca varios campos médicos que incluyen la intervención quirúrgica, la radioterapia y los tratamientos adyuvantes complementarios que pueden incluir quimioterapia y/o hormonoterapia. Gracias a los programas de detección temprana y a la mejora de los tratamientos complementarios, se ha logrado una disminución significativa en el número de muertes por cáncer de mama en los últimos años. (32)

En estadios tempranos (I, IIA y IIB T2N1), el tratamiento suele comenzar con cirugía (mastectomía o cuadrantectomía con linfadenectomía axilar o biopsia del ganglio centinela) seguida de radioterapia en casos de cirugía conservadora o mastectomía con factores de riesgo de recidiva local. La decisión de ofrecer terapia sistémica adyuvante (quimioterapia y/o hormonoterapia) se basa en características específicas del tumor primario, como su tamaño, grado, número de ganglios linfáticos afectados, y los niveles de receptores hormonales y Her2. En pacientes con carcinomas localmente avanzados o inflamatorios, se puede comenzar con quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor y aumentar la eficacia del tratamiento.(33)

La cirugía conservadora de mama se refiere a la extirpación del tumor con márgenes libres de lesión, junto con la realización de una linfadenectomía axilar o biopsia

selectiva del ganglio centinela. En todos los casos de cirugía conservadora de mama, se requiere un tratamiento radioterápico loco-regional posterior. Diversos ensayos aleatorizados han demostrado que los pacientes sometidos a cuadrantectomía y radioterapia tienen una supervivencia libre de enfermedad y global similar a los pacientes tratados con mastectomía. La cirugía conservadora se recomienda cuando se obtiene un buen resultado estético después de la resección tumoral y no hay contraindicaciones para la radioterapia. La mastectomía se indica en pacientes que no cumplen con los criterios para cirugía conservadora o en pacientes que prefieren esta técnica. (34) Así mismo, se indica radioterapia postmastectomía (RP) también a aquellas mujeres con alto riesgo de recidiva local y en aquellas con cáncer que afecta a márgenes profundos y ganglios linfáticos axilares. (35)

Es cierto que en el pasado, el tratamiento multidisciplinar del carcinoma de mama comenzaba con la cirugía, seguida por el tratamiento adyuvante complementario (quimioterapia y/o hormonoterapia) y la radioterapia.(32) Sin embargo, se demostró que en tumores localmente avanzados el tratamiento quimioterápico neoadyuvante mejora el pronóstico y permite la realización de cirugía posterior en muchos casos, por lo que se ha ido implementando esta idea en tumores de alto riesgo de recidiva en estadio precoz (tumores con afectación ganglionar o con perfil inmunohistoquímico de alto riesgo como tumores que sobreexpresan Her2 o tumores triple negativos), incluso en estadios iniciales. (36)

En caso de realizar un tratamiento quimioterápico neoadyuvante, la respuesta patológica en la pieza quirúrgica se considera un marcador pronóstico. Se considera que una respuesta patológica completa (RPC) a nivel mamario y axilar tras tratamiento quimioterápico es un marcador pronóstico de buena supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global. Debido a ello, conforme pasa el tiempo es más habitual incorporar la quimioterapia neoadyuvante en el protocolo de tratamiento de carcinoma de mama en estadios iniciales con perfiles inmunohistoquímicos de alto riesgo, como son los triples negativos o Her2 puros o en tumores con afectación metastásica ganglionar. (37)

Los tratamientos han ido evolucionando hasta el momento actual y, junto con nuevas líneas de tratamiento adyuvante, la cirugía oncológica y plástica han

permitido una mejora tanto en la supervivencia como en la calidad de vida de pacientes jóvenes con carcinoma de mama. En estas, tradicionalmente se ha indicado un tratamiento más agresivo en aras de intentar aumentar la supervivencia, considerada peor en este grupo de pacientes, y en muchos casos se han realizado con este objetivo cirugías más radicales. (7)

Las mujeres jóvenes tienen 9 veces más probabilidades de desarrollar recurrencia local después de una cirugía conservadora. Por ello, en aquellas que presenten un tumor primario con receptores hormonales positivos, está establecido que reciban una terapia con tamoxifeno adyuvante durante 5 años, con o sin supresión ovárica. El tratamiento con inhibidores de las aromatasas, como el exemestano, ha demostrado beneficios en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama en comparación con el tratamiento con tamoxifeno, pero están contraindicados en mujeres premenopáusicas debido a la estimulación ovárica. (38)

Para un estudio más profundo de ello, se realizaron 2 ensayos clínicos, *The Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT)* y *Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT)*, con el objetivo de determinar si la combinación de exemestano y la supresión de la función ovárica podía extenderse a las mujeres premenopáusicas. La combinación de ambos demostró que el tratamiento con exemestano más la supresión de la función ovárica redujo el riesgo de cualquier cáncer invasivo en un 28% y redujo el riesgo de recurrencia de cáncer invasivo en un 34%, en comparación con el tamoxifeno y la supresión ovárica. A los 5 años desde el inicio del estudio, 92,8% de las mujeres permanecían libres de enfermedad después del tratamiento con el exemestano combinado con la supresión ovárica. (38)

Por otra parte, datos de ensayos recientes han demostrado que la terapia endocrina neoadyuvante puede ser efectiva en mujeres premenopáusicas. Se ha demostrado que la edad temprana al diagnóstico es un factor predictivo independiente de respuesta patológica completa (pCR) después de quimioterapia neoadyuvante. En un análisis de 9000 pacientes, se comprobó que aquellas mujeres con una edad menor a 35 años que tenían un carcinoma de mama triple negativo eran más proclives que las mujeres mayores a conseguir una pCR con quimioterapia neoadyuvante. El ratio de pCR fue de aproximadamente un 23% para las más

jóvenes, disminuyendo a un 13,5% en mujeres mayores de 50 años. Estos datos se cumplían principalmente para tumores triple negativo(TN) con mayor prevalencia en mujeres jóvenes, si bien se observó además en tumores luminales. (38)

Por último, es importante tener en cuenta que los tratamientos endocrinos como la supresión ovárica y la quimioterapia pueden inducir amenorrea temporal, incluso de manera permanente, y se ha referido en diferentes estudios que aproximadamente la mitad de las mujeres consideran el hecho de quedarse embarazadas después del tratamiento del cáncer. Se trata de un tema obligado de abordar en pacientes en edad genésica con deseo reproductivo y plantear la criopreservación ovárica en los casos que se considere indicado. Un metaanálisis de 14 estudios estudió el impacto de quedarse embarazada en la supervivencia de las mujeres con historia de carcinoma de mama, que demostró que en aquellas que se quedaban embarazadas después del diagnóstico de cáncer se producía una reducción del 41% del riesgo de muerte en comparación con las que no tenían más hijos. (38)

## **2. OBJETIVOS:**

Entre los objetivos de este estudio se encuentran los siguientes:

### **Objetivo Principal:**

Definir las características epidemiológicas (antecedentes familiares, presencia de mutación genética, subtipo molecular, estadiaje y manejo terapéutico) de las pacientes menores de 40 años diagnosticadas de un carcinoma de mama en la Unidad Funcional de mama del HUB entre enero de 2018 y diciembre de 2021.

### **Objetivos Secundario:**

Identificar diferencias epidemiológicas entre las pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama a una edad de 35 años o menor frente al grupo de pacientes con una edad comprendida entre 36 y 40 años.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, transversal con reclutamiento retrospectivo realizado en pacientes jóvenes menores de 40 años (40 inclusive) desde el 1 de enero de 2018 hasta el 31 de diciembre de 2022 en la Unidad Funcional de Mama del Hospital Universitario de Basurto.

Se analizan 88 mujeres con una edad media de 36,3 años (mediana 38 años y rango de 22-40 años). Las características inmunohistoquímicas de los casos estudiados son las siguientes: 9 casos son Luminal A, 28 casos son Luminal B HER2-, 20 casos son Luminal B HER2+, 3 casos son HER2 puro, y 18 casos son del subtipo Triple negativo.

La población que ha demostrado cumplir los criterios de inclusión se divide en dos brazos. El primero engloba los casos que comprenden entre 36-40 años (n= 61/88), mientras que el segundo incluye aquellas pacientes con una edad  $\leq 35$  años (n=27/88).

Dentro de este estudio, entre las principales variables a estudio se encuentran el subtipo molecular e histológico, Ki-67, y TNM pre y postoperatorio. Además, se analiza la presencia o no de mutación BRCA, clínica al diagnóstico, administración o no de neoadyuvancia, tipo de cirugía axilar y mamaria recibida y si presenta o no antecedentes familiares. El análisis estadístico se ha basado en estadística descriptiva y comparación de medias mediante la T de Student y el análisis de varianza junto con comparación de proporciones mediante la Chi cuadrado de Pearson. El programa estadístico utilizado ha sido el SPSS v.23.

##### **3.1.1 Criterios de inclusión**

Son pacientes a estudio todas aquellas mujeres con una edad de 40 años o menores, con diagnóstico de carcinoma de mama independientemente del subtipo molecular (incluyendo Luminal A, Luminal B, Her 2 puro y Triple negativo) entre las fechas previamente indicadas, con independencia también de su estadio tumoral y del manejo quirúrgico que se haya llevado a cabo.

### **3.1.2 Criterios de exclusión**

Se excluirán todas aquellas pacientes que presenten una edad superior a los 40 años, independientemente de que sean pre o posmenopáusicas, y todas aquellas cuyo diagnóstico sea distinto de un carcinoma de mama de tipo epitelial.

### **3.1.3 Recogida de información**

Se realizó una tabla Excel en la que se estudiaron todas las variables sujetas al estudio. Con objetivo de garantizar la confidencialidad de los datos de las pacientes e impedir su identificación por terceros, dichos datos han sido pseudonimizados de la siguiente manera: el tutor ha accedido a los datos identificativos de todas las pacientes y ha asignado un código únicamente utilizado para este estudio a cada paciente. En un archivo independiente y al que sólo tenía acceso el tutor, se refleja la correspondencia entre los datos privados de cada paciente y dicho código que se menciona anteriormente. El alumno sólo ha tenido acceso al archivo con el código pseudonimizado, de manera que no ha podido identificar a ninguna paciente.

### **3.1.4 Intervención**

En adición al análisis estadístico descrito, se ha realizado una búsqueda bibliográfica acerca de toda la literatura existente a nuestra disposición relacionada con el carcinoma de mama en mujeres jóvenes menores de 40 años, tanto datos epidemiológicos, diagnósticos y evolución de la terapéutica en este subgrupo de pacientes.

### **3.1.5 Análisis estadístico**

Se realiza una estadística descriptiva, utilizando la media y desviación estándar para las variables continuas, y proporciones para las variables categóricas. Con el objetivo de analizar las diferencias que pudieran existir a nivel epidemiológico o terapéutico entre las mujeres jóvenes que se sitúan entre 36-40 años y aquellas con una edad menor, se han comparado las medias en las diferentes categorías de estas variables con la T de Student o el análisis de varianza. En muestras pequeñas, la comparación de medias se realiza mediante la prueba no paramétrica para muestras independientes de datos no apareados de Mann Whitney. Se considerarán diferencias estadísticamente significativas con valores  $p < 0,05$ . Una vez se hayan recogido todos los datos, se

procesarán a través del programa estadístico SPSS v.23. Se han realizado tablas de frecuencia según el tipo de variables y objetivos del estudio, al mismo tiempo que se realizarán gráficos y tablas de los parámetros de interés.

### 1. *Tablas de frecuencias*

- Número de pacientes por año
- Pacientes entre 36-40 años.
- Pacientes de 35 años o menores
- Subtipo histológico tumoral
- Subtipo molecular tumoral.
- Estadío tumoral al diagnóstico.
- Ki67.

Los resultados se muestran en tablas y gráficos.

### **3.2 VARIABLES**

- Edad en el momento del diagnóstico
- Antecedentes familiares (si/no).
- Estudio genético realizado (si/no).
- Clínica al diagnóstico (si/no).
- Subtipo molecular:
  - Luminal A: RE+/HER2 - con Ki-67 <14%
  - Luminal B: RE+/HER2 – con Ki-67 >14%
  - Luminal B: RE+/HER2 + con Ki-67 > 14%
  - HER2 PURO
  - TRIPLE NEGATIVO
- Ki-67: marcador de proliferación celular. Este valor tendrá un punto de corte de 14 para definir el subtipo molecular luminal A del luminal B y otro nivel de corte de Ki-

67 de 30 dentro del subtipo luminal B.

-Estadio T patológico, categorizado según la clasificación TNM de la AJCC:

- T1: < 2 cm en su mayor dimensión.
  - T1a: tamaño tumoral < 0,5 cm.
  - T1b: tamaño tumoral 0.5-1cm.
  - T1c: tamaño 1-2 cm.
- T2: 2-5 cm.
- T3: > 5 cm

-Subtipo histológico:

- CDIS
- CDI
- CLI

-Tipo de cirugía mama

- Mastectomía/cuadrantectomía

-Tipo de cirugía axilar

- Ganglio centinela/linfadenectomía.

-Afectación ganglionar

-Neoadyuvancia (si/no)

-En casos de neoadyuvancia, remisión completa si/no.

### 3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se lleva a cabo un análisis estadístico descriptivo para las variables continuas, utilizando la media y la desviación estándar, y para las variables categóricas, se utilizan proporciones.

El objetivo es analizar las posibles diferencias en términos epidemiológicos o terapéuticos entre mujeres jóvenes de entre 36 y 40 años, y aquellas más jóvenes. Las

medias de las diferentes categorías de las variables estudiadas se comparan utilizando la prueba T de Student o el análisis de varianza. Como nuestra muestra es de 88 pacientes, una muestra pequeña al uso, se utiliza la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para comparar las medias de datos no emparejados e independientes. Se consideran diferencias estadísticamente significativas con valores de  $p < 0,05$  (este último se calcula utilizando chi cuadrado, parámetro utilizado en estadística para comparar proporciones).

Después de recopilar todos los datos, se procesan utilizando el software estadístico SPSS v.23. Para los diferentes tipos de variables y objetivos del estudio, se generan tablas de frecuencia y tablas cruzadas, al mismo tiempo que se crean gráficos y tablas con los parámetros de interés.

#### 4. RESULTADOS

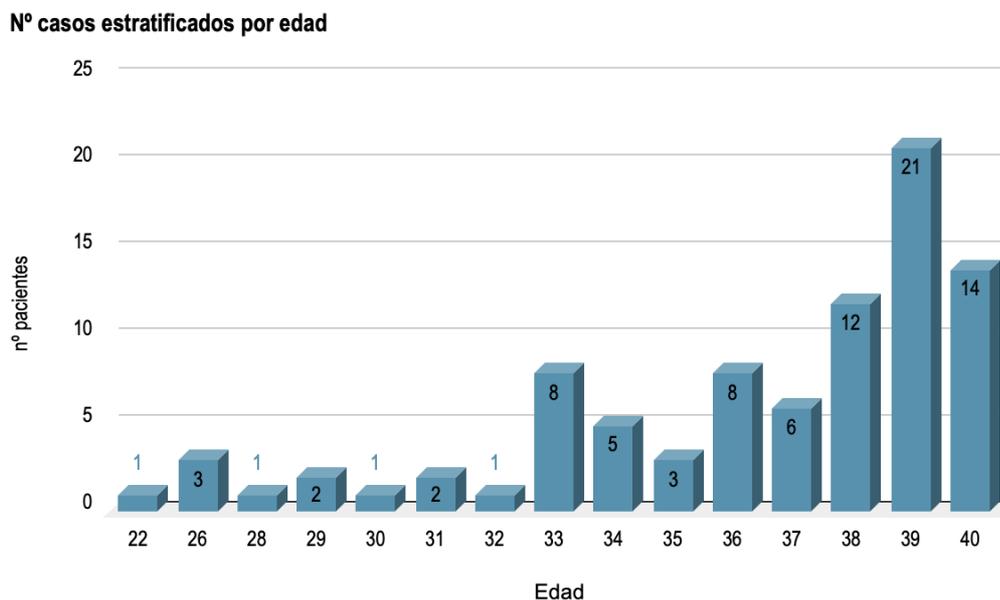
Nuestra muestra contiene un total de 88 pacientes, todas ellas mujeres de 40 años o menores, con una media de edad de 36,3 años (mediana 38 y rango 22-40). Tal y como se indicaba en el apartado de material y métodos, nuestra muestra se divide en 2 brazos a estudio (pacientes de 36 años hasta 40 años de las cuáles hay 61 pacientes (69,4%), y por otro lado, todas aquellas pacientes de 35 años o menores, que representan un total de 27 pacientes (30,6%).

Como se observa en la **Tabla 1**, del total de casos, 78 se corresponden con carcinomas de mama infiltrantes (88,64%), y los 10 restantes son carcinomas intraductales (11,36%). Dentro del grupo de los infiltrantes, 76 casos pertenecen al subtipo histológico carcinoma ductal infiltrante (CDI, 97,44%), y tan solo 2 casos se corresponden con carcinoma lobulillar infiltrante (CLI, 2,56%). Respecto a los subtipos moleculares, los resultados obtenidos han sido: subtipo Luminal A: 9/78 (11,54%); subtipo Luminal B HER2-: 28/78 (35,9%); subtipo Luminal B HER2+: 20/78 (25,64%); subtipo HER2 Puro: 3/78 (3,85%); subtipo Triple Negativo: 18/78 (23,07%). En el caso de las lesiones premalignas, de los 10 casos hallados el 100% se corresponden con subtipo Carcinoma Ductal In Situ (CDIS), sin haber ningún diagnóstico de Carcinoma Lobulillar In Situ (CLIS).

Tabla 1. Características histológicas y moleculares de la muestra.

<b>*CASOS INFILTRANTES (78; 88,64%)</b>	N	%
<b>-SUBTIPO MOLECULAR</b>		
LUMINAL A	9	11,54
LUMINAL B HER2 -	28	35,9
LUMINAL B HER2 +	20	25,64
HER2 PURO	3	3,85
TRIPLE NEGATIVO	18	23,07
<b>-SUBTIPO HISTOLÓGICO</b>		
CDI	76	97,44
CLI	2	2,56
<b>*LESIONES PREMALIGNAS (10; 11,36%)</b>		
CDIS	10	100
CLIS	0	0

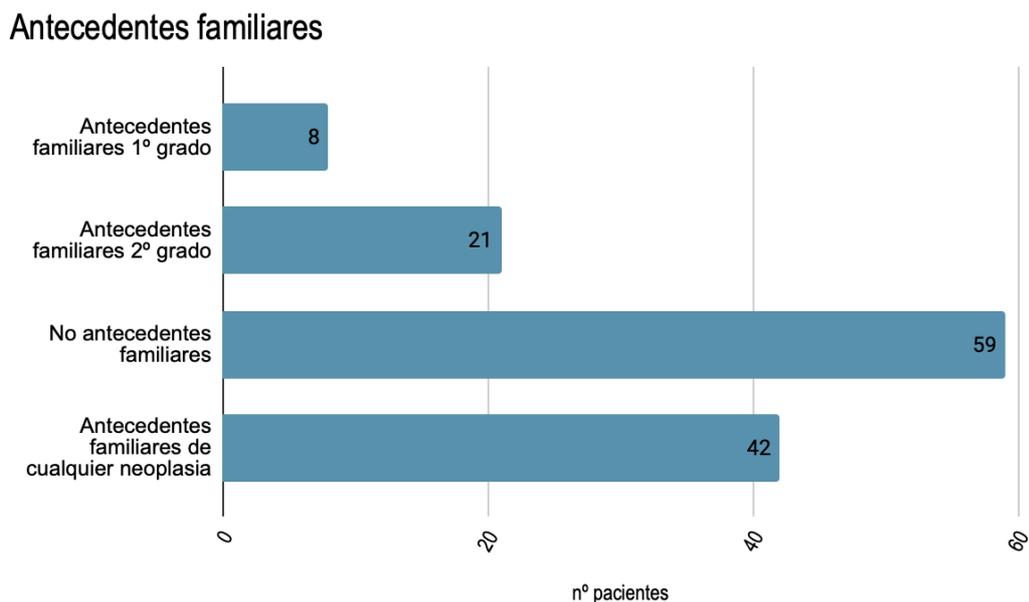
Figura 1. Representación gráfica de los casos de carcinoma de mama estratificados por edad.



La edad más temprana con la que se ha obtenido un diagnóstico de carcinoma de mama han sido 22 años, a partir de ahí los casos obtenidos han sido: 26 años: 3 casos; 28 años: 1 caso; 29 años: 2 casos; 30 años: 1 caso; 31 años: 2 casos; 32 años: 1 caso; 33 años: 8 casos; 34 años: 5 casos; 35 años: 3 casos; 36 años: 8 casos; 37 años: 6 casos; 38 años: 12 casos; 39 años: 21 casos; 40 años: 14 casos. Tal y como se puede observar en la **Figura 1**, existe un crecimiento del número de diagnósticos de carcinoma de mama conforme aumenta la edad de las pacientes, de manera que por debajo de los 33 años se trata de casos aislados.

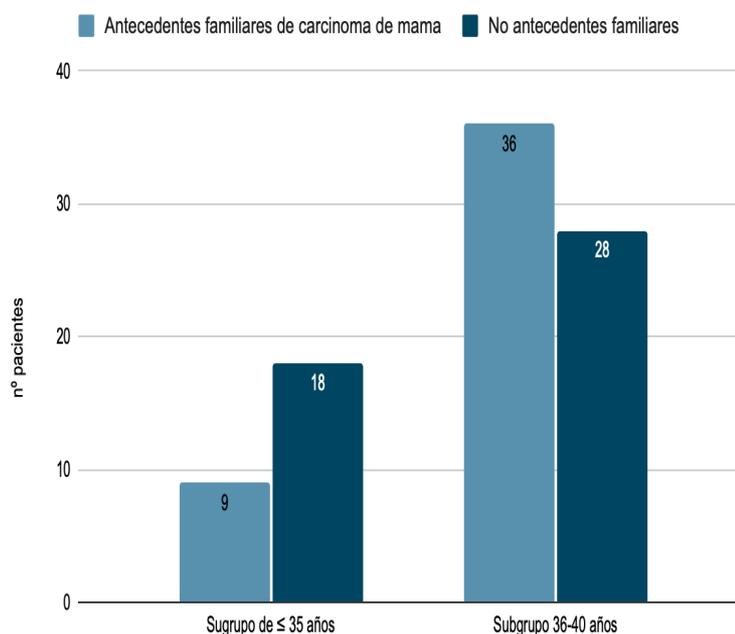
Por otro lado, un total de 29 pacientes de las 88 de nuestra muestra del hospital universitario de Basurto presentan antecedentes familiares de cáncer de mama, de las cuáles hay 8 (9,1%) que presenten antecedentes familiares de primer grado y 21 (23,86%) de segundo grado, no existiendo antecedentes familiares en las 59 restantes (67,05%) (**Figura 2**). Asimismo, un total de 42 pacientes (47,73%) presentan antecedentes de cualquier tipo de neoplasia.

Figura 2. Antecedentes familiares



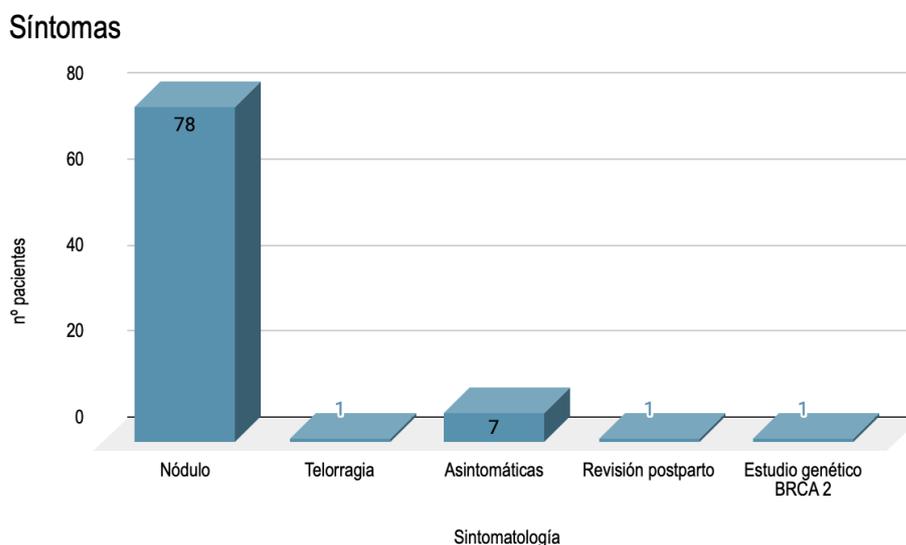
Atendiendo a los 2 grupos de comparación (**Figura 3**), se puede observar que en el grupo de 36-40 años, el número de antecedentes familiares de carcinoma de mama es de 36/61 (59,02%) y un total de 28/61 (45,9%) pacientes no tenían antecedentes familiares. En contraposición, en el grupo de las más jóvenes se hallaron 9/27 (33,3%) casos de antecedentes de carcinoma de mama y los 2 tercios restantes, 18/27 (66,6%), no presentaron antecedentes. Se detecta una tendencia a presentar antecedentes familiares de carcinoma de mama en el grupo de mayor edad sin significación estadística, p valor de 0.07209 ( $p > 0,05$ ).

**Figura 3. Representación mediante diagrama de barras de antecedentes familiares de carcinoma de mama en ambos subgrupos.**



Respecto a la sintomatología presentada por las pacientes en el momento del diagnóstico, es importante remarcar que el cribado poblacional de carcinoma de mama está establecido a partir de los 50 años, por lo que en nuestro subgrupo poblacional el diagnóstico será por regla general síntomas presentados por la enfermedad y detectados por la propia paciente en la mayoría de los casos (**Figura 4**). Se han obtenido un total de 79 casos en los que hay síntomas (89,77%), de los cuales 1 caso (1,27%) es por presentar telorragia, y los 78 restantes (98,73%) como consecuencia de autopalpación de nódulo. Un total de 9 casos (10,23%) no presentaron ninguna sintomatología al momento del diagnóstico, de los cuales 7 fueron completamente asintomáticas (77,78%), 1 paciente se diagnosticó en una revisión postparto (11,12%), y la restante se diagnosticó a raíz de un estudio genético de BRCA 2 por presentar herencia familiar de esta mutación (11,12%).

Figura 4. Representación de la sintomatología presentada en el momento del diagnóstico.



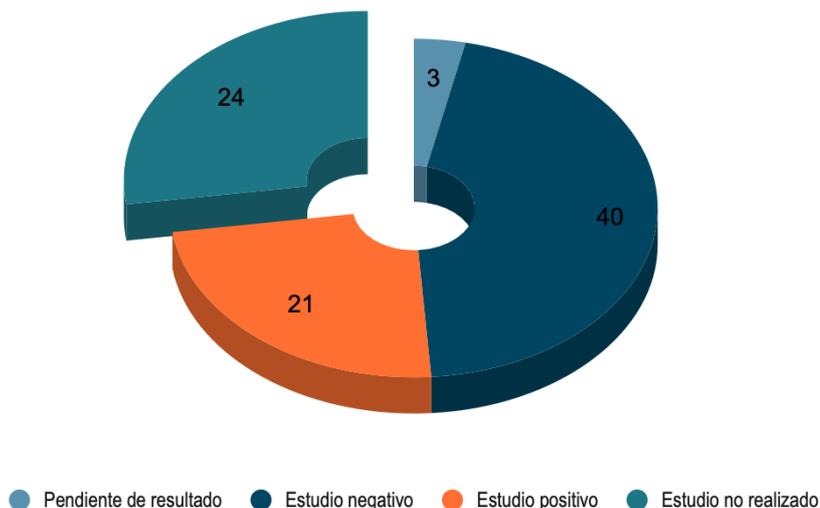
De cara a nuestro subgrupo poblacional, también resulta de interés estudiar en qué pacientes se realiza un estudio genético, entre otras cosas por la edad temprana al diagnóstico, para conocer con detalle cuántos casos de los que se diagnostican esconden detrás una mutación y poder así saber la relevancia de estas en la aparición de tumores en estas edades (**Figura 5**). Dentro de nuestra muestra se realizó un estudio genético en 64 (72,73%) de las 88 pacientes, aproximadamente  $\frac{3}{4}$  partes de la muestra, y un total de 24 (27,27%) no fueron estudiadas. A día de hoy existen 3 pacientes (4,69%) cuyo estudio genético se encuentra pendiente de resultado por ser de diagnóstico reciente (este estudio abarca pacientes desde 2018 hasta 2022), de manera que hay 61 pacientes (69,32%) con un estudio completo, de las cuales en 40 casos (62,5%) fue negativo (no se encontró ninguna mutación para los genes más frecuentemente estudiados), mientras que fue positivo en los 21 restantes (32,8%).

A continuación, se exponen las mutaciones halladas en los 21 casos positivos: mutación PALB 2 significado incierto, 1 caso; mutación NF-1, 2 casos; mutación BRCA 1, 4 casos; mutación BRCA 2, 3 casos; mutación BRCA 2 significado incierto, 3 casos; mutación ATM significado incierto, 2 casos; mutación MSH6 significado incierto, 1 caso; mutaciones BRCA 1 + CHECK 2 significado incierto, 1 caso; mutación CHECK 2, 2 casos; mutación CHECK 2 significado incierto, 2 casos. Como se puede observar en la **Figura 6**), las mutaciones BRCA 1 y 2 son las de mayor

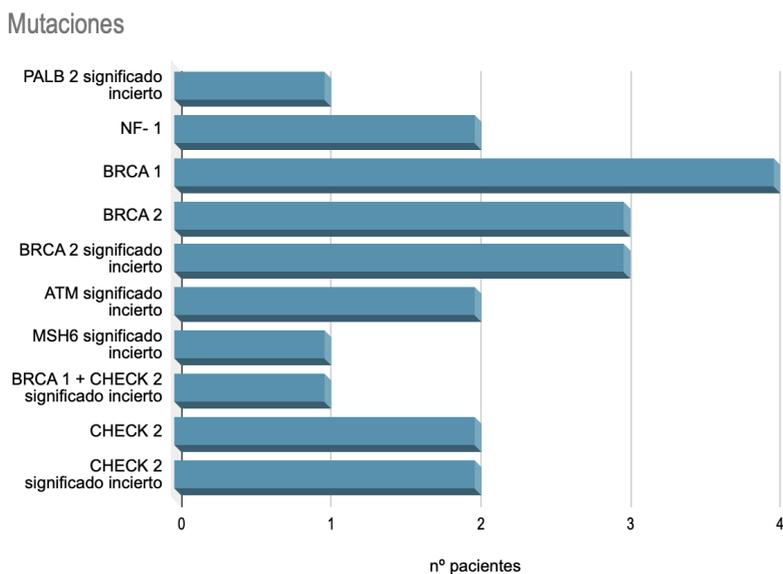
prevalencia, algo que concuerda con la literatura existente a día de hoy, si bien la diferencia con respecto al resto de mutaciones encontradas no es significativa.

**Figura 5. Representación de estudio genético realizado. El sector correspondiente a “estudio no realizado” está separado un 25% del resto para remarcar que sólo hubo ¼ parte de la muestra en la que no se realizó estudio.**

Estudio genético



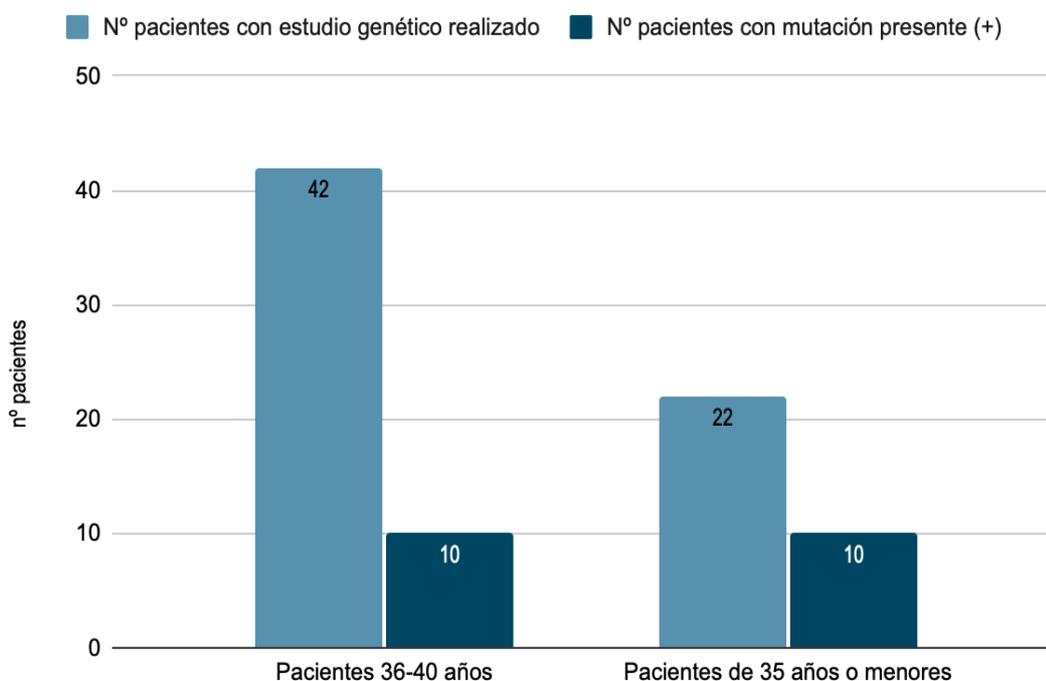
**Figura 6. Tipos de mutaciones encontradas en los estudios positivos (32,8%).**



En vistas a comparar si existe tendencia o diferencias estadísticamente significativas de presentar mutaciones genéticas entre ambos subgrupos, se procede a comparar los casos de estudio genético realizados en los 2 brazos del estudio en función de la edad y en función de si existen o no antecedentes familiares de carcinoma de mama, teniendo en cuenta que se realiza estudio genético en un total de 64 casos.

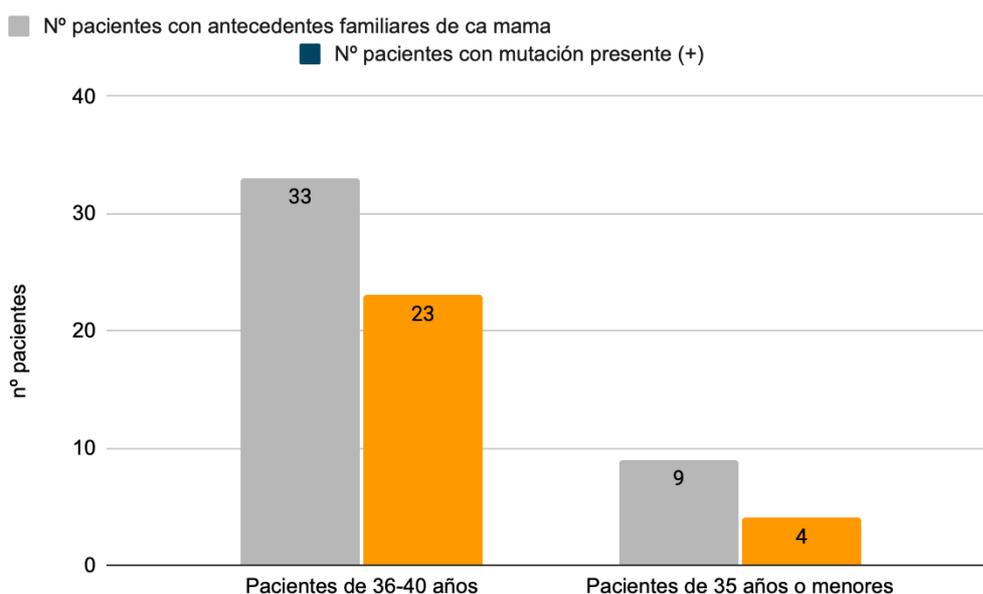
-Estudio genético en función de la edad (Figura 7): respecto al subgrupo de las menores, se realizó estudio genético en 22/27 (81,48%) pacientes, obteniéndose un resultado positivo en 10/21 (47,62%), puesto que hay 1 resultado aún pendiente de obtener. En el subgrupo de las mayores, se realizó estudio en 42/61 (68,65%) casos, siendo este positivo en 10/40 (25%), habiendo 2 estudios pendientes de obtener resultado. Entre las pacientes en las que se realiza estudio molecular, se detecta una tendencia a presentar mutación genética en el grupo de menor edad con significación estadística  $p$  de 0.018 ( $p < 0,05$ ).

**Figura 7. Representación gráfica de pacientes con estudio genético realizado y aquellas con mutación presente diferenciado por subgrupos. Estudio genético en función de la edad.**



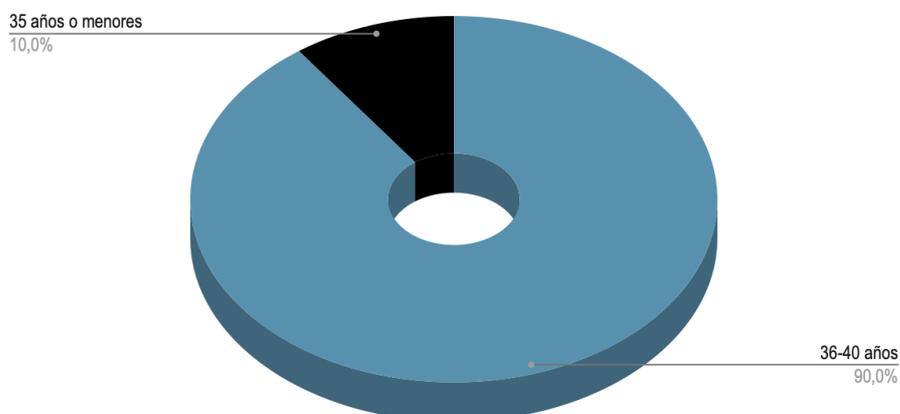
-Estudio genético en función de si hay antecedentes familiares de carcinoma de mama (Figura 8): en menores, de las 27 pacientes que figuran, tienen antecedentes familiares de carcinoma de mama 9 pacientes ( $\frac{1}{3}$ ) y 4/8 (50%) presentan mutación, ya que hay pendiente 1 resultado actualmente; por otro lado, en el subgrupo de las mayores, de 61 casos detectados, tienen antecedentes familiares de carcinoma de mama 33/61 (54,1%) y 23/31 (74,2%) presentan mutación, ya que hay 2 estudios aún pendientes de resultado. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en las tasas de mutación genética, entre las pacientes con antecedentes de carcinoma de mama de ambos grupos en las que se realiza estudio molecular ( P de 0.55, > 0,05).

**Figura 8. Representación gráfica de estudio genético comparado en ambos subgrupos en función de si hay o no antecedentes familiares de carcinoma de mama.**



En relación a la comparación de ambos subgrupos de edad en las lesiones premalignas (**figura 9**), se ha obtenido que en pacientes de 35 años o menores se diagnostica tan solo 1 caso de los 27 registrados, mientras que en el grupo de las mayores (36-40 años), se diagnostican los 9 restantes (9/61). Observamos que existe una tendencia a tener más probabilidad de diagnosticar CDIS en mayores que en jóvenes ( sin que ello signifique que exista significación estadística , ya que el valor p obtenido es de 0.17, > 0,05).

**Figura 9. Representación mediante diagrama de sectores del número de casos de CDIS obtenidos estratificados por subgrupos de edad.**



A continuación, se exponen los datos obtenidos en cuanto a la comparación de los resultados del análisis del subtipo molecular por subgrupos. Por un lado, en el subgrupo de mujeres jóvenes (**Tabla 2**), se diagnostican un total de 26 casos de carcinoma infiltrante, dentro de los cuales existen 11 (42,3%) casos de subtipo molecular triple negativo, 4 (15,4%) casos Luminal B Her 2 +, y 2 (7,7%) casos Her2 puro. Se encuentra un perfil molecular de alto riesgo en 17 (65,4%) de estos 26 casos, siendo tumores no luminales 13 (50%). Además, presentan un ki-67 > 40% en 19 casos (73,1%), y mayor del 70% en 15 casos (57,7%).

**Tabla 2. Análisis del subtipo molecular en mujeres de 35 años o menores.**

<b><u>35 años o menores:</u> 26 carcinomas infiltrantes</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>SUBTIPO MOLECULAR:</b>	-	-
TRIPLE NEGATIVO	11	42,3%

Luminal B HER2 +	4	15,4%
HER2 PURO	2	7,7%
<b>PERFIL MOLECULAR ALTO RIESGO</b>	17	<b>65,4%</b>
<b>TUMORES NO LUMINALES</b>	13	50%
<b>KI-67 &gt; 40%</b>	19	73,1%
<b>KI-67 &gt; 70%</b>	15	<b>57,7%</b>

Por otra parte, en el subgrupo de las mayores (**Tabla 3**), se encuentran 52 casos de carcinoma de mama infiltrante, siendo de estos 7 triple negativo, 16 luminal B Her2+ y 1 caso de Her2 puro. Se encuentra un perfil molecular de alto riesgo en 24/52, siendo tumores no luminales 8/52. Además, hay un Ki-67 > 40% en 26 de esos 52 casos, y un Ki-67 > 70% en 8 casos.

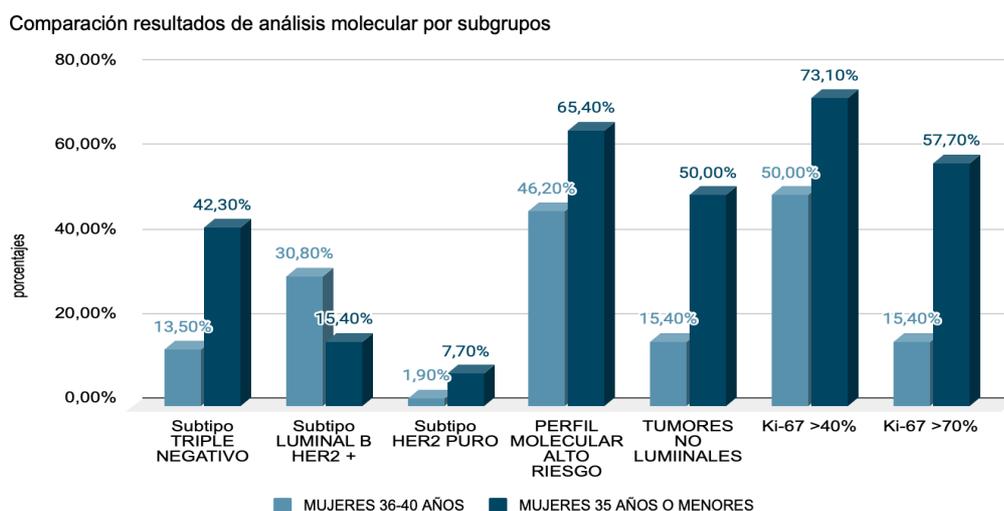
**Tabla 3. Análisis del subtipo molecular en mujeres de 36-40 años.**

<b><u>36-40 años: 52</u> carcinomas infiltrantes</b>	<b>NÚMERO</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>SUBTIPO MOLECULAR:</b>	-	-
TRIPLE NEGATIVO	7	13,5%
Luminal B HER2 +	16	30,8%

HER2 PURO	1	1,9%
<b>PERFIL MOLECULAR ALTO RIESGO</b>	24	46,2%
<b>TUMORES NO LUMINALES</b>	8	15,4%
<b>KI-67 &gt; 40%</b>	26	50%
<b>KI-67 &gt; 70%</b>	8	15,4%

Por medio de los datos representados en la **Figura 10**, se ha podido observar que no existen diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de tumores de perfil molecular de alto riesgo entre ambos grupos (p valor de 0.11). Sin embargo, sí que existen diferencias estadísticamente significativas en la detección de tumores no luminales en el grupo de jóvenes (p valor de 0.001). En cuanto a la variable dependiente del estudio, el Ki-67, podemos afirmar que se demuestra tendencia a presentar un Ki-67 del 40% o mayor en las jóvenes ( sin que exista significación estadística, con una p de 0.051), pero sí se detectan más tumores con un Ki-67 del 70% o más en la población más joven ( P de 0.00011, importante significación estadística).

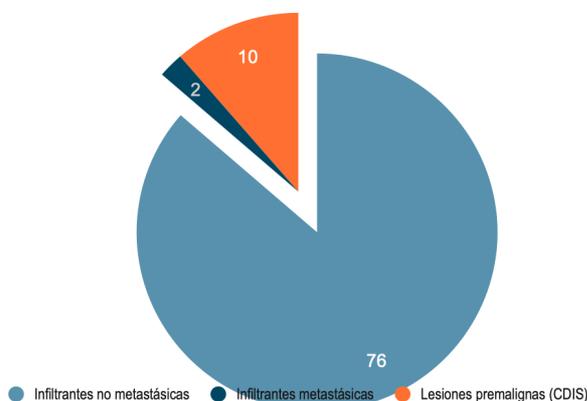
**Figura 10. Representación gráfica de la comparación de resultados del análisis del subtipo molecular por subgrupos de edad.**



En lo que respecta al tratamiento, se han encontrado 2 casos metastásicos al diagnóstico (2,27%), que son tratados con tratamiento quimioterápico sistémico con intención paliativa por la imposibilidad de curación desde el primer momento. A estos 2 casos, se le suman 76 casos de carcinomas infiltrantes no metastásicos al diagnóstico (86,36%), que si se han tratado con intención curativa, además de los 10 casos de carcinomas intraductales (lesiones premalignas), también tratados con intención curativa (11,36%), representados en la **Figura 11**.

**Figura 11. Tipos de carcinomas al diagnóstico.**

Tipos de carcinomas diagnosticados

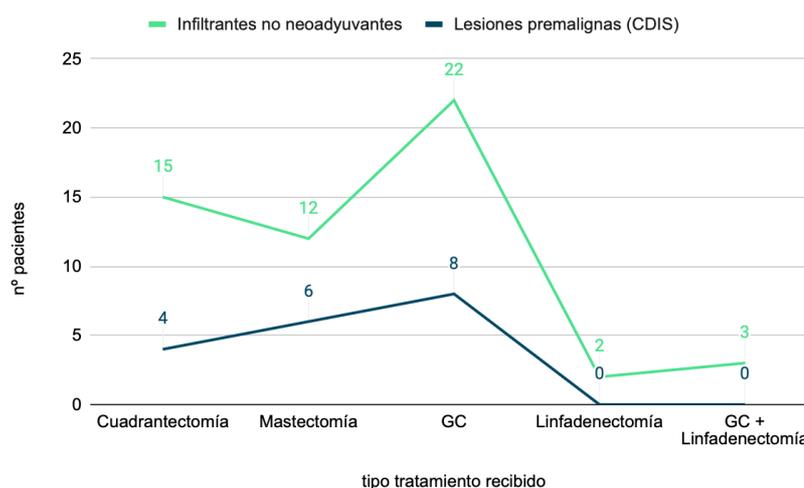


De los 76 carcinomas infiltrantes no metastásicos, 49 casos (64,5%) recibieron neoadyuvancia con el objetivo de conseguir una respuesta patológica completa y poder ser operados posteriormente, y un total de 27 (35,5%) no recibieron dicha neoadyuvancia por ser operable el tumor de inicio.

Respecto a los casos que no recibieron neoadyuvancia (27), en 15 pacientes (55,6%) se realizó tratamiento mamario conservador (cuadrantectomía), y en las otras 12 (44,4%) mastectomía (de las 12 mastectomizadas, en un 50% se realizó una reconstrucción mamaria inmediata). En cuanto al abordaje quirúrgico axilar, se realizó biopsia selectiva de ganglio centinela (GC) en 22 casos (81,48%), linfadenectomía axilar en 2 pacientes (7,41%) y GC + linfadenectomía en las 3 (11,1%) restantes (los 3 casos tras positividad intraoperatoria del GC tras quimioterapia neoadyuvante).

En los casos de lesiones premalignas diagnosticadas (CDIS), en 4 casos (40%) se les trató mediante quadrantectomía, practicando en 2 un GC, y en las otras 2 sin este; y los otros 6 casos (60%), recibieron como tratamiento mastectomía + GC, realizando en 5 de estas una reconstrucción inmediata (**Figura 12**). Es importante destacar que en ninguno de los casos diagnosticados en la muestra de nuestro estudio se ha hallado carcinoma infiltrante en la muestra de anatomía patológica definitiva.

**Figura 12. Tipo de tratamiento recibido en carcinoma infiltrante no neoadyuvante y lesiones premalignas.**



Además de los datos de tratamiento generales, se ha realizado además una comparación de los datos obtenidos del tratamiento en ambos subgrupos de edad para ver qué diferencias pudieran encontrarse entre ambos. En el caso de las más jóvenes (**Tabla 4**), se han encontrado 25 carcinomas infiltrantes no metastásicos tratados con intención curativa y 1 metastásico. Dentro de este grupo han recibido neoadyuvancia 17 casos, y han recibido tratamiento quirúrgico 8 casos. En referencia a las neoadyuvantes, puntualizar que en 3 casos ha habido una pérdida de seguimiento, por lo que se han analizado un total de 14 casos (1 pendiente de cirugía actualmente), obteniéndose una respuesta patológica completa en 7/13 casos.

**Tabla 4. Tratamiento administrado a pacientes de 35 años o menores.**

<b>MUJERES DE 35 AÑOS O MENORES</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Nº carcinomas metastásicos	1	3,9
Nº carcinomas infiltrantes no metastásicos	25	96,2
<b>NEOADYUVANCIA:</b>	17	68
-pérdida seguimiento	3	17,7
-Total de casos analizados	14 (1 pendiente de cirugía)	82,4
<b>-Respuesta patológica completa</b>	7/13	<b>53,9</b>
<b>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</b>	8	32

En lo que respecta al subgrupo de las pacientes de 36-40 años (**Tabla 5**), se diagnostican un total de 51 carcinomas infiltrantes no metastásicos tratados con intención curativa y 1 metastásico. Han recibido neoadyuvancia 32 pacientes y tratamiento quirúrgico 19 pacientes. Remarcar que ha habido 1 caso de pérdida de seguimiento en las neoadyuvantes, por lo que se han analizado un total de 31 casos (1 pendiente de cirugía), obteniéndose respuesta patológica completa en 9/30 casos.

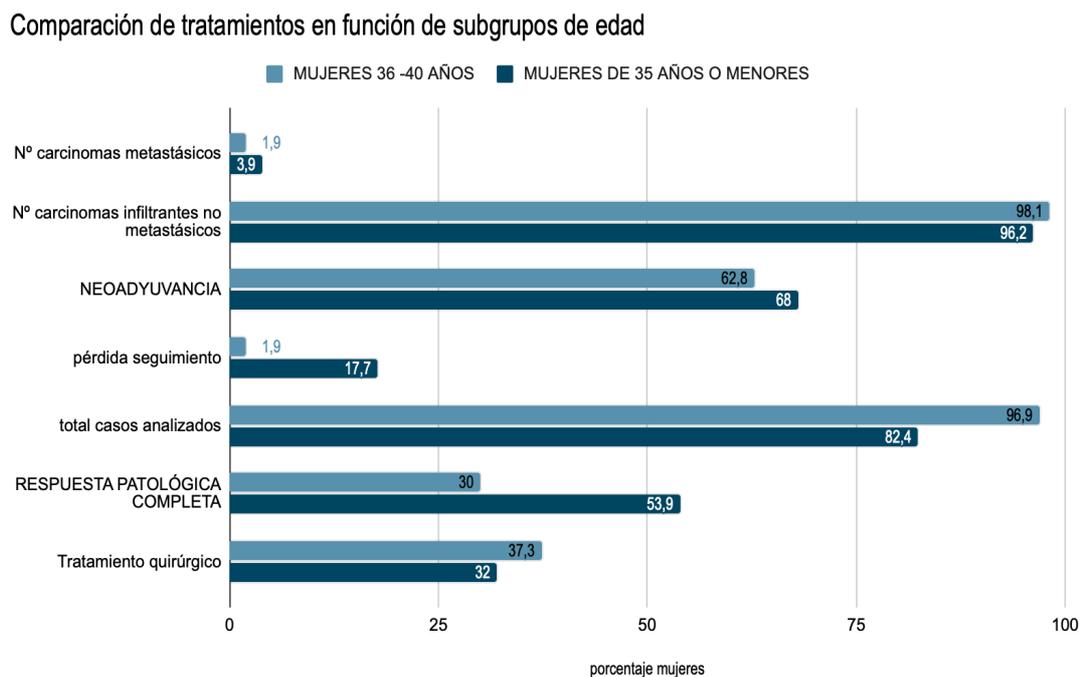
**Tabla 5. Tratamiento administrado a las pacientes de 36 - 40 años.**

<b>MUJERES DE 36 - 40 AÑOS.</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Nº carcinomas metastásicos	1	1,9
Nº carcinomas infiltrantes no metastásicos	51	98,1
<b>NEOADYUVANCIA:</b>	32	62,8
-pérdida seguimiento	1	1,9
-Total de casos analizados	31 (1 pendiente de cirugía)	96,9
<b>-Respuesta patológica completa</b>	9/30	30
<b>TRATAMIENTO QUIRÚRGICO</b>	19	37,3

De estos datos hemos podido concluir (**Figura 13**) que no existen diferencias estadísticamente significativas en el régimen terapéutico inicial (tanto en tratamiento quirúrgico como en los casos de neoadyuvancia) según la edad, con un valor de p de

0.65. Sin embargo, sí que existe una tendencia a presentar respuesta patológica completa mayor en las pacientes más jóvenes, aunque sin significación estadística (p valor de  $0,13 > 0,05$ ).

**Figura 13. Representación gráfica de la comparación de resultados obtenidos en los tratamientos administrados en ambos subgrupos de edad.**



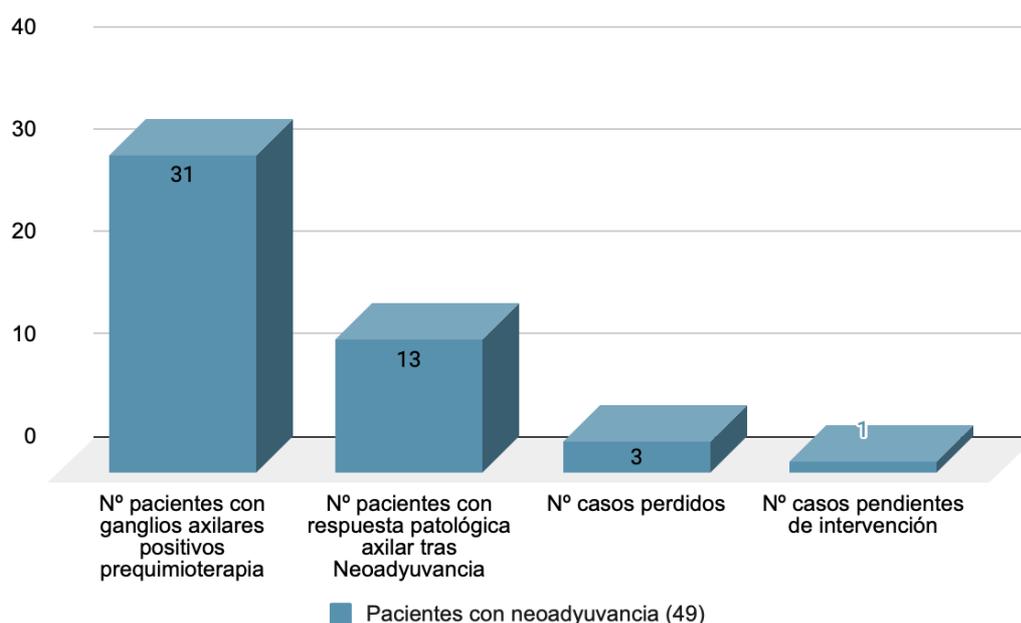
Por último, se procede a mostrar los resultados en cuanto a afectación ganglionar se refiere. Tal y como se mencionaba anteriormente, de los 76 carcinomas infiltrantes no metastásicos, 49 casos (64,5%) recibieron neoadyuvancia con el objetivo de conseguir una respuesta patológica completa y poder ser operados posteriormente, y un total de 27 (35,5%) no recibieron dicha neoadyuvancia por ser operable el tumor de inicio.

En el caso de los que no recibieron neoadyuvancia (27), presentaron afectación ganglionar axilar 9 (33,3%) pacientes ( 7 macrometástasis y 2 micrometástasis).

En el caso de aquellas pacientes que sí recibieron neoadyuvancia (49), un total de 31 casos presentan ganglios axilares positivos (N1) prequimioterapia, tal y como se puede observar en la **Figura 14**. Es importante subrayar que se produce una respuesta patológica axilar en 13 casos de 27 (ya que hay 3 casos perdidos y 1 pendiente de

intervención), lo que supone un 48% de los casos. En esas pacientes que han conseguido una respuesta axilar completa (N0) tras la neoadyuvancia se ha podido realizar una técnica de ganglio centinela (GC), pudiendo conservar la axila y no realizar linfadenectomía, evitando todas las comorbilidades derivadas de ello.

**Figura 14. Representación gráfica de aquellas pacientes que consiguen una respuesta patológica axilar completa tras la neoadyuvancia.**



## 5. DISCUSIÓN

Es difícil establecer un límite claro de edad para definir una “mujer joven” y, en consecuencia, es difícil delimitar qué es un cáncer de mama en la mujer joven. No obstante, la mayoría de autores han fijado este límite –con algunos años de diferencia– en torno a los 40 años.

El cáncer de mama en la mujer joven es una situación poco frecuente que representa, aproximadamente, el 5% de todos los cánceres de mama en los países occidentales y hasta el 12-13% en los países asiáticos. Se ha visto que las mujeres jóvenes con cáncer de mama presentan más factores de riesgo, como son mayor frecuencia de antecedentes

familiares de cáncer, menarquía más precoz, más frecuente nuliparidad y mayor frecuencia de exposición hormonal en forma de anticonceptivos orales. Se ha comunicado también que estos tumores presentan un peor pronóstico que en edades más avanzadas, con mayor probabilidad de recurrencia local y regional.

Aunque se desconoce con exactitud por qué el cáncer de mama presenta mayor probabilidad de recurrencia cuando afecta a pacientes jóvenes, se sabe que estos casos presentan un perfil biológico más agresivo, incluyendo un mayor grado histológico, mayor invasión linfática, necrosis, negatividad para receptor estrogénico, mayor frecuencia de sobreexpresión HER2, positividad para p53 y mayor frecuencia aneuploidía del ADN.

En presencia de factores predictivos para un síndrome de cáncer hereditario, sería apropiado derivar a un individuo para asesoramiento genético incluso si no tiene antecedentes personales de cáncer de mama invasivo. Para pacientes con factores de riesgo basados en su historial personal o familiar, existen diferentes modelos disponibles para evaluar y cuantificar el riesgo (39,40,41). Los modelos Gail, Claus y Tyrer-Cuzick son algunos de los modelos más comúnmente utilizados que estiman el riesgo de cáncer de mama. Es importante señalar que estos modelos son diferentes a los modelos como BRCAPRO o BOADICEA, que se utilizan más comúnmente para estimar la probabilidad de una mutación en BRCA1 o BRCA2. Además, estos modelos no son apropiados para mujeres con una mutación genética perjudicial conocida asociada con un síndrome de cáncer de mama hereditario, ya que es probable que subestimen el riesgo de cáncer de mama de la mujer. (42)

La precisión de cualquier modelo de evaluación de riesgo de cáncer de mama depende de la precisión con que se transmita la historia familiar. El profesional de genética del cáncer trabajará con el paciente para intentar obtener el historial familiar más preciso posible, ya sea mediante el uso de registros médicos o de defunción o mediante preguntas de seguimiento sobre cómo se diagnosticó o trató el cáncer para elegir el o los modelos que mejor tengan en cuenta los factores de riesgo del historial personal y familiar del paciente para el cáncer de mama.

En nuestra población a estudio, un tercio de los casos (29/88) presentan antecedentes familiares de carcinoma de mama (9% de primer grado). Se detecta una tendencia a

presentar antecedentes familiares de carcinoma de mama en el grupo de mayor edad sin significación estadística con respecto a las mujeres diagnosticadas con 35 o menor edad. Entre las pacientes a las que se realizó estudio molecular, destaca que en el grupo de menor edad casi en el 50% de los casos se detectó alguna mutación de predisposición al cáncer de mama frente al 25% en el grupo de mayor edad. Detectamos significación estadística en el riesgo de sufrir mutación genética de predisposición al cáncer de mama en el grupo de pacientes de menor edad, a pesar de presentar en su historia familiar menos antecedentes de carcinoma de mama tanto de primer como de segundo grado. Acorde con la bibliografía, la mutación genética más frecuentemente diagnosticada ha sido en el gen BRCA 1.

Si se considera que las pruebas genéticas no son necesarias, o una vez que se hayan completado las pruebas genéticas y se haya identificado un resultado negativo inconcluso o una variante de significado incierto, se pueden utilizar los modelos de evaluación de riesgo de cáncer de mama para estimar el riesgo y hacer recomendaciones apropiadas sobre la gestión de este. La asignación de niveles de riesgo permite estrategias personalizadas de detección y reducción del riesgo. El asesor genético revisará su historial médico familiar, hablará sobre el papel de la genética en el cáncer y realizará una evaluación de riesgo de cáncer hereditario. Esta evaluación debería cubrir:

- Las probabilidades de la paciente de tener una mutación genética
- Recomendaciones personalizadas de pruebas genéticas
- Una estimación general de los riesgos personales de cáncer
- Recomendaciones de detección y prevención de cáncer individualizadas

El objetivo de que el asesor genético discuta estos temas con la paciente es permitir que tome una decisión estando bien informada y entender cómo estos test genéticos pueden influenciar en el manejo del riesgo de su enfermedad (42).

El cáncer de mama hereditario en portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2 tiene características clínico-patológicas distintas en comparación con el cáncer de mama esporádico (43,44,45). Los cánceres relacionados con BRCA1 suelen ser carcinomas

ductales invasivos de alto grado con una mayor incidencia de subtipo histológico de carcinoma medular, infiltración linfocítica, focos de necrosis y márgenes positivos. Entre el 60% y el 90% de los tumores de BRCA1 son negativos para el receptor de estrógenos y progesterona (RE y RP respectivamente) perteneciendo por tanto al subtipo triple negativo de los cánceres de mama (45-48). Además, los cánceres de mama asociados con BRCA1 tienen una mayor incidencia de mutaciones de p53 (49,50), falta de expresión de PTEN (45), amplificación de c-myc y expresión de EGFR (43).

En contraste, los tumores que surgen en portadores de mutaciones BRCA2 no difieren de los tumores esporádicos en cuanto a la expresión de RE y RP, y se informó que la mayoría de estos tumores son positivos para RE (45,46). Se ha sugerido que la sobreexpresión de HER2 es poco común en los carcinomas BRCA1 y BRCA2, con frecuencias informadas que van del 0% al 3,7% (46,52). Sin embargo, en un informe exhaustivo de 3797 cánceres de mama asociados con BRCA1 y 2392 cánceres de mama asociados con BRCA2, se informó positividad de Her2 en el 10% y el 13%, respectivamente (45).

Ambos tumores asociados con BRCA1 y BRCA2 tienden a ser de alto grado. Por lo tanto, el 77% y el 50% de los tumores, respectivamente, fueron clasificados como grado III en el informe de CIMBA (45). En consecuencia, se ha informado que los tumores positivos para RE de portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2 tienen una puntuación más alta de Oncotype Dx RS en comparación con los tumores positivos para RE en no portadores, lo que sugiere un fenotipo más agresivo (53,54).

En nuestra muestra de estudio se identifican un total de 4 casos con mutación del BRCA1, 3 con BRCA-2 mutado y 3 con BRCA-2 mutado de significado incierto. El resto de mutaciones son puntuales, por lo que lo más frecuente es encontrar BRCA 1 y BRCA 2 mutado en mujeres jóvenes. El cáncer de mama en este grupo de edad tiene peor pronóstico por el hecho de presentar mayor porcentaje de mutaciones, sobre todo las relacionadas con el BRCA, y por ello mayor mortalidad. Este estudio divide la muestra en 2 grandes brazos, aquellas mayores de 36 - 40 años, y aquellas que tienen 35 años o menores. Se observa que presentan una tendencia a presentar un Ki-67 del 40% o más en las jóvenes sin significación estadística, aunque en el subgrupo de menor

edad (35 años o menores) sí que se detectan más tumores con un Ki-67 del 70% o más, presentándose una significación estadística de 0.00011, bastante importante, y que nos muestra cómo a medida que el diagnóstico se establece antes, mayor probabilidad hay de que se trate de un tumor más agresivo, con mayor tasa de proliferación celular y por tanto mayor pronóstico.

En una serie de mujeres con cáncer de mama recién diagnosticado en estadios I a III, según el National Comprehensive Cancer Network, las mujeres más jóvenes tenían más probabilidades de ser no blancas, tener más educación y estar empleadas o en la escuela. Además, las mujeres jóvenes con cáncer de mama tenían estadios más avanzados en el momento del diagnóstico y un grado más alto, con subtipos predominantes luminales B, triple negativos y HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2). En consecuencia, las mujeres más jóvenes eran más propensas a recibir quimioterapia en comparación con el grupo de mayor edad. En análisis estratificados, la edad  $\leq 40$  años se asoció con aumentos estadísticamente significativos en el riesgo de muerte por cáncer de mama entre las mujeres con subtipo luminal A (cociente de riesgo instantáneo (CRI) 2,1) y luminal B (CRI 1,4). (55). En nuestro estudio también podemos observar que los subtipos moleculares más frecuentes son el Luminal B y Triple negativo, concordante con lo anteriormente descrito y que conlleva también menor probabilidad de supervivencia.

En nuestra población, se detecta un perfil molecular de alto riesgo (Luminal B Her 2 +, Her 2 puro y TN) en un 65,5% de la población más joven frente a un 46% en la de mayor edad (tendencia a perfiles más agresivos en más jóvenes sin significación estadística). Además los subtipos moleculares no luminales alcanzan un 50 % de los casos en la población más joven frente a un 15% de la población entre 36 y 40 años inclusive. Estos datos que presentan significación estadística, ponen en evidencia que en nuestra población existe una mayor agresividad tumoral en las pacientes con menor edad.

En tumores con receptores hormonales negativos y Her2 negativo (triples negativos), y en ausencia de objetivos farmacológicos validados clínicamente, la quimioterapia citotóxica es la única opción de terapia adyuvante, que incluye antraciclinas, taxanos, alquilantes, antimetabolitos y compuestos de platino. Aunque las pacientes jóvenes

que presentan cáncer de mama triple negativo son más propensas a ser portadoras de una mutación germinal de los genes BRCA, el uso de agentes dirigidos que bloquean la polimerasa ADP-ribosa en un estadio temprano aún no está respaldado por ensayos clínicos, ya que no han demostrado un aumento en la respuesta tumoral en el entorno neoadyuvante, cuando se combinan con poliquimioterapia (56). De hecho, en un intento de optimizar la administración de quimioterapia citotóxica y mejorar los resultados del paciente, se han implementado cada vez más regímenes de dosis altas basados en el concepto de que un intervalo sin quimioterapia más estrecho reduce el crecimiento del cáncer y la población de clones resistentes, como se modela en el estudio de cinética Gompertziana (57).

En concordancia a lo anterior, un reciente metaanálisis de datos de pacientes individuales del grupo colaborativo de ensayos del cáncer de mama temprano (EBCTCG, por sus siglas en inglés) mostró una reducción significativa de la recurrencia del cáncer de mama, incluyendo el subtipo triple negativo, con el uso de un intervalo de 2 semanas en lugar del calendario estándar de 3 semanas, informando una reducción absoluta en la mortalidad por cáncer de mama de +2,3% a los 10 años (58). Estos datos respaldan la consideración de un régimen de dosis alta en pacientes jóvenes seleccionadas con cáncer de mama, apoyando el hecho de que en estas es necesario un tratamiento de mayor intensidad del que se administraría en pacientes de mayor edad con el objetivo de intentar disminuir las posibilidades de recidiva del tumor en un futuro, y por su puesto de curar a aquella paciente que tiene un peor pronóstico de base.

La tendencia actual es la indicación de tratamiento quimioterápico neoadyuvante como primer gesto de tratamiento en pacientes con tumores triple negativos o Her 2 + de 2 o más centímetros de tamaño al diagnóstico o afectación axilar. Además, en casos con ganglios positivos al diagnóstico y que alcanzan una remisión completa radiológica tras el mismo, está aceptada la realización de la técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela, con lo que en muchos casos podemos disminuir la morbilidad axilar a medio y largo plazo. (59-60)

## 6. CONCLUSIONES

El carcinoma de mama en mujeres jóvenes presenta una baja incidencia. Las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama a los 40 años o menos generalmente son sintomáticas (tumoración mamaria). Los tumores suelen ser más grandes y tener una mayor tasa de afectación ganglionar en el momento del diagnóstico que las pacientes de mayor edad. Es una población más susceptible de presentar mutaciones genéticas de predisposición al cáncer de mama.

Es importante descartar la presencia de mutación genética de predisposición al cáncer de mama, puesto que influye tanto en el pronóstico como en las pautas de tratamiento y de seguimiento posterior.

Los tumores en mujeres jóvenes son más agresivos, con mayor tendencia a presentar altos índices proliferativos, perfiles inmunohistoquímicos de alto riesgo y mayor tendencia a tumores de subtipo no luminal (sin expresión de receptores hormonales, como son los tumores Her2 puro o triple negativo), lo que se asocia con un peor pronóstico y una tendencia a tratamientos más agresivos. La quimioterapia y la utilización de anticuerpos monoclonales han mejorado la supervivencia global en pacientes jóvenes.

Además, es más probable que los tumores se diagnostiquen en una etapa avanzada o tengan un diagnóstico tardío debido a un bajo índice de sospecha por parte tanto de la paciente como del médico.

El incremento en la indicación de tratamientos sistémicos primarios (neoadyuvantes) ha conseguido una alta tasa de respuestas patológicas completas, lo que incide en el pronóstico y en una menor agresividad quirúrgica tanto a nivel mamario como axilar.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Seom.org [Internet].Madrid; 2022 [consulta, 03/03/2023].Las cifras del cáncer 2021 Disponible en: [https://seom.org/images/Cifras del cancer en Espnaha 2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf)
2. Aecc.es [Internet]. Madrid; 2022 [consulta, 03/03/2023]. Informe dinámico: Cáncer de mama 2021 Disponible en: <https://observatorio.contraelcancer.es/informes/informe-dinamico-cancer-de-mama>.
3. Fragomeni SM, Sciallis A,Jeruss JC. Molecular subtypes and local-regional control of breast cáncer. Surg Oncol Clin N Am.2018;27(1):95-120.
4. Sespmp.es [Internet]. Valencia; 2019 [consulta, 03/03/2023]. Manual de práctica clínica en senología 2019.Factores pronósticos y predictivos del cáncer de mama Disponible en: <https://www.sespm.es/wpcontent/uploads/2020/02/MANUAL-SESPM-2019-web-prottegido.pdf>
5. Davey MG, Hynes SO, Kerin MJ, Miller N, Lowery AJ. Ki-67 as a prognostic biomarker in Invasive breast cáncer. Cancers (Basel). 2021; 13(17):4455.
6. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406(6797):747–52.
7. Martínez Gómez E, Cano Cuetos A, Medina Garrido C, Canseco Martín C, Arnanz Velasco F, Garrido Sánchez N, et al. Cáncer de mama en mujeres muy jóvenes, nuestra experiencia. Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. 2016 [citado el 24 de marzo de 2023];43(1):17–23. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es->

[revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-cancer-mama-mujeres-muy-jovenes-S0210573X14000793](#).

8. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61–70.

9. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1460–8.

10. Gabai-Kapara E, Lahad A, Kaufman B, Friedman E, Segev S, Renbaum P, et al. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(39):14205–10.

11. Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies. *Lancet Oncol*. 2002;3(10):611–9.

12. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche m, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast 2003;5(5):239–47.

13. Cadeau C, Fournier A, Mesrine S, et al. Postmenopausal breast cancer risk and interactions between body mass index, menopausal hormone therapy use, and vitamin D supplementation: Evidence from the E3N cohort. *Int J Cancer*. 2016;139(10):2193–200.

14. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative

randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321–33.

15. Travis R, Key T. Oestrogen exposure and breast cancer risk. Breast Cancer Res. 2003;5(5):239–247.

16. Hilakivi-Clarke L, de Assis S, Warri A. Exposures to synthetic estrogens at different times during the life, and their effect on breast cancer risk. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2013;18:25–42.

17. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.

Washington, DC: AICR; 2007. <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup/> second-expert-report

18. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. Breast Cancer Res. C. Using autopsy series to estimate the disease “reservoir” for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? Ann Intern Med. 1997;127:1023–8.

19. Cote ML, Ruterbusch JJ, Alosch B, Bandyopadhyay S, Kim E, Albashiti B, et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. Cancer Prev Res (Phila). 2012;5(12):1375–80.

20. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2005;353(3):229–37.

21. Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, et al. Breast cancer risk associated with proliferative breast disease and atypical hyperplasia. *Cancer*. 1993;71(4):1258–65.
22. Ward EM, De Santis CE, Lin CC, Kramer JL, Jemal A, Kohler B, et al. Cancer statistics: Breast cancer in situ. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(6):481–95.
23. Kerlikowske K. Epidemiology of ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2010;2010(41):139–41.
24. Welch HG, Black W. Cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141–51.
25. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2005;103(9):1778–84.
26. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;97(2):135–44.
27. Sanders ME, Schuyler PA, Simpson JF, Page DL, Dupont WD. Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up. *Mod Pathol*. 2015;28(5):662–9.
28. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, Hayen A, Boyages J. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and

meta-regression analysis. *BMC Cancer*. 2015;15:890.

29. Inskip PD, Curtis RE. New malignancies following childhood cancer in the United States, 1973–2002. *Int J Cancer*. 2007;121(10):2233–40.

30. Buist DS, Abraham LA, Barlow WE, Krishnaraj A, Holdridge RC, Sickles EA, et al. Diagnosis of second breast cancer events after initial diagnosis of early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):863–73.

31. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: nurses' health study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(3):1097–104.

32. Kesson EM, Allardice GM, George WD, et al. Effects of multidisciplinary team working on breast cancer survival: retrospective, comparative, interventional cohort study of 13 722 women. *BMJ* 2012; 344:e2718

33. ESMO.org. (2019) Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines.[online] Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/early-breast-cancer>.

34. Blichert-Toft M, Nielsen M, Duing M, Moller S, Rank F, Overgaard M, et al. Long-term results of breast conserving surgery vs. mastectomy for early stage invasive breast cancer: 20-year follow-up of the Danish randomized DBCG-82TM protocol. *Acta Oncol* 2008;47(4):672-681.

35. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, et al. Effect of radiotherapy after

mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014 Jun 21;383(9935):2127-2135.

36. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol*. 2006; 24:1940-9

37. Gajdos C, Tartter PI, Estabrook A, Gistrak MA, Jaffer S, Bleiweiss JJ. Relationship of clinical and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol*. 2002;80(1):4–11.

38. Gewefel H, Salhia B. Breast Cancer in adolescent and young women. *Clin Breast Cancer* [Internet]. 2014;14(6):390–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2014.06.002>

39. Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004;23(7):1111–30.

40. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. *Br J Cancer*. 2008;98(8):1457–66.

41. Powell M, Jamshidian F, Cheyne K, Nititham J, Prebil LA, Ereman R. Assessing breast cancer risk models in Marin County, a population with high rates of delayed childbirth. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(3):212–20.e1.

42. Armstrong J, Toscano M, Kotchko N, Friedman S, Schwartz MD, Virgo KS, et al. Utilization and outcomes of BRCA genetic testing and counseling in a National Commercially Insured Population: The ABOUT Study. *JAMA Oncol.* 2015;1(9):1251–60.
43. Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of ‘BRCAness’ in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:814–9.
44. Palacios J, Robles-Frias MJ, Castilla MA, et al. The molecular pathology of hereditary breast cancer. *Pathobiology.* 2008;75:85–94.
45. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2012;21:134–47.
46. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol.* 2002;20:2310–8.
47. Honrado E, Benitez J, Palacios J. Histopathology of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006;59:27–39.
48. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4282–8.
49. Greenblatt MS, Chappuis PO, Bond JP, et al. TP53 mutations in breast cancer associated with BRCA1 or BRCA2 germ-line mutations: distinctive spectrum and

structural distribution. *Cancer Res.* 2001;61:4092–7.

50. Holstege H, Joosse SA, van Oostrom CT, et al. High incidence of protein-truncating TP53 mutations in BRCA1-related breast cancer. *Cancer Res.* 2009;69:3625–33.

51. Saal LH, Gruvberger-Saal SK, Persson C, et al. Recurrent gross mutations of the PTEN tumor suppressor gene in breast cancers with deficient DSB repair. *Nat Genet.* 2008;40:102–7.

52. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, et al. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Res.* 2005;7:R93–100.

53. Lewin R, Sulkes A, Shochat T, et al. Oncotype-DX recurrence score distribution in breast cancer patients with BRCA1/2 mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157:511–6.

54. Halpern N, Sonnenblick A, Uziely B, et al. Oncotype Dx recurrence score among BRCA1/2 germline mutation carriers with hormone receptors positive breast cancer. *Int J Cancer.* 2017;140:2145–9.

55. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong YN, Edge SB, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol.* 2016;34(27):3308–14.

56. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to

standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4): 497–509.

57. Norton L. A Gompertzian model of human breast cancer growth. *Cancer Res.* 1988;48(24, pt 1):7067–71.

58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37,298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *The lancet* 2019;393(10179):1440-1452

59. Muñoz P, Ocaña J, García F, Corral S, Rivas S. Estadificación axilar postneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama con metástasis ganglionares al diagnóstico. Nuestra experiencia preliminar con biopsia selectiva de ganglio centinela y disección axilar dirigida guiada con semilla de yodo-125. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet.* 2021;48(1):29-32.

60. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-220.

