

CÁNCER DE MAMA: MENARQUÍA FACTOR DE RIESGO Y CLÍNICA EN MUJERES JÓVENES

DIMAS E. HERNÁNDEZ (†)

CÁTEDRA DE CLÍNICA Y TERAPÉUTICA MÉDICA "B", ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS

TRABAJO PUBLICADO EN HOMENAJE A LA MEMORIA DEL DR. DIMAS HERNÁNDEZ

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de mama representa la primera causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana. **MÉTODO:** Se realizó estudio retrospectivo de edad de la menarquía como factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama, las características clínico-patológicas y factores de riesgo de 13 pacientes con cáncer de mama menores de 30 años provenientes de serie de 603 pacientes con cáncer de mama entre el 2007 y 2016. **RESULTADOS:** Se encontró que edad de la menarquía menor de 10 años fue factor de riesgo significativo para desarrollo del cáncer de mama. En pacientes menores de 30 años con cáncer de mama, predominó el estadio clínico avanzado, carcinoma ductal infiltrante, receptores hormonales negativos y el Her-2 positivo. Fueron frecuentes tumores triple negativo, antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario, ingestión de anticonceptivos orales y lactancia. **CONCLUSIÓN:** Por primera vez se reporta la edad de la menarquía en menor de 10 años como factor de riesgo; además, se describen los factores pronósticos desfavorables en pacientes menores de 30 años con cáncer de mama.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, jóvenes, menarquía, factores de riesgo, pronósticos.

SUMMARY

OBJECTIVE: The breast cancer is the first cause of death for cancer in Venezuelan woman. **METHOD:** A retrospective study of the age of menarche as a risk factor for the development of the breast cancer, the clinic pathologic characteristics and the risk factors from 13 women less than 30 years old from a series of 603 patients with breast cancer between 2007 and 2016 was done. **RESULTS:** The age of menarche less than 10 years was a significant risk factor for the development of the breast cancer. The advanced clinical stage, the invasive ductal carcinoma, the hormonal receptors negative and the Her-2 positive were predominant. In addition, the triple negative cancer, the family history of breast and the ovary cancer, the ingestion of oral contraceptives and the lactation were frequent. **CONCLUSION:** It can be concluded in this work that for first time the age of menarche less than 10 years, as a risk factor, was reported; besides, the prognostic unfavorable factors in women less than 30 years old with breast cancer were described.

KEY WORDS: Cancer, breast, young, menarche, risk, prognostic factors.

Recibido: 04/03/2018 Revisado: 20/04/2018

Aceptado para publicación: 17/05/2018

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es un problema de salud pública a nivel mundial y Venezuela no escapa de esa realidad. El CM ocupa la primera causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana desde el año 2009, cuando superó al cáncer de cuello uterino que por muchos años fue el predominante. Los últimos datos oficiales del año 2013, revelaron que hubo 2 063 defunciones y una tasa estandarizada de 13,8 x 100 000 mujeres y representó el 18 % de la mortalidad por cáncer en la mujer venezolana ⁽¹⁾. Ha sido demostrado que un mayor tiempo de exposición a los estrógenos establece un factor de riesgo para el desarrollo del CM ⁽²⁾, con un riesgo relativo de 1,2-2,2 ⁽³⁾. En los últimos 30 años se ha venido observando el CM en mujeres cada vez más jóvenes; por lo tanto, cobra mucha importancia el estudio de esta patología. Para algunos autores ⁽⁴⁾, representa una entidad clínica diferente cuando se compara con el CM en pacientes de la tercera edad. En un estudio retrospectivo realizado en el *MD Anderson* (EE.UU) (1985 - 1995) se encontró que el CM en mujeres menores de 30 años tenía un peor pronóstico y una tendencia a una menor sobrevida cuando se comparó con el grupo de mayor edad evaluado durante el mismo período ⁽⁵⁾. Por estas razones, realizamos un estudio retrospectivo en un grupo de pacientes con CM y enfermedades benignas de la mama (EBM) referente a la edad de la menarquía como factor de riesgo; además, en la misma serie de CM, evaluamos las características clínico-patológicas y los factores de riesgo en menores de 30 años.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo en 603 pacientes con CM y 508 pacientes con EBM

provenientes del Instituto Oncológico “Dr. Luis Razetti” y el Instituto Diagnóstico entre el año 2007 y el año 2009. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. Se utilizó un instrumento diseñado para registrar, a través de una entrevista personal, los siguientes datos: número de historia, fecha, nombre, edad, ocupación, dirección, teléfono, estadio clínico, diagnóstico de patología mamaria, receptores hormonales, Her-2, antecedentes familiares de CM (débil o fuerte), antecedentes familiares de cáncer de ovario (débil o fuerte), edad de la menarquía, número de embarazos a término, número de abortos, ingestión de anticonceptivos orales (ACO) y lactancia. Referente a los antecedentes familiares de CM, se calificó como “fuerte” la presencia de un familiar de primer grado menor de 50 años con CM, o 2 o más familiares con CM siendo al menos uno de ellos de primer grado. Cualquier otro antecedente familiar de CM se catalogó como “débil”. Con respecto al antecedente familiar de cáncer de ovario, se definió como “fuerte” el tener un familiar de primer grado con cáncer de ovario, y como “débil” cualquier otro familiar con cáncer de ovario. Con referencia al uso de ACO, se consideró de valor la ingestión ininterrumpida durante un año o más. Se analizó la edad de la menarquía como factor de riesgo para el desarrollo del CM y se evaluaron las características clínico-patológicas y los factores de riesgo en el grupo de pacientes menores de 30 años con CM. 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. Los datos se expresaron en valores absolutos y porcentajes, se usó el test exacto de Fisher para un número pequeño de observaciones. Valores de P de dos colas $\leq 0,05$ fueron considerados significativos ⁽⁶⁾.

RESULTADOS

Se encontró que la menarquía a una edad menor de 10 años fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo del CM (Cuadro 1). El promedio de edad de las pacientes menores de 30 años con CM fue 28 años (rango, 22 - 29). El 2 % del total de las pacientes con CM tenía menos de 30 años. Con respecto al estadio

clínico, el 84 % eran estadios IIB y IIIA. Los hallazgos patológicos e inmunohistoquímicos revelaron lo siguiente: el adenocarcinoma ductal infiltrante fue el predominante, la negatividad de los receptores hormonales fue la dominante y el Her-2 fue positivo en más de la mitad de los pacientes. Los tumores triple negativo se aproximaron a la mitad del número de casos (Cuadro 2). Con referencia a los factores de

Cuadro 1. Edad de la menarquía y cáncer de mama.

	Menor de 10 años		Mayor de 9 años	
	N	%	n	%
Enfermedades benignas	5	19	503	46
Enfermedades malignas	22	81	581	54
Total	27	100	1 084	100

P 0,0052

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

Cuadro 2. Características clínico-patológicas de 13 pacientes menores de 30 años con cáncer de mama.

	N	%
Estadio clínico		
I	1	8
IIB	8	61
IIIA	3	23
IV	1	8
Características patológicas		
Ductal infiltrante	12	92
Lobulillar infiltrante	1	8
Receptores hormonales		
Positivos	3	23
Negativos	10	77
Her-2		
Positivo	7	54
Negativo	6	46
Triple negativo	6	46

n, número de pacientes; %, porcentaje

riesgo, los antecedentes familiares “fuerte” de CM y ovario se observaron en casi un tercio de las pacientes. El promedio de edad de la menarquía fue 12,7 años (rango, 10-14), el promedio del número de embarazos a término fue 1,5 (rango, 0 - 4) y el promedio del número de abortos fue 0,2 (rango, 0 - 2). Con respecto a la ingestión de ACO y la lactancia, se observaron en más de la mitad de las pacientes (Cuadro 3).

Cuadro 3. Factores de riesgo de 13 pacientes menores de 30 años con cáncer de mama

	Número	%
Antecedentes familiares de cáncer de mama		
Fuerte	4	31
Débil	1	8
Sin antecedente	8	61
Antecedentes familiares de cáncer de ovario		
Fuerte	4	31
Débil	0	0
Sin antecedente	9	69
Edad de la menarquía		
10 - 11 años	4	31
12 - 14 años	9	69
Número de embarazos a término		
0	3	23
1 - 2	8	61
3 - 4	2	16
Número de abortos		
0	10	77
1- 2	3	23
Ingestión de anticonceptivos orales		
Si	7	54
No	6	46
Lactancia		
Si	7	54
No	6	46

DISCUSIÓN

El estrógeno tiene actividad como carcinógeno completo a través de metabolitos genotóxicos y mutagénicos, promoviendo la iniciación y promoción de la célula alterada; por ello, mientras mayor es el tiempo de exposición del epitelio mamario al estrógeno, mayor será el riesgo para el desarrollo del CM. Durante cada ciclo menstrual, el estrógeno normalmente estimula la proliferación de las células que forman la capa profunda del tejido glandular en la mama, si el embarazo no ocurre, bajan los niveles de estrógeno y estas células mueren. Este hecho

significa que la mujer tiene cientos de ciclos similares en un período de 40 años entre la pubertad y la menopausia. En algún momento de estos ciclos puede ocurrir un error en la duplicación del ADN originando mutaciones. Si alguna de estas mutaciones espontáneas ocurre en genes involucrados en la mitosis y/o en el control del crecimiento celular, esto puede conducir a la aparición de cáncer. Además, el estrógeno es capaz de aumentar la proliferación de estas células mutadas expresándose el fenotipo neoplásico ^(2,7). En estudio de meta-análisis que incluyó 118 964 pacientes con CM de 117 estudios epidemiológicos realizados en

35 países, se encontró que el promedio de edad de la menarquía fue 13 años en las pacientes con CM; además, el riesgo relativo de padecer CM aumentaba en 1,05 con cada año menor a 13 que apareciera la menarquía ⁽⁸⁾. El estudio venezolano encontró un riesgo para el desarrollo del CM cuando la edad de la menarquía ocurrió en menores de 10 años, este resultado es parecido a un estudio mexicano en el cual se reportó un riesgo aumentado cuando la menarquía apareció en menores de 11 años ⁽⁹⁾. Hubo mayor diferencia en cuanto a la edad de la menarquía como factor de riesgo en un estudio realizado en África Central ⁽¹⁰⁾ y en Bangladesh ⁽¹¹⁾ (edad de la menarquía en menores de 12 años), y Vietnam ⁽¹²⁾ (edad de la menarquía en menores de 14 años). Esta diferencia encontrada en los estudios posiblemente esté relacionada a que estamos considerando poblaciones ubicadas en diferentes latitudes, porque hay evidencias que sugieren que la edad de la menarquía ocurre en edades más tempranas en el trópico; además, pueden influir factores raciales que contribuyan con esta variabilidad ⁽¹³⁾. En los últimos años ha cobrado mucha importancia el estudio del CM en mujeres jóvenes, esto es debido a un comportamiento biológico más agresivo, y por lo tanto debemos definir protocolos de tratamiento para este grupo de pacientes. Hasta ahora, los únicos reportes publicados hacen referencia a estudios retrospectivos comparando las pacientes jóvenes con CM con un grupo de la tercera edad evaluado en la misma institución durante el mismo período. En nuestra serie, encontramos que el 2 % de las pacientes con CM tenían menos de 30 años; en cambio, un estudio reciente del Reino Unido reportó una frecuencia de 0,43 % de menores de 30 años y de un 1,4 % de menores de 35 años ⁽¹⁴⁾. Nos llama la atención, que aunque nuestra serie tiene un menor número de pacientes (603 vs. 4 873), la frecuencia de menores de 30 años es 5 veces mayor; probablemente, por tratarse de poblaciones diferentes, estén

influyendo factores geográficos y raciales que expliquen esta mayor frecuencia. Estudio realizado en Arabia Saudita ⁽¹⁵⁾, encontró una frecuencia de 4 % en menores de 30 años en una población de 413 pacientes, este hallazgo refuerza la hipótesis de la influencia de factores geográficos y raciales. Con respecto al estadio clínico, observamos que solamente el 8 % de las pacientes se encontraban en estadio I y el 92 % en estadios IIB, IIIA y IV. El hecho del retraso en el diagnóstico, probablemente se deba a una consulta tardía por parte de las pacientes, asociado a un diagnóstico no sospechado inicialmente por el médico y todo esto aunado a una mayor densidad del tejido mamario, lo cual disminuye la sensibilidad de los estudios de imágenes. Al comparar nuestros resultados con otras series, encontramos resultados similares donde la mayoría de las pacientes se encuentran en estadios avanzados ^(5,15-17). El estudio patológico e inmunohistoquímico reveló que la mayoría de las pacientes tenían un adenocarcinoma ductal infiltrante, unos receptores hormonales negativos y un Her-2 positivo. Estos resultados son similares a otras series reportadas ⁽¹⁸⁾. Los CM triple negativo son considerados de peor pronóstico, al compararlos con aquellos que expresan receptores hormonales y/o Her-2. La frecuencia de los CM triple negativo está entre un 10 % - 20 %, siendo mayor la frecuencia en el CM que se presenta en menores de 40 años, sobre todo en mujeres de raza negra e hispánicas ⁽¹⁹⁾. En nuestra casuística, el 46 % de nuestras pacientes tenían un CM triple negativo, muy superior al 25 % reportado en pacientes menores de 40 años ⁽¹⁹⁾. Este hallazgo le confiere aún un peor pronóstico a este grupo de pacientes, por lo tanto urge un estudio prospectivo para poder definir la mejor modalidad de tratamiento. Con respecto a los factores de riesgo para el desarrollo del CM, observamos que los antecedentes familiares de CM y ovario se encontraron en el doble número de pacientes al compararlos con

datos venezolanos publicados en el CM de la tercera edad ⁽²⁰⁾. Estudio realizado en Arabia Saudita ⁽¹⁵⁾, encontró el antecedente familiar de CM solamente en el 12 % de las pacientes, muy inferior al valor de nuestra serie. No encontramos en ninguno de los trabajos publicados el antecedente familiar de cáncer de ovario como factor de riesgo, hallazgo que resultó relevante en nuestro estudio. El número de embarazos a término, el número de abortos y la lactancia fueron otros factores evaluados. Al comparar los resultados con datos venezolanos provenientes de pacientes de la tercera edad, vemos que el promedio de embarazos a término (1,5 menores de 30 años vs. 5 tercera edad) y de abortos (0,2 menores de 30 años vs. 0,9 tercera edad) fue mayor en el grupo de la tercera edad; así como, el porcentaje de pacientes que lactaron (54 % menores de 30 años vs. 71 % tercera edad ⁽²⁰⁾. Los estudios internacionales publicados no analizaron estos factores de riesgo. El análisis de la ingestión ininterrumpida de ACO, por un año o más, merece una consideración especial. En la literatura se encontraron datos que sugieren que la ingestión ininterrumpida de ACO por un año aumenta el riesgo 2,5 veces que la paciente joven tenga un CM triple negativo ⁽²¹⁾. Vemos que más de la mitad de nuestras pacientes tenían esta ingestión de ACO; por lo tanto, podría explicar el porqué, cerca de la mitad de ellas tenía un CM triple negativo. Además, la ingestión de ACO fue cuatro veces más frecuente en menores de 30 años (54 %) al compararla con pacientes venezolanas de la tercera edad (13 %) ⁽²⁰⁾.

Finalmente, podemos concluir que por primera vez se reporta la edad de la menarquía en menores de 10 años como factor de riesgo para el desarrollo del CM en la mujer venezolana. Además, el CM en mujeres menores de 30 años constituye una entidad clínica diferente con factores pronósticos desfavorables. Este grupo de pacientes requiere de estudios multicéntricos internacionales para poder garantizar un número

adecuado de casos y de esta manera tener valor estadístico; así como, ser prospectivos durante un tiempo adecuado. Los resultados obtenidos podrán definir las mejores estrategias en cuanto a prevención, diagnóstico y tratamiento.

REFERENCIAS

1. Capote Negrín LG. Estado actual del cáncer de mama en Venezuela. *Rev Venez Oncol.* 2016;28(Supl 1):S35-38.
2. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(3):270-282.
3. Armstrong K, Eisen A, Weber B. Assessing the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2000;342(8):564-571.
4. Peppercorn J, Partridge AH. Breast cancer in young women, a new color or a different shade of pink? *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3303-3305.
5. Xlong Q, Valero V, Kau V, Kau SW, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients age 30 years and younger have a poor prognosis. *Cancer.* 2001;92(10):2523-2528.
6. Fisher RH, Fletcher SW, Wagner EH, editores. *Clinical Epidemiology.* Maryland, Baltimore:R Pres; 1996.
7. Hernández DE. Biología del cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2016;28(3):188-200.
8. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche menopause and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(11):1141-1151.
9. Romero Figueroa MS, Santillán Arreygue L, Olvera Hernández PC, Morales Sánchez MA, Ramírez Mendoza VL. Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama. *Ginecol Obstet Mex.* 2008;76(11):667-672.
10. Balekouzou A, Yin P, Pamatika CM, Bekolo CE, Nambei SW, Djeintote M, et al. Reproductive risk factors associated with breast cancer in women in Bangui: A case-control study. *BMC Womens Health.* 2017;17(1):14.
11. Iqbal J, Ferdousy T, Dipi R, Salim R, Wu W, Narod S, et al. Risk factors for premenopausal breast cancer in Bangladesh. *Int J Breast Cancer.* 2015;2015:612042.
12. Trieu PD, Mello-Thoms C, Peat JK, Do TD, Brennan

- PC. Risk factors of female breast cancer in Vietnam: A case-control study. *Cancer Res Treat.* 2017;4:990-1000.
13. Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocido para cáncer de mama: pacientes con cáncer, patología benigna, no patología. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(1):16-31.
14. Hamilton LJ, Cornford EJ, Maxwell AJ. A survey of current UK practice regarding the biopsy of clinical and radiologically benign breast masses in young women. *Clin Radiol.* 2011;66(8):738-741.
15. Markanjuola D, Alkushi A, Alzaid M, Abulhair O, Al Tahan F, Alhabad A. Breast cancer in women younger than 30 years: Prevalence rate and imaging findings in a asymptomatic population. *Pan African Med J.* 2014;19:35.
16. Darwish AD, Helal AM, Aly El-Din NH, Solaiman LL, Amin A. Breast cancer in women aging 35 years old and younger: The Egyptian National Cancer Institute (NCI) experience. *Breast.* 2017;31:1-8.
17. Yao S, Xu B, Ma F, Liao Y, Fan Y. Breast cancer in women younger than 25: Clinic-pathological features and prognostic factors. *Ann Oncol.* 2009;20(2):387-389.
18. Yao Y, Cao M, Fang H, Xie J. Breast cancer in 30 year-old or younger patients: Clinic pathologic characteristics and prognosis. *World J Surg Oncol.* 2015;13:38.
19. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: An unmet medical need. *Oncologist.* 2011;16(Suppl 1):S1-11.
20. Hernández DE, Borges R, Betancourt L. Cáncer de mama en mujeres de edad media evaluación de los factores de riesgo. *Rev Venez Oncol.* 2011;23(4):238-245.
21. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PR, et al. Risk factor for triple negative breast cancer in women under age 45. *Cancer Epidem Biomarkers Prev.* 2009;18(4):1157-1166.