



**Universidad**  
Zaragoza



**Facultad de Medicina**  
**Universidad Zaragoza**

## TRABAJO FIN DE GRADO

**Cáncer de mama en mujeres jóvenes:** Análisis retrospectivo de pacientes tratadas en la Unidad de Mama del Hospital Universitario Miguel Servet.

**Breast cancer in young women:** retrospective analysis of patients treated in the breast unit at Hospital Universitario Miguel Servet.

Autor: Diego García Vicente

Directora: Dra. Isabel Vicente Gómez

Codirectora: Dra. Patricia Rubio Cuesta

Grado en Medicina. Junio 2022

Departamento de Cirugía. Servicio de Ginecología.

Unidad de Mama. Hospital Miguel Servet de Zaragoza

---

## INDICE

1. RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	4
2. INTRODUCCIÓN .....	5
3. FACTORES DE RIESGO .....	6
3.1. Factores no modificables: .....	6
Edad .....	6
Sexo/Raza/Talla .....	6
Estrógenos endógenos/Menarquia/Menopausia .....	7
Densidad del tejido mamario .....	7
Antecedentes personales y familiares de cáncer de mama infiltrante e in situ .....	7
Antecedentes personales de lesiones benignas de la mama .....	8
Herencia .....	8
3.2. Factores modificables: .....	8
Hormonas sexuales exógenas .....	8
Nuliparidad / Embarazo / Lactancia .....	9
Consumo de Alcohol /Tabaco .....	9
Actividad física / Peso/ Alimentación .....	9
Geografía .....	9
Radiaciones ionizantes .....	9
4. CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES .....	10
4.1. Anatomía patológica: .....	11
4.2. Genética: .....	12
4.3. Diagnóstico: .....	13
4.4. Tratamiento: .....	13
4.5. Seguimiento .....	15
5. FERTILIDAD .....	16
5.1. Quimioprofilaxis .....	16
5.2. Criopreservación de embriones .....	17
5.3. Criopreservación de ovocitos .....	17
5.4. Criopreservación del tejido ovárico .....	17
6. ESTUDIO COMPARATIVO DE PACIENTES JOVENES CON CANCER DE MAMA TRATADAS EN DOS PERIODOS DISTINTOS EN LA UNIDAD DE MAMA DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET DE ZARAGOZA. ....	19
6.1. Justificación y objetivos .....	19
6.2. Material y métodos .....	19
6.3. Resultados .....	21
6.4. Discusión .....	27
7. CONCLUSIONES .....	30
BIBLIOGRAFÍA .....	31
ANEXOS .....	35
TABLAS .....	36
FIGURAS .....	36

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres en los países occidentales y la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo femenino. La incidencia cobra cada vez más importancia entre las mujeres jóvenes (por debajo de 40 años). El cáncer de mama en este grupo viene marcado por la edad, diagnóstico, subtipos agresivos, impacto genésico y pronóstico. Los tratamientos han ido evolucionando a lo largo del tiempo: la cirugía oncológica y plástica han permitido una mejor calidad de vida, y las nuevas líneas de tratamientos sistémicos han permitido mejorar la supervivencia.

**Objetivo:** Estudiar a las pacientes de 40 años o menores con cáncer de mama, y ver si los cambios diagnósticos y terapéuticos que han sido introducidos a lo largo del tiempo han conseguido mejorar la supervivencia en dicho grupo.

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio analítico observacional de cohortes históricas de dos grupos de pacientes diagnosticadas y tratadas en la Unidad de Mamama del Servicio de Ginecología entre los años 2001-2005 (grupo A) con un total de 42 pacientes, y 75 entre los años 2015-2019 (grupo B). Se estudiaron diferentes variables sociodemográficas, clínico-radiológicas, anatomopatológicas, tratamientos y supervivencia. Para el análisis estadístico se utilizó el IBM SPSS Statistic for MacOX®. Paralelamente, se ha realizado una revisión bibliográfica en las siguientes bases de datos: PUBMED, Web of Science, Dialnet, Scopus, Cochrane, SEOM, UpToDate.

**Resultados:** La manifestación clínica más frecuente en ambos grupos fue el nódulo. La ecografía y mamografía se utilizaron como primeras pruebas radiológicas y la BAG/BAV fueron las técnicas utilizadas en el segundo periodo frente a la PAAF. El carcinoma ductal infiltrante y el subtipo Luminal B fueron los diagnósticos más frecuentes. Los mayores cambios los observamos en los tratamientos, la biopsia electiva de ganglio centinela, neoyuvancia y tratamientos biológicos fueron determinantes para observar una mejor supervivencia en el grupo B.

**Discusión y conclusiones:** El diagnóstico de cáncer de mama en mujeres jóvenes sintomáticas ha aumentado en los últimos años. La BAG/BAV han desplazado a la PAAF como prueba citológica diagnóstica en este grupo de pacientes. La administración de nuevos tratamientos sistémicos (sobre todo tratamientos biológicos con anticuerpos monoclonales anti-HER-2) han demostrado un aumento de la supervivencia en estas pacientes con respecto a las pautas de tratamiento anteriores.

Palabras clave: Cáncer de mama, Cáncer de mama hereditario, Biopsia selectiva de ganglio centinela, Tratamiento biológicos.

## ABSTRACT

**Background:** Breast cancer is the most prevalent neoplasm in occidental countries women and the second death from cancer among female sex. Incidence is raising its relevance among young women (under 40 years), Breast cancer in young women is characterised by age, diagnosis, aggressive subtypes, genetic and prognosis impact. Treatments have evolved over time: oncologic and plastic surgery have led to a better quality of life, and new systemic treatments lines have improved survival rate.

**Objective:** To study patients aged 40 years or younger with breast cancer, and to determine whether the diagnostic and therapeutic changes introduced over time have managed to improve overall survival in this group.

**Methods:** An analytical observational study of historical cohorts of two groups of patients diagnosed and treated in the Mammoma Unit of the Gynaecology Department between 2001-2005 (group A) and 75 between 2015-2019 (group B) was carried out. IBM SPSS Statistic for MacOX® was employed for statistical analysis. In addition, a bibliographic review was also performed in the following databases: PUBMED, Web of Science, Dialnet, Scopus, Cochrane, SEOM, UptoDate.

**Results:** The most frequent clinical manifestation in both groups was the nodule (81% in group A, 84% in group B), ultrasonography and mammography were the first radiological tests performed and CNB/VAB was the technique of choice in the second versus the FNA in the first period. Infiltrating ductal carcinoma and Luminal B subtype (52.4% in group A and 40% in group B) were the most prevalent diagnoses. The major changes were observed in terms of treatment: sentinel lymph node biopsy, neoadjuvant and biological treatments were decisive for the better survival in group B.

**Discussion and conclusion:** The diagnosis of breast cancer in symptomatic young women has increased in recent years. CNB/VAB has displaced FNA as the diagnostic cytological test in this age group of patients. The administration of new systemic treatments (especially biologic treatments containing anti-HER-2 monoclonal antibodies) has shown an increase in survival in comparison to previous treatment regimens in these patients.

**Keywords:** Breast cancer, Hereditary breast cancer, Selective sentinel lymph node biopsy, Biological treatments.

## 2. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye la segunda neoplasia maligna con mayor incidencia en el mundo, con más de dos millones de nuevos casos diagnosticados por año (**Figura 1**). Dado que afecta en su mayoría a mujeres, se coloca en primer lugar en incidencia global en el sexo femenino. El número de mujeres fallecidas cada año en todo el mundo a causa del cáncer de mama se sitúa por encima de los 630.000 casos<sup>1</sup>.

En España, en el momento actual, según los informes de la Sociedad Española de Oncología Médica, el número de pacientes diagnosticadas por año está por encima de 34.000 casos (**Figura 2**) con una prevalencia de 516.827, una mortalidad anual que supera a los 6.600 casos; siendo por tanto la neoplasia maligna más frecuente en mujeres y la segunda causa de muerte por cáncer en el sexo femenino (**Figura 3 y 4**). Asimismo, en la población general su incidencia se sitúa en un 12,5%, por lo tanto, está estimado que una de cada ocho mujeres españolas desarrollará un cáncer a lo largo de la vida<sup>2</sup>. Esta incidencia está en aumento debido al envejecimiento de la población y al diagnóstico precoz de los mismos. La edad al diagnóstico suele estar entre los 45-65 años, aunque cada vez cobra más relevancia el diagnóstico precoz y la incidencia en mujeres en edad joven (menos de 40 años)<sup>3</sup>.

Es debido a esto que la relevancia del cáncer de mama cobra vital importancia tanto en el ámbito clínico-sanitario como en el global de la sociedad <sup>4,5</sup>.

Como todos los procesos neoplásicos el cáncer de mama se produce por mutaciones genéticas de los oncogenes<sup>6</sup> (genes implicados en la diferenciación y crecimiento celular, son genes dominantes tan solo se necesita que uno de los dos alelos este mutado) y genes supresores (genes que previenen el crecimiento descontrolado de las células, son genes recesivos, es preciso que los dos alelos estén mutados).

La epigenética explica que dos pacientes con los mismos genes mutados no desarrollen la enfermedad al mismo tiempo, o incluso no desarrollen nunca el proceso neoplásico<sup>7</sup>. Los cambios epigenéticos no son estáticos y pueden cambiar a lo largo de la vida de la célula. El epigenoma (conjunto de todos los elementos epigenéticos) puede ser influenciado por factores ambientales como la dieta, el stress o el deporte. Así el estilo de vida dará lugar a cambios epigenéticos a través de los siguientes mecanismos<sup>8</sup>:

1. Metilación del ADN
2. Modificación de la cromatina
3. Micro ARNs

Estos cambios en el epigenoma pueden expresar genes que no deberían hacerlo, como por ejemplo aquellos relacionados con la proliferación y diferenciación celular o evitar que se expresen genes como los implicados en la reparación del ADN<sup>9</sup>.

La epigenética puede ser reversible, de ahí la importancia del estilo de vida.

### **3. FACTORES DE RIESGO**

Entre los **factores de riesgo no modificables**<sup>10</sup> se encuentran: edad, sexo, raza, hormonas sexuales endógenas, talla, densidad del tejido mamario, densidad mineral ósea, edad de menarquia y menopausia, fertilidad, genética y antecedentes personales y familiares de patología mamaria. Se consideran **factores de riesgo modificables**<sup>11</sup>: hormonas sexuales exógenas, sobrepeso, alcohol, tabaco, factores reproductivos, actividad física y estilo de vida.

En algunos casos deben tenerse en cuenta los diferentes subtipos intrínsecos de cáncer de mama a la hora de establecer las actividades de prevención. Esto se debe al hecho de que los factores modificadores del riesgo actúan de forma diferencial en función del subtipo de cáncer de mama, siendo diferentes, por ejemplo, para tumores que expresan receptores hormonales, que para aquellos tumores sin expresión de los mismos<sup>12,13</sup>.

#### **3.1. Factores no modificables:**

##### **Edad**

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo del cáncer de mama. Esta patología es una entidad poco frecuente en mujeres menores de 30 años<sup>10</sup> (siendo en una elevada proporción de estos casos asociada a alteraciones genéticas). Sin embargo, el riesgo de padecerlo se incrementa a medida que aumenta la edad. En España el total de mujeres mayores de 65 años afectadas por cáncer de mama, suponen un 0,24% de la población total de mujeres con edades superiores a 65 años, por el contrario, de la población con rango de edad comprendido entre los 15 y 65 años el cáncer de mama supone el 0,12% del total de esta población<sup>14</sup>.

##### **Sexo/Raza/Talla**

El cáncer de mama se asocia predominantemente al sexo femenino. Únicamente alrededor del 1% de todos los cánceres de mama se presentan en varones. Las diferencias hormonales explican este comportamiento epidemiológico, siendo la exposición a hormonas sexuales, el factor de riesgo más determinante<sup>14</sup>.

Globalmente, las mujeres de raza blanca presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas mujeres de raza negra o asiática con las mismas características. Las mujeres

de raza afroamericana presentar un mayor riesgo de desarrollar tumores “triple negativo” y a edades más jóvenes que aquellas de raza caucásica con las mismas características. El verdadero impacto de la raza como factor de riesgo sufre un sesgo relacionado con los estilos de vida. De modo que poblaciones migradas pueden con frecuencia ver modificado su riesgo inicial relacionado con la raza.

La talla es un factor relacionado con el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Las mujeres con estatura superior a 175 cm presentan un 20% más de posibilidades de desarrollar cáncer de mama en comparación a aquellas con estatura inferior a 160 cm.

### **Estrógenos endógenos/Menarquia/Menopausia**

Los niveles séricos de estrógenos muestran una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar cáncer de mama, en especial los subtipos que expresan receptores hormonales<sup>5</sup>. Aunque esta asociación es clara para el cáncer de mama de subtipos luminales, no se halla de forma tan evidente en el subtipo triple negativo, de modo que algunos estudios han demostrado que los estrógenos y andrógenos podrían desempeñar un factor protector en la aparición del cáncer de mama triple negativo<sup>11</sup>.

El momento de inicio de la menarquia, así como el comienzo de la menopausia son factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de cáncer de mama. La presencia de una menarquia precoz se correlaciona fisiopatológicamente con un aumento en el número de ciclos reproductivos en la mujer derivando en un ascenso de los niveles de estrógenos circulantes, con el consiguiente incremento del riesgo tanto para tumores con receptores estrogénicos positivos y negativos<sup>13,16</sup>.

### **Densidad del tejido mamario**

Mediante diferentes estudios evaluados mediante mamografía, se ha estimado que el riesgo de padecer cáncer de mama es de 2 a 6 veces mayor para aquellas mujeres con alta densidad mamaria<sup>17</sup>. En un metaanálisis de más de 14.000 casos<sup>19</sup>, se encontró una fuerte asociación entre el aumento de la densidad mamaria y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Actualmente se está valorando la incorporación de la densidad mamaria como uno de los factores a tener en cuenta en los programas de cribado de cáncer de mama.

### **Antecedentes personales y familiares de cáncer de mama infiltrante e in situ**

Existe un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral en cualquiera de las dos tipos histológicos. Sin embargo, este aumento varía de forma importante según sea la edad de la mujer y el subtipo histológico de la neoplasia<sup>5</sup>. En el caso del carcinoma ductal *in situ*, el riesgo de desarrollar un cáncer de mama contralateral es equiparable al del carcinoma ductal

infiltrante. El diagnóstico de carcinoma lobulillar *in situ* se considera un marcador de riesgo para el desarrollo de neoplasias infiltrantes y no una neoplasia pre invasora en sí misma.

Aunque ocho de cada nueve mujeres que desarrollan un cáncer de mama no presentan familiares de primer grado afectados, el riesgo se encuentra incrementado por dos en aquellas mujeres que presentan un familiar de primer grado afecto<sup>9</sup>. En mujeres con dos familiares el riesgo se multiplica por tres. El riesgo se incrementa más aún si el diagnóstico se produjo a una edad inferior de los 50 años, y todavía mayor si es por debajo de los 30 años<sup>16</sup>.

### **Antecedentes personales de lesiones benignas de la mama**

Por lo general las lesiones no proliferativas de entidades no confieren un riesgo aumentado de desarrollar una neoplasia. Por otro lado, las lesiones proliferativas sin atipia sí que aumentan el riesgo en torno a 1.5 a 2 veces más en las mujeres que las padecieron frente a un aumento de riesgo de 3.7 a 5.7 veces de sufrir un cáncer de mama en aquellas pacientes con lesiones proliferativas con atipia.

### **Herencia**

Entre un 10-15% de las mujeres que desarrollan un cáncer de mama presentan factores hereditarios asociados<sup>10</sup>. A pesar de ello, se estima que únicamente en un 5-10% de las pacientes las mutaciones heredadas en genes específicos son causantes principales de aparición del cáncer. De todas las mutaciones existentes en genes predisponentes al desarrollo de cáncer de mama, el 55-65% corresponden a los genes BRCA1 y BRCA2 que confieren un riesgo de desarrollar una neoplasia antes de los 80 años del 70%. Otros genes implicados son ATM, TP 53, CHEK 2, PTEN, CDH 1, STK 11 o PALB 2 (esta último con una función importante en el mantenimiento de la integridad del genoma y la supresión de la oncogénesis asociada a BRCA2).<sup>27, 31</sup>.

## **3.2. Factores modificables:**

### **Hormonas sexuales exógenas**

Existen estudios poblacionales que han demostrado una clara relación entre la terapia hormonal sustitutiva y el cáncer de mama. Este aumento del riesgo se ha observado con el uso combinado de estrógenos con progestágenos, y no así con el uso exclusivo de estrógenos<sup>5</sup>. En aquellas mujeres donde la terapia haya durado menos de cinco años, el incremento del riesgo es muy bajo, siendo marcado en caso en su uso prolongado, esencialmente mayor a 10 años. En la actualidad, no se recomienda el uso prolongado de terapia hormonal sustitutiva y, está contraindicado en supervivientes de un cáncer de mama o que presenten alto riesgo<sup>10</sup>.



## **Nuliparidad / Embarazo / Lactancia**

Los estudios realizados coinciden al demostrar que una edad temprana al primer embarazo confiere una mayor protección, con una disminución del riesgo del 12% por cada embarazo a término de desarrollar cáncer de mama en la menopausia y del 3% por cada uno en premenopáusicas. A pesar del efecto protector, no existe una disminución del riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres con embarazos a edades superiores a 35 años respecto a nulíparas.

Amamantar disminuye el riesgo de forma global, siendo más importante en tumores triple negativo. Como mecanismo se ha propuesto la anulación de los ciclos ovulatorios durante la lactancia<sup>10</sup>. La duración de la lactancia se relaciona directamente con este efecto protector.

## **Consumo de Alcohol /Tabaco**

El alcohol se ha demostrado como factor de riesgo dosis dependiente en numerosos estudios realizados

Aunque el consumo de tabaco se ha sugerido como factor de riesgo asociado, su verdadero impacto es controvertido. A pesar de que un estudio realizado con 22 cohortes<sup>12</sup> publicado en 2012 se asocia el tabaco con un aumento del riesgo relativo del 10%, éste no se puede considerar como factor de riesgo firmemente establecido<sup>12</sup>.

## **Actividad física / Peso/ Alimentación**

La realización de ejercicio físico regular confiere una disminución del riesgo de padecer un cáncer de mama<sup>10</sup>. Su efecto se observa de manera más importante en mujeres postmenopáusicas. La disminución del riesgo es independiente de la reducción de peso.

En mujeres premenopáusicas, el incremento en el índice de masa corporal (IMC) se ha asociado en algunos estudios con una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de mama, desconociéndose los mecanismos relacionados con este efecto<sup>11</sup>.

Es conocido que la dieta mediterránea parece demostrar una disminución del riesgo de cáncer de mama, así como de la ingesta de frutas y verduras. Sin embargo, no existe evidencia actualmente suficiente como para considerarlos factores protectores.

## **Geografía**

No se ha demostrado que la geografía condicione un aumento o disminución del riesgo de padecer cáncer de mama<sup>13</sup>, relacionándose más con el estilo de vida de las diversas topografías.

## **Radiaciones ionizantes**

Sí parece existir una predisposición en aquellas mujeres portadoras de genes BRCA1 y BRCA2 mutados. La exposición a radiaciones de carácter terapéutico aumenta el riesgo, sobre

todo si la mujer ha sido expuesta a una edad joven durante su desarrollo mamario<sup>11</sup>. Sin embargo, no parece que exista un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama en aquellas mujeres que han sido expuestas a radiaciones ionizantes de carácter diagnóstico.

#### 4. CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES

Las mujeres con cáncer de mama menores de 40 tienen una serie de particularidades y propiedades diferentes a las que podrían poseer otros grupos de edad con la misma patología<sup>10</sup>. Por lo general suelen ser sintomáticas, a diferencia de las mayores de 50 años que son generalmente diagnosticadas en los programas de cribado poblacional. La exploración física y los estudios de imagen se ven limitados en las pacientes jóvenes debido a la composición de las mamas en estas edades, que son mayormente densas. La edad media al diagnóstico es de 36 años, y la mayoría presentan una histopatología tumoral de tipo ductal (86,5%) y grado III (58,9%); siendo un tercio de los tumores negativos para los receptores estrogénicos (RE) y un cuarto positivo para HER-2. Destaca un aumento de la presencia de triples negativos con respecto a otros grupos de edad, peor diferenciación tumoral, mayor agresividad tanto local como sistémica y una mayor presencia de mutaciones especialmente BRCA1 y BRCA2. Dichas características se ven resumidas en la **tabla 2**. Su incidencia en mujeres jóvenes puede representar hasta el 6,6% de todos los casos de cáncer de mama; siendo en menores de 35 años el 2,4% y en menores de 30 años el 0,65%. La baja frecuencia de presentación en este grupo de edad motiva a que en el momento de valorar a una paciente sintomática la primera impresión diagnóstica sea de benignidad, y no se realicen pruebas diagnósticas invasivas como puede ser una biopsia de la lesión<sup>16</sup>.

Han sido poco los estudios que han revisado las tendencias de aumento de las tasas de incidencia del cáncer de mama en menores de 40 años a nivel global. En Asia en un periodo comprendido entre 1970 y 2002, se encontró un aumento anual de la incidencia del 2,6%, comparándolo con el estudio europeo durante el periodo de 1990 a 2008, donde el aumento anual para este tramo de edad fue del 1,19%. El cáncer de mama en la mujer joven también tiene sus particularidades por etnia: en las mujeres afrodescendientes al momento de presentación, tanto el diámetro del tumor como la incidencia de tumores triple negativos son mayores comparadas con la raza blanca o asiática, además, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad son inferiores.<sup>5, 9, 14, 16</sup>

#### 4.1. Anatomía patológica:

Según la histología la mayoría suelen ser ductales y de grado III, con ganglios afectados en la mitad de los casos y presencia de multifocalidad en la tercera parte de las pacientes. En este grupo poblacional es más frecuente encontrar subtipos agresivos, como el triple negativo o el HER2 positivo, y es habitual que se encuentren en un estadio avanzado<sup>10,16</sup>. En cuanto a la biología molecular, hay mayor alteración en las vías de regulación oncogénica en *phosphoinositide 3-kinase*, y en el protooncogén *Myc*. También se han descrito otros factores, que alguno autores han asociado al cáncer de mama en las mujeres jóvenes, atribuidos a la inmadurez de las células mamarias como el aumento de la expresión biológica de RANKL (Receptor Activator Nuclear k factor-B Ligand), lo que aumenta el riesgo de recaída y muerte a pesar de la quimioterapia y estimula la osteoclastogénesis, por lo que las terapias dirigidas contra RANKL han demostrado reducir la osteoporosis y las metástasis óseas ; también está involucrado en la expansión de las células madre mamarias aumentando su proliferación y protegiéndolas de la apoptosis. La elevada expresión de receptor c-kit (también llamado CD117), del *breast cancer-1*-fenotipo mutado y de las células progenitoras luminales, explicaría el por qué las mujeres menores de 40 años tienden a desarrollar tumores basal-like con mayor frecuencia. También existe una mayor señalización del factor de crecimiento MAPK (mitogen-activated protein kinase).

En los últimos años, los avances de la biología molecular y la secuenciación del genoma han permitido conocer la heterogeneidad del cáncer de mama, estableciendo subgrupos de características biológicas, clínicas y pronósticas totalmente diferentes. En el año 2000 Charles M. Perou estableció una clasificación basada en los hallazgos de la inmunohistoquímica y la hibridación *in situ*, y definió 5 subtipos de cáncer de mama, de gran importancia a la hora de establecer el tratamiento sistémico<sup>23</sup>. Estos subtipos son:

- Subtipo normal like: son tumores que sobreexpresan genes propios de células mioepiteliales de la mama normal. Este subgrupo carece de correlación clínica y no tiene aplicación en la práctica diaria .
- Subtipo Luminal A: RE (+), RP (+), Ki67 bajo. Representa un 50-60% de los tumores luminales, tiene alta expresión de receptores hormonales y el índice de proliferación Ki67 es bajo. Tiene mejor pronóstico, baja incidencia de recaídas y con alta respuesta a la hormonoterapia.
- Subtipo Luminal B: RE (+), RP (+/-) Ki67 alto. HER2 (+/-) constituye un 10-20% de los tumores luminales, presenta una expresión moderada de receptores estrogénicos, mayor proliferación y puede sobreexpresar genes HER2 , supone una mayor tasa de recaídas viscerales, la supervivencia es menor y se benefician de la hormonoterapia, quimioterapia y terapia anti HER2.

- Subtipo HER2: RE (-), RP (-), HER2 (+). Se caracteriza por tener alta expresión de genes relacionados con la amplificación de HER2, y receptores hormonales negativos. Tienen peor pronóstico que los luminales, y son tributarios a tratamientos diana con anticuerpos monoclonales (Transtuzumab/Pertuzumab/ T-DM1/ Lapatinib).
- Subtipo Triple Negativo: RE (-), RP(-), HER2(-), no expresa receptores hormonales, ni amplifica HER2. Representa un 10-15% de los cánceres de mama, se asocia a la expresión de BCRA1 y de EGFR, con alta tasa de proliferación y mal pronóstico clínico. Posteriormente se desarrollaron perfiles genéticos supervisados, que indican el perfil de riesgo.

## 4.2. Genética:

En la mujer joven cobra una especial relevancia la genética del cáncer de mama, ya que una cantidad considerable de diagnósticos están en relación con la presencia de genes mutados.

Entre la diversidad de genes involucrados es posible destacar la mutación en los genes de alta penetrancia BRCA1 Y BRCA2, que continúan siendo la principal causa del cáncer de mama hereditario. Las mujeres jóvenes (<35 años) con cáncer de mama, presentan una probabilidad mucho mayor de poseer una mutación de dichos genes con respecto a la población general. (9,2% vs. 0,2%). Así mismo la presencia de estas mutaciones (especialmente BRCA1) han demostrado relacionarse con una mayor incidencia de tumores triple negativos (ausencia de expresión de RE, RP y HER-2), una mayor afectación ganglionar, mayor tamaño y peor diferenciación tumoral<sup>27</sup>. Conjuntamente con otros genes menos prevalentes como: PALB- 2, el TP53 (asociado al síndrome de Li-Fraumeni), PIK3CA, el PTEN (síndrome de Cowden), el STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers) y el PTEN causan, aproximadamente, el 5-10% de todas las neoplasias de mama heredadas<sup>31</sup>.

De igual manera, existen genes de riesgo moderado involucrados en el cáncer hereditario (ATM, CHEK 2, BRIP1 y RAD 51) y marcadores genéticos de bajo riesgo [Single Nucleotide Polymorphism (SNPs)]<sup>27</sup>. CHEK 2 destaca especialmente en nuestro entorno ya que es más prevalente en la población centroeuropea (2% de las pacientes presentan la mutación CHEK2\*1100delC heterocigótica)<sup>31</sup>.

La incorporación en la práctica clínica de nuevas técnicas de secuenciación masiva [Next Generation Sequencing (NGS)] ha permitido el análisis simultáneo de múltiples genes de predisposición hereditaria al cáncer de manera eficiente y coste-efectiva mediante paneles de genes. Algunos de los beneficios de la NGS descritos, incluirían el aumento en la tasa de detección de mutaciones en otros genes relacionados con el riesgo del cáncer de mama hereditario, aunque

se describen limitaciones como el aumento de detección de variantes de significado desconocido o hallazgos en genes en los que no existen guías para el manejo médico del paciente.

### **4.3. Diagnóstico:**

#### **Mamografía y Ecografía**

Las mamas de las mujeres jóvenes son, por lo general, más densas que las del resto de la población, lo que se traduce en una disminución de la sensibilidad de la mamografía. Así mismo, la sensibilidad de la ecografía se ha demostrado superior a la mamografía en el caso de mujeres jóvenes sintomáticas, por lo que, posiblemente debiera ser la ecografía la primera prueba que se tendría que realizar. No obstante, la sensibilidad de estas pruebas se ve superada por la combinación de ambas, alcanzando una sensibilidad superior al 95% cuando se realizan coincidentemente<sup>17,19</sup>. Por lo tanto, la mejor alternativa diagnóstica parece ser la combinación de mamografía y ecografía<sup>20,21</sup>.

La tomosíntesis es un método de imagen que mejora la precisión diagnóstica del cáncer de mama, especialmente cuando las mamas son densas. Por ello, parece lógico pensar que su uso sería recomendable en el caso de mujeres jóvenes, cuyas mamas son más densas.

#### **Resonancia Magnética**

La resonancia magnética resulta la exploración más sensible para el diagnóstico de lesiones mamarias en mujeres jóvenes, con una sensibilidad próxima al 100%. Igualmente permite identificar de manera rigurosa posibles lesiones concomitantes en la misma mama o en la mama contralateral, lo que ayuda a planificar el tratamiento. De este modo, añadir la resonancia magnética a la mamografía convencional para el cribado de mujeres jóvenes con alto riesgo de cáncer de mama aumenta de manera significativa la tasa de detección (sensibilidad de 95-100% frente al 25-59% de la mamografía exclusivamente). Los hallazgos en la resonancia que sugieren una extensión mayor de la enfermedad se relacionan con un peor pronóstico ésta en mujeres jóvenes<sup>22</sup>.

### **4.4. Tratamiento:**

En general, el tratamiento de las pacientes jóvenes con cáncer de mama es más agresivo que en pacientes más mayores, debido a la mayor probabilidad de recurrencia que presentan. Por este motivo, debe considerarse una prioridad el tratamiento loco-regional de la enfermedad, tanto en modalidad quirúrgica como radioterápica.

## **Tratamiento quirúrgico**

Aunque las pacientes con cáncer de mama representan un grupo con mayor probabilidad de recidiva tras cirugía conservadora, no existe suficiente evidencia para recomendar una mastectomía sistemática basándose únicamente en la edad de estas pacientes<sup>29,30</sup>. Por tanto, el tratamiento quirúrgico local debe plantearse con las mismas indicaciones que en las mujeres de mayor edad, de modo que tanto la mastectomía como la cuadrantectomía/tumorectomía con radioterapia son opciones válidas<sup>29,30,31</sup>. Sin embargo, esta mayor probabilidad de recidiva local, así como el impacto psicológico de ambos tipos de tratamiento deben de ser tenidos en cuenta en el momento de tomar la decisión terapéutica óptima en cada caso. Por otra parte, las mujeres jóvenes se inclinan más hacia la elección de una cirugía reconstructiva tras mastectomía comparado con las mujeres de mayor edad<sup>32,33</sup>. Los beneficios de la reconstrucción mamaria incluyen: la mejora en la percepción de la imagen corporal, mejores relaciones de pareja y otros importantes beneficios psicológicos, por lo que es necesario informar de las opciones de reconstrucción (inmediata o diferida) para planificar el proceso terapéutico de manera individualizada, informada y consensuada con cada paciente<sup>34, 35</sup>.

## **Radioterapia**

La radioterapia tras la cirugía conservadora de la mama reduce el riesgo de recurrencia loco-regional. En mujeres jóvenes el tratamiento local con radioterapia debería incluir un boost de radiación en el lecho tumoral, puesto que disminuye significativamente la tasa de recurrencia<sup>29,35</sup>.

## **Quimioterapia / tratamientos biológicos**

Dado al elevado riesgo de recidiva tras el tratamiento local con cirugía ya mencionado anteriormente, el tratamiento sistémico se administra con frecuencia en las mujeres jóvenes con el objetivo de reducir dicho riesgo<sup>36</sup>. Así, cuanto más alto es el riesgo de recurrencia, mayor es el beneficio potencial del tratamiento sistémico adyuvante. Las mujeres jóvenes, a igualdad de estadio y de otros factores pronósticos, intrínsecamente poseen un mayor riesgo de recaída y debería considerarse el tratamiento con quimioterapia. A pesar de ello, la decisión final de administrar tratamiento adyuvante sistémico debe basarse en el riesgo individual y la previsión de sensibilidad a cada tratamiento (dependiendo del estado del RE, RP y HER2). Para pacientes con cánceres con receptores hormonales positivos, el tratamiento con quimioterapia seguido del tratamiento hormonal adyuvante es todavía superior que cualquiera de los dos de manera aislada, por lo que se considera como la mejor opción en este grupo<sup>38,40,41</sup>. El esquema óptimo de quimioterapia es una secuencia de antraciclinas y taxanos, incluyendo trastuzumab en caso de sobreexpresión o amplificación de HER2<sup>37,42</sup>.

## **Hormonoterapia**

El tratamiento hormonal debería recomendarse en todas las mujeres jóvenes diagnosticadas de un cáncer de mama con receptores hormonales positivos, independientemente de la administración o no de quimioterapia. Los tratamientos hormonales actualmente recomendados para mujeres premenopáusicas incluyen tamoxifeno (duración de 5-10 años) y la combinación de supresión ovárica y tamoxifeno o un inhibidor de aromatasas (p.e. exemestano). Según los resultados de los ensayos clínicos SOFT y TEXT<sup>49,50</sup>, esta última combinación (análogo de LH-RH y exemestano) constituye una opción más efectiva que solamente tamoxifeno y que la combinación de análogo de LH-RH y tamoxifeno, especialmente para las pacientes más jóvenes. No obstante, es en estas pacientes más jóvenes donde peor se tolera la combinación y por ello es conveniente una profunda discusión de los efectos adversos, riesgos y beneficios asociados<sup>38</sup>.

## **Inmunoterapia**

Distintos mecanismos manejan la respuesta inmune (o su ausencia) de las pacientes a la presencia de células tumorales, y ha sido posible diseñar dianas terapéuticas sobre las que dirigir fármacos. En este aspecto, anticuerpos inmunomoduladores como anti-CTLA4, anti-PD1, antiPD-L1 y otros en fase de desarrollo suponen la base de la moderna inmunoterapia del cáncer. Estas moléculas se consideran inmunosupresoras ya que su presencia y unión a sitios específicos provocan la inactivación de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T encargada de destruir las células cancerosas. La inmunoterapia en cáncer de mama sólo parece eficaz en poblaciones concretas identificables por características clínicas y biomarcadores. Hoy en día su uso en cáncer de mama forma parte de estrategias terapéuticas en el subtipo triple negativo en combinación con quimioterapia<sup>35</sup>.

## **4.5. Seguimiento**

Hasta la fecha, no se ha estudiado la influencia pronóstica de ningún tipo de seguimiento en el caso particular de la mujer joven con cáncer de mama. La evidencia científica disponible es indirecta y, por tanto, las recomendaciones deben ser realizadas con precaución. En cualquier caso, dado que las mujeres jóvenes con cáncer de mama representan un grupo con alta probabilidad de recidiva, el seguimiento de estas pacientes debería ser, a priori, más estrecho que en el resto de la población y, de esta manera, debería basarse en sus especiales características, anteriormente citadas. De igual forma, este seguimiento debería ser más intenso durante los primeros 5 años, cuando las probabilidades de recidivas son significativamente superiores<sup>43-47</sup>. Por otra parte, las mujeres jóvenes que han recibido tratamiento sistémico adyuvante tienen un marcado descenso de su densidad mineral ósea, por lo que se recomienda la realización de una densitometría ósea periódicamente. Un estilo de vida saludable (dieta equilibrada con consumo elevado de frutas y vegetales, mantener un peso normal, actividad física regular, moderar el

consumo de alcohol y evitar el tabaco) se asocia a un menor riesgo de recaída y de cáncer en la mama contralateral. Por último, las pacientes que llevan hormonoterapia adyuvante con tamoxifeno deberían realizarse revisiones ginecológicas anualmente y una rápida evaluación de cualquier sangrado vaginal debido al pequeño riesgo de carcinoma endometrial.

El impacto que tiene el cáncer de mama en las pacientes es inmenso y precisa de un soporte psicológico continuado dado que la enfermedad puede afectar múltiples ámbitos de la vida: seguridad/incertidumbre, imagen corporal, relación familiar y social, aspectos laborales....

Es precisa una adecuada información objetiva sobre la evolución de la enfermedad. El seguimiento debe cubrir todas las necesidades derivadas de los tratamientos aplicados así como la rehabilitación y reinserción socio-laboral posterior si fuera necesario. El seguimiento además debería de incluir una detección precoz de una nueva enfermedad potencialmente curable (recidivas, nuevos primarios) así como de la enfermedad a distancia. Una información clara y veraz, con consejos sobre estilos de vida, son imprescindibles para ayudar a las pacientes a fortalecer la adherencia a los tratamientos adyuvantes, con las consiguientes mejoras que esto implica en el afrontamiento de la enfermedad y la calidad de vida.

## **5. FERTILIDAD**

Los avances en el tratamiento del cáncer de mama dan como resultado un mayor número de mujeres que sobreviven al cáncer, lo que aumenta la demanda de opciones efectivas e individualizadas de preservación de la fertilidad<sup>9,10</sup>. Actualmente, la toma de decisiones para pacientes diagnosticadas con cáncer requiere un conocimiento actualizado de la eficacia y seguridad de las técnicas disponibles<sup>9,10,16</sup>.

### **5.1. Quimioprolaxis**

Estudios experimentales en animales han de mostrado que la administración de agonistas de Gn-RH de pacientes con cáncer tiene un efecto protector en el mantenimiento de la función ovárica, aunque las pautas establecidas por las sociedades médicas han declarado que no existen pruebas concluyentes de que los análogos de Gn-RH sean realmente efectivos para proteger la función ovárica de los agentes quimioterapéuticos. Sin embargo, recientemente, varios estudios con pacientes con cáncer de mama revelaron que la supresión ovárica con Gn-RH en mujeres jóvenes con cáncer de mama redujo el riesgo de insuficiencia ovárica después de la quimioterapia y las tasas de embarazo aumentaron sin efectos adversos sobre el pronóstico del cáncer<sup>51</sup>. Hoy en día su aplicabilidad clínica todavía es controvertida y se necesita investigación adicional.



## **5.2. Criopreservación de embriones**

En la actualidad, es considerada la técnica más segura para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer y se utiliza cuando hay embriones supernumerarios en los ciclos de reproducción asistida, cuando existe riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica o en otras circunstancias. La estimulación ovárica controlada (COS) se logra mediante inyección subcutánea de gonadotropinas durante 8-14 días, junto con el bloqueo hipofisario con análogos de Gn-RH. El crecimiento folicular es monitorizado mediante ecografía transvaginal y la maduración final de los ovocitos se puede provocar con HCG o Gn-RH.

Esta posibilidad solo es factible para las mujeres post púberes con un compañero o pareja donante, y la técnica tiene aspectos éticos y legales a tener en cuenta, ya que en algunos países la crioconservación de embriones está prohibida por la ley.

Finalmente, la hiperestimulación ovárica requerida para el desarrollo del folículo in vivo antes de la recuperación puede requerir un ligero retraso en el tratamiento del cáncer, en torno a 2-4 semanas; este retraso puede ser inviable para las mujeres con ciertos tipos de cáncer muy avanzados que requieren tratamiento inmediato.

Los datos publicados revelan una tasa de nacimientos vivos del 42% por transferencia de embriones descongelados en mujeres <35 años, 40% en mujeres de 35 a 37 años y 34% en mujeres de 38 a 39 años<sup>51</sup>.

## **5.3. Criopreservación de ovocitos**

Otro método de preservación de la fertilidad es recuperar ovocitos inmaduros por vía transvaginal, en ausencia de estimulación hormonal. Este procedimiento es seguido por la maduración in vitro y la crioconservación de embriones. La técnica implica la estimulación supervisada con hormonas gonadotróficas durante 10-14 días para producir múltiples folículos.

La crioconservación de ovocitos después de la COS se considera una buena opción para las perspectivas de embarazo en el futuro de pacientes jóvenes sin necesidad de iniciar urgentemente la quimioterapia/radioterapia. Las ventajas potenciales de esta técnica también pueden ser realizadas en mujeres solteras.

## **5.4. Criopreservación del tejido ovárico**

Esta técnica consiste en la realización de una ooforectomía laparoscópica o biopsia de tejido ovárico, seguido de la disección del tejido cortical ovárico en pequeños fragmentos y criopreservación. No requiere estimulación ovárica y hay un retraso mínimo en el tratamiento. Posterior al tratamiento oncológico, el tejido puede ser trasplantado o los folículos pueden ser aspirados, y los ovocitos se maduran in vitro. La criopreservación de tejido ovárico y la posterior

reimplantación son actualmente la única opción disponible para la preservación de la fertilidad en mujeres pre púberes y pacientes que no pueden retrasar el inicio de los tratamientos oncológicos. La gran ventaja de este método es que con el injerto del tejido ovárico descongelado no solamente se restablecen las posibilidades de embarazo sino también la función endocrina ovárica y se puede lograr un embarazo natural. En cambio, esta técnica presenta una limitación de edad, debido a la escasez de folículos primordiales contenidos en los ovarios posteriormente a los 35-36 años.

Desafortunadamente, en la actualidad, la criopreservación del tejido ovárico y el posterior injerto son consideradas como un procedimiento experimental, principalmente debido a la escasez de estudios sobre la técnica.

## **6. ESTUDIO COMPARATIVO DE PACIENTES JOVENES CON CANCER DE MAMA TRATADAS EN DOS PERIODOS DISTINTOS EN LA UNIDAD DE MAMA DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET DE ZARAGOZA.**

### **6.1. Justificación y objetivos**

Como hemos observado en la revisión bibliográfica, debido a nuevos avances diagnósticos y terapéuticos y a los diferentes factores de riesgo, en la actualidad en cáncer de mama en la mujer joven ha experimentado una serie de cambios. Con este estudio pretendemos analizar si esos cambios se han reflejado en la muestra de pacientes tratadas en la Unidad de Mama del Hospital Universitario Miguel Servet, con los siguientes objetivos:

- Analizar las características sociodemográficas, clínico-radiológicas, y anatomopatológicas de las pacientes.
- Conocer si los tratamientos que han recibido las pacientes han cambiado a lo largo de los años.
- Estudio de la supervivencia en ambos grupos.

### **6.2. Material y métodos**

Es un estudio analítico observacional del tipo cohortes históricas en pacientes jóvenes diagnosticadas de cáncer de mama.

Criterios de inclusión:

- Pacientes jóvenes diagnosticadas y tratadas con cáncer de mama (Se considera pacientes jóvenes aquellas de 40 años o menores de 40), en la Unidad de Mama del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza entre los años 2001-2005 (ambos incluidos) y 2015-2019 (ambos incluidos).
- Pacientes diagnósticas y tratadas por el mismo equipo multidisciplinar, dentro del proceso de cáncer de mama del Sector Sanitario II de Aragón, comentadas en Comité de Tumores del Hospital.
- Se incluyeron tanto carcinomas infiltrantes como carcinomas in situ.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron aquellas pacientes que una vez diagnosticadas no completaron el tratamiento o no realizaron seguimiento en el centro hospitalario.

Para el estudio se decidió establecer como grupo A las pacientes diagnosticadas y tratadas de enero del 2001 a diciembre del 2005, y como grupo B las pacientes diagnosticadas y tratadas desde enero del 2015 a diciembre de 2019.

### Recogida de datos

Los datos han sido recogidos de la base de datos de la Unidad de Mama del Servicio de Ginecología del Hospital Miguel Servet de forma pseudoanónima. La realización del estudio fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).

### VARIABLES A ESTUDIO

- Características sociodemográficas: edad, paridad, tratamientos hormonales, antecedentes familiares de cáncer de mama, cáncer heredo-familiar, antecedentes oncológicos de la paciente, patología mamaria previa.
- Características clínico-radiológicas: clínica de inicio, diagnóstico radiológico, técnica radiológica invasiva para extracción de muestra para estudio patológico.
- Características anatomo-patológicas: histología, grado nuclear, receptores hormonales, Her-2, Ki-67%, clasificación molecular, tamaño tumoral, invasión ganglionar.
- Tratamiento locorregional: tipo de cirugía, conservadora o mastectomía, y biopsia selectiva de ganglio centinela o linfadenectomía, y radioterapia.
- Tratamientos sistémicos: quimioterapia, tratamientos biológicos y hormonoterapia.
- Evolución: recaída local, sistémica y éxitus.

### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

De la misma manera, se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre diagnóstico, tratamiento, screening, incidencia, estadificación, clasificación, estudios comparativos y revisiones bibliográficas sobre el cáncer de mama en mujeres jóvenes. La identificación de los estudios se ha llevado a cabo mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE vía PUBMED, Web of Science, Dialnet, Cochrane, UptoDate y Scopus. Adicionalmente, se ha ampliado la búsqueda en las siguientes fuentes: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), European Cancer Information System (ECIS), Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Los términos de búsqueda que se han introducido para llevar a cabo la búsqueda definitiva de artículos, de acuerdo con el diccionario MeSH y DeSC, han sido: Breast

Neoplasms, Triple Negative Breast Neoplasm, Unilateral Breast Neoplasms, Reconstructive Surgical Procedures, Female Adolescent Sentinel Lymph Node Genetic Counseling,

Los resultados obtenidos por las búsquedas fueron cargados a un procesador de referencias bibliográficas (Mendeley®) donde se han filtrado en función del título y fecha.

#### Análisis estadístico:

En primer lugar se ha realizado una descripción de todas las variables analizadas y a continuación un análisis bivariante. La descripción de las variables cuantitativas se valoró con la media y la desviación estándar en caso de que las variables siguieran una distribución normal y con la mediana y recorrido intercuartílico en caso de que las variables no siguieran distribución normal. Si las variables eran cualitativas la descripción se realizó mediante porcentajes. En el análisis bivariante, si las variables eran cuantitativas y las distribuciones normales, las comparaciones se realizaron mediante el estadístico t-Student y si las distribuciones no cumplían el criterio de normalidad se utilizó el estadístico U-Mann Whitney. En caso de variables cualitativas se realizó un análisis de tablas de contingencia mediante el test chi-cuadrado de Pearson, con la corrección de Fisher en el caso de casillas poco ocupadas. Para el análisis de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) se utilizaron curvas de supervivencia Kaplan-Meier. La comparación entre grupos se realizó con el test de long-rank para el análisis univariante. El tiempo se presentó en meses teniendo en cuenta el lapso desde la fecha de intervención y la fecha de diagnóstico de recidiva, para la SLE o hasta la muerte en el caso de supervivencia global. En todos los casos el nivel de significación exigido fue  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el IBM SPSS Statistic® 25.0 for MacOX®. El estudio fue realizado con las pautas de la declaración de Helsinki de 1964.

### **6.3. Resultados**

Desde enero del 2001 hasta diciembre de 2005 (grupo A) ambos incluidos se diagnosticaron 42 pacientes jóvenes, y desde enero de 2015 hasta diciembre de 2019 (grupo B) 75 pacientes jóvenes con cáncer de mama en nuestra unidad.

La mediana de edad del grupo A fue de 37 (3) años y la del grupo B de 37 años (6) como observamos en la **figura 5**.

En la **tabla 3** se recogen las características sociodemográficas de las pacientes, solo en la variable estudio genético se encuentran diferencias significativas. Entre las mutaciones más frecuentes fueron las BCRA1 con 1 caso (4,8%) en el grupo A y 8 (10,7%) en el grupo B, en el grupo B se encontraron 4 casos (5,3%) de BCRA2 y hasta un total de 8 (10,7%) correspondieron a otras mutaciones de riesgo intermedio para cáncer de mama (3 CHECK2, 3 ATM, 2 BRIP).

Cabe destacar también que un porcentaje nada despreciable (40,5% en grupo A y 42,7% en grupo B) tenían antecedentes familiares para cáncer de mama. Sin embargo en cuanto la paridad, toma de anticonceptivos orales hormonales y tratamientos hormonales de fertilidad no se encontraron diferencias significativas.

**Tabla 3. Características sociodemográficas.**

	<b>Grupo A n:42</b>	<b>Grupo B n:75</b>	<b>P</b>
<b><u>Edad</u></b>			
Mediana	37 (3)	37 (6)	
<b><u>A. personales oncológicos</u></b>			<b>0,635</b>
No	40 (95,2%)	40(95,2%)	
Ca. mama	2 (4,8%)	1(1,3%)	
Otros		2(2,7%)	
<b><u>A. familiares oncológicos</u></b>			<b>0,387</b>
No	25 (59,5%)	40(53,3%)	
Ca. mama	17 (40,5%)	32(42,7%)	
Ca. ovario		3(4%)	
<b><u>A. patología benigna</u></b>			<b>0,838</b>
No	37 (88,1%)	67(89,3%)	
Si	5(11,9%)	8(10,7%)	
<b><u>Paridad</u></b>			<b>0,890</b>
Si	30 ( 71,4%)	49 (65,3%)	
Nuligesta	12(28,6%)	26 (34,7%)	
<b><u>A. toma ACHO</u></b>			<b>1</b>
No	28(66,7%)	50(66,7%)	
Si	14(33,3%)	25(33,3%)	
<b><u>Ttos. fertilidad</u></b>			<b>0,506</b>
No	40(95,2%)	69(92%)	
Si	2(4,8%)	6(8%)	
<b><u>Estudio genético</u></b>			<b>0,024</b>
NO/negativo	40 (96%)	55(73,3%)	
BRCA1	2 (4,8%)	8(10,7%)	
BRCA2		4(5,3%)	
Otros		8(10,7%)	

**Tabla 4. Diagnóstico clínico-radiológico**

	<b>Grupo A n:42</b>	<b>Grupo B n:75</b>	<b>P</b>
<b><u>Clínica</u></b>			<b>0,581</b>
<i>Nódulo</i>	34 (81%)	63 (84%)	
<i>Telorragia</i>	2 (4,8%)	5 (6,7%)	
<i>Otros</i>	6 (14,5%)	7 (9,3%)	
<b><u>Diagnóstico radiológico</u></b>			<b>0,480</b>
<i>Eco/mamografía</i>	40 (95,2%)	74 (98,7%)	
<i>RMN</i>		1 (1,3%)	
<b><u>Técnica radiológica diagnóstica</u></b>			<b>0,000</b>
<i>PAAF</i>	15 (35,7%)		
<i>BAG/BAV</i>	20 (47,6%)	71(94,7%)	
<i>BED</i>	7 (16,7%)	4 (5,3%)	

En cuanto al diagnóstico clínico-radiológico (**tabla 4**) vemos que la forma clínica de presentación más frecuente fue la lesión palpable, en el grupo A el nódulo supuso un 81% y en el grupo B un 84%, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos, seguido de la telorragia, y en menor frecuencia otros signos como eritema, retracción o dolor. La mamografía–ecografía fue la prueba radiológica que se realizó en primer lugar en prácticamente en todos los casos (100% en grupo A y 98,7% en grupo B), sólo en un caso del grupo B se realizó la resonancia magnética como primera prueba. Si que se observó un cambio importante en cuanto a la utilización de técnicas radiológicas invasivas para diagnóstico cito-histológico con diferencias estadísticamente muy significativas , en el grupo A en 15 pacientes (35,7%) el diagnóstico fue con citología por PAAF (Punción Aspiración con Aguja Fina), en 20 (47,6%) por BAG (Biopsia con Aguja Gruesa) y en el 16,7% por biopsia escisional diferida quirúrgica (BED), mientras que en el grupo B la mayoría de los casos (94,7%) se hizo por BAG y en 4 casos (5,35%) BAV (Biopsia Asistida por Vacío).

No se encontraron diferencias en cuanto al tipo histológico (**tabla 5**) el mayor porcentaje correspondió a carcinomas ductales infiltrantes (92,9% en grupo A, y 89,3% en el grupo B), sólo un caso de carcinoma lobulillar infiltrante en el grupo A y 3 en el grupo B, aunque cabe destacar los 2 casos de carcinomas ductales in situ del grupo A y 5 casos del grupo B. Tampoco hay diferencias en cuanto al grado nuclear, pero llama la atención el bajo porcentaje de carcinomas bien diferenciados en ambos grupos. Por el contrario, sí que se ven diferencias estadísticamente significativas en el tamaño tumoral patológico, número de ganglios axilares afectos y tipo molecular. En el grupo B se encuentran tamaños tumorales más pequeños pT1 (81,7%) respecto al grupo A (47,5%) y más pacientes con ganglios negativos (72% en el grupo B y 42,9% grupo A).

**Tabla 5. Características anatomopatológicas**

	<b>Grupo A n:42</b>	<b>Grupo B n:75</b>	<b>P</b>
<b><u>Tipo histológico</u></b>			<b>0,816</b>
CDI	39 (92,9%)	67 (89,3%)	
CLI	1 (2,4%)	3 (4%)	
Ca. in situ	2 (4,8)	5 (6,7%)	
<b><u>Grado nuclear</u></b>			<b>0,360</b>
G1	8 (19%)	9 (12%)	
G2	19 (54,2%)	52 (69,3%)	
G3	15 (35,7%)	14 (18,7%)	
<b><u>Tamaño tumoral (p)</u></b>			<b>0,001</b>
T1	19 (47,5%)	58 (81,7%)	
T2	20 (47,6%)	12 (16,9%)	
T3	1 (2,4%)	1 (1,4%)	
<b><u>Número de ganglios</u></b>			<b>0,005</b>
0	18 (42,9%)	54 (72%)	
1-3	15 (35,7%)	15 (20%)	
>3	8 (19%)	5 (6,7%)	
<b><u>Tipo molecular</u></b>			<b>0,025</b>
Luminal A	9 (21,4%)	11 (14,7%)	
Luminal B HER2 +	17 (40,5%)	16 (21,3%)	
Luminal B HER2 -	5 (11,9%)	14 (18,7%)	
HER2 +		11 (14,7%)	
Triple negativo	9 (21,4%)	18 (24,3%)	

En cuanto a la clasificación molecular también se encuentran diferencias estadísticamente significativas, como es normal entre pacientes jóvenes el subtipo triple negativo representó prácticamente la cuarta parte de los subtipos (21,4% en el grupo A y 24,3% del grupo B), 25 pacientes del grupo B expresaron HER2 (suma de HER 2 puro y luminales B HER 2 +). Los tumores luminales A representaron un 21,4% en el grupo A, diferencia importante con el grupo B en el cual sólo un 14,7% mostraron este subtipo, los Luminales B con /sin HER2+ fueron los más frecuentes (52,4% en grupo A y 40% del grupo B).

La cirugía conservadora fue la técnica quirúrgica más utilizada en la mama en el grupo A (61,9%) frente a la mastectomía (38,3%); esta relación casi se iguala en el grupo B, un 46,7% de cirugía conservadora frente a un 53% de cirugía mutilante. Aunque se ven cambios evidentes, no fue estadísticamente significativo, sí que lo fue la cirugía sobre la axila ya que el 97,6% de la cirugía sobre la axila del grupo A la linfadenectomía axilar fue la técnica realizada,



**Tabla 6. Tratamiento**

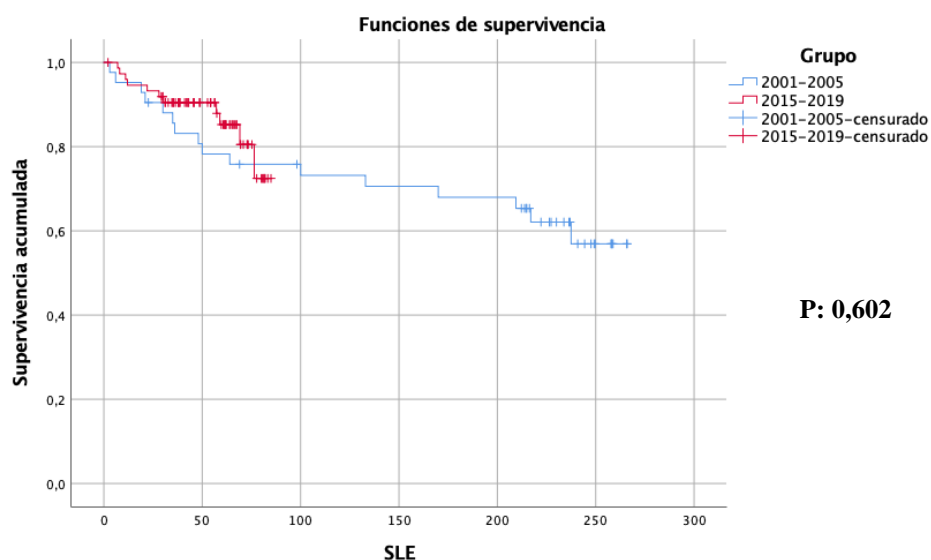
	<b>Grupo A n:42</b>	<b>Grupo B n:75</b>	<b>P</b>
<b><u>Cirugía mama</u></b>			0,113
Conservadora	26(61,9%)	35(46,7%)	
Mastectomía	16(38,1%)	40(53,3%)	
<b><u>Cirugía axilar</u></b>			0,000
Linfadenectomía	41(97,6%)	20(26,7%)	
BSGC		54(72%)	
No realizada	1(2,4%)	1(1,3%)	
<b><u>Quimioterapia</u></b>			
<b><u>Neoadyuvante</u></b>			0,007
No	31(73,8%)	35(46,7%)	
Si	11(26,2%)	39(52%)	
<b><u>Adyuvante</u></b>			0,000
No	15(35,7%)	52(69,3%)	
Si	27(64,3%)	23(30,7%)	
<b><u>Tratamientos biológicos</u></b>			0,000
No	42 (100%)	47 (62,7%)	
Si		28 (37,3%)	
<b><u>Radioterapia</u></b>			0,974
No	13 (31%)	23 (30,7%)	
Si	29 (69%)	52 (69,3)	
<b><u>Hormonoterapia</u></b>			0,041
No	11(26,2%)	34(45,3%)	
Si	31(73,8%)	41(54,7%)	

y en el grupo B sólo un 26,7%, beneficiándose de la biopsia selectiva de ganglio centinela el 72% de las pacientes de este grupo. Los tratamientos sistémicos (quimioterapia, tratamientos biológicos y hormonoterapia) también tuvieron significancia estadística, más de la mitad de las pacientes del grupo B (52%) fueron tratadas con neoadyuvancia frente al 26,2% del grupo A, y el 37,3% del grupo B con tratamientos biológicos con anticuerpos monoclonales (trastuzumab/pertuzumab). Sin embargo en el tratamiento radioterápico no se encontraron diferencias, ya que los protocolos de radioterapia no han cambiado de forma significativa. Todo esto se ve reflejado en la **tabla 6**.

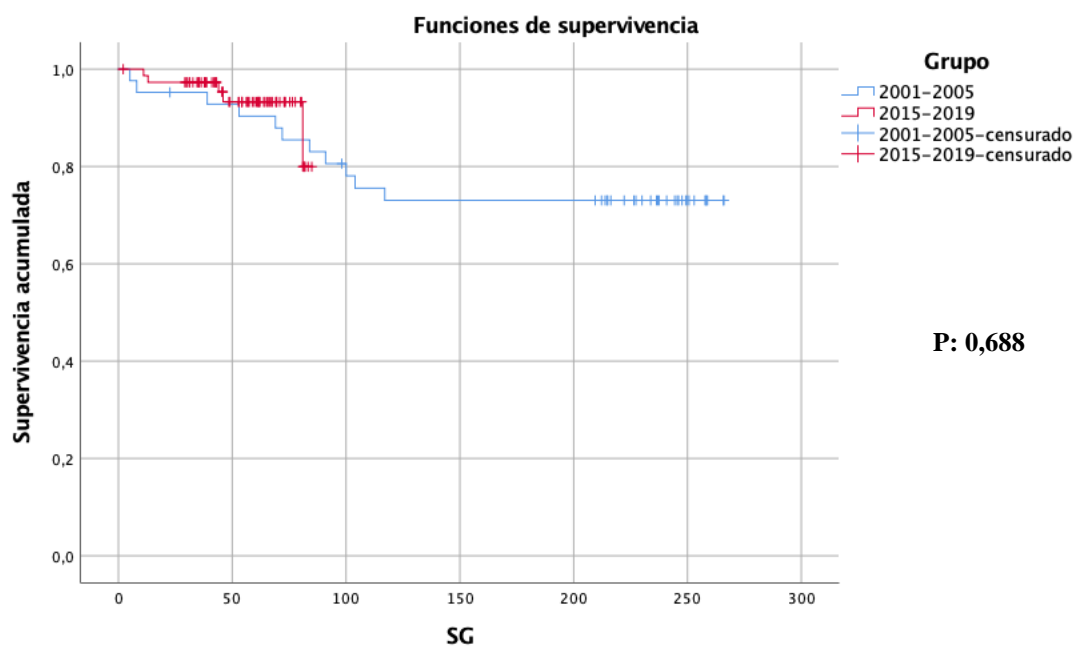
**Tabla 7. Evolución**

	<b>Grupo A n:42</b>	<b>Grupo B n:75</b>	<b>P</b>
<b><u>Media de seguimiento (meses)</u></b>			
	194 (+/-15,58)	75,6 (+/-2,59)	
<b><u>Libre de enfermedad</u></b>			<b>0,018</b>
No	18 (42,9%)	11 (14,7%)	
Si	24 (57,1%)	64 (85,3%)	
<b><u>Recaída</u></b>			<b>0,003</b>
Local	1 (2,4%)	2 (2,7%)	
Sistémica	9 (21,4%)	5 (6,7%)	
Ambas	3 (7,1%)	1 (1,3%)	
<b><u>Muerte</u></b>			<b>0,002</b>
No	34 (75,5%)	72 (96%)	
Si	11 (24%)	3 (4%)	

Como vemos en la **tabla 7**, los datos referentes a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global no son estadísticamente significativos, aunque se ve una tendencia a una mejora en la supervivencia en el grupo B. La media de seguimiento es de 194,3 (+/-15,59 DE) meses en el grupo A y de 75,6 (+/-2,59 DE) meses para el grupo B. En el momento actual el 57,1% de las pacientes del grupo A permanecen libres de enfermedad y el 85,3% del grupo B. Sólo se observó una recaída local en el grupo A (2,4%) y dos en el grupo B (2,7%). La mayoría de las recaídas en pacientes del grupo A han sido sistémicas 21,4%, es decir metástasis a distancia y un 24% han fallecido por la enfermedad, frente a un 6,7% y 4% del grupo B respectivamente.



*Curva de supervivencia Kaplan-Meier para supervivencia libre de enfermedad (SLE)*



*Curva de supervivencia Kaplan-Meier para supervivencia global (SG)*

## 6.4. Discusión

Aunque nuestro trabajo presenta ciertas limitaciones al ser retrospectivo y limitado su tamaño muestral, los datos de los dos grupos coinciden con otras series publicadas y es evidente que existe una evolución en la actuación de la práctica clínica dentro de la Unidad de Mama a lo largo de del tiempo.

En primer lugar, el diagnóstico de casos en pacientes jóvenes es mucho mayor en los últimos años; son pacientes sintomáticas, que no han entrado en programas de cribado, pero posiblemente más concienciadas con síntomas y signos de alarma. Estos datos coinciden con los publicados en los que se encuentra un aumento de la incidencia entre las pacientes jóvenes<sup>1,2,3</sup>. En nuestra serie, las pacientes diagnosticadas de carcinoma in situ eran asintomáticas y su diagnóstico fue radiológico debido al seguimiento de pacientes portadoras de mutaciones de riesgo para cáncer de mama. Desde hace años a todas las pacientes jóvenes se les realiza estudio genético y su positividad para mutaciones, sobre todo BCRA1 y BCRA2, dentro del contexto de cáncer hereditario aumenta en este grupo<sup>27,31</sup>. También, casi la mitad de las pacientes de ambos grupos tenían antecedentes familiares para cáncer de mama pero no eran portadoras de mutaciones. No encontramos relación con los tratamientos hormonales, pero el tiempo de seguimiento es corto y el número de pacientes limitado.

El síntoma más frecuente fue la palpación de nódulo en la mama, como se describe en la literatura, que puede confundirse con lesiones benignas como el fibroadenoma. Por este motivo la ecografía está descrita como prueba de elección en este grupo<sup>17,19</sup>; en nuestro caso al realizarse

el estudio radiológico dentro de la Sección de Radiología de Mama se realizó también mamografía en aquellas pacientes que resultaron sospechosas, y resonancia magnética en las pacientes portadoras de mutaciones.

La PAAF, técnica que actualmente prácticamente no se utiliza en diagnóstico de la patología mamaria sí que fue muy utilizada para diagnóstico citológico de malignidad en el primer periodo de estudio. En el segundo grupo la BAG/BAV, técnicas guiadas por ecografía o estereotaxia que aportan diagnósticos histológicos precisos, con muestras suficientes para inmunohistoquímica han ayudado a la planificación del tratamiento. Solo en algún caso el diagnóstico se realizó tras biopsia escisional, al no poder realizarse el diagnóstico previo a la cirugía, bien por no realizarse punción o por no ser esta concluyente.

El carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más común, en nuestra serie en ambos grupos alrededor del 90%. Las pacientes del grupo A recibieron menos tratamiento neoadyuvante, por tanto el tamaño tumoral patológico así como el número de ganglios afectos fue mayor en las pacientes tratadas en este periodo. En cambio las pacientes del grupo B se beneficiaron de esta estrategia terapéutica, consiguiendo reducir el tamaño tumoral y la afectación axilar.

El subtipo más frecuente en los grupos fue el luminal B, y el porcentaje de pacientes con subtipo triple negativo fue similar en ambos grupos, fenotipo frecuente entre las pacientes jóvenes y portadoras de mutaciones de alto riesgo. No se diagnosticó ningún caso de subtipo HER2 puro en el grupo A, quizá por ser una serie más corta, puesto que ya en ese periodo de estudio ya se realizaba determinación de HER2 en todos los casos. Por contra las pacientes HER2 del grupo B se beneficiaron de tratamientos con anticuerpos monoclonales, evidenciando mayor número de respuestas patológicas completas<sup>25,28</sup>.

Dentro de la cirugía observamos cambios importantes. La cirugía conservadora se realizó en el primer periodo en el mayor número de casos mientras que en el segundo periodo se optó más por la mastectomía. La realización de estudio genético y las técnicas de reconstrucción fueron los condicionantes para este cambio de estrategia. En cuanto a la cirugía sobre la axila, la biopsia selectiva de ganglio centinela no se realizó en ningún caso del grupo A ya que en ese periodo no estaba validada la técnica, y sí que se beneficiaron de ella en el grupo B, con la consiguiente reducción del linfedema y otro tipo de lesiones derivadas de la linfadenectomía. El tratamiento sistémico, quimioterapia y hormonoterapia, se administró según factores pronósticos y de acuerdo a las guías de práctica clínica, así como los tratamientos biológicos con anticuerpos monoclonales e inmunoterapia en algunos casos, dentro de ensayos clínicos<sup>29,35</sup>. La radioterapia fue en todos los casos externa, y la irradiación glandular y de cadenas ganglionares, según nuestro protocolo y la decisión del Comité de Tumores.

En cuanto a la evolución es evidente que, dado el mayor tiempo de seguimiento, el número de eventos es mucho mayor en las pacientes del grupo A. Apenas hubo recaídas locales en ambos grupos y, aunque no se han revisado en este estudio los factores de riesgo para recaída local, esto nos hace suponer que los márgenes de resección fueron amplios. Por otra parte, se descartó multifocalidad y/o multicentricidad previamente a la cirugía con la utilización de técnicas radiológicas como la resonancia magnética realizada por radiólogos expertos. Las metástasis hepáticas, ganglionares y cerebrales fueron las más documentadas, éstas últimas como se describe en la literatura en pacientes HER2 predominantemente.

En el estudio de supervivencia observamos una curva favorable en el grupo B respecto al A, aunque no ha resultado estadísticamente significativa. Esto nos hace pensar que las estrategias terapéuticas sí que han influido en la supervivencia de estas pacientes, como también se ha descrito en numerosos artículos publicados, sobre todo en las pacientes que sobreexpresaban HER2<sup>39,40,41,42</sup>.

Consideramos que las pacientes jóvenes con cáncer de mama constituyen un grupo en el que prestar especial atención a los síntomas de inicio aunque sean inespecíficos. Así mismo, desde el primer momento debemos tener en cuenta un tratamiento integral, en cuya planificación terapéutica además del tratamiento oncológico son muy importantes otros factores que afectan a la fertilidad, sexualidad, vida laboral y emocional.

## 7. CONCLUSIONES

PRIMERA: La incidencia de cáncer de mama en mujeres jóvenes ha aumentado en los últimos años, representando un grupo de pacientes con características específicas.

SEGUNDA: El diagnóstico precoz en mujeres jóvenes posibilita un menor tamaño tumoral con menor afectación ganglionar, lo que condiciona un mejor pronóstico.

TERCERA: El síntoma de presentación más frecuente es la presencia de un nódulo palpable, aunque hay que tener en cuenta las pacientes de alto riesgo para cáncer de mama asintomáticas, diagnosticadas por pruebas radiológicas como la resonancia magnética.

CUARTA: La técnica de diagnóstico por imagen de elección en mujeres jóvenes es la ecografía, completándola con mamografía en lesiones con alto nivel de sospecha y RMN en portadoras de mutaciones.

QUINTA: La BAG/BAV han desplazado a la PAAF como prueba citológica diagnóstica, ya que ofrece diagnóstico histológico e inmunohistoquímico del tumor.

SEXTA: En estas pacientes el carcinoma ductal infiltrante sigue siendo el tipo histológico más común, tal y como se refleja en la bibliografía revisada y en nuestro estudio.

SEPTIMA: El subtipo molecular más frecuente en nuestra serie fue el Luminal B, pero el triple negativo representó un porcentaje importante como es característico en pacientes jóvenes.

OCTAVA: La introducción de la BSGC evitó un gran número de linfadenectomías y la morbilidad asociada.

NOVENA: Las pacientes sometidas a mastectomía se pueden beneficiar en todos los casos de reconstrucción mamaria inmediata o diferida, con implantes o bien con colgajos autólogos.


DÉCIMA: La administración de nuevos tratamientos sistémicos: quimioterapia, hormonoterapia y sobre todo tratamientos biológicos con anticuerpos monoclonales anti-HER-2 han demostrado una tendencia a mejorar la supervivencia en estas pacientes con respecto a las pautas de tratamiento anteriores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España en 2022. Disponible en: <https://seom.org/dcancer/wp-content/uploads/2022/informe-SEOM-cifras-cancer.2022.pdf>
2. Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schaefer P, Delaloye JF, et al. Recent increase of breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer*. 2007; 4;96(11): 1743-6.
3. Martínez Ramos, D., Simón Monterde, L., Torrella Ramos, A., Queralt Martín, R., Suelves Piqueres, C., Menor Durán, P. D., Aliaga Hilario, E., & Escrig Sos, J. (2018). Has the incidence of breast cancer increased in young women? Analysis of a population-based tumour registry. *Revista de Senología y Patología Mamaria*, 31(1), 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2017.11.002>
4. Assi HA, Hhoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in Young women. *J Thorac Dis*, 5. 2013, S2-S8.
5. Gabriel CA, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res*.2010;12(5):212.
6. Genética Médica News. Blog de 2016, 7 de marzo, por Amparo Tolosa. ¿Qué es la epigenética y para que sirve? ISSN 2386-5113. Disponible en :<https://revistageneticamedica.com/blog/que-es-epigenetica/>
7. Gómez-Flores-Ramos, L., Castro-Sánchez, A., Peña-Curiel, O., & Mohar-Betancourt, A. (2017). Molecular biology in young women with breast cancer: From tumor gene Expression To DNA mutations. In *Revista de Investigacion Clinica* (Vol. 69, Issue 4, pp. 181–192). Instituto Nacional de la Nutricion Salvador Zubiran. <https://doi.org/10.24875/RIC.17002225>
8. Azim, H. A., & Partridge, A. H. (2014). *Biology of breast cancer in young women*. <http://breast-cancer-research.com/content/16/4/427>
9. Radecka, B., & Litwiniuk, M. (2016). Breast cancer in young women. In *Ginekologia Polska* (Vol. 87, Issue 9, pp. 659–663). Studio K Krzysztof Molenda. <https://doi.org/10.5603/GP.2016.0062>
10. Prentice R, Caan B, Chiebowski R. Low-fat dietary pattern risk invasive breast cancer. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Jama*, 2006;295(6):629-42
11. Izquierdo M, Garcia P, Manubens M, Lifestyle and breast cancer. A Review. *Approaches to Aging Control*. 2013;17: 27-2.
12. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and cancer. A statement of the American Society Of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2018;36(1);83-93
13. Shoemaker, M. L., White, M. C., Wu, M., Weir, H. K., & Romieu, I. (2018). Differences in breast cancer incidence among young women aged 20–49 years by stage and tumor characteristics, age, race, and ethnicity, 2004–2013. *Breast Cancer Research and Treatment*, 169(3), 595–606. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4699-9>

14. Rossi, L., Mazzara, C., & Pagani, O. (2018). Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. In *Current Treatment Options in Oncology* (Vol. 20, Issue 12). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0685-7>
15. Martínez Gómez, E., Cano Cuetos, A., Medina Garrido, C., Canseco Martín, C., Arnanz Velasco, F., Garrido Sánchez, N., & Zapico Goñi. (2016). Breast cancer in very young women: Our experience. *Clinica e Investigacion En Ginecologia y Obstetricia*, 43(1), 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2014.12.001>
16. Castro Reyes, B. Breast cancer characteristics in young women. *Revista de Senologia y Patologia Mamaria*, 2021. 34(2), 116–120. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.06.007>
17. DÓrsi Cj, Sickles EA, Mendelson . ACR BI-RADS atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, Va.American College of Radiology. 2013
18. Hu, X., Myers, K. S., Oluyemi, E. T., Philip, M., Azizi, A., & Ambinder, E. B. (2021). Presentation and characteristics of breast cancer in young women under age 40. *Breast Cancer Research and Treatment*, 186(1), 209–217. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06000-x>
19. Desreux, J. A. C. (2018). Breast cancer screening in young women. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 230, 208–211. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.05.018>
20. Y.M.Parrk, E.K.Kim, J.H Lee, Ryu SS. Han, S.J. Choi. Palpable breast masses with probably bening morphology at sonography: Can biopsy be deferred?. *Act Radiol*, 49.2008, pp1104-111130.
21. Gupta K, Kumaresan M, Venkatesan B, Chandra T, Patil A, Menon M . Sonographic features of invasive ductal breast carcinomas predictive malignancy grade. *Indian J Radiol imaging*. 2018;28(1): 123-131. 31.
22. Plana MN, Carreira C, Muriel A. Chiva M, Abraira V, Emparanza JI, BonfillX, Zamora J. Magnetic Resonance Imaging in the Preoperative Assessment of Patienrs with Primary Breast Cancer: Systematic Review of Diagnostic Accuracy and Metaanalysis. *European Radiology*. 2011;22:26-38
23. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Tijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*.2000;406(6797):747-52.
24. Erić, I., Erić, A. P., Kristek, J., Koprivčić, I., & Babić, M. (2018). Breast cancer in young women: Pathologic and immunohistochemical features. *Acta Clinica Croatica*, 57(3), 497–502. <https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.03.13>
25. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guidelines recommendations for immunohistochemical of estrogen and progesterone receptors in breast cáncer. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2784-95.
26. Kondov B, Milenkovikj Z, Kondov G, Petrushevska G, Basheska N, Bogdanovska-Todorovska M, et al. Presentation of molecular subtypes of breast cancer detected by immunohistochemistry in surgically treated patients. *Maced J Med Sci* . 2018;6(6):916
27. Dorling L, Carvalho S, Allen J,González-Neira A, Luccarini C, Devilee et al. Breast cancer risk genes — association analysis in more than 113,000 Women. *N. Engl. J. Med*.2021; 384(5): 428-39.



28. Foulkes W, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(20):1938-48.
29. Oncoguía SEGO. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Cáncer infiltrante de mama 2017.
30. Riis M. Modern surgical treatment of breast cancer. *Ann. Med. Surg.* 2020;56(June):95-107.
31. Anastasiadi, Z., Lianos, G. D., Ignatiadou, E., Harissis, H. v., & Mitsis, M. (2017). Breast cancer in young women: an overview. In *Updates in Surgery* (Vol. 69, Issue 3, pp. 313–317). Springer-Verlag Italia s.r.l. <https://doi.org/10.1007/s13304-017-0424-1>
32. Guiliano AE, Ballam K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel node metastases: Long-term follow-up from American College of Surgeons Oncology Group (Alliance). ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-20.
33. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.
34. Tuset Der-Abraín N, Urgel Reig G, Olivares Hernández A. Alto riesgo genético: manejo práctico. En: Estudio MAT1A5. Poortmans P et al. Manual de Práctica Clínica en Senología. 4a Edición. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria, editor. Estudio MAT1A5; 2019.p. 437-442. 
35. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2022.
36. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer. *N England J Med.* 2011; 365(14):1273-83
37. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M. et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus On the Primary Therapy Of Early Breast cancer. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533-46.
38. Peto R, Davies C, Goswin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome 100000 women in 123 randomized trials. *Lancet* 2012;379(9814):432-44.
39. Haque W, Verma V, Hatch S, Suzanne Klimberg V, Brian Butler E, Teh BS . Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2018.;170(.):559-67. 33.
40. Kuehn T, Bauerfeing I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *The Lancet Oncology.* 2013. 14(7): 609-618.
41. Boughey JC, Ballman KV, Hunt KK, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt SG, et al. Axillary ultrasound after neoadjuvant chemotherapy and its impact on sentinel lymph node surgery. Results from American College of Surgeons Oncology Group Z1071 Trial (Alliance). *J Clin Oncol* 2015. 20; 33(30):3386.
42. Guía GEICAM de Práctica Clínica. Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama . 2022.

43. Stovgaard E, Nielsen D, Hogdall E, et al. Triple negative breast cancer-prognostic role of immune-related factors: a systematic review. *Acta Oncologica* 2018;57:74-82,
44. Spronk I, Schellevis FG, Burgers JS, de Bock GH, Korevaar JC. Incidence of isolated local breast cancer recurrence and contralateral breast cancer: A systematic review. *Breast*.2018 Jun;39: 70-9. 4.
45. Martinez-Ramos D, Escrig J, Torrella A , Hoashi J, Alcalde M, Salvador JL. Risk of recurrence of non-metastatic breast cancer in women under 40 years: a population-registry cancer study in a European country. *Breast J*2012.;18(2):118-23. 29.
46. Yago Lisboa L, Noguero Meseguer MR, Sancho Pérez B, Sanz Ferrández C, Gallego Alvarez M, Henández Gracia JM, .Influencia de las características tumorales del cancer de mama en mujeres menores de 35 años en el pronóstico de la enfermedad. *Prog Obst Ginecol*. 2010;53:431-8
47. Skinner HD, Strom EA, Motwani S, Woodward W, Green M, Babiera G, et al. Radiation dose escalation for loco-regional recurrence of breast cancer after mastectomy. *Radiat Oncol* 2013; 8:13.
48. Jacobs L, Bevers TB, Helvie M, Lehman CD, Bonaccio E, Monsees B, et al. Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018. *JNCCN*. 2018;16(11):1362-89.
49. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-46.
50. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2014;371(2):107-18.
51. Carneiro MM, Cota AM, Amaral MC et al. Motherhood after breast cancer: can we balance fertility preservation and cancer treatment? A narrative review of the literatura. *JBRA Assist Reprod*. 2018;22(3):244-52.
52. Pinelli S, Basile S. Fertility preservation: Current and future perspectives for oncologic patients at risk for iatrogenic premature ovarian insufficiency. *Biomed Res Int*. 2018;2018:6465903.

## ANEXOS

### Certificado de aprobación para la realización del estudio por el Comité de Ética e Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA)



Informe Dictamen Favorable  
Trabajos académicos

PI22/010

9 de marzo de 2022

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 09/03/2022, Acta Nº 05/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: Cáncer de mama en mujeres jóvenes: Análisis retrospectivo de pacientes tratados en unidad de mama en el Hospital Universitario Miguel Servet.**

**Alumno: Diego García Vicente**  
**Tutoras: Isabel Vicente Gómez y Patricia Rubio Cuesta**

**Versión protocolo: 2ª, 28.02.2022**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos oportunos para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto siempre que al alumno se le den los datos pseudonimizados.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA -  
DNI 03857456B

Firmado digitalmente por  
GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI  
03857456B  
Fecha: 2022.03.11 13:05:00  
+01'00'

María González Hincos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## TABLAS

**Tabla 1.** Presentación del cáncer de mama en mujeres jóvenes<sup>16</sup>.

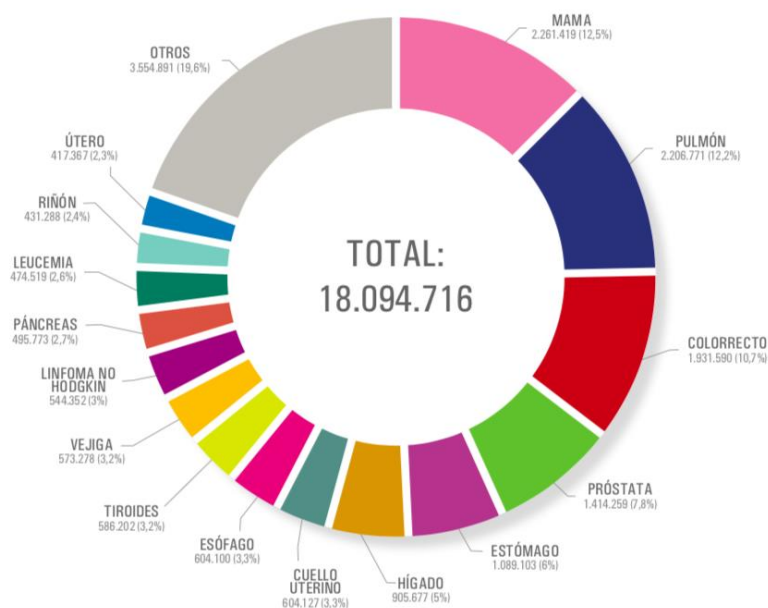
Presentación clínica	Anatomía patológica	Genética	Tratamiento	Pronóstico
Baja sospecha diagnóstica	Mayor grado histológico	Mayor frecuencia de mutaciones TP53	Mayor quimiotoxicidad	Peor pronóstico en afrodescendientes
Alto riesgo de multifocalidad	Sobreexpresión HER2		Mayor gravedad de síntomas depresivos	Mayor riesgo de cáncer contralateral
Mayor compromiso ganglionar	Mayor frecuencia de triples negativos	Mayor alteración en regulación de PI3K	Mayor gravedad de síntomas de ansiedad	Menor supervivencia global
Mayor tamaño tumoral	Ki67 en estrógeno positivas elevado	Mayor expresión del ligando RANK	Mayor preocupación por fertilidad	Menor supervivencia libre de recaída
	Menor madurez de las células epiteliales	Alta frecuencia de mutaciones BRCA1	Mayor preocupación por menopausia	
			Baja motivación para realizar actividad física	
			Mayor incidencia de sobrepeso	

**Tabla 2.** Criterios de selección de estudio genético según la FIGO<sup>48</sup>.

<b>Independientemente de la historia familiar:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mujer con CM metacrónico o sincrónico</li> <li>- CM <math>\leq</math> 40 años<sup>a</sup></li> <li>- CM bilateral (el primer CM <math>\leq</math> 40 años)</li> <li>- CMTN (Triple negativo) <math>\leq</math> 60 años</li> <li>- CO epitelial no mucinoso (o trompa o primario de peritoneo)</li> <li>- CM en varón</li> </ul>
<b>Dos o más familiares de primer grado con alguna combinación de las siguientes características de alto riesgo:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- CM bilateral + otro CM &lt; 50 años</li> <li>- CM + CO</li> <li>- Dos casos de CM diagnosticados antes de los 50 años</li> </ul>
<b>3 o más familiares directos<sup>b</sup> con CM y/o CO:</b>
$\leq$ 3 CM +/- CO
<sup>a</sup> Al menos dos mujeres que hayan vivido hasta los 45 años o más en cada línea familiar
<sup>b</sup> En la misma línea familiar.

## FIGURAS

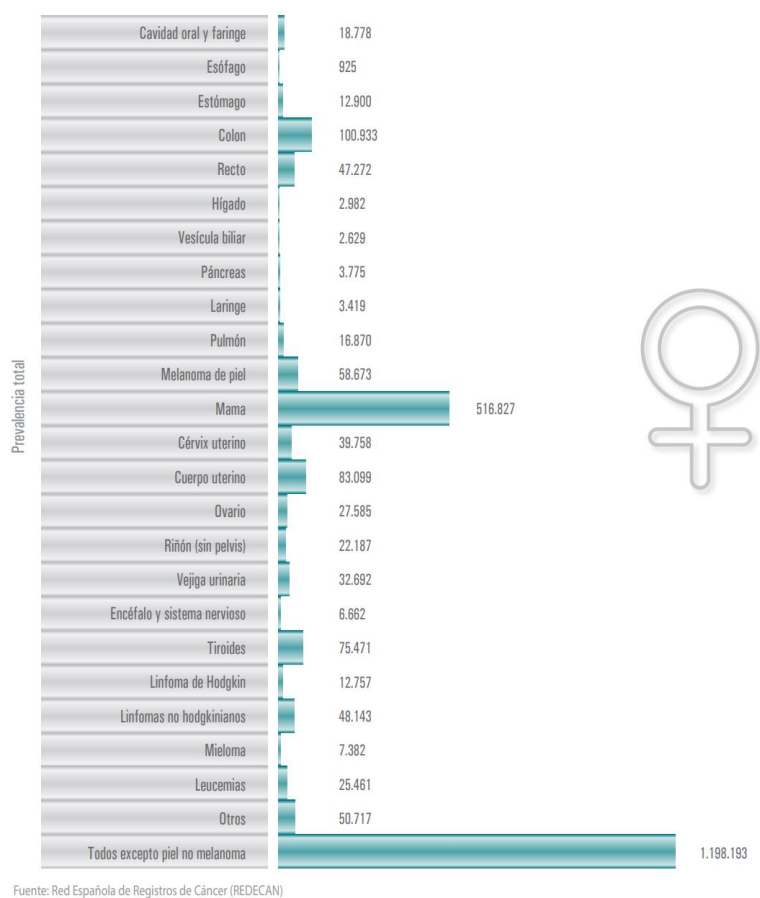
**Figura 1. Tumores más frecuentemente diagnosticados en 2020. SEOM 2022<sup>1</sup>.**



**Figura 2. Estimación del número de nuevos casos de cáncer de mama en mujeres en España para el año 2022 (exceptuando melanoma)<sup>1</sup>.**

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	2.136
Esófago	388
Estómago	2.651
Colon	11.098
Recto	5.410
Hígado	1.504
Vesícula biliar	1.395
Páncreas	4.509
Laringe	403
Pulmón	8.632
Melanoma de piel	4.097
Mama	34.750
Cérvix Uterino	2.480
Cuerpo Uterino	6.773
Ovario	3.600
Riñón (sin pelvis)	2.506
Vejiga urinaria	4.303
Encéfalo y sistema nervioso	1.971
Tiroides	4.640
Linfoma de Hodgkin	709
Linfomas no hodgkinianos	4.283
Mieloma	1.331
Leucemias	2.751
Otros	7.715
Todos excepto piel no melanoma	120.035

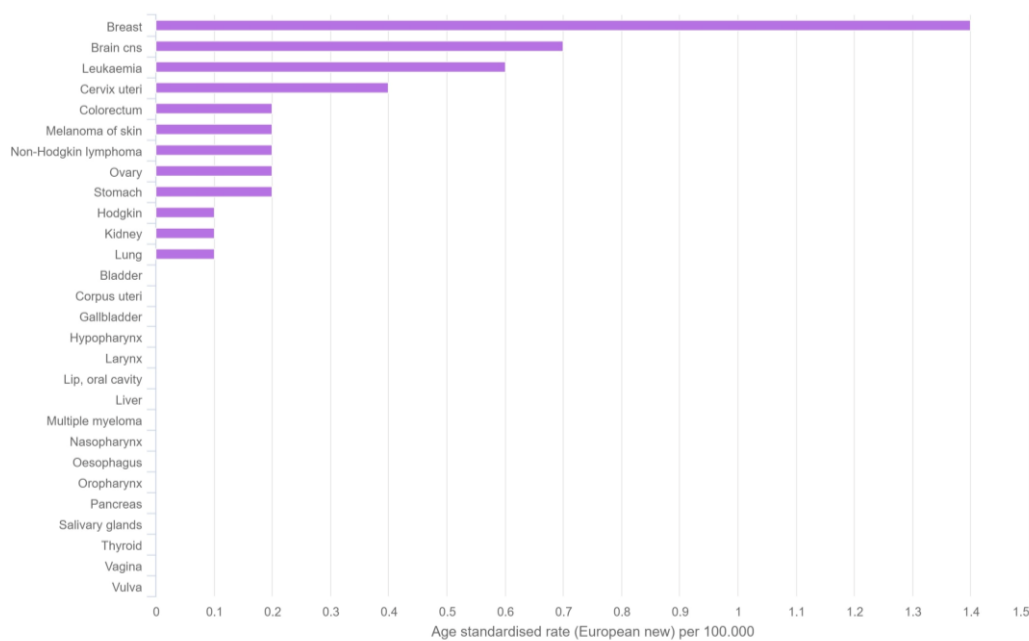
**Figura 3. Estimación de la prevalencia total de cánceres específicos en mujeres para el año 2022<sup>3</sup>.**



Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)

**Figura 4. Mortalidad por cánceres en España de 2020 para mujeres <40 años por el European Cancer Information Center (CIS)**

Spain, Female, 0 to 39 years, 2020



**Figura 5.** Diagrama Box Plot de edad de ambos grupos del estudio. [Grupo A (2001-2005) y Grupo B (2015-2019)].

