

Cáncer de Mama en Paciente Joven. Un Caso Clínico de Manejo Multidisciplinario

Breast Cancer in a Young Patient. A Clinical Case with a Multidisciplinary Approach.

Navarro J, Holub P, Prychodzko C, Castro BM, Hernandez MN, Naso B, Hauszpigiel G.

Unidad de Mastología, Hospital General de Agudos José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dr. Prof. Pedro Chutro 3380,(C1437) CABA, Argentina. Email: mastologiapenna@gmail.com

INTRODUCCION

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en la mujer en Argentina. Se estima una incidencia de 22.000 nuevos casos anuales. El CM en mujeres jóvenes (menores de 40 años) representa entre el 5-7% del total. El 70% de los CM son esporádicos, solo un 5-10% presentan una mutación genética.

Presentaremos un caso clínico de una paciente joven con cáncer de mama y mutación genética asociada.

CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años cursando embarazo de 10 semanas. Consulta por hallazgos en estudio de control. Presenta antecedentes de madre con cáncer de mama bilateral a los 35 años y tía materna y abuela materna a los 50 años.

Al examen físico no se palpan nódulos, axilas libres.

Aporta mamografía que informa la presencia de un nódulo hiperdenso, de forma irregular y márgenes no circunscritos en cuadrante superoexterno de mama izquierda. BI-RADS 0. (Figuras 1 y 2).

En la ecografía mamaria se identifica en mama izquierda hora 3 un nódulo sólido, hipoeoico, irregular, de márgenes no circunscritos de 11 mm, axilas libres. BI-RADS 4. (Figura 3)

Se realiza punción histológica bajo guía ecográfica de nódulo de mama izquierda. Anatomía patológica informa: carcinoma invasor NOS grado 2 . cTNM: T1c N0 M0. Estadio IA.

Inmunohistoquímica: receptor de estrógeno 10%, receptor de progesterona 5%, HER2: negativo, Ki67: 80% (fenotipo luminal B).

Por presentar embarazo del primer trimestre se realiza mastectomía izquierda con colocación de

Figura 1. Mamografía medio oblicua lateral, presencia de nódulo no circunscrito en mama izquierda.

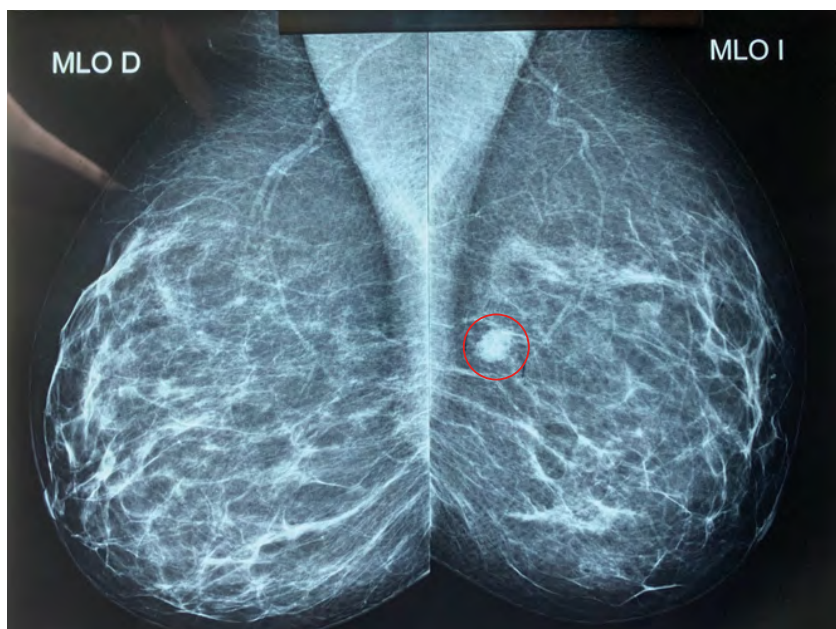


Figura 2. Mamografía craneocaudal, presencia de nódulo no circunscrito en mama izquierda.

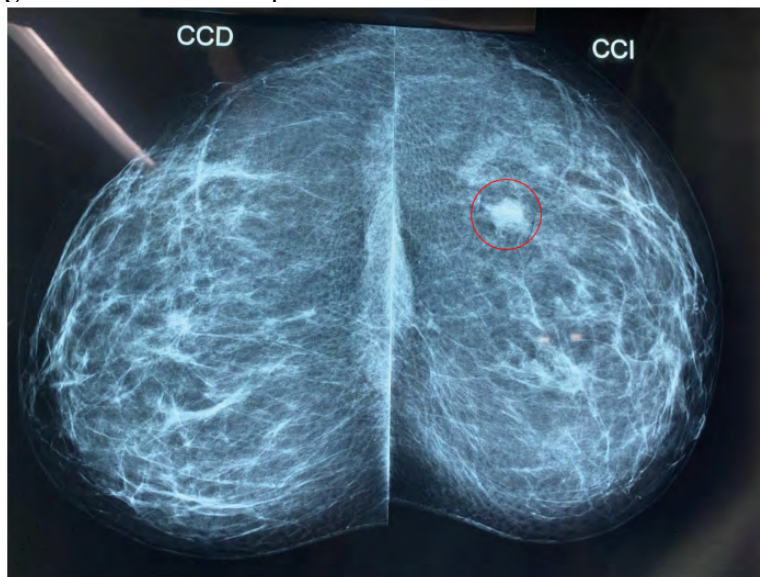
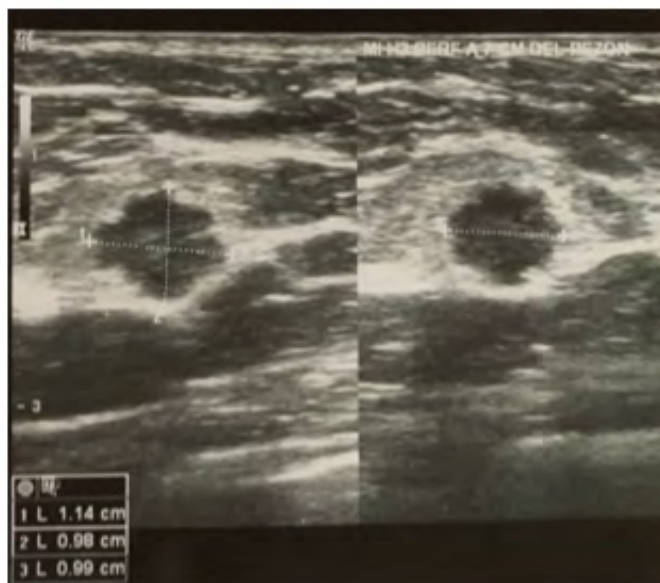


Figura 3. Ecografía mamaria bilateral, presencia de nódulo no circunscrito de 11 mm, en mama izquierda.



prótesis definitiva y biopsia de ganglio centinela axilar izquierdo. Anatomía patológica: Carcinoma invasor NOS de 1,5 cm, grado 2, márgenes libres. Ganglio centinela negativo (0/1). pTNM: T1c N0(sn). Estadio IA.

La paciente solicita la interrupción del embarazo, se realiza IVE (interrupción voluntaria del embarazo).

Se solicita plataforma genómica Oncotype DX, la cual informa un score de recurrencia (RS) = 37. Realiza quimioterapia adyuvante 4 ciclos con AC (doxorubicina y ciclofosfamida). La paciente previo al inicio de la quimioterapia realiza criopreservación de ovocitos. Asimismo es derivada a

asesoramiento genético oncológico (AGO), en el que se decide solicitar panel de genes para predisposición a cáncer de mama, cuyo resultado evidencia la presencia de una variante de significado patogénico en el gen BRCA 1.

Posteriormente inicia endocrinoterapia con tamoxifeno y supresión de la función ovárica con goserelin. Después de completar 18 meses de endocrinoterapia suspende el tratamiento para buscar un nuevo embarazo.

DISCUSIÓN

El CM es el cáncer más frecuente en la mujer en Argentina. Se estima una incidencia de 22.000

nuevos casos anuales, lo que representa el 32,1% de todos los tumores malignos en mujeres, con una tasa ajustada por edad de 73,1 casos por cada 100.000 mujeres⁽¹⁾. La incidencia de CM en menores de 40 años se estima entre 5 a 7% de los casos totales⁽²⁾.

Existen diversos factores de riesgo para CM. Los no modificables son el sexo femenino, la edad (siendo más frecuente a mayor edad) y los antecedentes familiares. Además existen factores de riesgo modificables como sedentarismo, obesidad y consumo de alcohol.

El 70-75% de los CM son esporádicos (sin antecedentes familiares). La edad promedio de presentación es a los 65 años. El riesgo de padecer CM es del 12% (1 de cada 8 mujeres que alcance los 80 años padecerá CM).

En el 25-30% de los casos de CM existe un antecedente de CM en la familia. Dentro de este grupo el 5-10% presentan una mutación patogénica heredada. Identificar a estos pacientes nos permite tomar medidas específicas de prevención primaria (farmacopreención y cirugías de reducción de riesgo) e implementar protocolos de screening intensivo⁽³⁾.

El asesoramiento genético oncológico es un proceso psicoeducativo en el cual se informa a los pacientes el riesgo de padecer cáncer, las posibilidades de transmitirlo a sus hijos, se les ayuda con la toma de decisiones acerca del test genético, el screening, las estrategias preventivas disponibles y el seguimiento posterior⁽⁴⁾.

En la tabla 1 se enumeran las indicaciones de asesoramiento genético según el Consenso Nacional Intersociedades sobre alto riesgo para cáncer de mama⁽⁵⁾.

Según la guía NCCN (5) deben ser derivados a AGO pacientes con CM triple de negativo a

cualquier edad. Además pacientes con CM y uno o más familiares de primer y segundo grado con CM menores de 50 años, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata con metástasis y ≥3 casos de CM y/o próstata en la misma línea familiar.

En nuestro caso la paciente presentaba CM a edad temprana y antecedentes familiares, por lo cual fue derivada a AGO. Se solicitó panel de genes para predisposición a CM y se diagnosticó una variante patogénica en el gen BRCA1. Esta mutación categoriza a los pacientes como grupo de alto riesgo para desarrollar carcinoma de mama, ovario, próstata y páncreas⁽³⁾.

Las mujeres de alto riesgo pueden optar por someterse a screening intensivo (prevención secundaria) o a cirugías de reducción de riesgo (prevención primaria).

El screening intensivo se inicia con control clínico mamario semestral a partir de los 18 años. Entre los 25 y 29 años se realiza resonancia magnética mamaria con y sin contraste (RM) anual. A partir de los 30 años se agrega mamografía bilateral anual⁽⁵⁾.

Dentro de las cirugías de reducción de riesgo se puede ofrecer mastectomía de reducción de riesgo bilateral (MRR). Se debe indicar la anexectomía bilateral para las mujeres con BRCA1 mutado entre los 35-40 años, una vez alcanzados sus deseos genésicos^(5,6).

La paciente optó por realizar un screening intensivo.

Previo a la disponibilidad de las plataformas genómicas, para definir el tratamiento adyuvante se utilizaban sólo factores pronósticos clínico-patológicos. Actualmente se dispone de plataformas genómicas que permiten predecir la respuesta a la quimioterapia de manera de evitar los efectos adversos de este tratamiento a quienes no obtendrían un beneficio

Tabla 1. Derivación a asesoramiento genético oncológico (AGO).

CM antes de los 50 años
CM bilateral o multicéntrico (sincrónico o metacrónico)
CM en el hombre
CM en etnia de riesgo (ej.: judía askenazí, etc.)
Dos o más casos de CM en familiares cercanos (primer y segundo grado)
CM y otro tumor primario en el mismo individuo
CM triple negativo (menor de 60 años)
Cáncer de ovario (CO) o carcinoma de trompas o carcinoma peritoneal primario
Familias con CM, cáncer de endometrio y/o carcinoma tiroideo
Familias con CM y tumores pediátricos como sarcoma, leucemias y tumores del SNC.
Familias con CM y afección gastrointestinal como por ejemplo :pólipos hamartosos, cáncer gástrico difuso, cáncer de colon, etc.

del mismo⁽⁷⁾. El test se realiza a partir de ARN del tejido tumoral y se obtiene un RS. El resultado de nuestra paciente fue RS= 37, lo que indica un beneficio de la administración de quimioterapia. Esta plataforma se indica en pacientes con CM temprano con receptores hormonales (RH) positivos, HER2 negativo y axila negativa o positiva hasta 3 ganglios comprometidos.

En las pacientes jóvenes resulta importante considerar los deseos reproductivos antes de iniciar tratamientos que puedan afectar la fertilidad. Los agentes quimioterápicos pueden generar esterilidad y/o insuficiencia ovárica precoz. Muchas mujeres pueden retomar su menstruación luego de la quimioterapia sin que eso implique el retorno de la fertilidad.

La amenorrea generada por la quimioterapia se debe principalmente al daño en los folículos en crecimiento. Dependiendo de la edad, la reserva ovárica y el tipo de tratamiento, puede producirse un agotamiento del conjunto de folículos primordiales con la posterior insuficiencia ovárica precoz⁽⁸⁾. Los agentes alquilantes inducen el mayor daño al afectar a los folículos en crecimiento y a los ovocitos.

Se puede ofrecer protección de la función ovárica con análogos GnRH durante el tratamiento con quimioterapia, cuyo objetivo es reducir el riesgo de insuficiencia ovárica precoz y sus consecuencias relacionadas con la fertilidad.

Existen distintas estrategias de preservación de la fertilidad como criopreservación de embriones, ovocitos o tejido ovárico previo a la administración de quimioterapia.

La estrategia más utilizada es la criopreservación de ovocitos, para la cual se requieren aproximadamente dos semanas de estimulación ovárica con gonadotrofinas, seguida de aspiración de folículos. Dicho método fue el escogido por nuestra paciente.

La estimulación ovárica actualmente se inicia en cualquier momento del ciclo menstrual⁽⁹⁾. Anteriormente se requería que la paciente estuviera en el inicio del ciclo, lo cual conllevaba una demora en el comienzo del tratamiento adyuvante.

Si bien la estimulación ovárica habitualmente se realiza con la administración de citrato de clomifeno, éste produce un aumento importante de la concentración de estradiol, lo que podría generar un efecto deletéreo en mujeres con CM. Por lo tanto, en las pacientes oncológicas actualmente se administran de manera segura inhibidores de la aromatasas (IA), por ejemplo letrozol, que reducen la concentración sérica de estrógenos en más del 50%. El uso de letrozol no reduce el número de ovocitos maduros obtenidos ni su capacidad de fertilización⁽⁹⁾.

Posterior a la quimioterapia la paciente continuó

su tratamiento adyuvante con endocrinoterapia. Este tratamiento tiene como objetivo disminuir la disponibilidad de estrógenos con el fin de reducir el riesgo de recaída y mejorar la sobrevida global⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

El origen de los estrógenos circulantes en la mujer varía de acuerdo a la etapa de la vida en la que se encuentre. En la mujer premenopáusica la producción estrogénica depende principalmente del ovario y en la mujer postmenopáusica proviene del tejido adiposo (por conversión periférica) y de la glándula suprarrenal.

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno, actúa inhibiendo competitivamente la unión del estrógeno con su receptor específico, modulando los genes regulados por el estrógeno, que influyen en el crecimiento o apoptosis de la célula mamaria. Los inhibidores de la aromatasas (IA) actúan bloqueando la enzima aromatasas, que interviene en el paso final de la síntesis de estrógeno a partir de andrógenos en tejidos periféricos. Así, por lo tanto, disminuyen la concentración circulante de estrógeno.

En pacientes premenopáusicas con CM receptor hormonal positivo el tratamiento de elección es tamoxifeno por 5 años ya que reduce el riesgo de recurrencia y muerte⁽¹⁰⁾. En pacientes premenopáusicas con tumores grandes o axila positiva de inicio, se puede indicar la hormonoterapia extendida por 10 años la cual mejora los resultados⁽¹²⁾.

Los IA administrados en mujeres posmenopáusicas proporcionan una reducción significativa en la tasa de recurrencia versus tamoxifeno⁽¹³⁾. Los IA son ineficaces en mujeres premenopáusicas en ausencia de supresión ovárica porque respuestas fisiológicas compensatorias inducen la producción de estrógenos ováricos. Sin embargo, en mujeres premenopáusicas tratadas con supresión de la función ovárica (o ablación ovárica quirúrgica), los IA pueden utilizarse ya que la respuesta fisiológica compensatoria queda inhibida.

Los ensayos SOFT y TEXT demostraron que en pacientes premenopáusicas que presentan alto riesgo de recurrencia, se logra una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad asociando a la supresión de la función ovárica un IA en comparación con la asociación con tamoxifeno⁽¹⁴⁾.

Dada la teratogenicidad del tamoxifeno el embarazo se encuentra contraindicado para las mujeres cursando tratamiento. Si bien la endocrinoterapia se utiliza habitualmente durante 5 años ininterrumpidos (o 10 años en pacientes de alto riesgo) en el último tiempo se comenzó a considerar la posibilidad de suspender transitoriamente el tratamiento para permitir la búsqueda de embarazo en las mujeres que así lo deseen. Nuestra paciente

discontinúo la hormonoterapia luego de 18 meses. Esto puede ofrecerse de manera segura a partir de la reciente publicación de los resultados del estudio POSITIVE⁽¹⁵⁾, el cual evaluó la seguridad de suspender la hormonoterapia en pacientes con CM en estadios iniciales. Las pacientes incluidas en el estudio eran menores de 42 años que hubieran completado 18 a 30 meses de tratamiento endocrino. La terapia endocrina puede ser suspendida durante un máximo de 2 años para permitir la búsqueda de embarazo, concepción, parto y lactancia. Posterior a dicho periodo se debe restituir la endocrinoterapia hasta completar los 5 años. Los resultados mostraron que esta estrategia no confirió un mayor riesgo a corto plazo de eventos

de cáncer de mama, incluida la recurrencia a distancia⁽¹⁵⁾.

CONCLUSIÓN

Como conclusión para las pacientes jóvenes con CM es importante derivar oportunamente a asesoramiento genético y realizar interconsulta precoz con medicina reproductiva si la paciente presenta deseo de fertilidad. En estos casos puede suspenderse de manera segura la endocrinoterapia luego de haber realizado al menos 18 meses de tratamiento.

Si bien el enfoque multidisciplinario es importante para el tratamiento de todas las pacientes con CM, resulta imprescindible en las pacientes jóvenes ya que presentan mayores desafíos.

Referencias

1. World Health Organization, Globocan, The Global Cancer Observatory, 2021.
2. 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 Dec;48(18):3355-77
3. Sociedad Argentina de Mastología, Alto riesgo para cáncer de mama consenso nacional inter-sociedades, Revista Argentina de Radiología, 2017, 81(1): 62-87.
4. Cruzado J, La toma de decisión de los participantes en consejo genético oncológico, Psicooncología, 2010;2-3 (7): 341-362.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, 2023.
6. ACOG Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, Hereditary breast and ovarian cancer syndrome, 2017.
7. Syed Y, Oncotype DX Breast Recurrence Score ® : A Review of its Use in Early-Stage Breast Cancer, Mol Diagn Ther. 2020; 24: 621-63
8. ESMO Clinical Practice Guidelines, Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients, 2023.
9. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al, Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer, J Clin Oncol. 2015; 33: 2424-2429
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011; 378: 771-784.
11. Draganescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. Chirurgia, 2017 ;112(4):413-417.
12. Azar M, Hormonoterapia extendida. De la teoría a la práctica, Revista Argentina de Mastología, 2016; 129 (36): 7-9
13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials, Lancet. 2015; 386: 1341-1352
14. Francis P , Pagani O , Fleming G, et al, Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer, N Engl J Med 2018; 379:122-137
15. Partridge A, Niman S, Ruggeri M ,et al, Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer, N Engl J Med 2023; 388:1645-1656.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.