

Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en mujeres menores de 35 años

Surgical treatment of breast cancer in women under the age of 35

Héctor D. Vuoto, Marcia Sigal, Gabriela B. Candás, Juan A. Isetta, Lucas Cogorno, Santiago V. Acevedo, Agustina González Zimmenmann, Alejandra M. García, Juan L. Uriburu

RESUMEN

Introducción. Entre 1 y 5% de las pacientes con cáncer de mama se diagnostican en menores de 35 años. El pronóstico adverso en la enfermedad a edad temprana podría atribuirse a una combinación de factores. El tratamiento quirúrgico es aún un tema de controversia. El objetivo de este estudio fue describir la tendencia en mujeres de 35 años o menos con cáncer de mama en el período 1998-2013 y evaluar el tratamiento quirúrgico, comparadas con pacientes premenopáusicas mayores de 35 años.

Materiales y métodos. Entre enero 1998 y febrero 2014 fueron incluidas 115 pacientes de 35 años o menos y se tomó una muestra aleatoria de 339 pacientes premenopáusicas mayores de 35 años, operadas por carcinoma de mama.

Resultados. Los resultados mostraron que de las 115 pacientes, al 40% se les realizaron mastectomías y al 60% cirugía conservadora; 11.3% presentaron recidivas locales ($p=0.02$); 4.3% tuvieron recidivas locales posmastectomías vs. 3.3% en las mayores de 35 años ($p=0.74$) y 15.9% tuvieron recidivas locales poscirugía conservadora vs. 6.4% en las mayores de 35 años ($p=0.013$); y 17.4% desarrollaron metástasis vs. 5.3% en las mayores premenopáusicas ($p<0.0001$). La supervivencia libre de enfermedad fue a 10 años del 48.4% vs. 79.5% (hazard ratio [HR] = 3.2; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.9-5.5) y la supervivencia global a 10 años del 73% vs. 93% (HR=4.7; IC95%: 1.9-11.3).

Conclusiones. Las mujeres jóvenes con cáncer de mama, si bien presentan una baja incidencia, mostraron una tendencia en aumento en los últimos años, con características más agresivas; con mayor porcentaje de recidivas locales poscirugía conservadora (15.6%), metástasis y muerte.

Palabras clave: cáncer de mama, mujer menor de 35 años, tratamiento quirúrgico.

ABSTRACT

Introduction. Between 1 and 5% of patients with breast cancer are diagnosed in women under the age of 35. The adverse prognosis of the disease at an early age could be attributed to a combination of factors. Surgical treatment is still a matter of controversy. The aim of this study was to describe the trend in women \leq 35 years with breast cancer; in the period 1998-2013 and to evaluate the surgical treatment compared with pre-menopausal patients over the age of 35 who had breast cancer treated surgically.

Materials and Methods. Between January 1998 and February 2014, 115 patients \leq 35 years were included and a random sample of 339 pre-menopausal patients $>$ 35 years was taken.

Results. The results showed that, of the 115 patients, 40% had mastectomies performed and 60% had conservative surgery; they presented 11.3% local recurrences ($p: 0.02$); local recurrences post-mastectomy developed in 4.3% vs 3.3% in the over 35 group ($p: 0.74$) and 15.9% having conservative surgery developed local recurrence vs 6.4% ($p: 0.013$). In the younger group 17.4% developed metastasis, vs 5.3% in the over 35 group ($p < 0.0001$). Disease-free survival was 10 years from 48.4% in the former vs 79.5% in the latter HR of 3.2 (CI = 1.9-5.5); and 10-year overall survival of 73% vs 93%; HR of 4.7 (CI = 1.9-11.3).

Conclusions. Breast cancer in young women, although of low incidence, showed an increase in the last years, with more aggressive characteristics; with a higher percentage of local recurrences after conservative surgery (15.6%), of metastasis and mortality.

Keywords: breast cancer; women under 35, surgical treatment.

Fronteras en Medicina 2018;13(4):197-202. DOI: 10.31954/RFEM/20184/0197-0202

INTRODUCCIÓN

El grupo de pacientes jóvenes con cáncer de mama se suele describir más agresivo en la presentación y evolución con respecto a mujeres mayores premenopáusicas¹⁻³. De acuerdo a las distintas publicaciones, entre un 1 y 5%

de las pacientes con cáncer de mama se diagnostican en menores de 35 años. El pronóstico adverso en la enfermedad identificada a edad temprana, si bien podría atribuirse a una combinación de factores, la edad podría ser un factor pronóstico independiente⁴⁻⁵.

La cirugía conservadora es la primera opción de tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama temprano. EUSOMA, al igual que el consenso de Saint Gallen 2013, refiere que la edad en sí misma no es una contraindicación absoluta para su realización^{6,7}. Sin embargo, la edad sería un factor de riesgo independiente de recurrencia local poscirugía conservadora.

Según Saint Gallen 2015, la recurrencia locoregional es cada vez menos frecuente en las últimas décadas. Un metaanálisis de series quirúrgicas no mostró beneficio adicional en los márgenes, más allá de que la tinta no esté en tumor invasivo o carcinoma ductal *in situ*. Esta

Servicio de Mastología, Hospital Británico de Buenos Aires, CABA

Correspondencia: Dr. Juan Luis Uriburu. Servicio de Mastología, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel.: +54 11 4309 6400. juanluisuriburu@hotmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 16/09/2018 | Aceptado: 10/10/2018

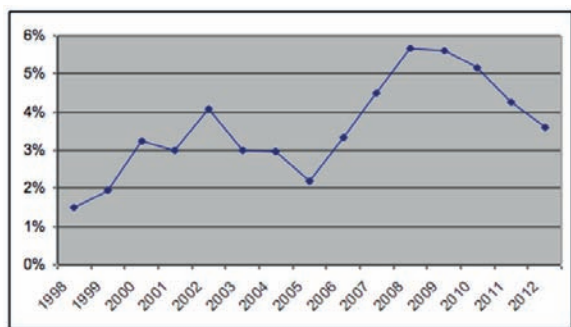


Figura 1. Tendencia en la proporción de pacientes ≤ 35 años calculada por medias móviles (ventana de 3 años) en el período de 1998-2013.

conclusión se aplica independientemente de las características del tumor, como la histología lobulillar, componente intraductal extenso, paciente muy joven y subtipo biológico desfavorable⁸.

Dada la importancia de este grupo de pacientes con cáncer de mama ≤ 35 años, se realizó este análisis retrospectivo para evaluar la evolución de nuestras pacientes.

Como objetivo se buscó describir la tendencia en la proporción de mujeres ≤ 35 años a quienes se diagnosticó cáncer de mama en el Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires en el período de 1998-2013 y evaluar el tratamiento quirúrgico comparadas con pacientes premenopáusicas >35 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para describir la tendencia en la proporción de pacientes ≤ 35 años, se obtuvo de la base de datos del Servicio de Mastología del Hospital Británico de Buenos Aires el número total de pacientes operadas por cáncer de mama y número de pacientes ≤ 35 años por año en el período de 1998-2013. Se calcularon los porcentajes correspondientes y se realizaron gráficos de tendencia con la técnica de medias móviles para ventanas de 3 años.

Para analizar diferencias entre los grupos según la edad se utilizaron los registros de la base de datos de pacientes operadas entre el 1° de enero de 1998 y el 28 de febrero de 2014.

Para comparar ambos grupos y obtener resultados estadísticamente estables se decidió incluir las 115 pacientes ≤ 35 años y se tomó una muestra aleatoria de 339 pacientes premenopáusicas >35 años operadas por carcinoma de mama durante el mismo período; de esta manera, la razón entre los grupos no superaba 4 controles por cada paciente ≤ 35 años.

Se revisaron las historias clínicas y se recolectó la siguiente información: edad al diagnóstico, antecedentes familiares, antecedentes ginecológicos y obstétricos, motivo de consulta, tamaño tumoral, tipo histológico, compromiso axilar, estado de receptores hormonales y HER2/neu, estadio, tratamiento quirúrgico, tratamiento quimioterápico, tratamiento radiante y tratamiento hormo-

Tabla 1. Total de pacientes operadas por año.

Año	Total de cirugías	N° pacientes ≤ 35 años	Porcentaje
1998	70	1	1,43
1999	165	3	1,82
2000	229	6	2,62
2001	209	11	5,26
2002	174	2	1,15
2003	172	10	5,81
2004	150	3	2,00
2005	180	2	1,11
2006	201	7	3,48
2007	224	12	5,36
2008	281	13	4,63
2009	257	18	7,00
2010	289	15	5,19
2011	304	10	3,29
2012	278	12	4,32
2013	311	10	3,22

nal. El tiempo para la supervivencia libre de enfermedad se calculó en meses entre la fecha de la cirugía y la fecha de recidiva local, metástasis o muerte o la última consulta (en quienes no presentaron recidiva ni fallecieron). El tiempo para la supervivencia global se calculó en meses desde la fecha de la cirugía hasta el óbito o la última consulta (en quienes no fallecieron).

Para comparar proporciones se utilizó el test de Chi Cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para comparar variables numéricas se utilizó la prueba de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. La supervivencia libre de enfermedad y global se analizaron con el método de Kaplan-Meier. Las curvas se compararon con la prueba de *logrank*. Se calcularon *hazard ratios* (HR) y sus Intervalos de confianza del 95% (IC95%) utilizando análisis proporcional de Cox (univariado y multivariado). Se consideró como diferencia estadísticamente significativa a valores de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el programa Stata 11.0.

RESULTADOS

Fueron operadas por cáncer de mama en dicho período 3 532 pacientes, 115 (3.3%) eran ≤ 35 años y 3.417 eran >35 años. En la **Tabla 1** se presentan la cantidad de pacientes operadas y la proporción de pacientes ≤ 35 años por año para el período 1998-2013 con su tendencia (**Figura 1**).

En la **Tabla 2** se presenta la descripción y comparación de los grupos según la edad. Se incluyeron 115 pacientes ≤ 35 años y 339 pacientes premenopáusicas >35 años. Se observó que el grupo de pacientes ≤ 35 años presentó un incremento de la mediana del tamaño tumoral de 2.2 cm *vs.* 1.5 cm en comparación con las pacientes mayores premenopáusicas ($p=0.0001$). Más aún, en las 104 pacientes a las que se estudió la axila en el grupo de ≤ 35 años y 280 pacientes en el grupo de mayores premenopáusi-

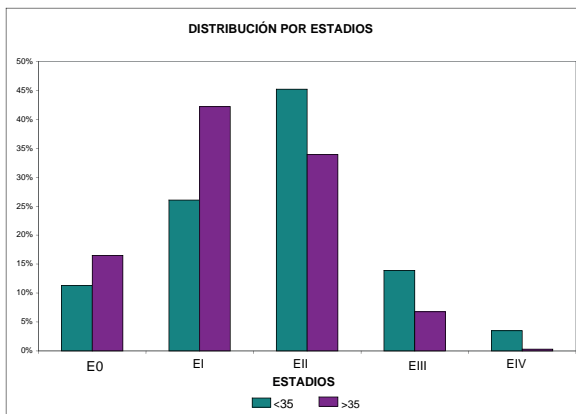


Figura 2. Distribución por estadios.

cas, se observó un aumento del compromiso ganglionar axilar 50% vs. 33.9%, respectivamente ($p=0.0022$). De las pacientes con axila positiva, en el grupo de pacientes ≤ 35 años, 48.1% tenían más de 3 ganglios comprometidos vs. el 36.8% en el grupo control ($p=0.12$), diferencia que no es estadísticamente significativa (Tabla 2). La distribución por estadios puede apreciarse en la Tabla 2 y la Figura 2.

Con relación al tratamiento quirúrgico realizado, el grupo de pacientes ≤ 35 años, fueron mastectomizadas en un 40% vs 27.1% ($p: 0.01$); mientras que un 60% realizaron cirugía conservadora vs 72.9% en las mayores ($p=0.001$) (Tabla 2).

De las pacientes mastectomizadas se observó que en el grupo de mujeres ≤ 35 años, 39.1% requirieron terapia radiante posoperatoria, en contraposición al 16.3% en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas ($p=0.0034$). Por otra parte; realizaron tratamiento quimioterápico el 80% de pacientes ≤ 35 años y solo el 47.2% en el grupo > 35 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0.0001$). La utilización de hormonoterapia adyuvante fue significativamente mayor en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas ($p<0.0001$).

Los hallazgos de este estudio demostraron que 11 de 69 pacientes ≤ 35 años presentaron recidivas locales poscirugía conservadora (15.9%), así como 16 de 247 pacientes >35 años (6.4%), diferencia estadísticamente significativa ($p=0.013$). Las recidivas locales posmastectomía fueron del 4.3% ($n=2$) en el grupo de 46 pacientes ≤ 35 años vs. 3.3% ($n=3$) en el grupo de 92 pacientes mayores, siendo esta diferencia no significativa ($p=0.74$) (Tabla 2).

Con relación al desarrollo de metástasis, se presentó en el 17.4% de las más jóvenes vs. 5.3% de las mayores premenopáusicas ($p<0.0001$) siendo la diferencia estadísticamente significativa. De las pacientes con axila positiva, en las ≤ 35 años, 15 tuvieron metástasis (28.8%) vs. 12 en las pacientes mayores premenopáusicas (12.6%) ($p=0.01$). En el grupo de las ≤ 35 años encontramos un 9.5% de mortalidad por causa específica vs 2.3% en las mayores ($p=0.002$).

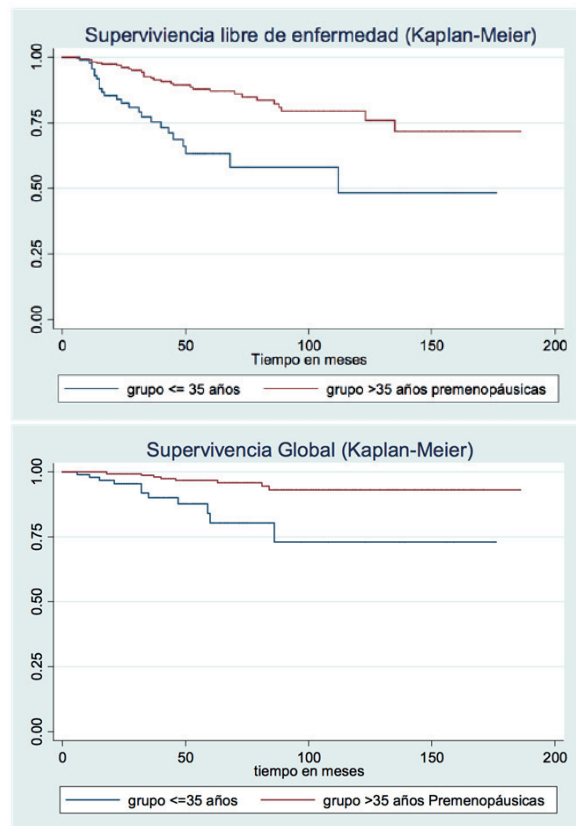


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier. A) Sobrevida libre de enfermedad, B) Sobrevida global.

En cuanto al grado histológico (GH) se estudiaron 102 pacientes en el grupo de ≤ 35 años y 290 pacientes en el grupo de mayores premenopáusicas; las pacientes ≤ 35 años presentaron GH3 en el 75.5% ($p=0.002$). También se observó una menor proporción de receptores estrogénicos 59.2% vs. 72.6% y de progesterona 55.6% vs. 67.6% positivos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$). En cuanto a HER2/neu no obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.09$) (Tabla 3).

La supervivencia libre de enfermedad, estimada a 5 años, fue del 63.3% y a 10 años del 48.4% en el grupo de pacientes ≤ 35 años, y del 87.1% y 79.5%, respectivamente, en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas. La mediana del tiempo a la recidiva local, metástasis o la muerte fue de 27 meses en el grupo de pacientes ≤ 35 años y de 36 meses en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas ($p<0.0001$) (Figura 3A). El grupo ≤ 35 años presentó un HR de 3.2 (IC95%: 1.9-5.5) y ajustado por GH3, receptores estrogénicos y receptores de progesterona negativos, ganglios positivos y estadio fue de 2.2 (IC95%: 1.2-4.1; $p=0.014$).

La supervivencia global, estimada a 5 años, fue del 80.3% y a 10 años del 73% en el grupo de pacientes ≤ 35 años y del 96.7% y 93% a 5 y 10 años respectivamente en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas. La mediana de supervivencia fue de 32 meses en el grupo

Tabla 2. Antecedentes y características de las pacientes según grupo etario (< y > de 35 años)

	≤ 35 años (n=115)	> 35 pre-m (n=339)	p
Antecedente familiar	50 (43,4%)	108 (31,9%)	0,024
Menarca temprana	36 (31,3%)	80 (23,6%)	0,053
Nuliparidad	55 (47,8%)	75 (22,1%)	<0,0001
Lactancia negativa	63 (54,8%)	109 (32,2%)	<0,0001
Edad promedio al 1° parto	26,4±5	25,9±8	0,75
Motivo de consulta			
Control	16 (13,9%)	96 (28,3%)	0,002
Hallazgo mamográfico	3 (2,6%)	53 (15,6%)	<0,0001
Nódulo palpable	76 (66,1%)	143 (42,2%)	<0,0001
Otros	20 (17,4%)	47 (13,9%)	
Anatomía patológica			
Dinf	91 (79,1%)	228 (67,2%)	0,007
Dcis	10 (8,7%)	56 (16,5%)	0,017
Linf	4 (3,5%)	32 (9,5%)	0,017
Otra histología	10 (8,7%)	23 (6,8%)	0,24
Tt. mediana (cm)	2,2	1,5	0,0001
Axila +	52/104 (50%)	95/280 (33,9%)	0,0022
> 3 ganglios axilares +	25/52 (48,1%)	35/95 (36,8%)	0,12
GH3	77/102 (75,5%)	167/290 (57,6%)	0,002
Estadios			
E0	13 (11,3%)	57 (16,8%)	0,08
E1	30 (26,1%)	143 (42,1%)	0,0008
EII	52 (45,2%)	115 (34%)	0,01
EIII	16 (13,9%)	23 (6,8%)	0,01
EIV	4 (3,5%)	1 (0,3%)	0,008
Tratamientos			
Cirugía conservadora	69 (60%)	247 (72,9%)	0,01
Mastectomía	46 (40%)	92 (27,1%)	
Reconstrucción (mastectomía)	27 (58,7%)	49 (53,3%)	0,54
Radioterapia	83 (72,7%)	253 (74,6%)	0,68
Radioterapia post-mastectomía	18/46 (39,1%)	15/92 (16,3%)	0,0034
Quimioterapia	92 (80%)	160 (47,2%)	<0,0001
Hormonoterapia	58 (50,4%)	236 (69,6%)	<0,0001
Evolución			
Recidiva local	13 (11,3%)	19 (5,6%)	0,02
Metástasis	20 (17,4%)	18 (5,3%)	<0,0001
Mortalidad global	11 (9,5%)	9 (2,6%)	0,002
Mortalidad específica por cáncer	11 (9,5%)	8 (2,3%)	0,002

Pre-m, premenopáusicas; n, número; 1°, primer; E, estadios; Dinf, carcinoma ductal infiltrante; Dcis, carcinoma ductal in situ; Linf, carcinoma lobulillar infiltrante; Tt, tamaño tumoral; +, positivo; GH, grado histológico.

de pacientes ≤35 años y de 39 meses en el grupo de pacientes >35 años premenopáusicas (p=0.0002) (**Figura 3B**). El grupo ≤35 años presentó un HR crudo de 4.7 (IC95%: 1.9-11.3) y en un análisis multivariado ajustando por GH3, receptores estrogénicos y receptores de progesterona negativos, ganglios positivos y estadio, el HR fue de 3.1 (IC95%: 1.1-8.4; p=0.028).

DISCUSIÓN

La edad como factor pronóstico en el carcinoma de mama ha sido un tema controvertido y con conclusiones dispares⁹⁻¹⁷. En nuestro estudio los resultados sugieren que la edad aportaría predicción pronóstica independiente. Sin embargo, en estudios recientes que evalúan la genética molecular (usando Oncotype DX, MammaPrint o Genomic

Grade/MapquantDX) desaparece la edad como factor pronóstico independiente⁴. Di Sibio en su publicación determinó que el efecto negativo de la edad estuvo relacionado con las características biológicas más agresivas de este tipo de tumores¹⁰.

En cuanto a la incidencia, en nuestra serie el 3.3% de todas las pacientes operadas por cáncer de mama corresponde a pacientes ≤35 años. En concordancia con esto, las publicaciones de Gentilini et al. y Allemand et al. presentan incidencias del 4.7 y 3.8%, respectivamente^{1,9}. En Estados Unidos, 5.5% de los cánceres de mama ocurren en mujeres <40 años⁵.

Del análisis de las características biológicas surge que los tumores de las pacientes ≤35 años son más agresivos: en nuestra serie el 75.5% tenía GH3 (p=0.002), receptores estrogénicos negativos el 35.6 vs. 17.4% y re-

Tabla 3. Comparación de los biomarcadores expresados en las piezas quirúrgicas de las pacientes según rango etario.

Biomarcadores	≤ 35 años	> 35 pre-m	p
RE +	68 (59,2%)	246 (72,6%)	0,00016
RE -	41 (35,6%)	59 (17,4%)	>0,05
RE desconocido	6 (5,2%)	34 (10%)	>0,05
RP +	64 (55,6%)	229 (67,6%)	0,0011
RP -	45 (39,2%)	76 (22,4%)	>0,05
RP desconocido	6 (5,2%)	34 (10%)	>0,05
HER2/neu +	22 (19,1%)	82 (24,2%)	0,09
HER2/neu -	73 (63,5%)	184 (54,3%)	>0,05
HER2/neu desconocido	20 (17,4%)	73 (21,5%)	>0,05

pre-m: premenopáusicas. RE: receptor de estrógeno. RP: receptor de progesterona. HER2/neu: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano.

ceptores de progesterona negativos el 39,1 *vs.* 22,4%, en concordancia con otras publicaciones^{1-3,18-30}. Existen publicaciones contradictorias en cuanto a la sobreexpresión de HER2/neu²; nosotros, al igual que en la publicación de Colleoni et al., no encontramos mayor frecuencia de tumores HER2/neu positivo (19,1 *vs.* 24,2%)³.

El 40% de las pacientes ≤35 años de nuestra serie fueron sometidas a mastectomía y 60% a cirugía conservadora. Cogorno et al., en la serie de 1963 a 1997 publicaron en menores de 35 años 63% de mastectomías y 37% de cirugías conservadoras. Observando la evolución a lo largo de los años del tratamiento quirúrgico³⁰, Gentilini et al. concluyeron que la conservación de la mama en pacientes muy jóvenes alcanza una tasa de control local aceptable y no hubo factores pronósticos que se asociaran con eventos locales¹. Observamos mayor número de recidivas locales en el grupo de pacientes ≤35 años (11,3 *vs.* 5,6%). Cardoso et al. describen como factor desfavorable la edad joven; de hecho, mujeres diagnosticadas <40 años tienen un riesgo de recurrencia local a 5 años del 10%⁴.

En nuestro trabajo, observamos que hubo mayor riesgo de recaída local poscirugía conservadora, al igual que lo demuestran Allemand et al. en su estudio de pacientes jóvenes. Sin embargo, hay publicaciones que mencionan que cuando se da una atención meticulosa a las técnicas quirúrgicas y estado de los márgenes, parece que la edad joven en el momento del diagnóstico no tiene por qué ser una contraindicación para la cirugía conservadora^{9,26-28}.

En nuestro estudio, las recidivas locales poscirugía conservadora fueron del 15,9 *vs.* el 6,4% en las pacientes mayores premenopáusicas (p=0.013), y las recidivas posmastectomías fueron 4,3 *vs.* 3,3% en las mayores (p=0.74). Estos resultados coinciden con la literatura, con mayor incidencia de recidivas locales poscirugía conservadora para pacientes jóvenes^{6,14,30-42}.

Según un metaanálisis de 5 poblaciones realizado por el

Instituto Europeo de Oncología incluyendo 22 598 pacientes, la mastectomía no fue asociada a mejor supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad a distancia, comparada con cirugía conservadora en cáncer de mama temprano en menores de 40 años⁴³.

Es muy importante en la actualidad la cirugía oncoplastica como parte del tratamiento integral del cáncer de mama²⁸. El 58,7% de las pacientes ≤35 años mastectomizadas de nuestra serie fueron reconstruidas *vs.* el 53,3% de las mayores premenopáusicas, siendo esta diferencia no significativa (p=0.54).

De las pacientes mastectomizadas, recibieron radioterapia posoperatoria 39,1% en las más jóvenes *vs.* 16,3% en las mayores (p=0.024). Otros autores publican un 17% de radioterapia posmastectomía en pacientes <40 años²⁷.

De igual manera, en las ≤35 años se observó mayor incidencia en la frecuencia de metástasis (17,4 *vs.* 5,3%; p<0.0001) y menor supervivencia global y libre de enfermedad.

De las pacientes ≤35 años, 11,3% presentaron recidiva local; de estas, 30% metastatizaron y de ellas el 75% murió. De las pacientes >35 años premenopáusicas, 5,6% presentaron recidiva local; de éstas, 21% metastatizaron y de ellas el 25% murió. Se destaca que las pacientes jóvenes tendrían un peor pronóstico luego de la recidiva local.

Muchas son las publicaciones donde se demuestra que mujeres jóvenes con carcinoma de mama tienen un peor pronóstico en términos de supervivencia global y recurrencia en relación con las mayores premenopáusicas, enfatizando que es necesario tener un buen entendimiento de la biología del cáncer de mama en mujeres jóvenes y continuar alentando el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas^{8-13,21,22,35}.

CONCLUSIONES

De los resultados de nuestra serie, en relación a mujeres jóvenes, surge:

- Si bien presentan una baja incidencia (3,3%), demostraron una tendencia en aumento en los últimos años.
- Se observó 50% de compromiso ganglionar axilar y características asociadas a un peor pronóstico: con mayor frecuencia de GH3 y receptores hormonales negativos.
- Mayor riesgo de recidiva local después de la cirugía conservadora.
- Mayor frecuencia de metástasis, menor supervivencia global y libre de enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

- Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. Breast-conserving surgery in 201 very young patients (<35 years). *Breast* 2010;19:55-8.
- Cancellato G, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21:1974-81.
- Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C. Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol* 2002;13:273-79.
- Cardoso F, Loibl S, Pagani O, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:3355-77.
- Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, et al. Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *Am J Surg* 2009;198:538-43.
- Wilson AR, Marotti L, Bianchi S, et al. The requirements of a specialist Breast Centre. *Eur J Cancer* 2013;49:3579-87.
- Harbeck N, Thomssenb C, Gnant M. St. Gallen 2013: Brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care* 2013;8:102-9.
- Gnant M, Thomssenb C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the consensus discussion. *Breast Care* 2015;10:124-30.
- Allemand D, Nuñez de Pierro A, Ajejas G, et al. Evolución del cáncer de mama en mujeres de 35 años o menos. *Rev Arg Mastol* 2003;22(76):246-65.
- Di Sibio AJ, Sánchez ML, González Zimmermann A, Santillán F. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años; *Rev Arg Mastol* 2013;32 (114):6-20.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* 2018;29(8):1634-57.
- Dubsky P, Gnant M, Taucher S, et al. Young age as an independent adverse prognostic factor in premenopausal patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2002;3:65-72.
- Xiong Q, Valero V, Kau V, et al. Female Patients with Breast Carcinoma Age 30 years and Younger Have a Poor Prognosis. *Cancer* 2001;92:2523-28.
- Han W, Kim S, Park I, et al. Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer. *BMC Cancer* 2004;4:82.
- De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, et al. Age as prognostic factor in pre-menopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993;341:1039-43.
- Yoshida M, Shimizu C, Fukutomi T, et al. Prognostic Factors in Young Japanese Women with Breast Cancer: Prognostic Value of Age at Diagnosis. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41(2):180-9.
- Anders C, Jonson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol* 2009;36(3):237-49.
- Ahn S, Son BH, Kim SW, et al. Poor outcome of hormone receptor-positive breast cancer at very young age is due to tamoxifen resistance: nationwide survival data in Korea--a report from the Korean Breast Cancer Society. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2360-8.
- Basro S, Apffelstaedt J. Breast Cancer in Young Women in a Limited-Resource Environment. *World J Surg* 2010;34:1427-33.
- Zhou P, Abram R. Young Age and Outcome for Women with Early-stage Invasive Breast Carcinoma. *Cancer* 2004;101:1264-74.
- Nuñez de Pierro A, Allemand D, Ajejas G, Margossian A, D'Andrea D. La edad como factor pronóstico del cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 1995;14(46):286-99.
- Bouchardy C, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Recent increase of breast cancer incident among women under the age of forty. *Br J Cancer* 2007;96:1743-6.
- Bernabó O. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg Mastol* 1989;8(24):57-62.
- Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:3-6.
- Di Nubila B, Cassano E, Urban LA, et al. Radiological features and pathological-biological correlations in 348 women with breast cancer under 35 years old. *Breast* 2006;15:744-53.
- Muller Perrier G. Cáncer de mama en mujeres menores de 30 años. *Rev Arg Mastol* 1993;12 (37):150-8.
- Ruddy K, Gelber G, Tamimi R, et al. Breast Cancer Presentation and Diagnostic Delays in Young Women. *Cancer* 2014;120:20-5.
- Basro S, Apffelstaedt J. Breast Cancer in Young Women in a Limited-Resource Environment. *World J Surg* 2010;34:1427-33.
- Bharat A, Aft R, Gao F, Margenthaler J. Patient and Tumor Characteristics Associated With Increased Mortality in Young Women (≤40 Years) With Breast Cancer. *J Surg Oncol* 2009; 100:248-51.
- Cogorno L. Cáncer de mama en mujeres menores de 35 años. *Rev Arg Mastol* 2001;20(67):120-32.
- Martinez-Ramos D, Escrig J, Torrella A, Hoashi J, Alcalde M, Salvador J. 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.
- Zhou P, Abram R. Young Age and Outcome for Women with Early-stage Invasive Breast Carcinoma. *Cancer* 2004;101:1264-74.
- Mahmood U, Morris C, Neuner G. Similar Survival with Breast Conservation Therapy or Mastectomy in the Management of Young Women with Early-Stage Breast Cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2011;1-7.
- Piñero A. Surgical treatment of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123:21-4.
- Hartmann S, Reimer T, Gerber B. Management of Early Invasive Breast Cancer in Very Young Women (<35 years). *Clin Breast Cancer* 2011;11(4):196-203.
- Freedman R, Partridge A. Adjuvant therapies for very young women with early stage breast cancer. *Breast* 2011;20:S146-S149.
- Partridge A, Pagani O, Abulkhair O, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast* 2014;23:209-20.
- Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, et al. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol* 2006;17:1497-503.
- Voogd A, Nielsen M, Peterse J, et al. Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After Breast-Conserving Therapy or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials. *By J Clin Oncol* 2001;19:1688-97.
- De las Heras Gonzalez M. Radiation therapy in young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:25-8.
- Karihtala P, Winqvist R, Bloigu R, Jukkola-Vuorinen A. Long-term observational follow-up study of breast cancer diagnosed in women ≤40 years old. *Breast* 2010;19:456-61.
- Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjöström-Mattson J. Breast cancer in very young women. *EJSO* 2011;37:1030-37.
- Vila J, Gandini S, Gentilini O. Overall survival according to type of surgery in Young (≤40 years) early breast cancer patients: A systematic meta-analysis comparing breast-conserving surgery versus mastectomy. *Breast* 2015;24:175-81.