



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD

ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO EN MUJERES  
PREMENOPAUSICAS CON CANCER DE MAMA

**T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE  
CIRUGIA ONCOLOGICA  
P R E S E N T A

**Dr. OLIVARES PINEDA SANTOS**

ASESOR DE TESIS: Dr. LEOPOLDO AVILA MEDRANO  
Dra. ROSALVA BARRA MARTINEZ

SEDE: SERVICIO DE ONCOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MEXICO, D.F. 22 DE JULIO DE 2012.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Rosalva Barra Martínez  
Jefe de Enseñanza Servicio de Oncología.

Dr. Hernando Miranda Hernández.  
Jefe de Unidad Tumores Mamarios

Dr. Leopoldo Ávila Medrano  
Asesor de tesis

Dr. Olivares Pineda Santos  
Tesista.

## **Agradecimientos.**

A Dios por darme la oportunidad de cumplir uno más de mis sueños.

A mi familia por darme todo su apoyo incondicional en todo momento.

A mi esposa e hija por ser las personas a quien admiro, respeto y quiero, quienes me han alentado y dado la fuerza para seguir adelante en los tiempos más difíciles.

A todos y cada uno de mis maestros del servicio de Cirugía Oncológica del Hospital General de México, quienes me transmitieron todos los conocimientos y su amplia experiencia.

Un agradecimiento especial a los doctores, Rosalva Barra Martínez, Leopoldo Ávila Medrano, Hernando Miranda Hernández, por su importante colaboración y apoyo para realizar este estudio.

**Índice.**

<b>Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>9</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>13</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>13</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>15</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>23</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>23</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>24</b>

## **Introducción.**

El objetivo principal es describir que el cáncer de mama es una enfermedad rara en pacientes jóvenes, sin embargo, las mujeres diagnosticadas antes de los 40 años tienden a presentarse en estadios más avanzados y con menor supervivencia a 5 años, comparadas con mujeres mayores. Estas neoplasias tienden a ser pobremente diferenciadas, con un alto índice de proliferación, y una alta incidencia de invasión linfovascular. Corresponden más frecuentemente a tumores basales o “triple negativos”, un subgrupo de carcinomas ductales invasivos negativos a receptores de estrógenos y progesterona y a HER2-neu, los cuales han sido reconocidos como un subtipo separado, asociado especialmente con un pobre pronóstico.

## **Material y métodos.**

Se realizó un estudio retrospectivo que tiene la característica de ser descriptivo, observacional y analítico. A fin de conocer los factores de riesgo en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en nuestro medio. Describiendo la presentación clínica, y seguimiento mínimo de un año. Los criterios de inclusión fueron pacientes menores de 40 años con cáncer de mama del servicio de oncología de la unidad de tumores mamarios en un periodo de 5 años en la unidad de Tumores Mamarios del Hospital General de México.

## **Resultados.**

Anualmente en la unidad de tumores mamarios se captan de primera vez en promedio 1 200 pacientes, esto incluyen paciente con padecimientos benignos y malignos, de los cuales se realizan en promedio 560 procedimientos quirúrgicos por año, el promedio de edad va de 15 a 94 años entre padecimientos benignos y malignos. El presente estudio tiene como característica analizar a pacientes menores de 40 años con Diagnóstico histológico de Ca de mama en un periodo comprendido de Enero 2005 a marzo del 2010. Se incluyeron un total de 162 pacientes. Las edades de presentación fueron la mínima de 23 años, por grupos de edad la más afectada fue de 36 a 40 con un 51%, la etapa clínica de mayor presentación es la IIIA con 45 casos (28%). Teniendo AHF para Ca de Mama 15.4%, con un 3.5% de frecuencia para madre y hermanas. Presentando APP un 28% (2do primarios 9.9%, embarazo 5.6% y tabaquismo 7.4%). El uso de hormonales se presentó en 10.5%. Sin lactancia en 48 casos, y núbiles en un 27.8%. El Diagnóstico por biopsia por trucut fue la utilizada con un 72.3% y el carcinoma ductal infiltrante se presentó en un 93.8%. De acuerdo a la Etapa Clínica más frecuente se manejaron con Neoadyuvancia se dio en 55.6%, la más utilizada de acuerdo a la respuesta a la Quimioterapia (Esquema FAC 47.5%), es la combinación con Radioterapia en un 32.7%. siendo intervenidas quirúrgicamente el 98.1% siendo la Mastectomía Radical Modificada Tipo Madden la más usada con un 96.9%. el Tamaño del Tumor en el postquirúrgico fue de 3 a 4 cm en un 43.2%, los ganglios positivos en 56%, donde de 3 a 5 ganglios se presentó en un 26%. El grado Histológico (SBR) III se presentó en un 27%. En cuanto a los receptores Hormonales fueron triple negativo en 52 casos (32.1%). Recibiendo adyuvancia el 96.7% de los casos. Presentando progresión de la Enfermedad el 14.3% y recurrencia el 18.5%. (Siendo local 8%, SNC 8% y pulmón 6.8%). Con una mortalidad del 8%.

Se realizó análisis multivariado teniendo como P estadísticamente significativas. La Etapa Clínica como factor de recurrencia ( $P=0.001$ ), siendo sobre todo la E C IIIA y los NC. El Uso de Hormonales ( $P=0.001$ ), sobre actual entre los 4 y 6 meses en acudir a la atención. Ser Triple Negativo ( $P=0.001$ ), Ganglios Positivos en Numero de 4 a 5. ( $P=0.000$ ).

Dentro de los factores relacionados a progresión se encuentran Antecedentes personales patológicos sobre todo Embarazo ( $P=0.000$ ), el Inicio de Vida Sexual Activa antes de los 20 años ( $P=0.003$ ), nuligesta ( $P=0.00$ ), Ganglios Positivos, ser Tiple Negativo ( $P=0.001$ ), Tamaño del Tumor de de 4 a 5 Cm. ( $P=0.03$ ).

Los factores que más se relacionaron a mortalidad fueron la Etapa Clínica IIIB (P=0.004), la edad 31 a 35 años (P=0.001), Ser Nulligesta (P=0.001), Inicio de Vida Sexual Activa antes de los 20 Años (P=0.000), Ganglios Positivos y Permeación Linfocelular del Tumor P 0.02.

### **Discusión.**

Aunque se desconoce en gran medida la biología del cáncer de mama en las pacientes jóvenes, algunos informes han indicado que el cáncer de mama que se desarrolla a una edad temprana expresa marcadores moleculares de intensa proliferación. Según estudios recientes de perfiles de expresión génica, los tumores muy proliferativos con RE suelen ser agresivos. El porcentaje de mujeres con una puntuación de recidiva alta, de la cual es principalmente responsable un nivel de expresión elevado de genes reguladores de la proliferación, fue mayor en el grupo joven, y una puntuación de esta naturaleza se asoció significativamente a una evolución desfavorable después del tratamiento con tamoxifeno. Son necesarios más estudios para saber si el cáncer de mama en pacientes jóvenes y conocer sus factores de riesgo.

Palabras clave: Ca de Mama, Premenopáusicas. Recurrencia, Progresión, Triple Negativo.

## Introducción.

EL cáncer de mama es una enfermedad rara en pacientes jóvenes, sin embargo los datos epidemiológicos son difíciles de precisar debido a que no existe una definición estándar del término.

La mayoría de los estudios han presentado resultados en mujeres menores de 45, 40 y 35 años. Además varios estudios han descrito a la paciente "Muy joven", como aquella menor de 35 años o de 20 a 29 años. La incidencia de cáncer varía con la edad entre las adolescentes y las mujeres jóvenes, sin embargo parece existir ventaja en la supervivencia en pacientes mayores de 40 años [1]. Es por ello que el análisis se centra en pacientes menores de 40 años, lo que brinda un panorama más específico del cáncer de mama en la mujer joven, y establecer sus diferencias con las pacientes mayores.

Muchos de los factores de riesgo para cáncer de mama en pacientes mayores también afectan a pacientes jóvenes. Además, las mujeres menores de 40 años se encuentran fuera del sistema de tamizaje y por ello el diagnóstico en estas pacientes no está influenciado por la población dentro de este sistema. La mayoría de los casos diagnosticados es por la presencia de signos y síntomas o por escrutinio temprano en pacientes con riesgo familiar [2]. A este respecto, debido a la alta densidad del parénquima mamario y a la baja prevalencia de cáncer en estas pacientes, la mastografía tiene una sensibilidad baja, detectando 76% de 25 pacientes con cáncer de mama menores de 35 años y 69% en mujeres de 36 a 40 años [2].

Tradicionalmente, estos cánceres han sido considerados particularmente agresivos y asociados con un mal pronóstico (3,4).

Estas neoplasias tienden a ser pobremente diferenciadas, con un alto índice de proliferación, y una alta incidencia de invasión linfovascular. Corresponden más frecuentemente a tumores basales o "triple negativos", un subgrupo de carcinomas ductales invasivos negativos a receptores de estrógenos y progesterona y a HER2-neu, los cuales han sido reconocidos como un subtipo separado, asociado especialmente con un pobre pronóstico (4,5).

Las mujeres diagnosticadas antes de los 40 años tienden a presentarse en estadios más avanzados y con menor supervivencia a 5 años, comparadas con mujeres mayores (3)

Además de las preocupaciones universales asociadas al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, las pacientes jóvenes afrontan problemas especiales relacionados con la edad. La fertilidad, la menopausia inducida por el tratamiento, el efecto del diagnóstico en la familia, son conflictos comunes en estas pacientes. El concepto de autoimagen y la sexualidad pueden ser pasados por alto, aunque también debe ponerse atención especial al respecto.

## Epidemiología

La incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad en mujeres jóvenes, como sucede en pacientes mayores. La proporción de cáncer de mama en mujeres jóvenes varía de 1% cuando se limita a enfermedad con ganglios negativos a 11.5% del total de las neoplasias, variando, dependiendo del grupo de edad y la fuente de datos [1].

A nivel mundial para el 2008 se reportó una incidencia de 1,383,523 de casos nuevos de cáncer de mama, que corresponde a un 22.3% del total de tumores malignos en la mujer y la coloca como la neoplasia más frecuente en la mujer. La mortalidad reportada para este año fue de 458,367 decesos, es decir un 13.7% de las muertes por tumores malignos en la mujer, ocupando también el primer lugar en este rubro (6).



Según datos de la sociedad americana del cáncer, se estima que para el 2008 se diagnosticaron 11,110 (5%) casos nuevos de cáncer de mama en pacientes menores de 40 años en los Estados Unidos, de los cuales 1600 (14%) serán de casos in situ y 9510 (86%) de casos invasores. Morirán por esta enfermedad aproximadamente 1110 pacientes menores de 40 años, que corresponde a un 2.7% de las muertes por Cáncer de mama entre todas las mujeres [7].

En México, para el 2008 se estimaron 13,939 casos nuevos de cáncer de mama (21.2%), y 5217 muertes por dicha enfermedad (13.3%), ocupando el primer lugar tanto en incidencia como en mortalidad por tumores malignos en la mujer (7).

### Patología

La mayoría de los casos de cáncer de mama que ocurren en mujeres jóvenes son invasivos. De estos, aproximadamente el 70% son carcinomas ductales infiltrantes. Es más frecuente que se presenten con estadios avanzados que las pacientes mayores. Estadio por estadio, las mujeres jóvenes tienen peores resultados. Esto puede explicarse, al menos en parte, a las diferencias en la biología tumoral. Se han utilizado estudios con múltiples genes para determinar las probabilidades de recurrencia y la respuesta a la quimioterapia y terapia endocrina (Oncotype DX y Mammprint) (8).

Este patrón de expresión genética han mostrado que los tumores con ganglios linfáticos negativos y receptores para estrógenos positivos, tienen una mayor tasa de recurrencias y un peor pronóstico que las mujeres de mayor edad (9,10).

Los tumores en pacientes jóvenes son comúnmente negativos para receptores de estrógenos, son de alto grado, con invasión linfovascular, y una alta expresión de K1-67 y p53. La mayoría de los estudios no muestran diferencias en la expresión de HER2-neu. Las micrometástasis a médula ósea, un factor de mal pronóstico, se observa más frecuentemente en pacientes jóvenes (9,11).

Se han realizado diferentes perfiles moleculares que se correlacionan con el pronóstico y los resultados, particularmente en pacientes jóvenes. Se ha prestado especial interés en los tumores del subtipo basal, comúnmente encontrados en pacientes con cáncer de mama asociado a mutaciones en el BRCA1. Las mujeres Afro-Americanas con cáncer de mama también expresan más frecuentemente el subtipo Basal, lo cual está en relación con el pronóstico adverso en comparación con las mujeres caucásicas (5). El estatus de los receptores hormonales también se ha asociado con el resultado final en estas pacientes (12).

### Factores de Riesgo

#### Evaluación del Riesgo

No existe actualmente un método adecuado para predecir el riesgo de Cáncer de mama en pacientes jóvenes. El modelo de Gail evalúa el riesgo basado en la edad, menarca, historia personal de la enfermedad y edad del embarazo. Sin embargo no incluye la historia familiar paterna, estado de BRCA, por lo que este modelo es insuficiente para mujeres jóvenes (13). Recientemente este modelo se ha modificado para incluir la densidad mamaria, un hallazgo claramente asociado con riesgo para cáncer mamario y encontrado comúnmente en estas pacientes (14).

### Historia Familiar

Es un importante indicador de riesgo en pacientes jóvenes. En un estudio Suizo de 262 mujeres de 40 años o menores, con cáncer de mama, 48% de las pacientes tuvieron historia familiar de cáncer de mama o de ovario (15). Este alto porcentaje resalta la importancia de la historia familiar como factor de riesgo en estas mujeres.

## Raza

La raza es un factor de riesgo independiente en mujeres jóvenes. Se ha demostrado que aunque el cáncer de mama es menos frecuente en mujeres Afro-americanas que las caucásicas, en las primeras se presenta a menor edad y una mayor tasa de mortalidad. Los factores socioeconómicos, falta de acceso a los servicios de salud, la genética, y la biología tumoral contribuyen a estas diferencias raciales importantes (15).

## Medio Ambiente

El rol de la exposición ambiental es controversial.

Se cree que la mujeres de 15 a 30 años de edad generalmente no se han expuesto el tiempo suficiente para el desarrollo de un cáncer de mama, aunque está documentado que la exposición prenatal a carcinógenos como el Dietilestilbestrol, que claramente incrementan el riesgo para esta neoplasia (3).

Los estudios epidemiológicos han sido inconsistentes en cuanto a la relación del tabaquismo con el cáncer de mama, y se ha sugerido que el efecto del mismo no sería evidente hasta después de la menopausia (15).

## Enfermedad de Hodgkin

Las mujeres que han sido tratadas previamente por un linfoma de Hodgkin, deben empezar su tamizaje a una edad más temprana, ya que la radioterapia en manto aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama. El riesgo para una mujer de 25 años que ha recibido esta terapia, es de 29% a los 55 años, comparada con 3% en la población general (16).

El estudio con mastografía anual debe iniciarse 5 años posterior al término de la radioterapia, 8 años después de finalizar el tratamiento o a los 40 años, o lo que suceda primero, pero no antes de los 20 años.

## Factor Endocrino

El efecto de los anticonceptivos orales (AO) como factor de riesgo para cáncer de mama en mujeres jóvenes, no es claro. Cuatro estudios que analizaron el uso de anticonceptivos orales en mujeres con historia familiar, mostraron varios efectos: dos con disminución del riesgo, uno sin asociación y el otro incrementó el riesgo con el uso de los mismos (17).

Es difícil realizar un estudio comparativo adecuado debido a las variaciones en las dosis de AO y combinaciones.

El embarazo altera el riesgo para cáncer de mama. Las mujeres tienen un riesgo incrementado durante 5 años después del parto, así como inmediatamente antes de mismo, especialmente en el primer embarazo. Los factores relacionados al embarazo, como la prematuridad extrema, y desprendimiento de placenta han sido relacionados con el incremento del riesgo materno para cáncer de mama (18). de acuerdo a una revisión sistemática de 53 estudios, el aborto no incrementa el riesgo de esta neoplasia (19).

Se ha reportado que las mujeres con productos de 4000 gramos o más tienen un 20% de incremento de riesgo para cáncer mamario en la premenopausia (15).

La edad materna es otro factor adicional: a mayor edad materna, mayor probabilidad de cáncer de mama en su descendencia, esto debido probablemente a una mayor incidencia de mutaciones en los óvulos de estas mujeres (18). Así mismo se tiene la hipótesis de que la exposición prenatal a altas dosis de estrógenos incrementa el número de células madre al nacimiento, y por tanto el riesgo de transformación maligna también aumenta.

La duración de ciclos menstruales ininterrumpidos está relacionada con el cáncer de mama, reflejado en el incremento del riesgo en pacientes con menarca temprana, menopausia tardía y nuliparidad. Los fármacos utilizados para la inducción de la ovulación, incrementan los niveles endógenos de hormonas gonadales, por lo que existe la preocupación de que estos tratamientos puedan incrementar el riesgo de

cáncer de mama. Sin embargo, Salhab y cols., recientemente analizaron 15 estudios que comprendieron 60,500 mujeres, concluyendo que no existe evidencia del aumento de riesgo con en las pacientes tratadas con inducción de la ovulación (20).

#### Predisposición genética

La mayoría de los casos de cáncer de mama resultan de mutaciones espontáneas somáticas, y las mutaciones en la línea germinal, como BRCA-1 y BRCA-2 comprenden del 5% al 10% de estas neoplasias.

Loman y cols., reportaron una mayor incidencia de historia familiar en mujeres jóvenes, aunque sólo el 9% se asociaron a mutaciones en los genes BRCA 1/2 (15).

Las mutaciones en estos genes son más frecuentes en mujeres jóvenes, cáncer de mama bilateral, cáncer de ovario, historia de cáncer de mama en mujeres y hombres, y de cáncer de ovario en familiares de primer grado. El cáncer de mama asociado con los genes BRCA, típicamente aparece una década antes que en las pacientes sin estas mutaciones (21).

Un metaanálisis reciente, que incluyó 22 estudios y 6,965 pacientes con cáncer de mama mostró que el riesgo promedio acumulativo de padecer cáncer de mama en mujeres de 70 años portadoras de una mutación en el gen BRCA-1 era del 65%, y para el BRCA-2 fue del 45%. El riesgo es mayor en portadoras de una mutación del BRCA-1, si el caso "índice" ocurrió antes de los 40 años. Esto comparado con el riesgo de 11% a la edad de 85 años para desarrollar cáncer de mama en la población general (15, 21).

#### Detección

##### Tamizaje

Comúnmente las pacientes jóvenes con cáncer de mama se presentan con estadios avanzados, en parte debido a que esta población no es sujeta a un tamizaje estricto como las mujeres mayores. El Colegio Americano de Radiología recomienda realizarse una mastografía anual a partir de los 40 años de edad. Así mismo, la Sociedad Americana del Cáncer sugiere el examen clínico de la mama cada 3 años y la autoexploración mensual de forma opcional, para las mujeres de 20 a 30 años de edad.

Actualmente se recomienda, aunque no específicamente con soporte en la literatura, que las mujeres con historia familiar de cáncer de mama premenopáusico, deben iniciar el tamizaje 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado (3).

##### Mastografía

Las mujeres jóvenes muestran una gran densidad del parénquima mamario, lo que dificulta el diferenciar tumores del tejido normal (22). Tabla 1.

Harris y Jackson (23) demostraron la baja sensibilidad de la mastografía en 625 mujeres con tumores mamarios palpables. Ninguno de los estudios evidenció malignidad. Houssani y cols. (2), reportaron que la sonografía es más sensible que la mastografía para evaluar tumores mamarios en mujeres menores de 45 años, aunque aún está técnica es menos eficaz que en mujeres mayores de 50 años.

Tabla 1. Mastografía en la Mujer Joven (2,24)

Autor	Edad	Sensibilidad
Houssami	24-39 años	61.2%
Kolb	Menores de 50 años	58%
Mintzer	Menores de 36 años	55%

Murrow y cols. (25), mostraron que cuando se realizan mastografía y ultrasonido, el 37% de los estudios revelan alteraciones en pacientes con masas palpables. Por lo cual cualquier lesión sospechosa debe ser biopsiada, aun y con estudios de imagen negativos.

### Mastografía digital

La mastografía digital al parecer es un mejor método de tamizaje en las mujeres jóvenes, comparada con la mastografía análoga. El estudio de Tamizaje con imagen de Mastografía digital mostró una considerable ventaja en las mujeres menores de 50 años, perimenopáusicas y con mamas densas (26).

### Resonancia Magnética

El uso de la resonancia magnética (RM) se ha definido cada vez más en los últimos años. Actualmente se utiliza en la planeación quirúrgica, para evaluar la extensión, detectar multifocalidad, multicentricidad y patología en la mama contralateral. Se ha visto que el diámetro tumoral medido por RM se correlaciona más estrechamente con el tamaño histopatológico, comparada con la mastografía y el ultrasonido (27). También se utiliza en la evaluación de las mujeres de alto riesgo. La RM detecta más neoplasias en mujeres de alto riesgo que la mastografía, con una sensibilidad del 79.5% vs 33.3%. El sumar la RM a la mastografía anual en portadoras de mutaciones en el gen BRCA-1, incrementa la sensibilidad del tamizaje del 35% a un 85%, y aumenta también el diagnóstico de cáncer de mama con ganglios negativos de 57% al 81%, reduciendo potencialmente la mortalidad por esta enfermedad en un 23%. Sin embargo, la alta incidencia de hallazgos indeterminados, provoca ansiedad en la paciente, estudios de control adicionales e incluso biopsias (15).

Además la localización y las biopsias guiadas por RM, aún no son universalmente disponibles. Estos factores, aunado al costo, hacen de la RM un candidato poco probable para reemplazar a la mastografía como estudio estándar en el tamizaje del cáncer de mama.

### Evaluación

La evaluación estándar de una mujer con una masa en la mama debe incluir el examen clínico, estudio de imagen (Mastografía y ultrasonido), y una biopsia (de Corte y/o con aguja fina), con los cuales se tiene una exactitud del 99% al 100% en el diagnóstico, aunque esto ha sido cuestionado en pacientes jóvenes (3). La dificultad para el diagnóstico temprano de cáncer de mama en las mujeres jóvenes, no sólo radica en la falta de tamizaje. Puede haber confusión con tumores benignos, como fibroadenomas. Un estudio de 30 mujeres jóvenes con cáncer de mama reportó que únicamente el 37% de los tumores fueron inicialmente diagnosticados correctamente: 20% se consideraron indeterminados y 43% se catalogaron como tumores benignos. Debido a que los fibroadenomas son más comunes en esta población, no es infrecuente un diagnóstico incorrecto. En un estudio de la UCLA, de 542 pacientes menores de 30 años con tumores palpables, sólo el 1% fueron malignos (28).

Debido a que la mayoría del cáncer de mama en mujeres jóvenes se presenta como masas palpables (87%), el tipo de neoplasia también influye para realizar un diagnóstico temprano (25). El carcinoma ductal infiltrante es detectado más comúnmente que el lobulillar infiltrante, ya sea por exploración física o estudios de imagen, esto debido a la reacción desmoplásica asociada. Desafortunadamente, el cáncer de mama que se presenta como una masa palpable tiene un pronóstico más desfavorable. En una revisión de 1263 casos de cáncer de mama clasificados como T1, el 68% fueron palpables. Esto se correlacionó con mayor potencial metastásico y un peor pronóstico (15).

Aunque la detección temprana en mujeres jóvenes es más complicada que en mujeres mayores, es importante reconocer que cualquier lesión sospechosa debe realizarse una biopsia, aún con estudios de imagen negativos.

## Reducción del riesgo

Desde que se presentaron los resultados del estudio NSABP-1, se han utilizado los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, como el tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo. En este estudio el tamoxifeno redujo el riesgo relativo de cáncer de mama en un 50%, aunque es de notar que estuvo limitado a mujeres mayores de 35 años y sólo el 3% fueron de 35 a 40 años (29).

Las mutaciones genéticas más ampliamente estudiadas son las que afectan a los genes BRCA 1/2. Aunque son altamente penetrantes, no lo son al 100%, y el cáncer se desarrolla en aproximadamente 55% a 85% de las mujeres con la mutación en BRCA-1 y en 37% a 85% de las portadoras de mutaciones en el gen BRCA-2 (21). Este riesgo puede modificarse por cambios en el estilo de vida. King y cols. (30) demostraron que el ejercicio y el mantener un peso adecuado, substancialmente retrasa la enfermedad.

Otra alternativa es la ooforectomía bilateral reductora de riesgo, en pacientes con mutaciones del BRCA 1/2. La reducción del riesgo para cáncer de mama es del 50% y para cáncer de ovario es del 85% al 95%. Sin embargo, los síntomas menopáusicos pueden ser abruptos y severos. Existe evidencia preliminar de que la terapia de reemplazo hormonal, después de la ooforectomía bilateral, no resulta en aumento del riesgo del cáncer de mama (31).

La mastectomía profiláctica, en el escenario del cáncer de mama familiar es intensamente personal. Metcalfe y cols. (32), concluyeron que las pacientes menores de 50 años sometidas a mastectomía bilateral, fueron más propensas a estar insatisfechas con el manejo, que las pacientes mayores. Alternativamente, otros estudios han mostrado en estas pacientes una disminución de la ansiedad y depresión.

## Manejo quirúrgico

Desafortunadamente, como ya se mencionó, el cáncer de mama en mujeres jóvenes se presenta en etapas avanzadas (4). Tabla 2

Tabla 2. Efecto de la Edad en las características de presentación del Cáncer de Mama

Característica	Edad menor de 36 años (%)	Edad Mayor de 36 años (%)
Estadio II	47	40
Estadio III	14	4
Ganglios Positivos	51	35
Márgenes positivos	21	16
Componente Intraductal extenso	83	77
Pobre diferenciación	80	44

La decisión quirúrgica, específicamente del rol de una cirugía conservadora vs mastectomía, es afectada por la presencia de tumores grandes, no candidatas a la preservación del órgano. Además, una historia familiar positiva o la presencia de mutaciones germinales, BRCA 1/2, influyen de la misma manera para optar por una cirugía radical.

## Recurrencia local

Se considera que las mujeres jóvenes tienen un riesgo mayor de recurrencia local. En un estudio, 12% de las mujeres menores de 40 años tratadas con cirugía conservadora tuvieron una recurrencia local (34), en comparación del 9.7% para la población general (33). Voogd y cols. (15) reportaron que las mujeres menores de 35 años sometidas a cirugía conservadora tenían un riesgo de recurrencia local de nueve veces mayor en relación a pacientes mayores de 60 años. Aunque las mujeres jóvenes tratadas con mastectomía radical mostraron una recurrencia local comparable con las mujeres mayores. De acuerdo con

los estudios del EORTC, que comprendieron 3,602 pacientes, la edad joven y la cirugía conservadora son predictores independientes para recurrencia locoregional (35).

Recientemente, Van der Leest y cols. (36), informaron que el riesgo de recurrencia local en mujeres menores de 40 años puede reducirse en un 50% en mujeres que han recibido tratamiento sistémico adyuvante. Por lo que el histórico mal pronóstico en estas pacientes, puede reflejar actualmente un tratamiento no adecuado, más que biología tumoral.

Las Mutaciones genéticas no documentadas son un factor de riesgo adicional para recurrencia local en mujeres jóvenes. Golshan (21), evaluó a 89 mujeres menores de 39 años tratadas con cirugía conservadora y encontró que en el 9% de las pacientes eran portadoras no reconocidas de mutaciones en los genes BRCA 1/2. Las mujeres con este tipo de mutaciones tienen un riesgo aumentado de recurrencia local y en la mama contralateral, comparadas con pacientes de mayor edad y las mismas mutaciones.

En general se puede afirmar que la cirugía conservadora es una opción viable en las mujeres jóvenes con cáncer de mama, teniendo en cuenta que existe un probable incremento en la recurrencia local con este manejo.

#### Tratamiento Sistémico

Debido a que sólo el 6% de los casos nuevos de cáncer de mama se presentan en mujeres menores de 40 años, estas pacientes pueden no estar representadas adecuadamente en los ensayos clínicos. Es claro que la quimioterapia adyuvante es efectiva para reducir las recurrencias en mujeres menores de 50 años (36). Esto puede ser explicado, en parte, por la alta proporción de tumores negativos para receptores hormonales en estas pacientes, aunque también existen diferencias en la biología. Los tumores con receptores hormonales positivos y ganglios negativos en mujeres menores de 50 años tienden a mostrar altos índices de recurrencia en el Oncotype DX, comparadas con mujeres de mayor edad (9)

La terapia hormonal adyuvante se recomienda para las pacientes de cualquier edad con tumores que expresen receptores hormonales. Algunas de las toxicidades por el tamoxifeno incluyen el cáncer de endometrio, fenómenos tromboembólicos y sarcomas uterinos. El Raloxifeno, otro modulador selectivo de los receptores estrogénicos, no ha probado ser equivalente al tamoxifeno en estas pacientes jóvenes premenopáusicas (15). Los inhibidores de aromatasa se utilizan principalmente en postmenopáusicas, ya que no suprimen de forma efectiva la función ovárica.

La menopausia inducida en mujeres jóvenes, seguido de tratamiento con inhibidores de aromatasa puede ser superior al manejo con tamoxifeno.

La inducción de la falla ovárica mediante Hormona liberadora de gonadotropinas, oforectomía o radioterapia, pueden ser comparables a reducción del riesgo de recurrencia con quimioterapia. La amenorrea inducida por quimioterapia se ha considerado un mecanismo de acción en las mujeres jóvenes con tumores que responden al manejo endocrino.

En un reporte de pacientes jóvenes tratadas con Ciclofosfamida, methotrexate, y 5-Fluoroacilo, la amenorrea inducida por este tratamiento, fue un fuerte factor predictivo para sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global (37).

#### Aspectos ginecológicos

##### Menopausia y Calidad de Vida

Aunque el 25% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama son premenopáusicas, su estatus menstrual habitualmente cambia una vez que recibe el tratamiento. El riesgo reportado de menopausia temprana inducida varía del 53% al 89%. A mayor edad, disminuyen tanto el número de folículos ováricos como su sensibilidad al estímulo por las gonadotropinas. Las mujeres más jóvenes tienen menor riesgo de sufrir una menopausia inducida por la quimioterapia. Los síntomas menopáusicos afectan de forma

importante la calidad de vida de estas pacientes. Además estos síntomas en las pacientes tratadas por cáncer de mama tienden a ser severos, secundarios al uso de anti estrógenos o supresión de la función ovárica o ambos (38).

#### Aspectos Psicosociales

Las pacientes jóvenes con cáncer de mama pueden tener una menor calidad de vida y una percepción de imagen corporal negativa, posterior al tratamiento, en comparación con mujeres postmenopáusicas. Además de los cambios físicos y funcionales relacionados al manejo, se asocian una baja autoestima y dificultad para mantener relaciones interpersonales.

Así mismo, una preocupación importante en estas pacientes es el futuro reproductivo.

Es importante, cuando establezca el diagnóstico y planeen distintas intervenciones médicas o quirúrgicas, cuando sea el caso, contar con el apoyo de la pareja, más que intervenciones individuales, ya que pueden ser más efectivas para el soporte durante el diagnóstico y tratamiento de la mujer joven con cáncer de mama (39)

#### JUSTIFICACION:

- El cáncer de mama se presenta con mayor frecuencia al aumentar la edad, por lo su incidencia en pacientes menores de 40 años es baja. Por lo anterior, la mayoría de los estudios ha centrado su investigación en pacientes de mayor edad, siendo los ensayos clínicos y epidemiológicos en esta población joven, escasos, sobre todo en nuestro medio.
- El cáncer de mama constituye la neoplasia más frecuente a nivel mundial y en nuestro país, y ocupa el primer lugar de mortalidad por tumores malignos en la mujer. La mujer joven con cáncer representa un reto para su adecuado manejo, tanto desde el punto de vista médico y quirúrgico, como también desde el aspecto psicológico, en los que destacan tumores con una biología tumoral agresiva, con mayores tasas de recurrencia y la fertilidad que se ve afectada. Es por ello, y dado que a estos tumores se les cataloga como agresivos y con un pobre pronóstico, es preciso conocer la experiencia en nuestra población y determinar los factores pronósticos y epidemiológicos asociados a esta neoplasia, para poder ofrecer un manejo integral a estas pacientes.

#### OBJETIVOS

##### Primarios:

- Conocer la experiencia de la unidad de tumores mamarios del Servicio de Oncología del Hospital General de México, O.D. de cáncer de mama en pacientes premenopáusicas menores de 40 años en un período de 5 años.

##### Secundarios:

- Evaluar los principales factores pronósticos que influyen en la supervivencia global y libre de enfermedad por cáncer de mama en mujeres menores de 40 años
- Conocer los datos epidemiológicos del cáncer de mama en mujeres menores de 40 años.

## MATERIAL Y METODOS

- Estudio retrospectivo, que tiene como característica ser descriptivo, analítico y transversal.
- Se La fuente de información fue el expediente clínico del Servicio de Oncología, con los siguientes datos para la búsqueda: Mujeres con cáncer de mama, menores de 40 años y diagnosticadas durante el período comprendido de Enero del año 2005 a Marzo del año 2010, en la Unidad de Tumores Mamarios, del Servicio de oncología del hospital General de México.
- Se revisaron y obtuvieron los datos de 162 expedientes, los cuales fueron recopilados mediante una hoja de recolección para SPSS 17.
- Se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama menores de 40 años, diagnosticadas en el año 2005 al 2010. Se encontraron 189 casos de cuales se logró obtener el expediente completo en 162 de ellos. Los 27 restantes, no se incluyeron debido a que no se encontró el expediente, el expediente se encontraba incompleto, o presentaba un diagnóstico distinto.

## METODOLOGIA

-El estudio es de tipo retrospectivo, que tiene como característica ser descriptivo, analítico y transversal, utilizando el Base de datos de SPSS Versión 17 para Windows. Realizado en la unidad de Tumores Mamarios del Servicio de Oncología del Hospital General de México. Donde se incluyeron los datos de 162 casos de mujeres premenopáusicas menores de 40 años con Diagnóstico Histológico de Cáncer de Mama. Los datos obtenidos fueron del periodo comprendido del mes de Enero de 2005 al mes de marzo de 2010. En el archivo Clínico del Servicio se revisaron los expedientes para recopilación de datos. Posteriormente a la recopilación de toda la información se procedió a la descripción detallada en cuadros, tablas y gráficas para luego hacer el análisis estadístico, para el cual se utilizaron medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar) para expresar los valores de las variables continuas (Edad), para las variables categorías (sexo) se utilizaron promedios. De las variables estadísticamente significativas se realizó análisis multivariado.



## CRITERIOS DE INCLUSION

- Mujeres con diagnóstico Histológico de cáncer de mama.
- Edad Premenopáusicas menores de 40 años
- Contar con reporte histopatológico adecuado
- Contar con el reporte de inmunohistoquímica para receptores hormonales y HER2-neu
- Tener seguimiento en el servicio mínimo de un año posterior al tratamiento, o en caso contrario especificar la causa de un menor seguimiento, específicamente por fallecimiento.

## LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Mujeres Mayores de 40 años
- Sexo masculino
- Sarcomas mamarios
- Expediente incompleto
- Seguimiento menor a un año

## RESULTADOS

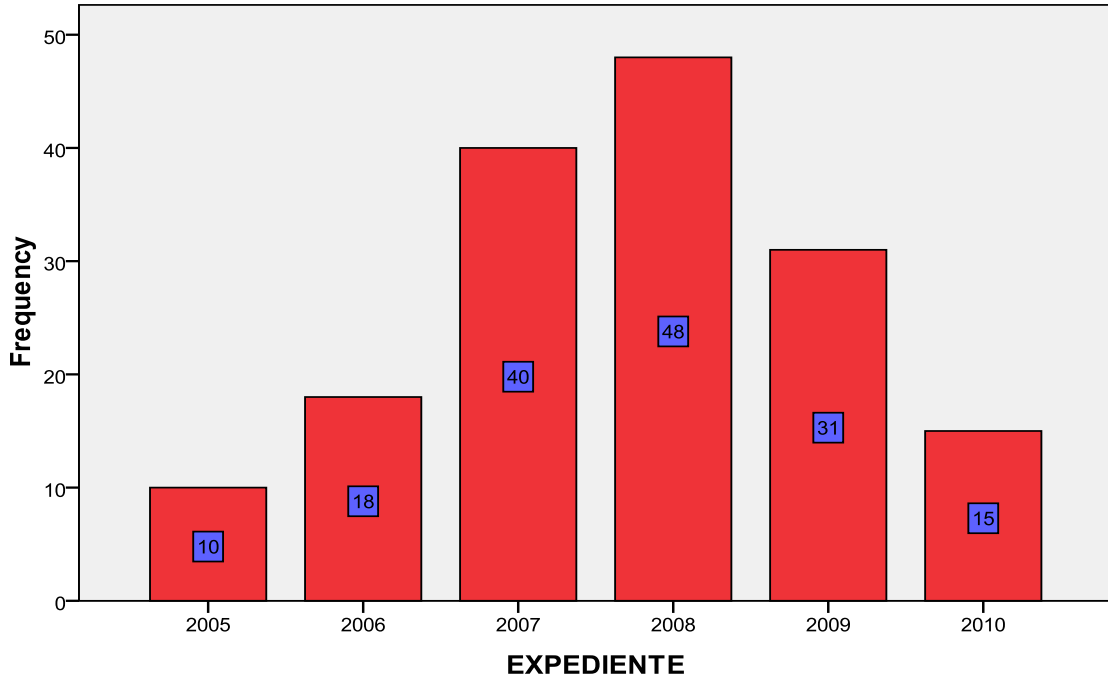
Anualmente en la unidad de tumores mamarios se captan de primera vez en promedio 1 200 pacientes, esto incluyen paciente con padecimientos benignos y malignos, de los cuales se realizan en promedio 560 procedimientos quirúrgicos por año, el promedio de edad va de 15 a 94 años entre padecimientos benignos y malignos. El presente estudio retrospectivo tiene como característica analizar a pacientes menores de 40 años con Diagnóstico < histológico de Ca de mama en un periodo comprendido de Enero 2005 a marzo del 2010. Se incluyeron un total de 162 pacientes. Las edades de presentación fueron la mínima de 23 años, por grupos de edad la más afectada fue de 36 a 40 con un 51%, la etapa clínica de mayor presentación es la IIIA con 45 casos (28%). Teniendo AHF para Ca de Mama 15.4%, con un 3.5% de frecuencia para madre y hermanas. Presentando APP un 28% (2do primarios 9.9%, embarazo 5.6% y tabaquismo 7.4%). El uso de hormonales se presentó en 10.5%. Sin lactancia en 48 casos, y núbiles en un 27.8%. El Diagnóstico por biopsia por trucut fue la utilizada con un 72.3% y el carcinoma ductal infiltrante se presentó en un 93.8%. De acuerdo a la Etapa Clínica más frecuente que se manejaron con Neoadyuvancia se dio en 55.6%, la más utilizada de acuerdo a la respuesta a la Quimioterapia (Esquema FAC 47.5%), es la combinación con Radioterapia en un 32.7%. siendo intervenidas quirúrgicamente el 98.1% siendo la Mastectomía Radical Modificada Tipo Madden la más usada con un 96.9%. el Tamaño del Tumor en el postquirúrgico fue de 3 a 4 cm en un 43.2% , los ganglios positivos en 56%, donde de 3 a 5 ganglios se presentó en un 26%. El grado Histológico (SBR) III se presentó en un 27%. En cuanto a los receptores Hormonales fueron triple negativo en 52 casos (32.1%). Recibiendo adyuvancia el 96.7% de los casos. Presentando progresión de la Enfermedad el 14.3% y recurrencia el 18.5%. (Siendo local 8%, SNC 8% y pulmón 6.8%). Con una mortalidad del 8%. A las cuales se realizó análisis multivariado teniendo como P estadísticamente significativas la Etapa Clínica como factor de recurrencia (P= 0.001), siendo sobre todo la E C IIIA y los NC. El Uso de Hormonales (P=0.001), sobre todo los inyectados. El Inicio de Vida Sexual Activa antes de los 18 Años (P=0.01). El Inicio del padecimiento actual entre los 4 y 6 meses en acudir a la atención. Ser Triple Negativo (P=0.001), Ganglios Positivos en Numero de 4 a 5. (P=0.000).

Dentro de los factores relacionados a progresión se encuentran Antecedentes personales patológicos sobre todo Embarazo (P=0.000), el Inicio de Vida Sexual Activa antes de los 20 años (P=0.003),

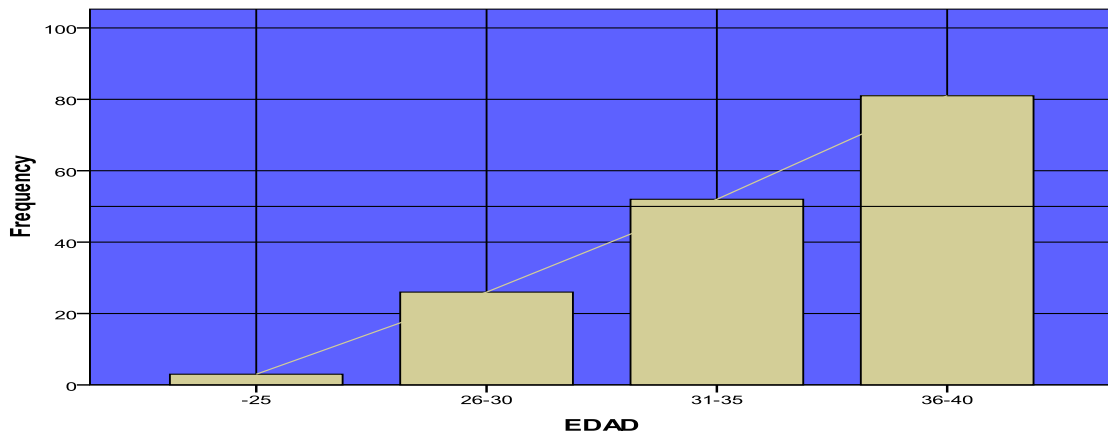
nuligesta (P=0.00), Ganglios Positivos, ser Tiple Negativo (P=0.001), Tamaño del Tumor de de 4 a 5 Cm. (P=0.03).

Los factores que más se relacionaron a defunción fueron la Etapa Clínica IIIB (P=0.004), la edad 31 a 35 años (P=0.001), Ser Nuligesta (P=0.001), Inicio de Vida Sexual Activa antes de los 20 Años (P=0.000). Ganglios Positivos y Permeación Linfovascular del Tumor (P= 0.02).

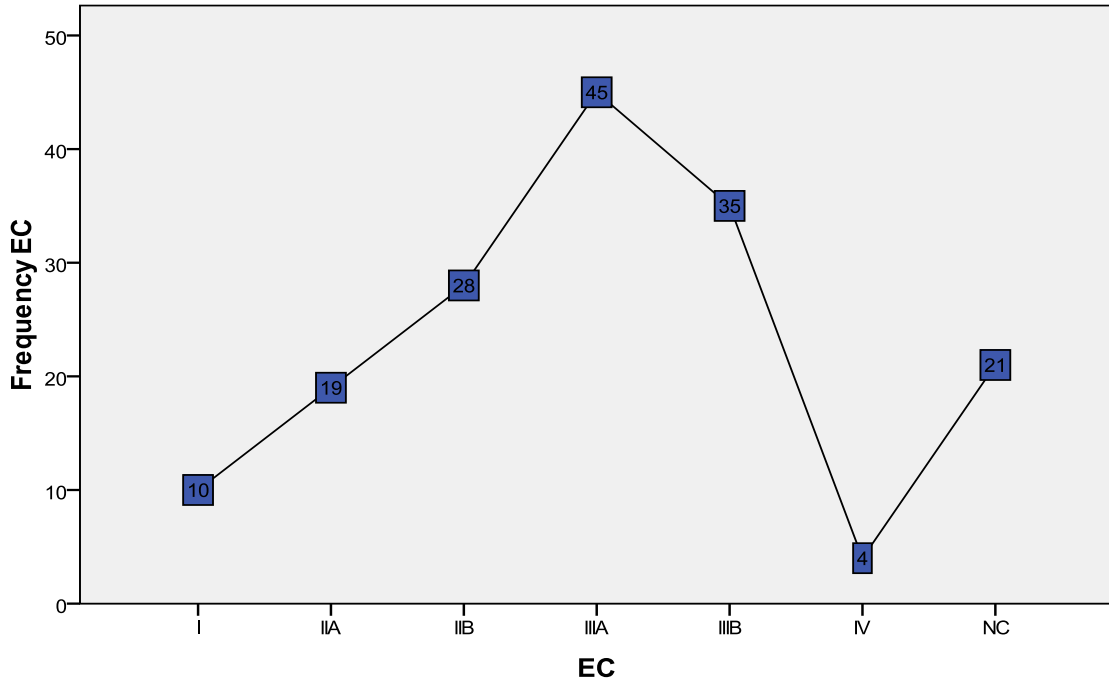
### EXPEDIENTE



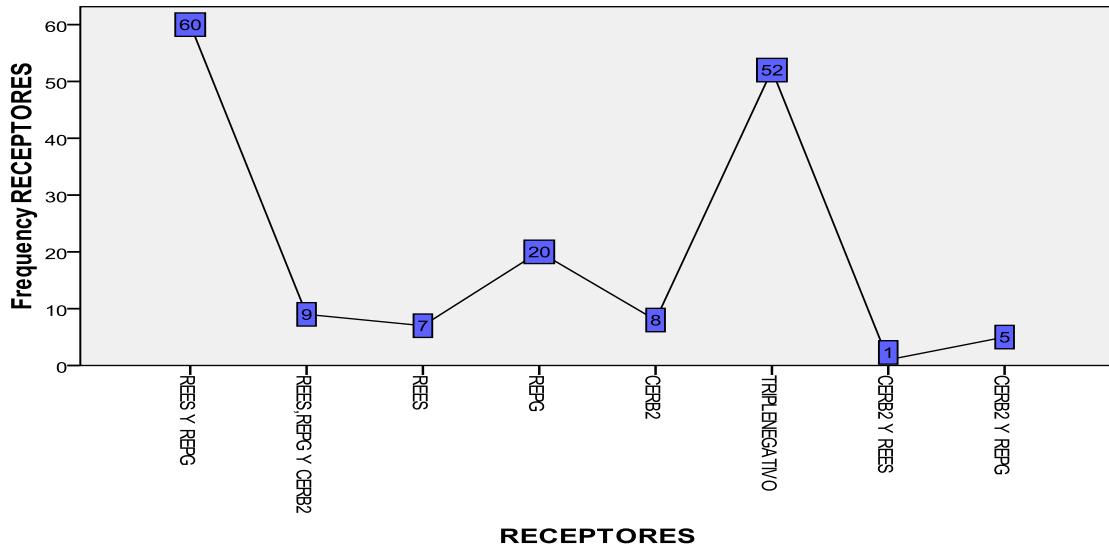
### EDAD

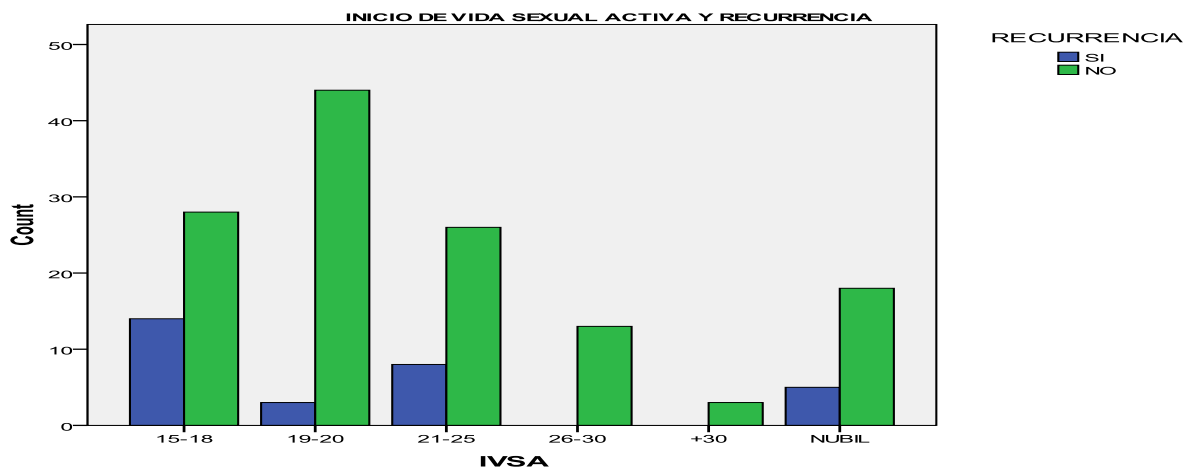
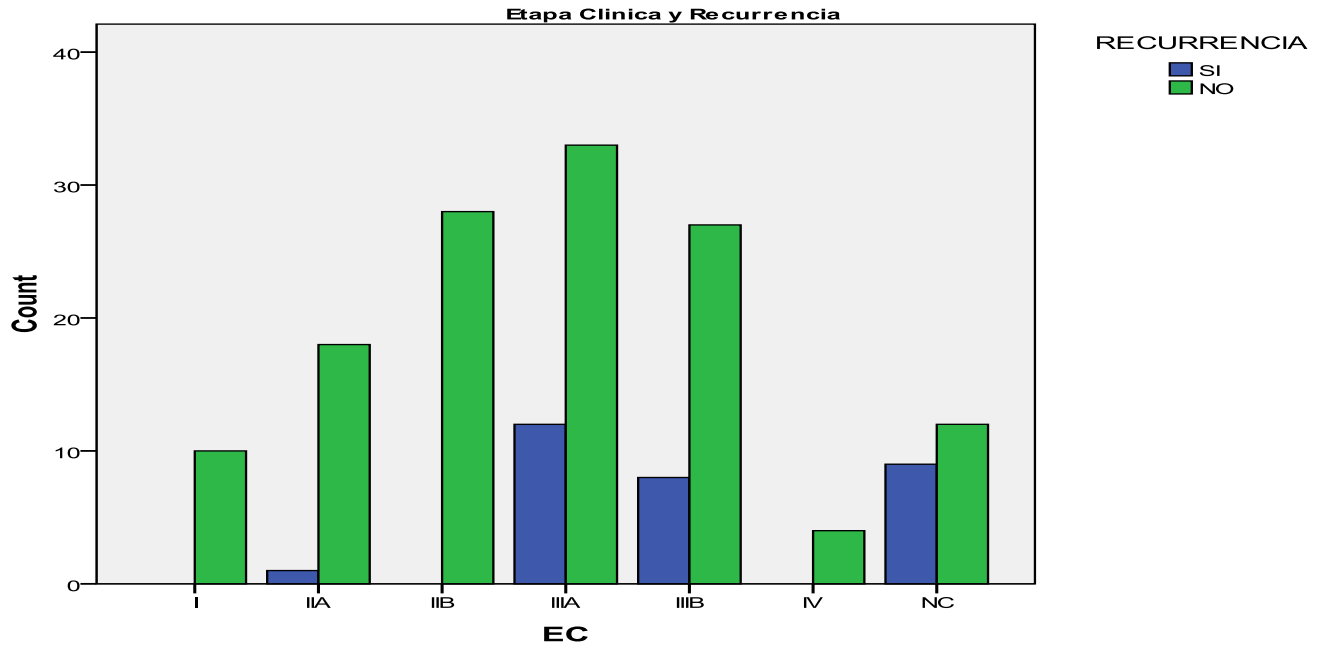


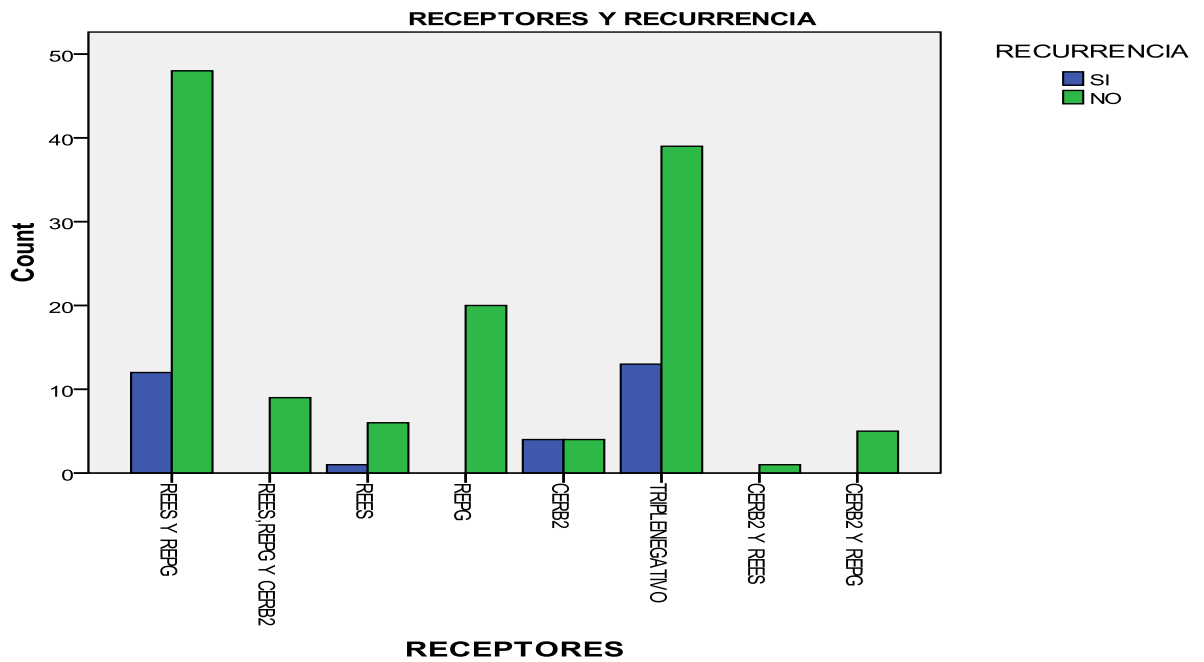
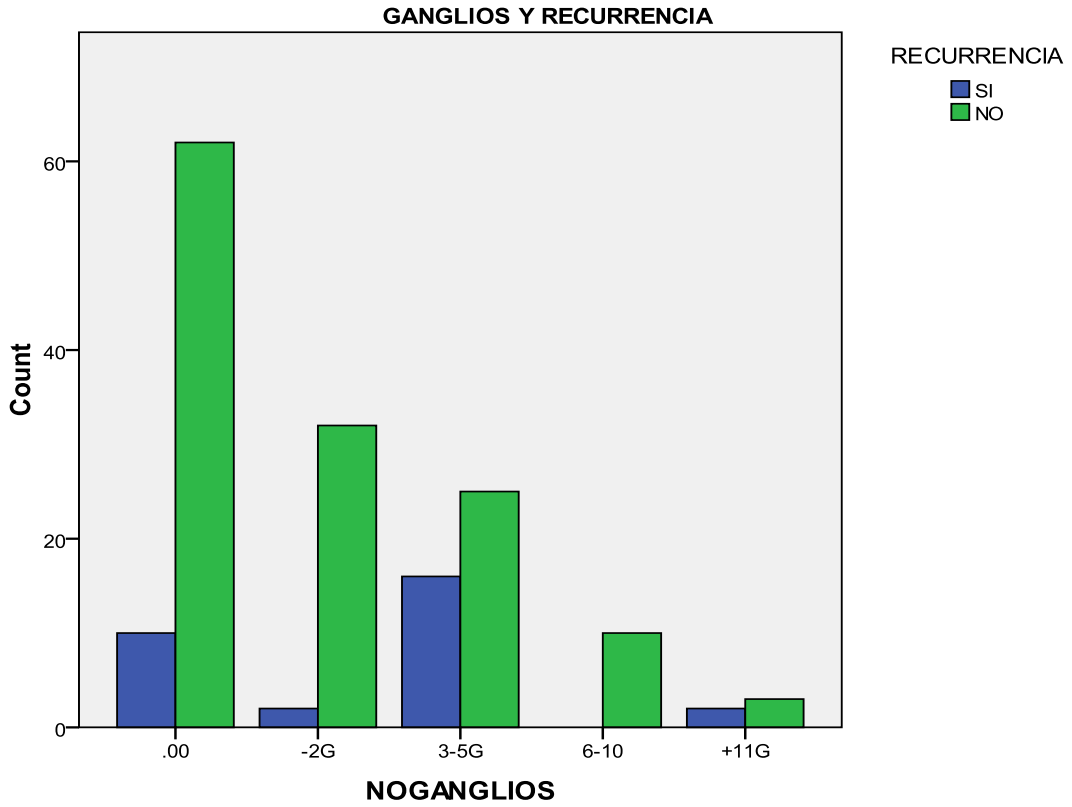
### EC

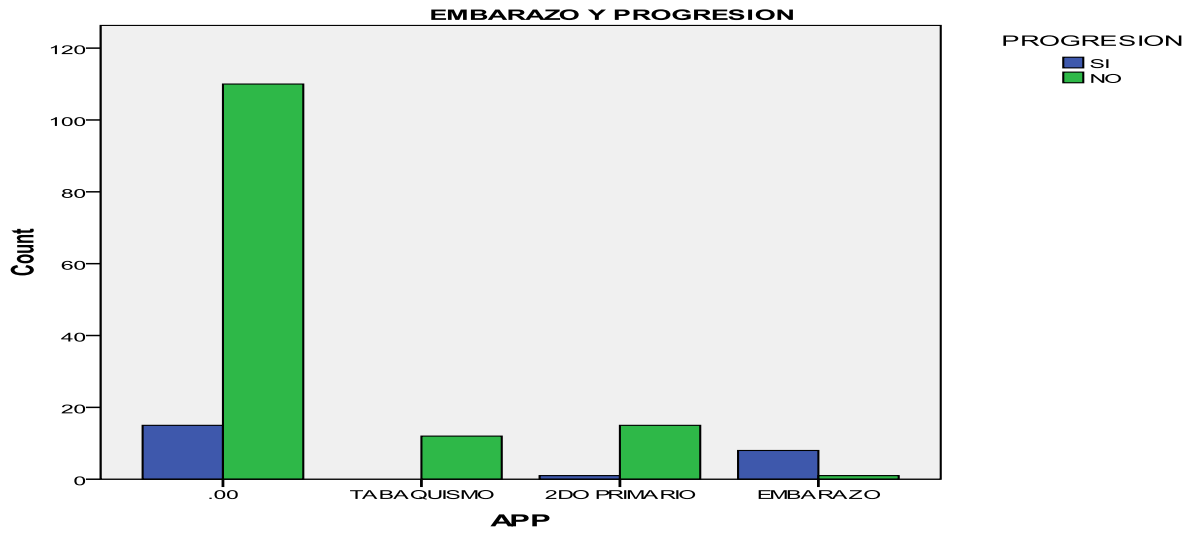
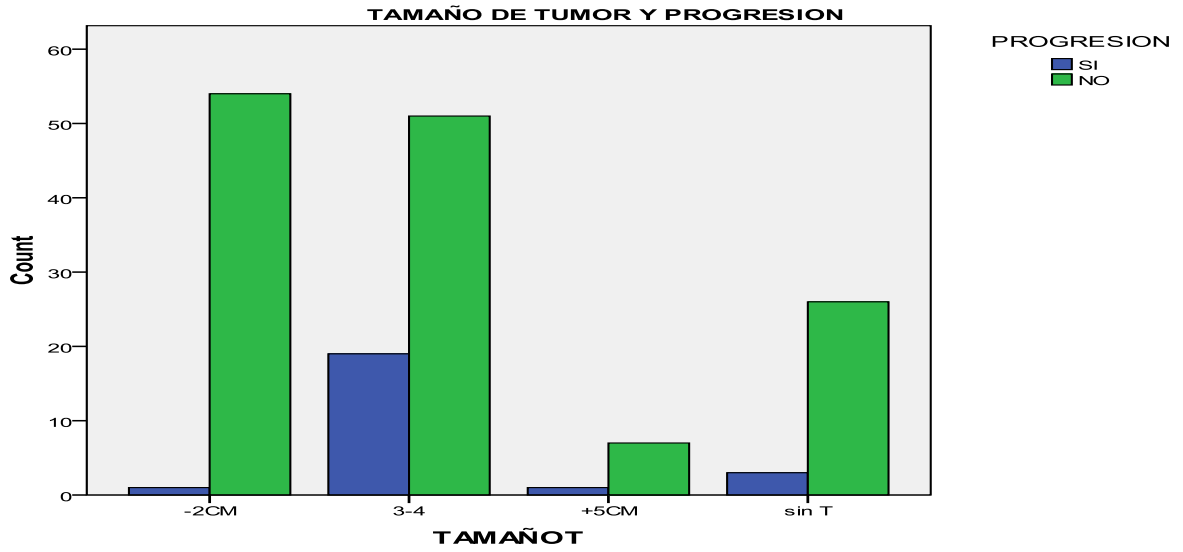


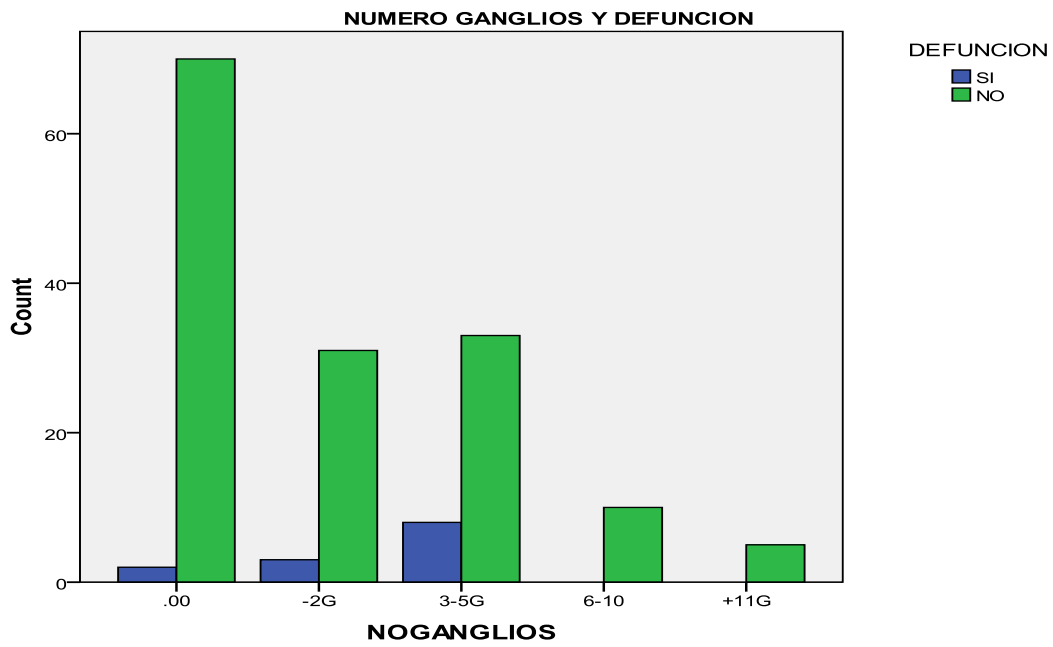
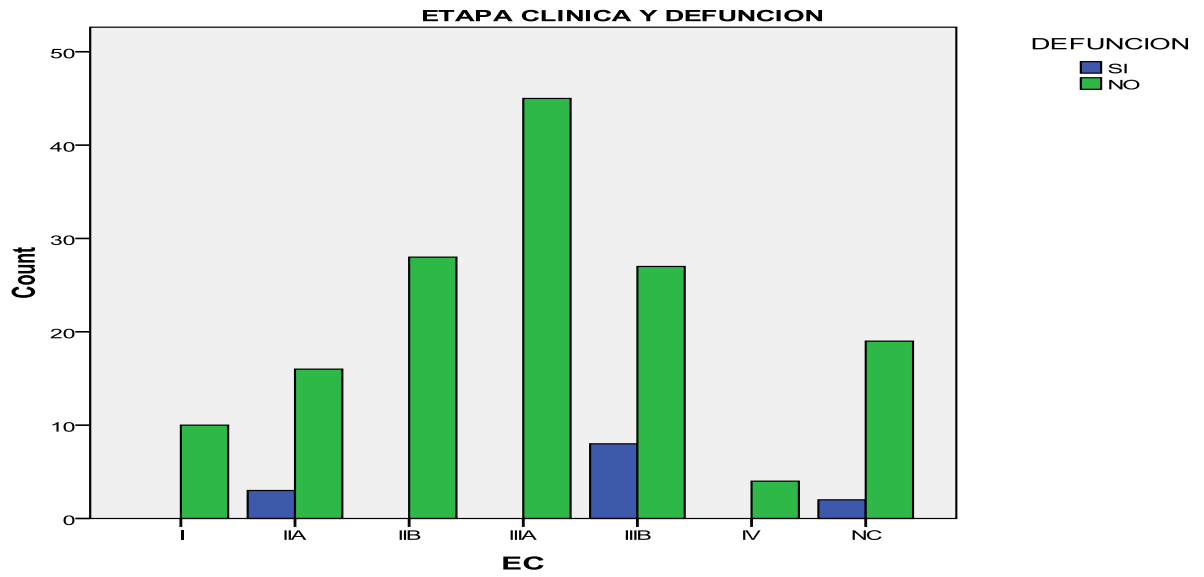
### RECEPTORES













## **Discusión.**

Aunque se desconoce en gran medida la biología del cáncer de mama en las pacientes jóvenes, algunos informes han indicado que el cáncer de mama que se desarrolla a una edad temprana expresa marcadores moleculares de intensa proliferación. Según estudios recientes de perfiles de expresión génica, los tumores muy proliferativos con RE suelen ser agresivos. El porcentaje de mujeres con una puntuación de recidiva alta, de la cual es principalmente responsable un nivel de expresión elevado de genes reguladores de la proliferación, fue mayor en el grupo joven, y una puntuación de esta naturaleza se asoció significativamente a una evolución desfavorable después del tratamiento con tamoxifeno. Son necesarios más estudios para saber si el cáncer de mama en pacientes jóvenes y conocer sus factores de riesgo.

## **Conclusiones.**

El cáncer de mama es una enfermedad rara en pacientes jóvenes, sin embargo, las mujeres diagnosticadas antes de los 40 años tienden a presentarse en estadios más avanzados y con menor sobrevida a 5 años, comparadas con mujeres mayores. Por lo anterior se deben tomar en cuenta los factores aquí presentados e identificar los factores de riesgo como Inicio de Vida Sexual Activa, Embarazo Relacionado a Ca de mama. La Etapa Clínica al momento del Diagnostico, Abortos, uso de Hormonales, Tamaño del Tumor Postquirúrgico, Ganglios presentes, y ser triple negativo, esto en relación a la progresión, recurrencia y mortalidad relacionado al Cáncer de mama en pre menopáusicas.

## BIBLIOGRAFIA

1. X. Wu, F.D. Groves, C.C. McLaughlin, A. Jemal, J. Martin and V.W. Chen, Cancer incidence patterns among adolescents and young adults in the United States, *Cancer Causes Control* 2005; 16: 309–320.
2. N. Houssami, L. Irwig, J.M. Simpson, M. McKessar, S. Blome and J. Noakes, Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms, *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 935–940.
3. Shannon C, Smith IE. Breast cancer in adolescents and young women. *Eur J Cancer* 2003;39:2632–2642.
4. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast cancer have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77:97–103.
5. Matos I, Dufloth R, Alvarenga M, et al. p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast cancer. *Virchows Archive* 2005;447:688–694.
6. International Agency for Research on Cancer, Globocan 2008
7. Surveillance Epidemiology and End Results Program. Surveillance, Epidemiology and End Results: National Cancer Institute; 2009
8. Kalamani V. A genetic signature can predict prognosis and response to therapy in breast cancer: oncotype DX. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:803–809.
9. Klauber-DeMore N. Tumor biology of breast cancer in young women. *Breast Dis* 2005\_2006;23:9–15.
10. van de Vijver MJ, He HD, van't Veer LJ, et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999–2009.
11. Weber-Mangal S, Sinn HP, Popp S, et al. Breast cancer in young women (<35 years): genomic aberrations detected by comparative genomic hybridization. *Int J Cancer* 2003;107:583–592.
12. Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Mazeau V, et al. Age remains the first prognostic factor for loco-regional recurrence in young (<40 years) women treated with breast conserving surgery first. *Radiother Oncol* 2007;82:272–280.
13. MackKarem G, Roche CA, Hughes KS. The effectiveness of the GailModel in estimating risk for development of breast cancer in women under 40 years of age. *Breast J* 2001;7:34–39.
14. Chen J, Pee D, Ayyagari R, et al. Projecting absolute invasive breast cancer risk in white women with a model that includes mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1215–1226.
15. Axelrod D. Breast Cancer in Young Women. *J Am Coll Surg* 2008;6:1193-1203
16. Wahner-Roedler DL, Petersen IA. Risk of breast cancer and breast cancer characteristics in women after treatment for Hodgkin's lymphoma. *Drugs Today* 2004;40:865–879.

17. Silvera SAN, Miller AB, Rohan TE. Oral contraceptive use and risk of breast cancer among women with a family history of breast cancer: a prospective, cohort study. *Cancer Causes Control* 2005;16:1059–1063
18. Innes KE, Byers TE. First pregnancy characteristics and subsequent breast cancer risk among young women. *Int J Cancer* 2004;112:306–311.
19. Michels KB, Xue F, Colditz GA, Willett WC. Induced and spontaneous abortion and incidence of breast cancer among young women. *Arch Intern Med* 2007;167:814–820.
20. Salhab M, Al Sarakbi W, Mokbel K. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *Int J Fertil Womens Med* 2005;50: 259–266.
21. Golshan M, Miron A, Nixon AJ, et al. The prevalence of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in young women with breast cancer undergoing breast conservation therapy. *Am J Surg* 2006;192:58–62.
22. DiNubila B, Cassano E, Urban L, et al. Radiologic features and pathological-biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. *Breast* 2006;2(1016).
23. Harris VJ, Jackson VP. Indications for breast imaging in women under age 35 years. *Radiology* 1989;172:445–448.
24. Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH. Comparison of the performance of screening mammography, physical exam, and breast ultrasound, and analysis of features that influence them: an analysis of 27,825 patient evaluations. *Radiology* 2002;225:165–175
25. Murrow M, Wong S, Ventra L. The evaluation of breast masses in women younger than 40 years of age. *Surgery* 1998;124: 634–641.
26. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353:1773–1783.
27. Lehman CD, Gatsonis C, Kuhl CK, et al. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1295–1305.
28. Vargas HI, Vargas MP, Eldrageely K, et al. Outcomes of surgical and sonographic assessment of breast masses in women younger than 30. *Am Surg* 2005;71:716–719.
29. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652–1662.
30. King MC, Marks JH, Mandell JB, Group NYBCS. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643–646.
31. Domchek SM, Stopfer JE, Rebbeck TR. Bilateral risk-reducing oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 carriers. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:177–182.
32. Metcalfe KA, Esplen MJ, Goel V, Narod SA. Psychosocial functioning in women who have undergone bilateral prophylactic mastectomy. *Psychooncology* 2004;13:14–25.

33. Wapnir IL, Anderson SJ. Prognosis after ipsilateral breast cancer recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol* 2006;24:2028–2037.
34. Zhou P, Gautam S, Recht A. Factors affecting outcome for young women with early stage breast cancer treated with breastconserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007;101:51–57.
35. de Bock GH, van der Hage JA, Putter H, et al. Isolated locoregional recurrences of breast cancer is more common in young patients and following breast conserving therapy: long-term results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer studies. *Eur J Cancer* 2006;42:351–356.
36. van der Leest M, Evers L, van der Sangen MJC, et al. The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged  $\geq$  40 years. *Cancer* 2007;109:1957–1964.
37. Gnant M, Greil R, Kubista E, et al. The impact of treatment induced amenorrhea on survival of premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer: 10-year results of ABCSG-05 (CMF vs. goserelin\_tamoxifen). Abstract 17. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100:S11.
38. Knobf MT. The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in the young breast cancer survivor. *Oncologist* 2006;11:96–110.
39. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS, et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis* 2005\_2006;23:103–113.