

# CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JÓVENES

## EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

DIMAS HERNÁNDEZ, RAFAEL BORGES, LUIS BETANCOURT

ESCUELA DE MEDICINA "DR. JOSÉ MARÍA VARGAS", UCV, INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI", CARACAS; VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** El cáncer de mama en mujeres jóvenes tiene características biológicas y comportamiento clínico al compararlo con el cáncer de mama en mujeres de la tercera edad. **MÉTODO:** Estudio prospectivo de factores de riesgo para cáncer de mama tomando en cuenta estos dos grupos. 36 pacientes < 40 años y 100 pacientes > 64 años de 515 pacientes evaluados entre abril de 2006 y abril de 2007. Se analizaron: antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, factores de riesgo hormonales (endógenos y exógenos), antecedentes de patología mamaria. **RESULTADOS:** Antecedentes familiares de cáncer de mama (31 % < 40 años vs. 14 % > 64 años, P= 0,015), antecedentes familiares de cáncer de ovario (25 % < 40 años vs. 15 % > 64 años, P = 0,04), promedio edad primer embarazo a término (21,11 > 64 años vs. 23,0 < 40 años, P = 0,05), promedio número de embarazos a término (5,1 > 64 años vs. 2,2 < 40 años, P= 0,00014), ingestión de anticonceptivos orales (67 % < 40 años vs. 13 % > 64 años, P = 0,0000001). **CONCLUSIONES:** Antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, edad del primer embarazo a término, número de embarazos a término e ingestión de anticonceptivos orales fueron factores de riesgo más relevantes en mujeres jóvenes con cáncer de mama, siendo la primera vez que se reportan los antecedentes familiares de cáncer de ovario y el número de embarazos a término.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, factores de riesgo, antecedentes, mujeres jóvenes.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** Breast cancer in young women has different biological and clinical characteristics when is compared with breast cancer in third age women. **METHOD:** A prospective study of risk factors for development breast cancer was done comparing both age groups. Thirty six patients < 40 years and 100 patients > 64 years from a total of 515 breast cancer patients were included between april 2006 and april 2007. Family history of breast and ovary cancer, hormonal risk factors (endogenous and exogenous) previous history of breast disease were studied. **RESULTS:** The significant results were as follows: Family history of breast cancer (31 % < 40 years vs. 14 % > 64 years, P = 0.015), family history of ovary cancer (25 % < 40 years vs. 15 % > 64 years, P = 0.04), mean age of first terminal pregnancy (21.11 years > 64 years vs. 23.0 years < 40 years, P = 0.05), mean number of terminal pregnancies (5.1 > 64 years vs. 2.2 < 40 years, P = 0.00014), and oral contraceptives ingestion (67 % < 40 years vs. 13 % > 64 years, P = 0.0000001). **CONCLUSION:** We concluded that family history of breast and ovary cancer, age of first terminal pregnancy, number of terminal pregnancies, and oral contraceptives ingestion were the most important risk factors in young women with breast cancer, being the first time that family history of ovary cancer and number of terminal pregnancies are reported.

**KEY WORDS:** breast, cancer, risk factors, antecedents, young women.

### INTRODUCCIÓN

# E

l cáncer de mama (CM) representa un problema de salud pública a nivel mundial y por lo tanto Venezuela no escapa a esa realidad<sup>(1)</sup>. En nuestro país

---

Recibido: 16/07/2010 Revisado: 12/08/2010

Aceptado para publicación: 11/09/2010

Correspondencia: Dr. Dimas Hernández. Escuela de Medicina "José María Vargas.

Esquina San Lorenzo, San José, Caracas, Venezuela.

Tel: 02125629928

E-mail:dimas78@hotmail.com

---

representa la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana <sup>(2)</sup>. Se han definido una serie de factores de riesgo para desarrollar CM siendo la edad > 50 años el factor más importante con un riesgo relativo de 6,5 <sup>(3)</sup>. Aproximadamente el 5 % de los CM ocurren en mujeres < 40 años en quienes la edad no representa un factor de riesgo relevante <sup>(4)</sup>. Existen evidencias que en este grupo etario la ingestión de anticonceptivos orales y los antecedentes familiares de CM son los factores de riesgo más importantes <sup>(5,6)</sup>. Por estas razones nosotros realizamos un estudio prospectivo de los factores de riesgo conocidos para CM en pacientes jóvenes con CM comparadas con pacientes de la tercera edad con CM.

## MÉTODO

Se incluyeron 36 pacientes con CM < 40 años y 100 pacientes con CM > 64 años provenientes de la consulta de patología mamaria, del Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti", entre abril de 2006 a abril de 2007. Las pacientes < 40 años se consideraron pacientes jóvenes y las > 64 años pacientes de la tercera edad quienes representaron el grupo control. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. Se realizó una entrevista personal con un instrumento diseñado para registrar: número de historia, nombre, edad, dirección, teléfono, diagnóstico de patología mamaria, antecedentes familiares de CM y ovario, edad de la menarquía, edad del primer embarazo a término, número de embarazos a término, número de abortos, ingestión de anticonceptivos orales (ACO), lactancia y antecedentes de patología mamaria. Para el análisis de los datos obtenidos se utilizó el programa *EpiInfo 3.3.2* del Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (EE.UU), actualización 2006. Como medida descriptiva para datos cuantitativos se utilizó la media aritmética y como medida de dispersión la varianza. Los porcentajes se utilizaron para describir los datos cualitativos. Se emplearon los siguientes ensayos estadísticos:

Chi-cuadrado para la asociación lineal de gran número de observaciones y el test de Fisher para un número pequeño de observaciones. Valores de P de dos colas  $\leq 0,05$  fueron considerados significativos <sup>(7)</sup>.

## RESULTADOS

Se estudiaron 515 pacientes con CM de las cuales 36 (7 %) tenían < 40 años y 100 (19 %) > 64 años estos dos grupos fueron objeto del estudio.

Referente a los antecedentes familiares de CM, hubo un 31 % de las pacientes jóvenes con antecedente familiar de CM y solo un 14 % de las pacientes de la tercera edad, diferencia que resultó significativa (P= 0,015) (Cuadro 1).

Con respecto a los antecedentes familiares de cáncer de ovario, el 25 % de las pacientes jóvenes tuvieron el antecedente comparado con un 15 % en las pacientes de la tercera edad, diferencia que resultó también significativa (P= 0,04) (Cuadro 1).

El promedio de edad de la menarquía fue discretamente inferior en las pacientes jóvenes con CM al compararlo con el grupo de la tercera edad (12,63 años vs. 13,07 años), pero la diferencia no alcanzó significancia estadística (P= 0,24) (Cuadro 2).

El promedio de edad del primer embarazo a término fue menor en las pacientes de la tercera edad en comparación con el grupo de pacientes jóvenes (21,11 años vs. 23,0 años) dicha diferencia fue discretamente significativa (P= 0,05).

Referente al promedio del número de embarazos a término observamos un promedio mucho mayor en las pacientes de la tercera edad al compararlo con el promedio del grupo de mujeres jóvenes (5,1 vs. 2,2), esta diferencia fue altamente significativa (P=0,00014) (Cuadro 2).

El promedio del número de abortos fue 0,375 en las pacientes jóvenes con CM y 0,44 en el

**Cuadro 1.** Antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, y antecedentes de patología mamaria en pacientes jóvenes y de la tercera edad con cáncer de mama

	Pacientes jóvenes				Pacientes de la tercera edad				P
	SI		NO		SI		NO		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Antecedentes familiares de cáncer de mama	11	31	25	69	14	14	86	86	0,015
Antecedentes familiares de cáncer de ovario	9	25	27	75	15	15	85	85	0,04
Antecedentes de patología mamaria	2	6	34	94	10	10	90	80	0,52

n, número de pacientes; % porcentaje; P: significancia estadística

**Cuadro 2.** Edad de la menarquía, edad del primer embarazo a término, número de embarazos a término y número de abortos en pacientes jóvenes y de la tercera edad con cáncer de mama.

	Pacientes jóvenes Promedio	Pacientes de la tercera edad Promedio	P
Edad de la menarquía (años)	12,63	13,07	0,24
Edad del primer embarazo a término (años)	23,0	21,1	0,05
Número de embarazos a término	2,2	5,1	0,00014
Número de abortos	0,375	0,44	0,09

P: significancia estadística

grupo de la tercera edad, la diferencia no fue significativa ( $P = 0,09$ ) (Cuadro 2).

No hubo diferencia significativa en el porcentaje de nulíparas entre los dos grupos (pacientes jóvenes 11 % vs. tercera edad 14 %,  $P = 0,78$ ) (Cuadro 3).

La ingestión de ACO fue mayor en las pacientes jóvenes con CM al compararla con la ingestión de ACO en el grupo de tercera edad (67 % vs. 13 %), diferencia altamente significativa ( $P = 0,0000001$ ) (Cuadro 3).

La lactancia entre los dos grupos fue bastante

similar (pacientes jóvenes 75 % vs. tercera edad 71 %,  $P = 0,64$ ).

Con respecto a los antecedentes de patología mamaria, solo el 6 % de las pacientes jóvenes con CM en comparación con el 10 % del grupo de la tercera edad tuvieron el antecedente, la diferencia no fue significativa ( $P = 0,52$ ) (Cuadro 1).

## DISCUSIÓN

El CM en mujeres jóvenes representa un problema muy complejo en cuanto a factores

**Cuadro 3.** Nuliparidad, lactancia e ingestión de anticonceptivos orales en pacientes jóvenes y de la tercera edad con cáncer de mama.

	Pacientes jóvenes				Pacientes de la tercera edad				P
	SI		NO		SI		NO		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nulíparas	4	11	32	89	14	14	86	86	0,78
Lactancia	27	75	9	25	71	71	29	29	0,64
Ingestión de ACO	24	67	12	33	13	13	87	87	0,0000001

n, número de pacientes; %, porcentaje; P, significancia estadística; ACO, anticonceptivos orales

pronósticos, diagnóstico y tratamiento. Existen algunas evidencias en Francia<sup>(8)</sup> y EE.UU<sup>(9)</sup> de un incremento sostenido de la frecuencia de CM en mujeres jóvenes en los últimos años. No se sabe qué factores pueden estar influyendo para explicar este aumento de la frecuencia. En nuestra serie la frecuencia de CM en mujeres jóvenes fue 7 %, discretamente superior que la frecuencia que ha sido reportada a nivel mundial (5 %) <sup>(4)</sup>. Recientemente algunos autores han planteado que el CM en mujeres jóvenes podría ser considerado una entidad única basado en la sobre expresión de genes diferentes a los que están sobre expresados en el CM de mujeres de la tercera edad<sup>(10,11)</sup>; además, su comportamiento clínico es mucho más agresivo<sup>(12,13)</sup> y expresan con menor frecuencia receptores de estrógeno<sup>(14,15)</sup> y con mayor frecuencia el HER-2<sup>(10,11)</sup>. Con referencia a la edad, el 96 % de los estudios aleatorios la reportan, pero solamente un 28 % de ellos analizan la evolución de las pacientes de acuerdo a este parámetro<sup>(10)</sup>. Actualmente no existe un punto de corte definido para la edad, sin embargo, la mayoría de los estudios establecen como mujeres jóvenes para CM el límite de 40 años<sup>(16)</sup>; por esta razón, nosotros también consideramos este límite. Algunos autores<sup>(16,17)</sup> consideran la edad como el factor predictivo de mayor relevancia después del estado ganglionar, inclusive para decidir la quimioterapia coadyuvante. Los antecedentes

familiares de CM fueron más frecuentes en el grupo de mujeres jóvenes con CM, estos hallazgos concuerdan con reportes de la literatura<sup>(6,12)</sup>. La historia familiar de CM ha sido reconocida desde hace mucho tiempo como un factor de riesgo para su aparición, pero es un factor muy heterogéneo, debido a las implicaciones dependientes del número de familiares con CM, el parentesco y la edad del diagnóstico<sup>(18)</sup>. Nuestros resultados demuestran la gran importancia de este factor de riesgo en nuestras pacientes jóvenes con CM, probablemente este hecho esté relacionado con un mayor número de mutaciones en los genes conocidos que predisponen al desarrollo del CM<sup>(19,20)</sup>, o bien mutaciones en otros genes aún no identificados. El antecedente familiar de cáncer de ovario resultó también de importancia en nuestras pacientes jóvenes con CM, y hay que resaltar que este dato no lo encontramos reportado en la literatura. Existe una relación estrecha entre el CM y el cáncer de ovario ya que algunos genes, como el BRCA1 y el BRCA2, tienen mutaciones que predisponen con frecuencia diferente el desarrollo de estas neoplasias<sup>(21)</sup>. El promedio de edad de la menarquía fue similar en ambos grupos, sin embargo, hay reportes en la literatura de edad de la menarquía menor en mujeres jóvenes con CM lo cual establece un mayor tiempo de exposición a los estrógenos endógenos<sup>(6,13)</sup>. En nuestro estudio, la edad del primer embarazo a término también mostró

diferencia significativa en el grupo de mujeres jóvenes, siendo en ellas la edad mayor comparada con la edad del grupo de la tercera edad; este dato ha sido reportado previamente en la literatura internacional <sup>(13)</sup>. Basado en estudios epidemiológicos, se ha demostrado que mujeres que tuvieron su primer embarazo a los 30 años tienen 2 a 5 veces más riesgo de desarrollar CM que aquellas cuyo primer embarazo a término ocurrió a los 18 años, probablemente este hecho esté relacionado con el proceso de maduración del tejido mamario el cual comienza con el primer embarazo <sup>(22)</sup>. Otro dato en nuestro estudio, el cual no encontramos en la literatura consultada, fue un promedio inferior del número de embarazos a término en nuestras pacientes jóvenes con CM. Este hallazgo es muy importante, hay evidencias experimentales que sugieren que el proceso de maduración y diferenciación del tejido mamario no finaliza con el primer embarazo a término sino con los embarazos subsiguientes, y de esta manera disminuye el riesgo del estrógeno endógeno como carcinógeno <sup>(23)</sup>. Otro resultado muy significativo fue la ingestión de ACO, la cual fue mucho mayor en las pacientes jóvenes con CM, este dato se ha reportado previamente <sup>(6)</sup>. Hay evidencias experimentales que el uso de ACO aumenta la actividad proliferativa del tejido mamario al comienzo del ciclo menstrual. Esta alteración en el patrón de proliferación puede

estar relacionada con el aumento del riesgo del CM que ha sido asociado a la ingestión de ACO <sup>(24)</sup>; además, se ha demostrado que no existe un patrón histológico particular relacionado <sup>(25)</sup>.

Ninguno de los otros factores de riesgo evaluados mostró diferencia en las pacientes con CM de acuerdo a la edad.

Finalmente podemos concluir que los antecedentes familiares de CM y ovario; la edad del primer embarazo a término y el número de embarazos a término; así como la ingestión de ACO, fueron factores de riesgo relevantes en nuestras pacientes jóvenes con CM. Además, hay que resaltar que por primera vez se reportan los antecedentes de cáncer de ovario y el número de embarazos a término como factores de riesgo de significancia en las mujeres jóvenes con CM.

#### AGRADECIMIENTO

Se agradece la colaboración prestada por el personal del Servicio de Patología Mamaria del Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti", al personal directivo y el Comité de Ética de dicha Institución por permitirnos realizar esta investigación.

**FINANCIAMIENTO:** Ley Orgánica de Ciencia Tecnología e Innovación (LOCTI). Ministerio de Ciencia y Tecnología, Caracas, Venezuela.

---

---

#### REFERENCIAS

1. Health Statistics from the Americas. EEUU. Pan American Health Organization; 2006.
2. Anuario de Mortalidad 2006. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Caracas, Venezuela, Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
3. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2000;342:564-571.
4. Axelrod D, Smith J, Kornreich D, Grinstead E, Singh B, Cangiarella J, et al. Breast cancer in young women. *J Am Coll Surg*. 2008;206:1193-1203.
5. Yankaskas BC. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Dis*. 2005-2006;23:3-8.
6. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women:

- Clinicopathological features and biological specificity. *Breast*. 2003;12:247-250.
7. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH, editores. *Clinical Epidemiology*. Maryland, Baltimore: R Press; 1996.
  8. Colonna M, Delafosse P, Uhry Z, Poncet F, Arveux P, Molinie F, et al. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002. *Breast*. 2008;17:289-292.
  9. Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF. Recent trends in breast cancer among young women in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1643-1648.
  10. Peppercorn J, Partridge AH. Breast cancer in young women: A new color or a different shade of pink? *J Clin Oncol*. 2008;26:3303-3305.
  11. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*. 2008;26:3324-3330.
  12. Figueiredo JC, Ennis M, Knight JA, McLaughlin JR, Hood N, O'Malley F, et al. Influence of young age at diagnosis and family history of breast or ovarian cancer on breast cancer outcomes in a population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2007;105:69-80.
  13. Kwong A, Cheung P, Chan S, Lau S. Breast cancer in Chinese women younger than age 40: Are they different from their older counterparts? *World J Surg*. 2008;32:2554-2561.
  14. Klauber-DeMore N. Tumour biology of breast cancer in young women. *Breast Dis*. 2005-2006;23:9-15.
  15. Hartley MC, McKinley BP, Rogers EA, Kalbaugh CA, Messich HS, Blackhurst DW, et al. Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young women (< or = 40) breast cancer patients: A case control study. *Ann Surg*. 2006;72:1189-1194.
  16. Jayasinghe UW, Taylor R, Boyages J. Is age at diagnosis an independent prognostic factor for survival following breast cancer? *ANZ J Surg*. 2005;75:762-767.
  17. Tomao F, Miele E, Barberi S, Caprio G, Russillol M, Spinelli GP, et al. Breast carcinoma in young women. *Resenti Prog Med*. 2006;97:225-228.
  18. Slatettery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer data base. *JAMA*. 1993;270:1563-1568.
  19. Ziogas A, Gildea M, Cohen P, Bringman D, Taylor TH, Seminara D, et al. Cancer risk estimates for family members of a population-based family registry for breast and ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prevent*. 2000;9:103-111.
  20. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:2339-2347.
  21. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1365-1372.
  22. Bruzzi P, Green SB, Byar DP, Brinton LA, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol*. 1985;122:904-914.
  23. Russo IH, Russo J. Physiological bases of breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev*. 1993;2(Suppl 3):101-111.
  24. Garcia Y, Narvaiza D, Navarrete MA, Falzoni R, Maier CM, Nazario AC. Effect of combined oral contraceptives on breast epithelial proliferation in young women. *Breast J*. 2008;14:450-455.
  25. Nyante SJ, Gammon MD, Malone KE, Daling JR, Brinton LA. The association between oral contraceptive use and lobular and ductal breast cancer in young women. *Int J Cancer*. 2008;122:936-941.