



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



REVISIÓN

Cáncer de mama en la mujer joven

José L. Gallo Vallejo^{a,*}, M. Teresa Aguilar Romero^b, Esperanza González Perán^b,
Bárbara Romero Guadix^b y Ángel A. Santalla Hernández^b

^a Universidad de Granada, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Recibido el 28 de abril de 2008; aceptado el 29 de octubre de 2009

Accesible en línea el 29 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Mujer joven;
Características

KEYWORDS

Breast cancer;
Young women;
Characteristics

Resumen

Objetivo: Revisar las características que tiene el cáncer de mama (CM) en la mujer joven.

Material y métodos: Para ello, se hace una exhaustiva revisión bibliográfica, indicando los factores etiológicos, los métodos diagnósticos y las opciones de tratamiento existentes, con mención especial a circunstancias que pueden concurrir en estas pacientes, tales como la menopausia temprana, la pérdida de fertilidad, el embarazo tras CM y el CM durante la gestación.

Resultados: Destacan que el CM en la mujer joven es muy infrecuente, aunque se está constatando un aumento en su frecuencia. Es de mayor tamaño y con márgenes positivos, lo que le confiere una mayor agresividad y una mortalidad más alta. Para su diagnóstico, más difícil que en la mujer mayor, tiene gran importancia el triple test (mamografía, ecografía y biopsia) y sus opciones de tratamiento son las mismas que en las mujeres de más edad.

Conclusiones: El CM en la mujer joven tiene unas características especiales que lo diferencian, en algunos aspectos, al CM que se diagnostica en la mujer de más edad.

© 2009 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Breast cancer in young women

Abstract

Objective: To review the characteristics of breast cancer in young women.

Material and methods: The scientific literature was reviewed, indicating the etiological factors, diagnostic methods and treatment options, with special reference to the factors that can concur in young patients such as premature menopause, loss of fertility, pregnancy after breast cancer and breast cancer during pregnancy.

Results: Importantly, breast cancer in young women is very rare but is on the increase. Tumors are larger in young women and have positive margins, making the disease more aggressive and leading to higher mortality. Diagnosis is more difficult than in older women and the triple test

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgallov@sego.es (J.L. Gallo Vallejo).

(mammography, ultrasound and biopsy) is of great importance. Treatment options are the same as in older women.

Conclusions: Breast cancer in young women shows certain characteristics that differentiate it in some respects from breast cancer diagnosed in older women.

© 2009 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama (CM) es muy infrecuente en la mujer joven (de menos de 40 años de edad) y aun más raro en la mujer muy joven (menor de 30 años). En efecto, el 75% de los casos de CM aparecen en mujeres de más de 50 años, el 6,5% en mujeres de menos de 40 años y sólo el 0,6% en mujeres de menos de 30 años. Como dato significativo, en EE. UU., sólo unos 1.200 casos de CM aparecen en mujeres menores de 30 años¹. No obstante, se está constatando un aumento de los casos de CM en la mujer joven, quizás debido a los siguientes motivos:

- Puede que existan factores genéticos, aunque sin duda influye el estilo de vida americanizado, rico en el consumo de grasas animales.
- Otra de las explicaciones es el retraso en la edad de la concepción, ya que tener hijos siendo joven reduce el riesgo de presentar un CM.
- Este hecho también contribuye a que se diagnostiquen con más frecuencia CM en mujeres embarazadas.

El CM en la mujer joven suele ser de mayor tamaño y con márgenes positivos, lo que le confiere una mayor agresividad^{2,3} y, por consiguiente, una mortalidad más alta e intervalos libres de enfermedad más cortos, con más recurrencias locales y a distancia.

Cáncer de mama en la mujer joven. Características especiales

La edad joven al diagnóstico de CM se ha señalado en muchos estudios como un factor predictor independiente de peor pronóstico⁴⁻¹⁰.

El CM es infrecuente en la mujer joven. Tiene unas características especiales¹¹:

- Puede ser más difícil de diagnosticar.
- La exactitud de la mamografía es mucho más baja en la mujer de menos de 40 años que en la mujer de más edad^{12,13}.
- Tiene con más frecuencia una historia positiva familiar de CM.
- Se suele presentar más a menudo como una masa palpable que como anomalía mamográfica, por lo que, cuando se diagnostica, tiene un estadio más avanzado.
- El tamaño medio del tumor es de 2 cm, en comparación con los 1,5 cm en la mujer más mayor.
- El carcinoma ductal in situ se ve con menos frecuencia.
- La mayoría de los CM en mujeres jóvenes son diagnosticados en estadios II y III, en comparación con los estadios 0 y I en mujeres de más de 36 años.
- La mayoría de los CM en este grupo de pacientes son ganglios linfáticos positivos.

- Los márgenes suelen estar afectados con más frecuencia y, con más probabilidad, tienen un extenso componente intraductal.
- Los CM en la mujer joven son más pobremente diferenciados y, con más frecuencia, receptores estrógeno y progesterona negativos¹⁴.

El CM en la mujer joven puede presentarse como una masa circunscrita, bien delimitada, al igual que la forma de presentación del fibroadenoma. Por ello, siempre será necesario el diagnóstico histopatológico en todas las masas mamarias detectadas en la mujer joven. En la mujer mayor, la capacidad diagnóstica, por lo general, es algo más fácil.

En cuanto a los factores etiológicos y en líneas generales¹¹:

- Un 5-10% de los cánceres de mama son atribuibles a mutaciones de las líneas germinales, como BRCA1 o BRCA2^{15,16}.
- Un 15-20% de los cánceres están relacionados con polimorfismos genéticos y factores ambientales.
- El resto de los casos son esporádicos y no relacionados con una predisposición genética.

Otras posibles causas:

- El síndrome de Li-Fraumeni¹⁷ causado por mutaciones germinales en el gen p53 del cromosoma 17. Las pacientes afectadas tienen un 50% de riesgo de CM a la edad de 35 años.
- El síndrome de Cowden¹⁸, causado por una mutación en el gen *PTEN* del cromosoma 10. Las pacientes afectadas tienen CM o de tiroides en edades tempranas.

También están implicados otros factores:

- Factores del desarrollo: la prevalencia del CM en la mujer joven se ha asociado con alto peso al nacimiento de la paciente o alta edad materna (de la madre de la paciente)¹⁹.
- Exposiciones ambientales después del nacimiento pueden aumentar el riesgo de CM en la mujer joven, como la enfermedad de Hodgkin en edades adolescentes²⁰ (al parecer, en relación con la radioterapia²¹) y otras exposiciones a radiaciones ionizantes.

En cuanto a su diagnóstico, habrá que tener en cuenta los siguientes factores²²:

1. Forma de presentación: la mayoría de las mujeres jóvenes con CM presentan síntomas (hasta en un 93% de los casos), mientras que en la mujer mayor se presenta de forma asintomática y se detecta en el cribado mamográfico realizado.
2. Examen clínico: es menos sensible en la mujer joven, de modo que hay un bajo nivel de sospecha de CM cuando se explora a una mujer joven con síntomas mamarios.

3. Mamografía: tiene mucha menor exactitud en la mujer de menos de 40 años de edad (en comparación con la mujer de más edad) debido a la gran densidad del tejido glandular en la mujer joven que puede ocultar lesiones. Por otra parte, algunos cánceres de mama en este grupo de mujeres jóvenes no presentan en el estudio mamográfico hallazgos típicos de malignidad.
4. Ecografía: se ha demostrado que tiene más exactitud que la mamografía en la mujer joven^{12,13}, hasta tal punto que se considera como la prueba de diagnóstico por imagen de elección²³. Sin embargo, una proporción de CM en mujeres jóvenes se ha informado ecográficamente como lesiones benignas; en concreto, hasta un 10% de las lesiones mamarias malignas en mujeres jóvenes se han informado como fibroadenomas³.
5. Por dichos motivos, y para maximizar la exactitud diagnóstica por imagen, especialmente en aquellas mujeres jóvenes en las que hay hallazgos clínicos significativos, se debe combinar la mamografía con la exploración ecográfica²³.
6. Triple test (mamografía + ecografía + biopsia percutánea): la gran dificultad de diferenciar las lesiones benignas de las malignas por la clínica y los hallazgos por imagen realzan la importancia de realizar este triple test diagnóstico³.

Las opciones de tratamiento²² son las mismas en la mujer joven que en las de más edad. Las opciones de tratamiento local son, pues, la cirugía más radical, es decir, la mastectomía, o el tratamiento conservador seguido de radioterapia (RT). En relación con ello, hay trabajos²⁴ que sugieren que la edad joven por sí sola no es una contraindicación para realizar un tratamiento conservador, y no existen diferencias en cuanto a la supervivencia, pero en un seguimiento a largo plazo, la tasa de recurrencias locales fue más alta cuando se realizó tratamiento conservador²⁵.

Tal como ocurre en la mujer mayor, las recomendaciones del tratamiento deben estar guiadas por diversos factores, como el tamaño del tumor y la localización, los resultados cosméticos y la preferencia de la paciente, entre otros.

La recurrencia local, tras el tratamiento conservador, puede ser más elevada en la mujer joven, por lo que se recomienda que la RT posterior incluya un incremento de la radiación en el lecho del tumor para reducir dicho riesgo de recurrencia²⁶.

Es decisivo que, tras el tratamiento conservador, los márgenes de la lesión estén libres de tumor. La reexcisión se tendrá en cuenta si se halla en el informe anatomopatológico un extenso componente intraductal o una extensa invasión de linfáticos, especialmente si hay duda de que los márgenes estén libres.

Cuando esté indicada la mastectomía, se le debe ofrecer a la paciente la reconstrucción mamaria inmediata o diferida. En cuanto a la quimioterapia (QT) adyuvante, es usualmente recomendada para mujeres de menos de 40 años, con mayores beneficios, incluso, que los obtenidos en la paciente de más edad.

La incidencia de receptores hormonales positivos es menor en la mujer joven que en la mujer mayor. En las mujeres con receptores hormonales positivos, se les ofrecerá un tratamiento endocrinológico, que puede ser tamoxifeno,

supresión ovárica (ooforectomía o agonistas de la LHRH, p. ej., goserelina) o una combinación de ambos²⁶. Los inhibidores de la aromatasas tienen un papel incierto en la mujer joven.

Consideraciones especiales en cuanto al tratamiento del cáncer de mama en la mujer joven

- Menopausia temprana.
- Pérdida de la fertilidad.
- Embarazo tras CM.
- CM y embarazo.

Riesgo de menopausia

El riesgo de menopausia con la utilización de la QT en la mujer joven dependerá, entre otros, de los siguientes factores^{27–29}:

- La edad de la paciente en el momento de instaurarse el tratamiento quimioterápico, de tal forma que una mujer con QT a la edad de 30 años es improbable que se haga menopáusica debido al tratamiento, aumentando dicho riesgo con la mayor edad, de modo que, a los 35 años, este riesgo es del 18 y del 40% a los 40 años²⁹.
- Tipo de QT: los agentes alquilantes, principalmente la ciclofosfamida, aumentan el riesgo de menopausia.
- Duración total y dosis.
- Uso concomitante con tratamiento hormonal.

También se ha demostrado que el uso de tamoxifeno conlleva un aumento del riesgo de menopausia.

Pérdida de la fertilidad

Mientras que la cirugía y la RT para el CM pueden no disminuir la fertilidad, la QT sí. La amenorrea es una complicación común de la QT^{28–31}.

Por todo lo reseñado anteriormente, si la paciente tiene planeado un embarazo, la opción de usar técnicas de reproducción asistida antes de la QT debe de considerarse. En efecto, para mantener y mejorar la fertilidad en estas pacientes hay distintas opciones en el campo de la reproducción^{32–34}:

- Someterse a una fertilización in vitro antes de comenzar el tratamiento. Los embriones congelados serán implantados una vez finalizado el tratamiento.
- Congelación de los óvulos.
- Existe también la posibilidad de congelar la corteza ovárica y reimplantación de la misma una vez finalizada la QT.

Otros posibles efectos secundarios que pueden afectar a la mujer durante su seguimiento tras el tratamiento son: enfermedad cardíaca, osteoporosis (por lo que es fundamental monitorizar la densidad mineral ósea en la mujer joven que ha sufrido una menopausia temprana), sofocos, bochornos (en el 46% de las pacientes)³⁵, sequedad vaginal, dispareunia (39%)³⁵, síntomas urinarios, ganancia de peso, síntomas psicológicos y sexuales (pérdida de la libido). En general,

se puede afirmar que los síntomas son, con frecuencia, considerablemente más intensos que los que se producen tras una menopausia natural³⁶.

El uso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) está contraindicada en la mujer que ha tenido un CM, pero excepcionalmente podría ser una opción útil para la mujer con CM y receptores estrógenos negativos que padecen serios síntomas derivados del estatus menopáusico.

En relación con la THS en la mujer con CM, hay tres estudios fundamentales, dos estudios suecos (The Habit Trial y The Stockholm Study) y un estudio del Reino Unido. El Habit Trial no llegó a finalizarse porque se observó un aumento de la recurrencia del CM en pacientes con THS en comparación con el grupo control; por el contrario, el Stockholm Study no demostró lo hallado en el Habit Trial. El estudio del Reino Unido se cerró de forma precoz debido a los resultados referidos en el Habit Trial³⁷.

Para los síntomas vasomotores que pueden presentar estas pacientes con CM, existen otras alternativas distintas de la THS, con efectos dispares, como: técnicas de relajación, acupuntura, *Cimicifuga racemosa*, isoflavonas, medroxi-progesterona, acetato de megestrol y medicamentos no hormonales (clonidina, gabapentina y venlafaxina). En relación con ello, una reciente revisión sistemática y un metaanálisis³⁸ sobre el uso de terapias no hormonales concluyen que existe cierta evidencia que apoya el uso de paroxetina, venlafaxina y gabapentina, pero sus efectos adversos restringen su uso en algunas mujeres.

Embarazo tras CM

Hay 3 cuestiones básicas que se deben plantear necesariamente:

1. El embarazo, ¿favorece que recaiga el cáncer?
2. El tratamiento quimioterápico u hormonal, ¿perjudica al feto?
3. Tras la QT, ¿cuál es el período de seguridad para quedarse embarazada?

Aunque teóricamente el hecho de que los cambios hormonales que se producen en el embarazo tras un CM pudieran ocasionar recaídas, la evidencia no soporta dicha teoría, de modo que, aunque la fertilidad puede estar disminuida, un embarazo tras un CM no aumenta el riesgo de recaída y no está contraindicado³⁹.

Algunos oncólogos recomiendan demorar el embarazo 2-3 años tras finalizar el tratamiento, pero no hay evidencia que sustente que dicha demora sea precisa. Dicha demora podría ser válida para la mujer que está recibiendo tratamiento o para aquella que, en el momento del diagnóstico de CM, se le diagnostica de una enfermedad sistémica, pero para mujeres con enfermedad localizada es suficiente esperar 6 meses para intentar un embarazo⁴⁰. Si se aconseja que, antes del posible embarazo, se realice el cribado de metástasis mediante tomografía computarizada o gammagrafía ósea.

El amamantamiento de una mama que ha sido previamente tratada por CM con técnicas conservadoras generalmente no es posible, pues la RT disminuye la capacidad de dicha mama para producir leche. Sin embargo, el amamantamiento de la otra mama es posible.

No hay datos que sugieran un aumento del riesgo de complicaciones asociadas con el embarazo en estas pacientes que han sido tratadas por CM con QT, ni tampoco de que en sus recién nacidos estén incrementadas las anomalías congénitas.

Cáncer de mama y embarazo

- Frecuencia: 3 por cada 10.000 embarazos (0,03%), con tendencia al aumento en gestantes > 35 años.
- Las mujeres con CM diagnosticadas durante el embarazo comúnmente tienen signos de enfermedad avanzada³⁹.
- El embarazo per se no es causa de mal pronóstico, sino el diagnóstico tardío.

Diagnóstico

- Diagnóstico tardío, fundamentalmente debido a los cambios que experimentan las mamas durante el embarazo, que dificultan la exploración física y el estudio radiográfico⁴¹. Otra causa posible del retraso en el diagnóstico es que las pacientes en edad fértil no suelen realizarse mamografía.
- Mamografía: se puede realizar con protección, incluso en el primer trimestre.
- Ecografía: algunos la recomiendan como de elección (sensibilidad y especificidad del 93 y el 98%, respectivamente).
- Biopsia: diagnóstico definitivo.

El aborto terapéutico debe considerarse solamente en el primer trimestre, siempre y cuando sea necesario un tratamiento urgente de enfermedad metastásica o contra tumores muy agresivos^{42,43}.

Tratamiento

- En general, las embarazadas con CM deberían ser tratadas con los mismos lineamientos que se siguen con las no gestantes⁴⁴.
- En edades tempranas, el tratamiento locorregional es igual que el que se aplica a las no embarazadas, con la excepción de la RT que se retrasará hasta terminar el embarazo.
- La QT está contraindicada en el primer trimestre. Sin embargo, la mayoría de los estudios avalan la seguridad para el feto y la madre cuando se administran fármacos en el segundo y tercer trimestre, por lo que el tratamiento sistémico tanto coadyuvante, neoadyuvante o paliativo es igual al de las no embarazadas⁴⁵.

Quimioterapia

- Contraindicada en primer trimestre (malformaciones fetales en el 2,7-17%).
- Cuando es necesaria usarla, hacerlo a partir de las 18 semanas.
- Se sugiere el uso de ciclofosfamida, doxorubicina y fluorouracilo.
- La lactancia materna solo se considera segura una vez transcurridas 2-4 semanas de completado el último ciclo de QT.

Pronóstico

- Su carácter más agresivo se relaciona con el diagnóstico tardío y la edad de la paciente, más que con el embarazo⁴⁶,

- aunque, en general, su pronóstico es similar que en las mujeres no embarazadas con la misma enfermedad.
- Comparando estadio por estadio, no hay ninguna diferencia en la supervivencia entre las mujeres con CM y aquellas que desarrollan el cáncer sin estar embarazadas.
 - En el CM en estadio temprano ambos grupos tienen porcentajes de supervivencia de un 80%.
 - Como el CM en la gestante se diagnostica con mayor frecuencia en estadios avanzados, globalmente su pronóstico impresiona como muy adverso.
 - No existe evidencia suficiente para afirmar que la interrupción del embarazo cambie el pronóstico del CM.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hankey BF, Millar B, Curtis R, et al. Trends in breast cancer in younger women in contrast to older women. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994;16:7–14.
2. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, et al. Stage 0 to stage iii breast cancer in young women. *J Am Coll Surg.* 2000;190:523–9.
3. Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. The diagnosis of breast cancer in women younger than 40. *Breast.* 2004;13:297–306.
4. Rodríguez-Cuevas S, Macyas CG, Franceschi D, Labastida S. Breast carcinoma presents a decade earlier in Mexican women than in women in the United States or European Countries. *Cancer.* 2001;91:863–8.
5. Nissan A, Ram M, Spira MD, Hamburger T, et al. Clinical profile of breast cancer in Arab and Jewish Women in the Jerusalem Area. *Am J Surg.* 2004;188:62–7.
6. El-Saghir NS, Shamseddine AI, Geara F, et al. Age distribution of Breast Cancer in Lebanon: Increased percentages and age adjusted incidence rates of younger-aged groups at presentation. *J Med Liban.* 2002;50:3–9.
7. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001. 2004: Table IV-3.
8. Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, et al. Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001. *Eur J Cancer.* 2005;41:1446–52.
9. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK, et al. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer.* 2006;6:194–201.
10. Aryandono T, Harijadi S. Breast cancer in young women: prognostic factors and clinicopathological features. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006;7:451–4.
11. Mintzer D, Glassburn J, Mason BA, Sataloff D. Breast cancer in the very young patient: a multidisciplinary case presentation. *The Oncologist.* 2002;7:547–54.
12. Houssami N, Ciatto S, Irwing L, Simpson JM, Macaskill P. The comparative sensitivity of mammography and ultrasound in women with breast symptoms: an age specific analysis. *The Breast.* 2002;11:125–30.
13. Houssami N, Irwing L, Simpson JM, McKesar M, Blome S, Noakes J. Sydney breast imaging accuracy study: comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. *Am J Roentgenol.* 2003;180:935–40.
14. Hartley MC, McKinley BP, Roger EA, et al. Differential expression of prognostic factors and effect on survival in young (< or = 40) breast cancer patients: a case-control study. *Am Surg.* 2006;72:1189–94.
15. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 1994;266:66–71.
16. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature.* 1995;378:789–92.
17. Li FP, Fraumeni Jr JF. Soft tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms: familial syndrome? *Ann Intern Med.* 1969;71:747–52.
18. Eng C. Cowden syndrome. *J Genet Counsel.* 1997;6:181–92.
19. Innes K, Byers T, Schymura M. Birth characteristics and subsequent risk for breast cancer in very young women. *Am J Epidemiol.* 2000;152:1121–8.
20. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkiñs disease. *N Engl J Med.* 1996;334:745–51.
21. Raj KA, Marks LB, Prosnitz RG. Late effects of breast radiotherapy in young women. *Breast Dis.* 2006;23:53–65.
22. Brennan M, French J, Houssami N, Kirk J, Boyages J. Clinical practice: Breast cancer in young women. *Australian Family Physician.* 2005;34:851–5.
23. Houssami N, Brennan M, French J, et al. Breast imaging in general practice. *Aust Fam Physician.* 2005;34:467–73.
24. Coulombe G, Tyldesley S, Speers C, et al. Is mastectomy superior to breast-conserving treatment for young women? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67:1282–90.
25. Van Nes JG, Van de Velde CJ. The preferred treatment for young women with breast cancer –mastectomy versus breast conservation. *Breast.* 2006;15(Suppl 2):S3–10.
26. National Breast Cancer Centre. Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer. Camperdown: National Breast Cancer Centre; 2004.
27. Reichman BS, Green KB. Breast cancer in young women: effect of chemotherapy on ovarian function, fertility and birth defects. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1994;16:125–9.
28. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:1718–29.
29. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1999;17:2365–70.
30. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2001;344:1997–2008.
31. Roche N. Follow-up after treatment for breast cancer cancer in young women. *The Breast.* 2006;15:571–5.
32. Porcu E, Venturoli S. Progress with oocyte cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:273–9.
33. Donnez J, Dolmanns MM, Demylle D, et al. Restoration of ovarian function after orthotopic (intraovarian and periovarian) transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a woman treated by bone marrow transplantation for sickle cell anemia: case report. *Hum Reprod.* 2006;21:183–8.
34. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol.* 2005;23:4347–53.
35. Leining Mg, Gelber S, Rosenberg R, et al. Menopausal-type symptoms in young breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 2006;17:1777–82.
36. Harris PF, Remington PL, Trentham-Dietz A, Allen CI, Newcomb PA. Prevalence and treatment of menopausal symptoms among breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:501–9.
37. Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet.* 2004;363:453–5.
38. Nelson H, Vesco K, Haney E, et al. Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295:2057–71.

39. Kroman N, Mouridsen HT. Prognostic influence of pregnancy before, around, and after diagnosis of breast cancer. *Breast*. 2003;12:516–21.
40. Ives A, Saunders C, Bulsana M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population bases study. *BMJ*. 2007;334:194.
41. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast Cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg*. 2003;138:91–8.
42. Hindle WH, Gonzalez SM. Diagnosis and treatment of invasive breast cancer during pregnancy and lactation. *Clin Obstet Gynecol*. 2002;45:770–3.
43. Ward RM, Bristow RE. Cancer and pregnancy: recent developments. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2002;14:613–7.
44. Ruiz Pier JL, Castellanos R, Sosa-Pastor V, et al. Cáncer de mama y embarazo, reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Gamo*. 2006;5:81–4.
45. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching Hospitals. *J Clin Oncol*. 2005;23:4192–7.
46. Psyrrri A, Burtneß B. Pregnancy-associated breast cancer. *Cancer J*. 2005;11:83–95.