

Fertilidad y cáncer de mama

M. Á. Fernández Venegas

Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo. Unidad de Mama de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla

En la actualidad aproximadamente el 25% de las mujeres que padecen CM son premenopáusicas y el 15% tienen menos de 45 años. La incidencia de esta enfermedad ha aumentado anualmente en un 0,5% en la última década y más remarcable en mujeres por debajo de los 50 años. Al mismo tiempo hay que tener en cuenta que la incidencia de embarazos a término tras el diagnóstico de CM es muy pequeña, alrededor del 3-8%, y corresponde solo al 20% de las pacientes que desearían tener descendencia. Por otra parte, se produce un incremento en el porcentaje de abortos espontáneos –asociándose un riesgo relativo de 1,7 (95% IC =1,1-2,8)–. Uno de los datos más relevantes en los últimos años es el retraso de la edad del primer embarazo por encima de los 30-35 años, y se ha postulado como uno de los posibles causantes del aumento de la incidencia del cáncer de mama en edades tempranas.

En estas mujeres, además del impacto que supone el diagnóstico del cáncer su pronóstico y la información sobre el tratamiento, se asocian otros aspectos a los que deben hacer frente, destacando la pérdida de la fertilidad. La mayor parte de las pacientes que van a someterse a un tratamiento por CM no reciben información sobre los cambios que se van a producir en su capacidad genésica. Dada su importancia, la fertilidad tras el tratamiento debe ser discutida antes del inicio del mismo, aplicando un modelo de atención en el que la paciente después de haber recibido la información necesaria, pueda tomar una decisión respecto a su futuro como larga superviviente de cáncer en el que se contemple la fertilidad. Pueden existir características, de la propia enfermedad o del medio, que no permitan al oncólogo ofrecer las técnicas adecuadas, así como circunstancias propias de la paciente que dificulten esta toma de decisión.

La quimioterapia adyuvante es un tratamiento empleado muy frecuentemente en mujeres premenopáusicas con CM debido al beneficio demostrado en términos de supervivencia.

La quimioterapia induce amenorrea (AIC). La incidencia de AIC esta relacionada con la edad de la paciente, el fármaco, las dosis y el número de ciclos empleado. Cuando administramos tratamiento quimioterápico, no debemos olvidar la preservación de la función ovárica. Entre los procesos aun experimentales empleados para ello se encuentra la criopreservación de embriones y de ovocitos y la preservación de la corteza ovárica.

También importante es qué papel juegan el embarazo y los tratamientos hormonales, como son los tratamientos inductores de la ovulación, en la etiología del CM. No hay evidencia de que el embarazo incremente el riesgo de recaída en pacientes oncológicas, tampoco aumenta el riesgo de complicaciones perinatales ni para el feto ni para la madre, así como tampoco aumenta el riesgo de malformaciones congénitas en el feto, tampoco aumenta el riesgo de cáncer en los nacidos de madres con cáncer.

El porcentaje de pacientes que experimentan respuestas completas duraderas al tratamiento oncológico se ha ido incrementando, y con él la supervivencia global de las mujeres que disfrutan de perspectivas y calidad de vida suficientes para no renunciar a su plan reproductivo.

Gestación tras cáncer de mama:

Embarazo en paciente con historia personal de cáncer de mama

No hay evidencia de que la gestación en las pacientes con antecedente personal de CM empeore el pronóstico, es necesario informar a estas mujeres antes y después del tratamiento con quimioterapia.

El tiempo de espera recomendado para la gestación tras finalizar el tratamiento del CM está en función del estadio inicial de la enfermedad, la edad de la paciente y la evolución posterior. No es aceptable un intervalo menor de 6 meses, siendo recomendable una demora de 2 años tras la finalización del tratamiento. En pacientes con tumores RE+ se debe esperar de 6 a 12 meses tras finalizar el tratamiento con tamoxifeno para evitar su teratogenicidad.

Es obligatoria una re-estadificación exhaustiva previa a gestación mediante exploración clínica, estudio por imagen completo de la mama (recomendable que incluya resonancia magnética) y estudio de extensión. El control de la mama durante el embarazo en estas mujeres debe realizarse mediante exploración física con periodicidad a criterio de la unidad de referencia. No está indicada la mamografía de control rutinario. El control obstétrico del embarazo debe realizarse en una unidad de alto riesgo obstétrico.

Cáncer de mama durante el embarazo:

Es aquel diagnosticado en una mujer gestante o tras el primer año después del parto. Su aparición implica problemas en cuanto al diagnóstico y el tratamiento que hace de esta patología un caso particular. Además hay una implicación de los facultativos en el correcto desarrollo y finalización de la gestación.

Diagnóstico de CM en la paciente gestante

En la consulta obstétrica, antes de iniciar la gestación, es necesario clasificar a las mujeres en función de los factores de riesgo de CM. Esta clasificación por categoría de riesgo, permitirá establecer las recomendaciones adecuadas en cada caso (tabla 1).

En la Conferencia Internacional de Consenso sobre riesgo de CM publicada en la revista Cancer en 2008, se establecieron **cuatro categorías de riesgo**:

1. Riesgo que afecta a la población general.
2. Riesgo moderado, que incluye a las mujeres con riesgo relativo (RR) < 5.
3. Riesgo alto, mujeres con RR < 10: carcinoma lobulillar in situ, hiperplasia ductal o lobulillar atípica y dos antecedentes de CM pero sin mutación de los genes BRCA1-2.
4. Muy alto riesgo, mujeres con mutación conocida de los genes BRCA1-2 o con antecedente de radioterapia en mama o pared torácica antes de los 30 años.

Las mujeres de alto y muy alto riesgo se deben realizar antes del embarazo exploración clínica, mamografía y ecografía. En el resto de mujeres (riesgo moderado y riesgo que afecta a la población general), se recomienda el mismo protocolo a partir de los 40 años.

Es recomendable una exploración clínica de las mamas en cada trimestre a todas las gestantes.

La metodología diagnóstica de CM en caso de nódulo seguirá las siguientes pautas:

—Ecografía en lesión palpable en cualquier trimestre y punción con aguja gruesa.

—En caso de sospecha mamografía (recomendable digital) y con protección abdominal.

—Biopsia diagnóstica con aguja gruesa.

—La resonancia magnética no es recomendable, porque el gadolinio se encuentra en el grupo C de medicamentos de la FDA.

En caso de diagnóstico de CM, se puede realizar un estudio de extensión estándar:

Tabla 1
Riesgo relativo de cáncer de mama para los principales factores

Factor	Riesgo relativo (RR)
Edad 30 vs. 60 años	10
CLIS, HDA, HLA	2-10
Antecedente de CM o CO	2-10
Antecedente de primer grado < 60 años en el momento del diagnóstico	2-3
Radioterapia pared torácica edad = 30 años	5-20
Mutación conocida BRCA1-2	10-20

CLIS: carcinoma lobulillar in situ; HDA: hiperplasia ductal atípica; HLA hiperplasia lobulillar atípica; CM: Ca. mama; CO: Ca ovario.

—Radiografía de tórax con protección abdominal; Ecografía hepática y Analítica.

—Demorar la gammagrafía ósea y el TAC hasta finalizar la gestación.

En caso de sospecha clínica de metástasis pueden realizarse:

—Gammagrafía ósea, TAC y RM sin gadolinio pasado el ter trimestre.

—No se dispone de información suficiente respecto al PET en mujer gestante con cáncer de mama.

Durante la lactancia se puede utilizar cualquier método diagnóstico. También pueden realizarse todos los métodos de extensión citados: radiografía de tórax, ecografía, TAC, resonancia y gammagrafía. Si se utilizan contrastes o radiofármacos debe suspenderse la lactancia en las 24- 36 horas posteriores.

Tratamiento del CM durante la gestación

No es necesario el aborto en ningún caso porque no mejora los resultados. La paciente podrá optar a aborto terapéutico si así lo decide tras recibir una información completa y dentro del periodo legal.

Tratamiento quirúrgico

Pautas del planteamiento quirúrgico recomendado en función del trimestre de gestación:

—Primero y segundo trimestre:

- Mastectomía en los casos que precise RT inmediata.

- Se puede optar por cirugía conservadora en los casos en que esté indicada.

—Tercer trimestre:

- Cualquier cirugía es válida.

No existe suficiente evidencia para recomendar la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) en mujeres gestantes. Los colorantes están contraindicados (tabla 2).

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico del CM durante la gestación debe seguir las siguientes recomendaciones:

—Evitar el tratamiento las tres semanas previas al parto por riesgo de sepsis y hemorragia.

Tabla 2
Esquema de tratamiento del CM durante la gestación

<i>Embarazo</i>	<i>Estudios I y II</i>	<i>Estudios III y IV</i>
1er trimestre	Cirugía: mastectomía o tratamiento conservador (retrasar radioterapia) Valorar aborto terapéutico o Retrasar quimioterapia (FAC)	Valorar aborto terapéutico o Retrasar quimioterapia (FAC)
2º y 3er trimestre	Cirugía: mastectomía o tratamiento conservador (retrasar radioterapia) Quimioterapia (FAC)	Quimioterapia (FAC) Cirugía (es estadio III)
Puerperio: Suprimir lactancia	Igual que mujer no gestante	Igual que mujer no gestante

—En segundo y tercer trimestre se puede producir retraso de crecimiento uterino y muertes fetales.

—El tratamiento hormonal está contraindicado durante toda la gestación (Categoría 4 OMS).

—El tratamiento de quimioterapia está contraindicado durante el primer trimestre (Categoría 4 OMS).

—En el 2º y 3º trimestre emplear los esquemas en los que hay amplia experiencia siempre que sea posible.

—Hay amplia experiencia en el empleo seguro de esquemas que incluyen antraciclinas, ciclofosfamida y 5-fluorouracilo (Categoría 1 OMS).

—Existe poca evidencia para el empleo de taxanos, Navelbine y sales de platino.

—Está contraindicado el empleo de trastuzumab (Herceptin) (Categoría 4 OMS).

—No hay información sobre la seguridad de lapatinib y no debe emplearse rutinario (Categoría 3 OMS).

Radioterapia

—La radioterapia está contraindicada en toda la gestación (Categoría 4 OMS).

—Excepcionalmente y aumentando las precauciones y la protección fetal, valorar la RT mediante acelerador de electrones, en el 2º y 3º trimestre para el tratamiento específico de metástasis (Categoría 3 OMS).

Seguimiento y finalización de la gestación

—El control fetal durante el tratamiento del CM debe ser idéntico que en el caso de embarazo de alto riesgo.

—Se recomienda control de flujos vasculares fetales una semana después de cada ciclo de quimioterapia.

—No es recomendable administrar quimioterapia dos a tres semanas antes de la finalización del embarazo.

—El parto se llevará a cabo preferiblemente vía vaginal cuando el feto sea maduro.

—En cáncer diagnosticado en 3º trimestre (cuando se precise tto adyuvante): se recomienda maduración fetal (cuando esté indicada) y finalización del embarazo con el fin de iniciar los tratamientos lo más precozmente posible. La finalización del embarazo dependerá de: la edad gestacional en el momento del diagnóstico, el tipo de tratamiento, el estadio del tumor y el estado de bienestar fetal.

Lactancia y tratamiento durante la lactancia

En pacientes con antecedente de CM, no hay contraindicación para la lactancia natural aunque, con tratamiento conservador, puede haber mayor dificultad en la lactancia en la mama tratada. Asimismo, la lactancia puede dificultar el seguimiento locorregional.

En el CM durante la gestación, se puede realizar la lactancia natural si el tratamiento ha sido una mastectomía y no precisa tratamiento neoadyuvante. La lactancia está contraindicada si la paciente está en tratamiento con quimioterapia, hormonoterapia o precisa tratamiento con radioterapia (Categoría 4 OMS).

El tratamiento quirúrgico del CM durante la lactancia es el estándar en función de los parámetros habituales. Se recomienda suprimir la lactancia antes del tratamiento quirúrgico del CM.

Métodos de preservación de fertilidad

Proteger la función gonadal de los tratamientos médicos contra el cáncer de mama:

Existe evidencia de que la quimioterapia que se administra para el tratamiento del CM tiene un impacto negativo en la fertilidad a consecuencia de un efecto directo sobre el ovario, con una disminución de la reserva folicular presumiblemente, a través de la muerte celular apoptótica. Los efectos adversos dependen del tipo de quimioterapia (mayores efectos secundarios con fármacos alquilantes), dosis, duración del tratamiento y son tanto más evidentes cuanto mayor es la edad de la paciente.

El tratamiento con tamoxifeno sólo tiene un riesgo bajo de fallo ovárico y es edad dependiente: en mujeres < 45 años, el riesgo es el mismo que en las no tratadas. En mayores de 45 años, el riesgo de fallo ovárico es un 10% mayor que en las no tratadas.

La eficacia de los diferentes métodos utilizados para preservar la fertilidad se ve comprometida por la edad de la paciente. Se ha planteado el uso de análogos de la GnRh con la intención de proteger el ovario de este efecto tóxico de la quimioterapia, pero no hay evidencia para la utilización de los análogos de la LHRH a modo de protección ovárica. No es necesario mantener la función endometrial en previsión a la utilización de los métodos de preservación de la fertilidad.

En las pacientes oncológicas, puesto que no hay evidencia en cuanto a la asociación entre tratamientos de fertilidad y CM, se pueden plantear tratamientos combinados (criopreservación de gametos y embriones y criopreservación de tejido ovárico) con la intención de aumentar la probabilidad de fertilidad (Categoría I OMS).

Criopreservación de embriones

Es el único método considerado estándar (Categoría I OMS). Requiere pareja o donante.

El procedimiento requiere 2 semanas de estimulación ovárica comenzando al principio del ciclo menstrual de la paciente. De este modo es muy importante que a estas pacientes se les informe adecuadamente y acudan a centros de reproducción asistida tan pronto como se diagnostica el cáncer.

Los protocolos de estimulación ovárica recomendados son aquellos que produzcan el menor incremento estrogénico, pero con la pretensión de obtener el mayor reclutamiento folicular posible.

Criopreservación de ovocitos

La criopreservación de ovocitos es una alternativa a considerar en mujeres sin pareja y que no deseen usar espermatozoides de donante y/o que no acepten la criopreservación de embriones (Categoría I OMS).

El procedimiento requiere aproximadamente 2 semanas de estimulación ovárica comenzando al principio del ciclo menstrual de la paciente. Es muy importante que a estas pacientes se les informe adecuadamente y acudan a centros de reproducción asistida tan pronto como se diagnostica el cáncer. Los protocolos de estimulación ovárica recomendados son aquellos que produzcan el menor incremento estrogénico. La evidencia actual indica que la técnica aconsejada es la vitrificación de ovocitos (Cat I OMS).

Criopreservación de tejido ovárico

Cuando las condiciones de la paciente (clínicas, logísticas u otro tipo) no permitan la criopreservación de embriones u ovocitos se puede plantear la criopreservación de tejido ovárico teniendo en cuenta que actualmente es una técnica de investigación. Existen situaciones especiales como el cáncer localmente avanzado o el cáncer inflamatorio que requieren un inicio inmediato de la quimioterapia neoadyuvante que no permitirá una demora del mismo. No es prudente demorar el inicio de la quimioterapia adyuvante más de 6 semanas, por tanto se debe realizar en este periodo de tiempo. Se extrae corteza ovárica, se criopreserva y se

En las pacientes oncológicas, puesto que no hay evidencia en cuanto a la asociación entre tratamientos de fertilidad y CM, se pueden plantear tto combinados (criopreservación de gametos y embriones y criopreservación de tejido ovárico) con la intención de aumentar la probabilidad de fertilidad.

Tratamientos inductores de la ovulación y cáncer de mama

Tratamientos de fertilidad (TF) como riesgo de CM

No existen estudios prospectivos y aleatorizados que de-

muestren el aumento del CM con la utilización de los TF. Algunos estudios introducen variables que modifican el riesgo potencial aumentándolo en pacientes con riesgo familiar o en nulíparas. Solo serían evaluables los estudios que comparan población estéril que utiliza TF con población estéril. El nivel de recomendación debería ser B explicando que los estudios no ven aumentado el riesgo de cáncer de mama con la utilización de TF en pacientes estériles.

No existe evidencia clínica de aumento de riesgo de CM en mujeres sanas sometidas a tratamientos de fertilidad. No hay datos específicos para mujeres con alto riesgo de CM (riesgo familiar)

Tratamientos de fertilidad en pacientes con CM

Existe acuerdo en la literatura acerca de la ausencia de riesgo adicional de recidiva de cáncer de mama en pacientes que reciben drogas inductoras de la ovulación aunque sin suficiente evidencia.

Se autorizará el tratamiento inductor de la ovulación cuando se autorice el embarazo. Si se autoriza un embarazo, no se considera un factor de riesgo la vía por la que este se consigue, ya sea espontánea o bien inducida. El protocolo más utilizado-recomendado será el mismo que el de las mujeres sin cáncer de mama. No hay evidencia de que el número de ciclos de tratamiento se asocie a un mayor riesgo. No existe evidencia clínica de que un control "intensivo" afecte a la supervivencia de estas pacientes. El seguimiento será el habitual en una paciente con cáncer de mama.

Bibliografía

1. M. J. Giménez, M. Cusido, R. Fábregas. Consenso sobre Cáncer de Mama y Fertilidad. Revista de Senología y Patología Mamaria 2009.
2. Begonia Bermejo, Vicenta Almonacid y Ana Lluch. Aproximación clínica de la toma de decisiones sobre fertilidad en pacientes de Cáncer de mama. Psicooncología Vol. 7, Núm. 2-3, 2010, pp. 287-297
3. Schwartz GF, Hughes KS, Lynch HT, Fabian CJ, Fentiman IS, Robson ME, et al. Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. Cancer 2008; 113: 2627-37.
4. Oktay K, Sonmezer M. Ovarian tissue banking for cancer patients fertility preservation, not just ovarian cryopreservation. Human Reprod 2004; 19(3): 477-80.
5. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Haggerty K, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. J Clin Oncol 2006; 24(18): 1-15.
6. Pérez H, Cópola F, Martínez J, Afonso Y, Domínguez A, Aguirre R, et al. Criopreservación de corteza ovárica en pacientes jóvenes con cáncer e indicación de tratamiento gonadotóxico. RevMed Urug 2007; 23: 99-108.
7. Partridge AH. Fertility preservation: a vital survivorship issue for young women with breast cancer. J Clin Oncol 2008; 28(16): 2612-3.; 33: 664-71.
8. Maltaris T, Weigel M, Mueller A, Schmidt M, Seufert R, Fischl F, et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. Breast Cancer Res 2008; 10(2): 206.
9. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotro-

- pins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26(16): 2630-5.
10. Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, Michels KB. A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2484-9.
 11. Gadducci A, Cosio S, Genazzani AR. Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(11): 625-31.
 12. Jensen A, Sharif H, Olsen JH, Kruger Kjær S. Risk of breast cancer and gynecologic cancers in a large population of nearly 50,000 infertile Danish women. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 49-57.
 13. Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F, and the E3N group. Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Hum Reprod Advance* 2004; 1-6.
 14. Salhab M, Al Sarakbi W, Kefak Mokbel. In vitro fertilization and breast cancer risk: a review. *Int J Fertil* 2005; 50(6): 259-66.