

Cáncer de mama en mujeres jóvenes

Breast cancer in young women

María Delfina Ocampo, Rosario Biasutto, Candela de la Sierra, Lucas Cogorno, Juan Isetta, Gabriela Candás, Agustina González Zimmermann, Santiago Acevedo, María Agustina Bemí, Mariana Zanni, Juan Luis Uriburu

Fronteras en Medicina 2024;19(4):284-288. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202404/0284-0288>

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la patología oncológica más frecuente en nuestro país, con 22024 nuevos casos en 2020; esto representa un 32.1% de los carcinomas diagnosticados en mujeres¹.

En Estados Unidos, las pacientes con cáncer de mama menores de 40 años representaron el 4% del total en 2019². En nuestra institución, en los últimos 10 años, constituyeron el 10.7%; si tomamos en cuenta las menores de 35 años, correspondieron al 3.8%.

En los últimos años se ha visto un aumento de la incidencia a edades más tempranas, estos casos se caracterizan por tener una evolución más agresiva y muchas veces un diagnóstico más tardío ya que estas pacientes no son objetivo de estudio de los programas de *screening*². También plantean mayor complejidad en cuanto al tratamiento, al tratarse de pacientes económicamente activas, que muchas veces no completaron su proyecto de maternidad. Es importante abordar estas pacientes en forma multidisciplinaria.

DIAGNÓSTICO

Al no estar incluidas en los programas de *screening*, un motivo de consulta habitual en este grupo etario es el hallazgo de nódulo palpable. Ante este hallazgo, se inicia el algoritmo diagnóstico habitual, conformado por mamografía, complemento ecográfico, dada la densidad mamaria y frecuentemente resonancia magnética nuclear mamaria (**Figura 1**)³.

También se puede considerar el uso de tomosíntesis, ya que aumenta la sensibilidad en pacientes con mamas densas².

En nuestro país la recomendación de *screening* en pacientes de riesgo habitual es iniciar con mamografía en forma anual a partir de los 40 años; en pacientes con mamas densas (ACR C o D) debemos considerar el agregado de ecografía como complemento. Se encuentra en revisión la utilidad de la mamografía contrastada y la resonancia mamaria con contraste en este grupo de pacientes³.

ASESORAMIENTO GENÉTICO ONCOLÓGICO

Todas las pacientes jóvenes con diagnóstico de cáncer de mama deberían tener un estudio genético, preferentemente un panel de genes que evalúe genes de alta y moderada penetrancia para cáncer de mama. Previamente y con el resultado deberían recibir un asesoramiento genético oncológico por parte de su médico tratante u otro miembro del equipo²⁻⁵.

TRATAMIENTO

Tratamiento locorregional. El tratamiento no debería diferir de lo planteado en el grupo de pacientes posmenopáusicas. La cirugía conservadora está indicada según la relación entre el tamaño mamario y el tumoral, siempre seguida por tratamiento radiante, ya que no se observó un aumento del riesgo de recidiva en este grupo poblacional. Está aconsejado ofrecer técnicas de reconstrucción en cirugía conservadora o posmastectomía.

En caso de realizar una mastectomía, siempre que no haya una contraindicación dada por la extensión de la enfermedad o comorbilidades, debe ofrecerse una reconstrucción mamaria.

En este grupo de pacientes hay una mayor tendencia a realizar mastectomías unilaterales e incluso mastectomías de reducción de riesgo contralateral.

En cuanto al abordaje axilar, siempre que la extensión de la enfermedad lo permita, debe ofrecerse la técnica

Servicio de Mastología, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Juan Luis Uriburu. Servicio de Mastología, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: +54 11 4309 6400. juriburu@hbritanico.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 07/07/2024 | Aceptado: 16/08/24

ca de ganglio centinela. Y realizar una linfadenectomía axilar siguiendo las mismas indicaciones que en otros grupos de pacientes.

Lo mismo sucede con la radioterapia del volumen mamario, lecho de mastectomía y de las áreas ganglionares. Hay escasa evidencia para utilizar esquemas de irradiación parcial de la mama y los esquemas de ultrahipofraccionamiento en este grupo de pacientes²⁻⁶.

Tratamiento sistémico. En cuanto a la endocrinoterapia, debido a la falta de evidencia, no debería ser utilizada como tratamiento neoadyuvante fuera de ensayos clínicos en este grupo etario.

Con respecto a la endocrinoterapia adyuvante, en pacientes de bajo riesgo de recurrencia se recomienda el uso de tamoxifeno como monoterapia; y en casos de mayor riesgo se adiciona la supresión de la función ovárica (SFO) prefiriendo la combinación con inhibidores de la aromatasa (IA) y reservando la combinación con tamoxifeno para casos de intolerancia o efectos adversos a los IA ya que en el análisis de SOFT y TEXT se observó una pequeña diferencia en sobrevida libre de enfermedad (SLE) a favor de los IA, sin diferencia significativa en sobrevida global (SG)^{6,7}. La duración indicada del tratamiento es de 5 años. Se observó un beneficio más importante en la subpoblación de menores a 35 años⁶.

En el estudio ATLAS se observó que en pacientes de alto riesgo hay beneficio en SLE y SG al extender el uso de tamoxifeno por más de 5 años. No hay bibliografía que avale extender el uso de SFO o IA por más de 5 años⁶⁻⁸.

Particularmente en menores de 35 años se observó que por la mayor reserva ovárica, la SFO fue subóptima, por lo que en este grupo se recomienda evaluar los niveles de estrógeno circulante periódicamente. Se recomienda realizar la supresión con agonistas de FSH en forma mensual. Otra opción es la ooforectomía quirúrgica, pero esta no se recomienda como tratamiento de elección para evitar una menopausia precoz⁶. Se podría considerar el uso de abemaciclib en pacientes de alto riesgo de recaída².

Con respecto al uso de plataformas genómicas, si bien tienen utilidad para la elección del tratamiento adyuvante, es importante destacar que en los estudios de validación las pacientes menores de 40 años representan menos de 4% de toda la población reclutada y por otra parte menos del 15% de las pacientes premenopáusicas recibieron supresión de la función ovárica en estos trials².

En cuanto a las indicaciones de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante, inhibidores de HER2 e inmunoterapia, no hay diferencias con respecto a otros grupos etarios. Dada la toxicidad a largo plazo de las antraciclinas, en tumores RH+ y HER2+ se evalúa evitar el uso de estas últimas²⁻⁶.

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD Y EMBARAZO LUEGO DEL CÁNCER DE MAMA

La quimioterapia administrada a pacientes con cáncer de mama puede tener un impacto negativo y significativo en la fertilidad. Esto se debe a su efecto directo sobre los ovarios, capaz de provocar una disminución en la reserva folicular debido a la muerte celular apoptótica⁹. Este proceso puede afectar la capacidad de una mujer para concebir después del tratamiento, y así plantear preocupaciones importantes sobre la fertilidad y la planificación familiar para las pacientes.

La conversación sobre temas relacionados con la fertilidad no debe subestimarse ni postergarse, especialmente en el contexto de la oncología, donde los tiempos pueden ser limitados, especialmente en mujeres jóvenes. Es comprensible que el enfoque principal esté en el tratamiento del cáncer y en la atención médica urgente que requiere; sin embargo, abordar la fertilidad de manera oportuna es fundamental, ya que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de las pacientes posteriormente al tratamiento. Es interesante notar la disparidad que existe sobre la conversación entre pacientes y médicos sobre fertilidad en el contexto del cáncer de mama. Se estima que entre el 34% y el 72% de las pacientes mantienen en la consulta una conversación sobre dicha temática^{9,10}. Según Partridge, el 73% de las pacientes tienen al menos preocupaciones menores y el 39% preocupaciones mayores sobre fertilidad¹¹. El 29% de las pacientes refieren incluso que estos temas afectan sus decisiones con respecto al tratamiento¹².

Los tres métodos más difundidos para preservación de la fertilidad son:

Criopreservación de embriones: Este método implica fertilizar óvulos con espermatozoides para crear embriones, que luego se congelan y almacenan para su uso futuro.

Criopreservación de ovocitos: En este proceso, los óvulos de una mujer se recolectan y se vitrifican sin fertilizar. Esto permite a la mujer preservar sus óvulos para su uso futuro, incluso si no tiene una pareja masculina en el momento de la recolección.

Preservación del tejido ovárico: Cuando no es posible realizar la criopreservación de embriones o de ovocitos, se puede optar por la preservación del tejido ovárico. En este procedimiento, se extrae una porción del tejido ovárico de la paciente y se congela para su almacenamiento. En el futuro, este tejido puede ser descongelado y reimplantado en los ovarios de la paciente para restaurar su función ovárica.

Es importante tener en cuenta que la estimulación ovárica es necesaria para la criopreservación de embriones y ovocitos, lo que implica un proceso de al menos dos semanas. Sin embargo, la preservación del tejido ovárico puede ser una opción en ciertos casos, si la estimu-

lación ovárica no es posible o está contraindicada. No es prudente demorar el inicio de la quimioterapia adyuvante más de 6 semanas; por tanto, se debe realizar en este período de tiempo¹².

El uso de análogos de GnRH se ha convertido en una herramienta valiosa para la protección de la función ovárica, facilitando tanto el mantenimiento como la reanudación de la menstruación y la prevención de la insuficiencia ovárica prematura. Sin embargo, la evidencia sobre su efectividad en la protección de la fertilidad aún es limitada. Esta alternativa muestra especialmente buenos resultados en mujeres menores de 40 años¹³⁻¹⁵.

El tratamiento con tamoxifeno presenta un riesgo bajo de fallo ovárico, y este riesgo varía según la edad. En mujeres menores de 45 años, el riesgo de fallo ovárico con tamoxifeno es similar al de las mujeres no tratadas. En contraste, en mujeres mayores de 45 años, el riesgo de fallo ovárico aumenta en aproximadamente un 10% en comparación con las mujeres no tratadas¹⁶.

El uso de tamoxifeno durante el embarazo puede ser teratogénico y se recomienda esperar al menos tres meses después de su suspensión antes de intentar concebir¹⁷.

El ensayo POSITIVE ha demostrado que interrumpir temporalmente la terapia endocrina habiendo cumplido un mínimo de 18 meses de tratamiento para permitir el embarazo en mujeres con antecedentes de cáncer de mama con receptores hormonales positivos no resulta en un empeoramiento significativo de los resultados a corto plazo del cáncer de mama. Más aún, se vio mejores resultados en riesgo de recurrencia en mujeres que tuvieron un embarazo (*healthy mother effect*), pero esto podría deberse a un sesgo de selección, ya que las mujeres con menor riesgo de recurrencia serían las que intentan un embarazo posterior al tratamiento.

CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

Si bien esta no es una situación habitual, dada la postergación de la maternidad, existen más frecuentemente casos en los que se diagnostica cáncer de mama durante el embarazo. El diagnóstico suele ser en estadios más avanzados. La interrupción del embarazo no es una indicación terapéutica. En cuanto al tratamiento locorregional, se realizan más frecuentemente mastectomías ya que la radioterapia está contraindicada durante el embarazo. A partir del segundo trimestre se puede indicar quimioterapia. La hormonoterapia y los anticuerpos monoclonales están contraindicados^{6,18}. La sobrevida de las pacientes tratadas durante el embarazo fue equivalente a la de las pacientes con el mismo estadio no embarazadas¹⁹. No hubo un aumento significativo de malformaciones o restricción del crecimiento intrauterino en neonatos expuestos a quimioterapia²⁰.

ANTICONCEPCIÓN POSTERIOR AL CÁNCER DE MAMA

Dentro de este grupo etario, las pacientes son sexualmente activas posteriormente al diagnóstico y los tratamientos. El uso de anticoncepción es de 58% antes del diagnóstico y posteriormente cae abruptamente (38% en el primer año)²¹. Es importante destacar la importancia de un correcto asesoramiento por parte del equipo tratante al momento del diagnóstico.

Está contraindicado el uso de anticoncepción hormonal, y los métodos más utilizados son el dispositivo intrauterino de cobre (77%), el preservativo masculino (13%) y en menor medida los métodos quirúrgicos (4%)²².

CALIDAD DE VIDA LUEGO DEL CÁNCER DE MAMA - SURVIVORSHIP

El síndrome genitourinario y los sofocos son un tema relevante en esta población debido a la disminución de los niveles de estrógenos en consecuencia del tratamiento. Esta condición puede provocar síntomas como sequedad vaginal, alteraciones en el flujo, infecciones vaginales y urinarias recurrentes, dispareunia y alteraciones del sueño.

Para el tratamiento de la atrofia vaginal, el ácido hialurónico local ha demostrado ser beneficioso para aliviar los síntomas al mejorar la hidratación y elasticidad de los tejidos. El uso de estrógenos locales, como cremas u óvulos no se encuentra contraindicado. La evidencia científica actual no muestra un aumento en la mortalidad específica por cáncer de mama en pacientes que utilizan estrógenos vaginales en comparación con aquellas que no reciben terapia de reemplazo hormonal²³.

Para el manejo de los sofocos se han propuesto varias alternativas farmacológicas no hormonales. Estas pueden mejorar los síntomas vasomotores y, en consecuencia, la calidad del sueño. Entre ellas, se incluyen: venlafaxina y citalopram, que son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina; clonidina, un agonista alfa-2 adrenérgico, y los anti-convulsivantes gabapentina y pregabalina. Dentro del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina debe evitarse el uso de paroxetina y fluoxetina ya que son inhibidores potentes de la enzima CYP2D6, que convierte al tamoxifeno en su metabolito activo, el endoxifeno^{24,25}.

Las pacientes de este grupo etario tienen mayor morbilidad y peores indicadores en cuanto a su estilo de vida ya que es una etapa en la cual las pacientes son económicamente activas y están planificando su maternidad, entre otras actividades.

Están expuestas a efectos adversos como una falla ovárica precoz, con los síntomas que esta trae aparejados y cambios en su imagen corporal secundarios a los tratamientos quirúrgicos⁶.

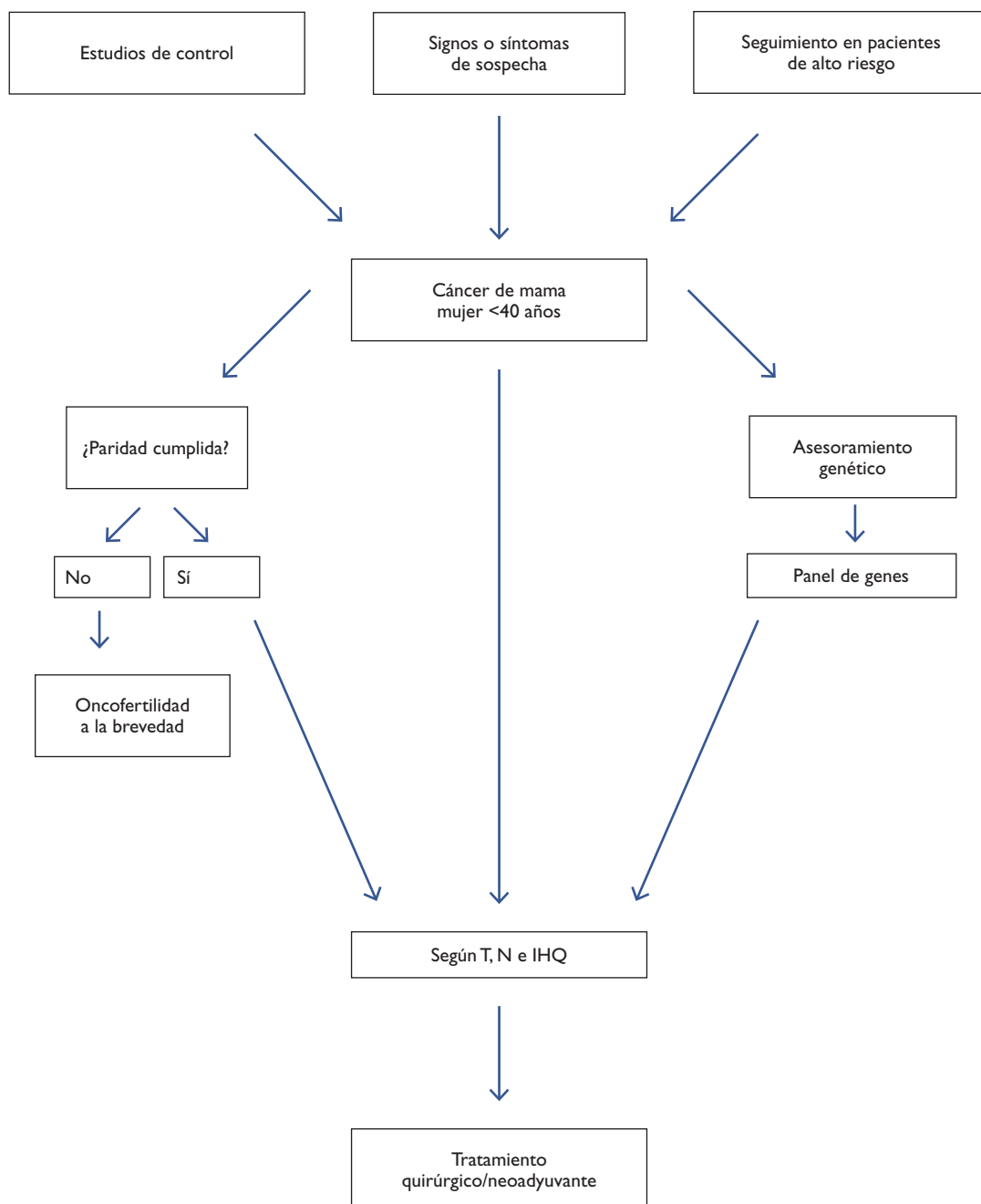


Figura 1. Algoritmo diagnóstico.

Un estudio realizado en Francia arrojó que a los dos años de finalizado el tratamiento, el 13.2% de las mujeres de entre 18 y 39 años no pudieron reinsertarse laboralmente. Identificaron una asociación estadísticamente significativa en pacientes con estadios más avanzados que recibieron anticuerpos monoclonales además de quimioterapia y que tuvieron una mastectomía con linfadenectomía axilar²⁶. En este grupo es especialmente importante el se-

guimiento como equipo multidisciplinario, teniendo en cuenta el apoyo por parte del equipo de psicooncología, la preservación de la fertilidad, un correcto asesoramiento sobre la planificación familiar, sexualidad, pesquisar los posibles efectos adversos y secuelas del tratamiento para apoyar la reinsertión laboral y social de las pacientes. Es importante promover un estilo de vida saludable con alimentación variada y práctica de ejercicio regular.

BIBLIOGRAFIA

1. Estadísticas - Incidencia. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>; (consultado el 24/4/24).
2. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge A, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Annals of Oncology* 2022;33:1097-1118.
3. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Tamizaje en Cáncer de Mama. 2021. En: <https://www.samas.org.ar/archivos/consenso-tamizaje.pdf>; (consultado el 24/5/24).
4. Solicitud de estudios genéticos en cáncer de mama hereditario. Guía de recomendación. En: <https://www.samas.org.ar/archivos/SAM%20Guia%20Estudios%20geneticos%20NOV.pdf>; (consultado el 24/5/24).
5. NCCN Guidelines. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3.2024; (consultado el 24/5/24).
6. Tesch M., Partridge A. Treatment of Breast Cancer in Young Adults. 2022 ASCO EDUCATIONAL BOOK | asco.org/edbook. 795-806.
7. Regan M, Walley B, Fleming G, et al. Randomized comparison of exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): update of the combined TEXT and SOFT trials. *Cancer Res* 2022;82:4s(suppl; abstr GS2-05).
8. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-16.
9. Baulies S, Devesa M, García M, Fargas F. ¿Debemos incorporar la preservación de la fertilidad en el protocolo diagnóstico-terapéutico del cáncer? *Rev Senol Patol Mamar* 2017;30:1-2.
10. Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:766-73.
11. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386-405.
12. Araa C, Giménez M, Cusidó M, Fabregas R. Consenso de cáncer de mama y fertilidad, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Revista de sexología y patología mamaria* 2015;28:172-80.
13. Lambertini M, Moore H, Leonard R, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients with Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual. *J Clin Oncol* 2018;36:1981-90.
14. Leonard R, Adamson D, Bertelli G, et al. Anglo Celtic Collaborative Oncology Group and National Cancer Research Institute Trialists. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: OPTION trial. *Ann Oncol* 2017;28:1811-6.
15. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019;3:CD008018.
16. Baulies S, Devesa M, García M, Fargas F, Ara C, Fábregas R. Preservación de la fertilidad: revisión y análisis de los tiempos oncológicos. *Rev Senol Patol Mamar* 2017;30:3-9.
17. Partridge A, Niman S, Ruggeri M, et al. International Breast Cancer Study Group; POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1645-56.
18. Peccatori F, Azim H, Orecchia R, et al; ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi160-vi170.
19. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* 2013;31:2532-9.
20. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, et al. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76-82.
21. Lambertini M, Massarotti C, Havas J. Contraceptive Use in Premenopausal Women With Early Breast Cancer. *JAMA Network Open* 2022;5:e2233137.
22. Mørch LS, Friis S, Meidi A, et al. Hormonal contraception use before and after breast cancer diagnosis: A nationwide drug utilization study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2022;31:706-9.
23. McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC, et al. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2024;10:103-8.
24. L'Espérance S, Frenette S, Dionne A, Dionne JY. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Pharmacological and non-hormonal treatment of hot flashes in breast cancer survivors: CEPO review. *Support Care Cancer* 2013;21:1461-74.
25. Casper R. Menopausal hot flashes Literature review current through: Sep 2024. UPTODATE.
26. Dumas A, Vaz Luis I, Bovagnet T, et al. Impact of Breast Cancer Treatment on Employment: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study (CANTO). *J Clin Oncol* 2019;38:734-43.