

MESA REDONDA: FERTILIDAD**Embarazo tras el cáncer de mama. ¿Riesgo o beneficio?****Octavio Córdoba***Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España*

Durante las últimas 2 décadas ha aumentado en más del 35% el número de pacientes que se embarazan pasados los 35 años. Esto implica que en muchas ocasiones las pacientes a las que diagnosticamos de cáncer antes de los 36 años no han completado su deseo genésico y muchas ni siquiera lo han iniciado. Según datos recientes, en España la incidencia de cáncer de mama ha disminuido globalmente, salvo en el grupo de pacientes por debajo de los 45 años¹. Por ello, cada vez toman mayor importancia las diferentes técnicas encaminadas a preservar la fertilidad de estas pacientes. Sin embargo, preservar la fertilidad y permitir un embarazo puede suponer un dilema, ya que el embarazo es un período hiperestrogénico que podría empeorar el pronóstico de estas pacientes.

En pacientes sanas, el embarazo antes de los 30 años disminuye el riesgo a presentar cáncer de mama, es decir, tiene un efecto protector. Paradójicamente, los tumores de mama diagnosticados después del embarazo tienen un comportamiento más agresivo. Por ello cabe preguntarse cómo afectará el embarazo al pronóstico de las pacientes previamente diagnosticadas de cáncer de mama.

Series europeas han observado un elevado porcentaje de gestaciones interrumpidas después del tratamiento del cáncer de mama². Posiblemente, este alto número de gestaciones no deseadas se deba a la baja percepción de riesgo de embarazo que tienen las pacientes. Habitualmente, las pacientes presentan un elevado número de ciclos menstruales anómalos e incluso períodos de amenorrea tras el tratamiento con quimioterapia y, especialmente, durante el tratamiento con tamoxifeno. Estos períodos de amenorrea pueden ser falsamente interpretados como una falsa menopausia, cuando de hecho las pacientes pueden tener ovarios hiperactivos. Más de una cuarta parte de las pacientes pueden recuperar la función incluso después de comprobar hormonalmente la supresión ovárica al introducir inhibidores de la aromatasa. Por ello es de capital importancia advertir a las pacientes del riesgo de embarazo incluso cuando presenten amenorrea.

Los estudios publicados hasta la fecha han observado que el embarazo no altera el pronóstico del cáncer de mama. Incluso algunos estudios han mostrado un mejor pronóstico de las pacientes con gestación posterior. La mayoría de estudios se ha realizado a partir de estudios

poblacionales, por lo que queda la duda de que tal vez las pacientes que se embarazan presentan factores pronósticos favorables, el que se ha denominado "*healthy mother effect*". Aun así, dado que todos los estudios y el metaanálisis de Azim³ indican que el embarazo posterior al cáncer de mama no empeora el pronóstico e incluso quizás lo mejora, cabe preguntarse si el efecto "protector" que confiere el embarazo sobre el riesgo de cáncer de mama en pacientes sanas también se presenta después del cáncer de mama y hace que el cáncer mejore su curso.

Un aspecto especialmente importante es saber si el embarazo posterior influye de igual manera a las pacientes con receptores hormonales positivos o negativos. La mayoría de publicaciones sobre gestación después de cáncer de mama no ha analizado este factor. Recientemente se presentaron en el EBCC 2012 los resultados del estudio multicéntrico europeo en el que colaboramos y que confirmaba que incluso en pacientes con receptores hormonales positivos el embarazo posterior no empeora el pronóstico. Todo ello pese a que en las pacientes de menos de 36 años los tumores que expresan receptores hormonales positivos tienen peor pronóstico. A las pacientes con receptores hormonales positivos se les administra tamoxifeno durante 5 años, lo que provoca un retraso en la concepción y una disminución de sus opciones de embarazo. Por ello debemos seguir analizando, con mucha cautela, cómo afecta el embarazo a las pacientes con RH positivos y seguir recomendado finalizar el tratamiento con tamoxifeno durante 5 años, antes de quedarse embarazada.

Bibliografía

1. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Arguelles M, Martos C, Galceran J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1584-91.
2. Córdoba O, Bellet M, Vidal X, Cortés J, Llurba E, Rubio IT, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2012; 21:272-5.
3. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer*. 2011;47:74-83.

Efecto de los tratamientos oncológicos sobre la fertilidad de la mujer con cáncer de mama

Ginés Hernández Cortés

Unidad de Mama, Hospital Universitario Quirón, Madrid, España

Introducción

El cáncer de mama es una neoplasia maligna que afecta al 12% de mujeres en edad reproductiva, en el rango de entre 20 y 34 años, por lo que el impacto de los diferentes tratamientos oncológicos debe ser evaluado previamente, pues lejos de ser una trivialidad, dado el retraso actual en la planificación de la primera gestación en la población general, encontramos pacientes con reserva ovárica ya disminuida por este hecho, al que además se añade el impacto, sobre todo, del tratamiento médico con citostáticos, que reduce aún más esta reserva ovárica ya reducida. Esto, unido al hecho de que, por regla general, una vez tratada la neoplasia se recomienda demorar el intento de gestación hasta no haber transcurrido al menos 2 años del tratamiento quirúrgico, dado que éste es el período de mayor riesgo de recaída, provoca una situación compleja respecto a la fertilidad futura y, por tanto, es especialmente importante que los médicos pertenecientes a las unidades de patología mamaria, desde todas sus disciplinas, contemplen este hecho y proporcionen información a la paciente para poder tomar alguna medida que preserve su fertilidad antes de comenzar el tratamiento oncológico, si ese es su deseo.

De este modo, teniendo en cuenta lo ya expuesto, vamos a comentar los aspectos referidos a las 2 terapias más frecuentemente utilizadas y con mayor importancia.

Uso de agentes citotóxicos y biológicos

El impacto de los actuales esquemas de quimioterapia es completamente diferente al existente hace unos años, donde el tipo CMF era el de uso más extendido, y también, en suma, el más amenorreizante, con unas tasas que podían alcanzar hasta el 70% de forma definitiva en pacientes menores de 40 años. Hoy en día, los esquemas se basan fundamentalmente en el uso de antraciclinas y taxanos. Su efecto gonadotóxico existe, pero es menor, sobre todo en el caso de las antraciclinas, dado que son cicloespecíficas y afectan fundamentalmente a los folículos maduros. No es tan conocido el efecto real de los taxanos, existiendo bibliografía contradictoria. A destacar la diversidad de esquemas y su influencia concreta por determinar (dosis densas, semanales, etc.).

De este modo se ha documentado que en las pacientes menores de 30 años es bastante habitual que haya conservación de su patrón menstrual durante el tratamiento. No se conoce con seguridad qué porcentaje de afectación ovárica, si es que lo hay, pudiera corresponder a los anticuerpos monoclonales cuando se utilizan en las pacientes cuyos tumores sobreexpresan Her-2/neu, como es lapatinib y trastuzumab, o en fases avanzadas en el caso del bevacizumab, solos o en combinación con quimioterapia.

Hormonoterapia

El tamoxifeno, debido a su particular mecanismo de acción como modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), puede ser inductor de la ovulación en pacientes con ovario activo cuando lo reciben en monoterapia, sin supresión ovárica concomitante, por lo que no posee propiedades anticonceptivas. Esto debe tenerse en cuenta, dadas sus similitudes químicas con el dietilestilbestrol y, por tanto, su teórica asociación con malformaciones. Su actividad agonista parcial a nivel endometrial hace que se produzcan cambios en este tejido con la potencial génesis de patologías benigna y maligna. Por todo ello, la toma del fármaco presenta potenciales episodios que pueden afectar negativamente y que se deben conocer.

Por ello, la edad de la paciente al diagnóstico, su reserva ovárica en ese momento y la necesidad de tratamiento médico son los principales factores que se deben tener en cuenta para evaluar cada caso y dar, por tanto, un asesoramiento reproductivo.

Bibliografía recomendada

Francis Prudence A. Optimal adjuvant therapy for very young breast cancer patients. *Breast*. 2011;20:297-302.
Mir R, Singh VP. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Apollo Medicine*. 2009;6:200-8.
Peate M, Meiser B, Cheah BC, Saunders C, Butow P, Thewes B, et al. Making hard choice easier: a prospective multicenter study to assess the efficacy of a fertility-related decision aid in young women with early stage breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;106: 1053-61.

Preservación de la fertilidad en la mujer con cáncer de mama. ¿Cómo, dónde, a quién...?

Justo Callejo Olmos

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

La combinación de nuevos preparados en quimioterapia y las nuevas estrategias en radioterapia ha aumentado considerablemente la supervivencia de las mujeres jóvenes afectadas de cáncer. Por otro lado, el precio que hay que pagar para conseguir estos resultados es, muchas veces, la pérdida de la función ovárica y, en consecuencia, de la fertilidad. Se ha estimado que un 25% de las mujeres diagnosticadas de un proceso neoplásico puede todavía no haber completado su deseo genésico.

Para las edades comprendidas entre 15 y 49 años, la incidencia de cáncer es casi un 50% mayor en mujeres que en varones debido, sobre todo, a la alta incidencia de cáncer de mama, el tumor más frecuente en mujeres por encima de los 30 años. Un 15% de los cánceres de mama se diagnostica en mujeres menores de 45 años.

Como consecuencia inmediata de todo lo anterior, y de la preocupación social y científica, se inicia el estudio y desarrollo de técnicas para preservar la fertilidad. Los excelentes resultados de los programas de donación de gametos o la adopción ofrecen una vía al deseo de descendencia pero, generalmente, no dejan de ser una última opción, *un mal menor*, para las parejas en las que uno de sus miembros ha pasado por esta situación. Es por todo ello que, cada vez más, se ofrece a las pacientes oncológicas en edad reproductiva información acerca de las diferentes posibilidades existentes. Esto implica una perfecta sincronía y conexión entre los profesionales de los equipos de oncología y reproducción, ya que se deberá coordinar la inclusión en el programa de preservación de la fertilidad con el inicio del tratamiento oncológico.

A partir de ahí arrancan una serie de iniciativas para preservar la fertilidad de esta población. La quimioprofilaxis, la preservación de oocitos, de embriones (si la paciente tiene pareja) y de tejido ovárico son las líneas más representativas.

La criopreservación de oocitos se basa en la conservación de oocitos no fecundados, con la posterior descongelación y fecundación in vitro. Requiere, por lo tanto, la misma pauta de estimulación que la criopreservación de embriones y no exige que la paciente tenga una pareja en el momento en que se efectúa la técnica. Desde la implementación de la vitrificación se han publicado resultados con tasas de embarazo e implantación comparables a la criopreservación de embriones y, en algunos casos, a los ciclos de fecundación in vitro en fresco.

La criopreservación de embriones se trata de una técnica utilizada de manera rutinaria en los programas de fecundación in vitro (FIV/ICSI), lo cual implica una solvencia constatada en esta metódica para cualquier centro de reproducción humana. Por otro lado exige 2 condiciones fundamentales en estas pacientes: la primera es tener una pareja con la que se desee un compromiso de descendencia en el momento del diagnóstico de su enfermedad y la segunda radica en la necesidad de disponer un tiempo antes de iniciar el tratamiento de quimio o radioterapia, para la obtención de oocitos tras un proceso de maduración.

Por último, la criopreservación de tejido ovárico presenta “a priori” 2 grandes ventajas respecto de las técnicas anteriores: no requiere diferir el inicio del tratamiento antineoplásico ni que la paciente disponga de pareja. Una tercera ventaja sería que resulta perfectamente compatible con cualquiera de las otras 2, potenciando así las posibilidades de preservación de la fertilidad. Sería, por tanto, la técnica óptima en el cáncer pediátrico. Por el contrario exige una intervención quirúrgica que, aunque resulta una cirugía menor, no deja de ser un inconveniente. Hasta la fecha se ha comunicado el nacimiento de 16 nacidos vivos mediante esta técnica.

En la presente exposición realizamos un análisis crítico de la situación actual de cada uno de estos procedimientos, poniendo especial énfasis en las técnicas de criopreservación.