

# Preservación de la fertilidad en cáncer de mama

DOLORS MANAU TRULLÀS, YASMINA BARRAL EL GAOUÍ

*Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON). Hospital Clínic de Barcelona.  
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona*

## RESUMEN

El cáncer de mama presenta una prevalencia de hasta el 12 % en mujeres en edad fértil que, en muchas ocasiones, no han cumplido su deseo reproductivo en el momento del diagnóstico. Dentro de la valoración integral de la paciente es importante realizar un adecuado consejo reproductivo en el marco de un equipo multidisciplinar que incluya el equipo de oncología y una unidad funcional de preservación de la fertilidad. El objetivo de dicha valoración es informar a la paciente del riesgo que el tratamiento quimioterápico puede tener sobre su fertilidad y valorar la necesidad de realizar técnicas previas de preservación de la fertilidad. Hoy en día, la técnica de preservación de la fertilidad de elección es la vitrificación de ovocitos, en la que se utiliza concomitantemente el letrozol como medida de seguridad en el contexto de un tumor hormono-dependiente, sin que se haya objetivado con este protocolo un empeoramiento en el pronóstico de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Preservación de la fertilidad. Cáncer de mama. Tratamiento gonadotóxico. Criopreservación de ovocitos. Criopreservación de tejido ovárico.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama constituye el cáncer más frecuente en la mujer adulta. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2020 se diagnosticaron alrededor de 530 000 nuevos casos de cáncer de mama en Europa. Se estima que, actualmente, 1 de cada 8 mujeres desarrollarán cáncer de mama a lo largo de su vida (1). Además, cerca del 12 % de los casos de cáncer de mama ocurren en mujeres por debajo de los 40 años (2).

## ABSTRACT

*It is estimated that 12 % of breast cancer occur before the age of 40. A not inconsiderable number of women who are infer 40 years old, have not fulfilled their reproductive desire at the time of diagnosis. As part of the global assessment of the patient, it is important to carry out reproductive counseling, within a multidisciplinary team that includes the oncology team and a functional fertility preservation unit. The aim of this counseling is to assess the patient about the risk that the chemotherapy therapy may have on her fertility and to evaluate the need for prior fertility preservation techniques. Nowadays, the fertility preservation technique of choice is oocyte vitrification, using Letrozole concomitantly as a safety measure in the context of a hormone-dependent tumor. With this treatment protocol, no worsening of prognosis has been observed.*

**KEYWORDS:** Fertility preservation. Breast cancer. Gonadotoxic therapy. Oocyte cryopreservation. Ovarian tissue cryopreservation.

Esto, unido al incremento en las tasas de supervivencia y a la tendencia cada vez mayor a la postergación de la maternidad, hace que nos encontremos con un número no desdeñable de pacientes en edad fértil, diagnosticadas y tratadas, que no han cumplido su deseo genésico.

Se sabe que el tratamiento quimioterápico utilizado en la terapia del cáncer de mama puede tener un efecto deletéreo sobre los ovarios. Como consecuencia de esta gonadotoxicidad, el número de folículos en los ovarios disminuye

de forma drástica, lo que hace mermer o perder completamente el potencial reproductivo de estas pacientes.

Por ello, las principales sociedades científicas remarcan la importancia de ofrecer a las pacientes en edad fértil un consejo reproductivo adecuado teniendo en cuenta el pronóstico de la enfermedad, el riesgo de fallo ovárico en función del tratamiento gonadotóxico a recibir, el deseo reproductivo futuro y las estrategias de preservación de la fertilidad disponibles en cada caso (3-5). Sin embargo, a pesar de estas recomendaciones, distintos estudios demuestran que el consejo reproductivo antes de iniciar el tratamiento gonadotóxico es insuficiente (6,7).

La preservación de la fertilidad abarca diversos procedimientos médicos y quirúrgicos dirigidos a hacer posible la gestación tras un tratamiento gonadotóxico. En estas pacientes, las técnicas de reproducción asistida (TRA) mediante procesos de criopreservación protegerán las células germinales de la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos.

#### CONSEJO REPRODUCTIVO Y VALORACIÓN DE LA PACIENTE CANDIDATA A PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

La valoración de la paciente ha de realizarse en el marco de un equipo multidisciplinar; en concreto, en el marco de una unidad de preservación de la fertilidad, que ha de incluir ginecólogos y equipo de enfermería especializados en reproducción y en preservación de la fertilidad, embriólogos y, siempre que sea posible, psicólogos que hagan de apoyo de las pacientes y ayuden en la toma de decisiones en este ámbito (4). Las unidades de preservación de la fertilidad facilitan la existencia de circuitos de derivación urgentes que hacen posible la valoración de la paciente en 24-48 horas. Dicha valoración debe considerar distintos factores (Tabla I).

La valoración de todos estos factores puede resultar compleja y por ello ha de realizarse en el marco de un equipo multidisciplinar. En un primer momento, el equipo de oncología es el responsable de informar a la paciente del posible riesgo del tratamiento sobre su fertilidad y, posteriormente, el equipo de medicina reproductiva es el responsable de indicar la técnica de preservación más adecuada. El riesgo de fallo ovárico es lo que va a determinar realizar la preservación de la fertilidad. El estadio de la enfermedad, el estado clínico de la paciente, los riesgos específicos de la intervención y el tiempo disponible hasta el inicio del tratamiento determinarán el tipo de técnica más indicado.

Un aspecto fundamental en la atención a la paciente con cáncer de mama que va a recibir un tratamiento con quimioterapia es la correcta valoración del grado de lesión gonadal que va a ocasionarle el tratamiento antineoplásico. Esto es difícil de determinar, pues depende de múltiples factores y de cierta variabilidad individual, pero sí

TABLA I.  
FACTORES DE LA VALORACIÓN DE UNA PACIENTE  
EN 24-48 HORAS

<i>Valoración clínica de la paciente candidata a preservar la fertilidad</i>
– Estadio de la enfermedad y pronóstico vital
– Estadio clínico (riesgo trombótico, inmunosupresión, etc.) y valoración preanestésica
– Posibilidad de afectación ovárica en el contexto de la enfermedad
– Plan terapéutico y tiempo disponible antes de iniciar el tratamiento oncológico
– Potencial riesgo de la futura gestación
<i>Valoración del riesgo gonadal</i>
– Edad y estado de la reserva ovárica
– Grado de toxicidad del tratamiento indicado
<i>Valoración de la técnica de preservación</i>
– Criopreservación de corteza ovárica
– Criopreservación de ovocitos
– Quimioprevención con análogos agonistas de la GnRH

sabemos que tres variables son fundamentales: la edad, la reserva ovárica de la paciente y el tipo y dosis de quimioterapia. Una misma pauta de quimioterapia puede resultar en amenorrea definitiva en una paciente y no en otra.

#### VALORACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA

El concepto de “reserva ovárica” hace referencia a la cantidad y a la calidad de ovocitos que tiene una mujer en un momento dado de su vida (8). Es ampliamente conocido que la fertilidad en la mujer disminuye progresivamente con la edad debido a dos causas, principalmente (9):

- En primer lugar, debido a la disminución progresiva del número de folículos existentes. El reclutamiento de folículos primordiales se inicia intraútero y seguirá a lo largo de los años hasta finalizar en el momento de la menopausia. Ninguna situación hormonal o fármaco evita este reclutamiento continuado a lo largo de la vida de la mujer. A partir de la pubertad, con el inicio de los ciclos menstruales se obtendrán regularmente ovocitos maduros aptos para ser fecundados.
- En segundo lugar, con la edad, la calidad ovocitaria disminuye, lo que incrementa el número de abortos y de fallos reproductivos debido al progresivo envejecimiento del ovocito (inestabilidad del huso meiótico, acortamiento de los telómeros, disfunción mitocondrial, etc.), que condicionan la generación de embriones aneuploides.

Es importante puntualizar que el mantenimiento o el reinicio de las menstruaciones tras el tratamiento quimioterápico no es un buen marcador del daño gonadal que ha tenido lugar. Pueden reaparecer ciclos regulares, pero con una reserva ovárica disminuida y con un potencial fértil muy deficitario (10). La valoración de la reserva ovárica se realiza a través de marcadores específicos, como el recuento de folículos antrales (RFA) por ecografía y los niveles de hormona anti-mülleriana (HAM) (11). Sin embargo, su utilidad clínica para predecir la fertilidad posterior es limitada. Son marcadores cuantitativos, que predicen de una manera moderada la respuesta en número de ovocitos a una estimulación ovárica hormonal.

En pacientes oncológicas, los niveles de HAM antes de empezar el tratamiento gonadotóxico pueden predecir la recuperación posterior de la función ovárica (12), pero no hay evidencia de que puedan ser predictores de la fertilidad posterior. Tradicionalmente, los niveles de HAM disminuyen durante el tratamiento quimioterápico. Puede haber cierto grado de recuperación en el año posterior a su finalización, aunque los niveles siempre serán inferiores a los previos.

Otro factor que puede condicionar la reserva ovárica es la presencia de la mutación BRCA. Existe evidencia que sugiere un efecto negativo de la mutación germinal BRCA sobre la reserva ovárica. La alteración en la reparación del ADN provocaría una depleción acelerada de los ovocitos. En un metaanálisis reciente se demostró una reducción de los niveles de HAM en pacientes portadoras del BRCA1 (13). Sin embargo, no existe evidencia clara de que los resultados ante una estimulación ovárica sean peores ni que presenten una mayor prevalencia de problemas de fertilidad.

La realización de un procedimiento para preservar la fertilidad requiere una edad razonable y una reserva ovárica conservada (Tabla II).

TABLA II.  
REQUISITOS PARA REALIZAR TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

<i>Edad</i>	Hasta 35 años (hasta 40 si los marcadores de reserva ovárica están conservados)
<i>RFA</i>	≥ 7 folículos antrales
<i>HAM</i>	≥ 1,1 ng/ml

*Estos valores son orientativos y siempre debe tenerse en cuenta la edad de la paciente (a menor edad, mejor pronóstico, a pesar de marcadores de reserva alterados, debido a la calidad ovocitaria conservada).*

VALORACIÓN DEL DAÑO GONADAL

El efecto gonadotóxico sobre el ovario se produce por múltiples mecanismos. Algunos fármacos provocan una depleción folicular a la vez que fibrosis del estroma y lesión vascular. Otros fármacos pueden dañar los folículos en crecimiento y la proliferación de las células de la granulosa del ovario, lo que provoca una aceleración en el reclutamiento folicular (14) (Fig. 1). Los fármacos y las dosis utilizadas son determinantes. El mayor riesgo gonadotóxico en pacientes con cáncer de mama está asociado al uso del agente alquilante ciclofosfamida y a su dosis, ya que al no tener especificidad de acción sobre el ciclo celular lesiona no solo los folículos en crecimiento, sino también los folículos primordiales (15). Se estima que las pacientes que reciben este tratamiento tienen más del doble de posibilidades de sufrir amenorrea después (4).

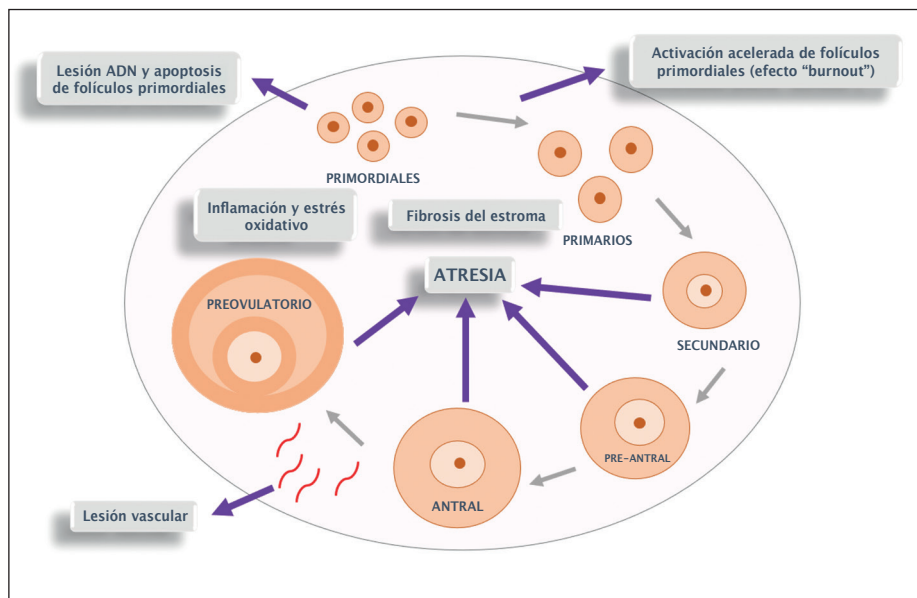


Fig. 1. Mecanismos de acción de fármacos gonadotóxicos sobre el ovario (16).

Por otro lado, las antraciclinas y los taxanos son dos tratamientos muy frecuentemente utilizados como parte del tratamiento quimioterápico en pacientes con cáncer de mama. El uso de ambos fármacos incrementa el riesgo de amenorrea postratamiento de forma significativa (17) (Tabla III).

Además, en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y receptores hormonales positivos, la terapia hormonal durante 5-10 años puede afectar indirectamente a la reserva ovárica y al futuro potencial reproductivo (18) por el retraso que supone hasta la consecución de la gestación. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que el tratamiento

con tamoxifeno no afecta de forma directa a la reserva ovárica (19).

OPCIONES DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN CÁNCER DE MAMA

Ante una paciente con cáncer de mama que debe iniciar un tratamiento gonadotóxico existen diferentes opciones para la preservación de su fertilidad futura. De las opciones disponibles, la criopreservación de ovocitos es el único procedimiento de eficacia demostrada. El resto se consideran opciones hoy en día experimentales (Fig. 2).

TABLA III.  
RIESGO DE FALLO GONADAL SEGÚN EL TRATAMIENTO GONADOTÓXICO UTILIZADO EN EL CÁNCER DE MAMA (4)

<i>Riesgo de amenorrea permanente</i>	<i>Tipo de tratamiento gonadotóxico</i>
<i>Riesgo alto (&gt; 80 %)</i>	Regímenes basados en ciclofosfamida (con antraciclinas ± taxanos) en pacientes ≥ 40 años: ciclofosfamida, 5 fluorouracilo, epirrubicina y doxorubicina seguidos o no de docetaxel / paclitaxel
<i>Riesgo intermedio</i>	Regímenes basados en ciclofosfamida (con antraciclinas ± taxanos) en pacientes de 30-39 años: ciclofosfamida, 5 fluorouracilo, epirrubicina y doxorubicina seguidos o no de docetaxel / paclitaxel
<i>Riesgo bajo (&lt; 20 %)</i>	Regímenes basados en ciclofosfamida (con antraciclinas ± taxanos) en pacientes ≤ 30 años: ciclofosfamida, 5 fluorouracilo, epirrubicina y doxorubicina seguidos o no de docetaxel / paclitaxel
<i>Riesgo muy bajo o nulo</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia dirigida: trastuzumab y lapatinib</li> <li>• Tamoxifeno y análogos de la GnRH</li> </ul>

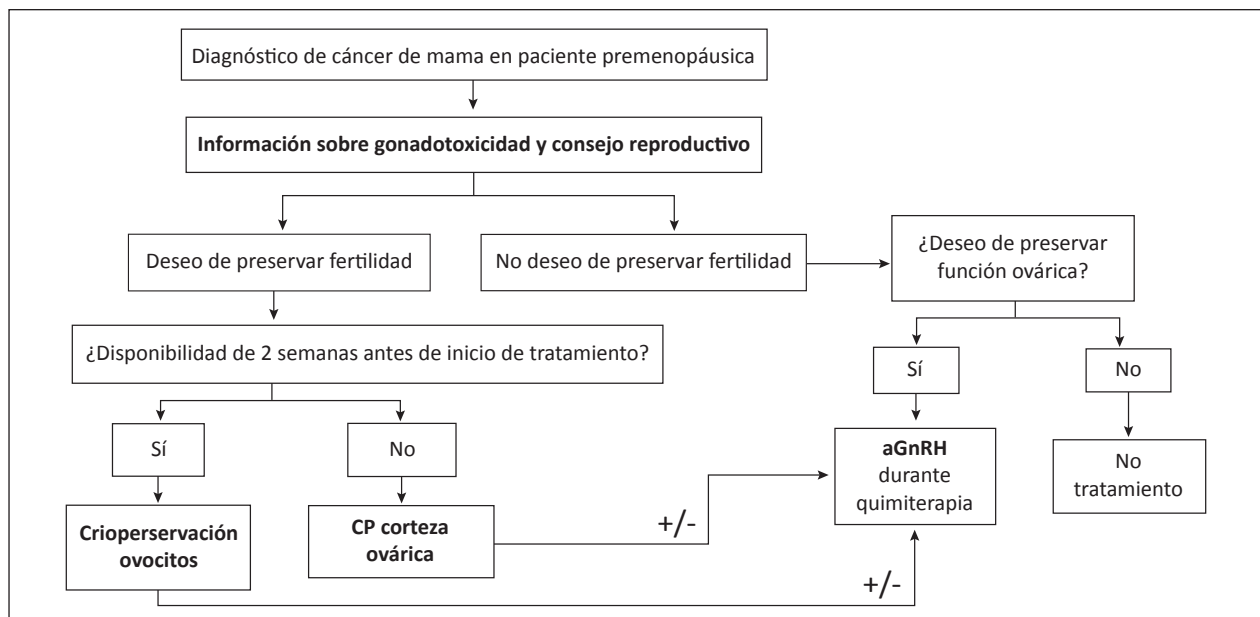


Fig. 2. Opciones de preservación de la fertilidad (20).

### CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS

La criopreservación de ovocitos es la técnica de preservación de la fertilidad de elección siempre y cuando se disponga del tiempo suficiente. Es una técnica ampliamente establecida y cuya eficacia se ha demostrado.

#### *Fases del procedimiento*

La vitrificación de ovocitos implica la realización de una estimulación ovárica controlada con gonadotropinas. La gonadotropina más ampliamente utilizada para dicha estimulación es la hormona folículo-estimulante (FSH) recombinante, de aplicación subcutánea diaria. La dosis de inicio se valorará dependiendo de la edad y de la reserva ovárica. Esta fase tiene una duración aproximada de entre 10 y 12 días. Los controles tienen lugar cada 48 horas mediante una ecografía transvaginal y la determinación de los niveles de estradiol en sangre. Esto genera el reclutamiento de múltiples folículos con el objetivo final de obtener un número adecuado de ovocitos (10-12 ovocitos es el mínimo aconsejable) (21). En un segundo momento, cuando el tamaño folicular es el adecuado, se provoca un pico de hormonal luteinizante (LH) para la maduración final de dichos folículos y 36 horas más tarde se procede a la punción y a la aspiración guiada por ecografía por vía vaginal para la obtención de ovocitos.

Con los nuevos protocolos de preservación de la fertilidad en estas pacientes el inicio de la estimulación ovárica puede comenzarse en cualquier momento del ciclo menstrual para no retrasar el inicio del tratamiento oncológico (protocolo Random Start), con resultados comparables a los protocolos convencionales (22).

#### *Seguridad*

Complicaciones derivadas de la medicación usada durante la estimulación hormonal ovárica, como el síndrome de hiperestimulación ovárica, así como las derivadas de la punción folicular, como el hemoperitoneo postpunción folicular y las complicaciones infecciosas, son muy poco frecuentes (20,23).

Debemos tener en cuenta que, durante la estimulación ovárica, se produce un incremento suprafisiológico de los niveles de estradiol, lo que resulta preocupante en el contexto de un tumor hormonodependiente, ya que esto podría derivar en una proliferación de las células malignas. Por ello, actualmente el protocolo de estimulación se realiza con gonadotropinas en combinación con inhibidores de la aromatasas (letrozol) (24). Los inhibidores de la aromatasas reducen los niveles de estrógenos circulantes y ofrecen resultados comparables a la fecundación *in vitro* convencional en cuanto a número

de ovocitos obtenidos (22). Otra opción, con la que se tiene menor experiencia publicada, es la utilización concomitante de tamoxifeno durante la estimulación. Este fármaco no evita la elevación de los niveles de estradiol, pero sí que bloquea su efecto a nivel del tejido mamario (24,25). Para evaluar la seguridad de este protocolo de estimulación junto a letrozol y tamoxifeno se ha publicado muy recientemente un metaanálisis que concluye que en las pacientes con cáncer de mama que se someten a una estimulación hormonal ovárica no se evidencia un empeoramiento en el curso de la enfermedad ni una mayor tasa de recurrencia o mortalidad con base en la experiencia publicada hasta el momento (26).

#### *Efectividad*

El número de ovocitos obtenidos depende de la edad de la paciente y de la reserva ovárica en el momento de realizar la criopreservación. En un estudio realizado sobre 809 mujeres que realizaron criopreservación de ovocitos por causa médica, la media de ovocitos obtenida en mujeres menores de 30 años fue de 12,9; entre los 31 y los 35 años, de 12,3; entre los 36 y los 40 años, de 9, y por encima de los 40, de 5,7 ovocitos (27).

En cuanto a la tasa de gestación posterior a la vitrificación de ovocitos, resulta difícil conocer el rendimiento final de estos ciclos debido a la baja tasa de utilización posterior de los ovocitos, de alrededor del 7 % (21). En la serie publicada por Cobo, en la que compara los resultados obtenidos en ciclos de preservación de ovocitos de causa médica con la criopreservación electiva, no muestra diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos, pero sí muestra en el grupo de pacientes oncológicas una menor tasa de gestación por debajo de los 35 años de edad (41,1 % frente a 68,8 %). Este hecho puede deberse al bajo número de pacientes oncológicas que finalmente utilizan los ovocitos vitrificados, al menor número de ovocitos de que disponen (habitualmente solo pueden realizar un ciclo de estimulación) o al posible efecto negativo del cáncer sobre la respuesta ovárica.

Hoy en día, existen pocos datos para saber si el rendimiento futuro de esta técnica en pacientes oncológicas es diferente a los resultados de la vitrificación en la paciente con esterilidad o en la paciente que se somete a una criopreservación electiva.

### CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO OVÁRICO

Esta opción de preservación está indicada cuando no se dispone del tiempo suficiente para realizar una estimulación ovárica debido a la proximidad en el inicio del tratamiento oncológico (4).

Esta técnica todavía se considera experimental en algunos países, incluido España (28). Este hecho se debe

a la falta de evidencia en cuanto a su eficacia y al riesgo teórico de reintroducción de células malignas una vez se realiza el reimplante. Sin embargo, dada la experiencia publicada hasta el momento, este estatus de experimental probablemente se modifique próximamente.

La gran ventaja de la criopreservación del tejido ovárico es que puede realizarse en un corto periodo de tiempo, sin retrasar el inicio del tratamiento gonadotóxico. Además, no requiere la administración previa de ninguna medicación específica (4).

La experiencia publicada indica que es preferible no realizar esta técnica por encima de los 36 años, ya que en la mayoría de las gestaciones posteriores al reimplante del tejido se han conseguido cuando la exéresis se produjo por debajo de los 36 años (29).

### Fases del procedimiento

El córtex ovárico se obtiene mediante laparoscopia realizando una biopsia amplia, una ooforectomía o una decorticación unilateral (ya que en la corteza ovárica se encuentra el mayor número de folículos primordiales). Durante el procedimiento, se aconseja evitar la electrocoagulación para la mejor conservación del *pool* folicular en el ovario. Parte del tejido debe analizarse antes de la congelación para descartar la presencia de metástasis ováricas. El tejido restante se fragmenta para que el crioprotector pueda penetrar en aquel y protegerlo del descenso de la temperatura (4,30).

En un segundo momento, cuando la paciente está libre de enfermedad y desea una gestación, se procederá a la descongelación y al reimplante de los fragmentos de manera ortotópica, ya sea en el ovario controlateral o, si no es posible, a nivel de la fosa ovárica, realizando un bolsillo peritoneal (31). También es posible el reimplante heterotópico, pero el ortotópico es el que resulta más efectivo en cuanto a recuperación de la función endocrina y la posibilidad de gestación posterior. Uno de los principales problemas del implante de tejido ovárico es la isquemia del tejido por reperusión en el momento del reimplante, lo que conlleva una pérdida de la población folicular que puede alcanzar el 50 % (32).

La recuperación de la función ovárica se consigue en un 80-90 % de los casos y en un tiempo medio de 3-4 meses (23). El tiempo de supervivencia del implante es muy variable, desde pocos meses hasta más de 7 años, hecho que depende de la edad de la mujer en el momento de la exéresis del tejido y de la cantidad de tejido trasplantado.

### Seguridad

Hay dos cuestiones a comentar con respecto a la seguridad de esta técnica.

En primer lugar, el riesgo teórico de inserción de células malignas. A pesar de no haberse publicado ningún

caso en este sentido, se han reportado metástasis ováricas hasta en el 20 % de las autopsias de pacientes con distintas neoplasias (4). En el caso de pacientes con cáncer de mama, esta técnica se considera segura si no hay metástasis a distancia (Tabla IV). En un estudio realizado sobre 63 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama no se hallaron células tumorales al realizar biopsias de corteza ovárica (33).

En segundo lugar, en las pacientes portadoras de la mutación *BRCA1* y *BRCA2*, la opción de criopreservación de córtex ovárico para reimplante posterior es controvertida debido al riesgo que presentan estas pacientes de desarrollar cáncer de ovario, aunque en el momento de realizar la técnica de criopreservación habitualmente se desconoce el estatus de portador. En caso de realizarse el reimplante en estas pacientes, después de una cuidadosa valoración multidisciplinar, se recomienda extirpar el tejido una vez se haya cumplido el deseo genésico (34).

TABLA IV.  
RIESGO DE REINSERCIÓN DE CÉLULAS MALIGNAS  
TRAS REIMPLANTE DE TEJIDO OVÁRICO

<i>Riesgo bajo (&lt; 0,2 %)</i>	<i>Riesgo moderado (0,2-11 %)</i>
Cáncer de mama	Cáncer de mama
– Estadios I/II	– Estadios III/IV
– Ductal infiltrante	– Lobulillar infiltrante

### Efectividad

La gestación posterior al reimplante puede producirse de forma espontánea o bien gracias a un proceso de fecundación *in vitro*. La reactivación del tejido ovárico es limitada e intermitente, por lo que se recomienda una conducta activa para conseguir el embarazo. La estimulación hormonal ovárica a dosis convencionales puede ser subóptima debido a la baja reserva ovárica y una posible alternativa es la utilización de dosis bajas de gonadotropinas o la fecundación *in vitro* en ciclo natural (23).

En general, se han descrito más de 200 recién nacidos vivos tras la realización de esta técnica (35). Recientemente se han publicado los resultados en cuanto a tasas de gestación de la criopreservación de tejido ovárico de 5 grandes grupos en Europa. De las 285 pacientes incluidas en el estudio, un 33 % tenían diagnóstico de cáncer de mama. Se consiguieron un total de 95 recién nacidos vivos sanos (29).

### QUIMIOPREVENCIÓN CON ANÁLOGOS AGONISTAS DE LA GNRH (AGNRH)

#### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción a través del cual la administración de los aGnRH durante el tratamiento gona-

dotóxico podría proteger al ovario se desconoce. Hasta este momento, se han propuesto 5 hipótesis que intenten justificar dicho efecto protector (36):

1. El aGnRH produce una desensibilización de la hipófisis, lo que evita la secreción de GnRH endógena y su acción sobre el ovario, lo que causa un ambiente hipogonadotrópico, que reproduciría un ambiente hormonal similar al de la época prepuberal, en el que los folículos se encuentran quiescentes y son menos vulnerables al efecto gonadotóxico producido por la quimioterapia. Sin embargo, esta hipótesis es controvertida, puesto que los folículos primordiales y primarios son independientes de la acción de la GnRH.
2. Los niveles elevados de estrógenos incrementan la perfusión del ovario y este mecanismo es inhibido por los aGnRH, lo que teóricamente podría disminuir la exposición de los ovarios a la quimioterapia.
3. Los aGnRH podrían tener un efecto directo sobre el ovario, que presenta receptores para estos en su superficie. Sin embargo, quedaría por demostrar el mecanismo de acción específico.
4. Los aGnRH podrían actuar directamente sobre el cúmulo ooforo para proteger al ovario.

### Efectividad

Desde que se publicaron los primeros datos en experimentación animal en los años noventa del siglo XX, en los que se observaba un efecto protector de los agonistas ante la administración de ciclofosfamida, se han publicado múltiples estudios y metaanálisis al respecto. Es importante remarcar que, en la mayoría de estos estudios, el criterio de valoración clínico estudiado fue el fallo ovárico posterior a la quimioterapia y no la tasa de gestación posterior. Además, pocos de estos estudios reportan el número de gestaciones posteriores.

Actualmente, las principales sociedades científicas y guías clínicas (3,4,5,37), dada la evidencia científica disponible, muy limitada en cuanto a su efectividad, no recomiendan su uso con el objetivo de preservación de la fertilidad. Por ello, sigue considerándose una técnica experimental.

Con respecto a pacientes con cáncer de mama, la mayoría de los estudios aleatorios han demostrado una reducción en el riesgo de fallo ovárico posterior al tratamiento, y en un metaanálisis que agrupaba los 5 estudios aleatorios más importantes (38), además, se describía un mayor número de gestaciones posteriores al tratamiento. Sin embargo, una crítica es que no tiene en cuenta la intención o el deseo de gestación de la paciente.

Por todo ello, las principales guías clínicas antes mencionadas recomiendan su uso en mujeres premenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama que reciben tra-

tamiento con quimioterapia con el objetivo de proteger la función ovárica, pero no con el objetivo de preservación de la fertilidad, dada la evidencia limitada que existe al respecto.

### GESTACIÓN TRAS CÁNCER DE MAMA

Las pacientes supervivientes al cáncer de mama presentan una menor probabilidad de gestación postratamiento en comparación con la población general, posiblemente no solo por el efecto negativo sobre los ovarios de los tratamientos recibidos, sino también por la preocupación sobre un posible incremento de recurrencia o empeoramiento de pronóstico en el contexto de un tumor hormonodependiente o sobre un posible incremento del riesgo de complicaciones durante la gestación (20).

En un metaanálisis reciente no se encontró un mayor riesgo de aborto ni de preeclampsia, pero sí un mayor riesgo de cesárea, de retraso del crecimiento fetal y de prematuridad.

En cuanto al pronóstico de la enfermedad, en este metaanálisis no se demostró un efecto negativo de la gestación sobre este, por lo que a priori, no debería desaconsejarse la gestación en estas pacientes una vez han completado el tratamiento correspondiente (39).

### CONCLUSIONES

- Dentro del cuidado integral de una paciente con cáncer de mama ha de incluirse la valoración de su salud reproductiva tras su curación.
- La preservación de la fertilidad ha de plantearse antes de iniciar el tratamiento oncológico.
- Es muy importante la valoración de la paciente en el marco de un equipo multidisciplinar, que incluye el equipo de oncología y una unidad de preservación de la fertilidad.
- La edad y los marcadores de reserva ovárica nos ayudan a determinar en qué pacientes deberían realizarse técnicas de preservación de la fertilidad.
- Es necesaria la existencia de registros sobre efectividad y seguridad a largo plazo de las distintas técnicas en estas pacientes.

*Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflicto de interés.*

CORRESPONDENCIA:  
Dolors Manau Trullàs  
Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON)  
Hospital Clínic de Barcelona  
Carrer de Sabino Arana, 1  
08028 Barcelona  
e-mail: dmanau@clinic.cat

## BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization (WHO). Breast cancer incidence and mortality statistics worldwide. Global Initiative for Cancer Registry Development (GLOBOCAN) [último acceso: 30/09/2022]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>
- Sopik V. International variation in breast cancer incidence and mortality in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2021;186(2):497-507. DOI: 10.1007/s10549-020-06003-8
- Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1994-2001. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.1914
- Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al; ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open* 2020;2020(4):hoaa052. DOI: 10.1093/hropen/hoaa052
- Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al; ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol* 2020;31(12):1664-78. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
- Goldfarb SB, Kamer SA, Oppong BA, Eaton A, Patil S, Junqueira MJ, et al. Fertility Preservation for the Young Breast Cancer Patient. *Ann Surg Oncol* 2016;23(5):1530-6. DOI: 10.1245/s10434-015-5036-8
- Selter J, Huang Y, Grossman Becht LC, Palmerola KL, Williams SZ, Forman E, et al. Use of fertility preservation services in female reproductive-aged cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(4):328.e1-16. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.009
- Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, Goto M, Kikkawa F. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:125. DOI: 10.1186/1477-7827-12-125
- Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol* 2018;29(9):327.
- Jacobson MH, Mertens AC, Spencer JB, Manatunga AK, Howards PP. Menses resumption after cancer treatment-induced amenorrhea occurs early or not at all. *Fertil Steril* 2016;105(3):765-72.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.020
- Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20(3):370-85. DOI: 10.1093/humupd/dmt062
- Silva C, Caramelo O, Almeida-Santos T, Ribeiro Rama AC. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2016;31(12):2737-49. DOI: 10.1093/humrep/dew224
- Gasparri ML, Di Micco R, Zuber V, Taghavi K, Bianchini G, Bellaminutti S, et al. Ovarian reserve of women with and without BRCA pathogenic variants: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2021;60:155-62. DOI: 10.1016/j.breast.2021.09.006
- Meirow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod* 2007;22(6):1626-33. DOI: 10.1093/humrep/dem027
- Schüring AN, Fehm T, Behringer K, Goeckenjan M, Wimberger P, Henes M, et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297(1):241-55. DOI: 10.1007/s00404-017-4594-3
- Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, Rossi V, De Felici M, Anderson RA, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25(6):673-93. DOI: 10.1093/humupd/dmz027
- Zhao J, Liu J, Chen K, Li S, Wang Y, Yang Y, et al. What lies behind chemotherapy-induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014;145(1):113-28. DOI: 10.1007/s10549-014-2914-x
- Lambertini M, Blondeaux E, Perrone F, del Mastro L. Improving Adjuvant Endocrine Treatment Tailoring in Premenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(12):1258-67. DOI: 10.1200/JCO.19.02242
- Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, Adamson DJA, Leonard RCF. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;87:58-64. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.10.001
- Razeti MG, Spinaci S, Spagnolo F, Massarotti C, Lambertini M. How I perform fertility preservation in breast cancer patients. *ESMO Open* 2021;6(3):100112. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100112
- Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018;33(12):2222-31. DOI: 10.1093/humrep/dey321
- Marklund A, Eloranta S, Wikander I, Kitlinski ML, Lood M, Nedstrand E, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod* 2020;35(4):929-38. DOI: 10.1093/humrep/deaa029
- Von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J, Korell M, Nawroth F. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297(1):257-67. DOI: 10.1007/s00404-017-4595-2
- Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3858-9. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.011
- Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril* 2014;102(2):488-95.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.017
- Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, Ceppi M, Latocca MM, Marrocco C, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2022;37(5):954-68. DOI: 10.1093/humrep/deac035
- Von Wolff M, Dittrich R, Liebenthron J, Nawroth F, Schüring AN, Bruckner T, et al. Fertility-preservation counselling and treatment for medical reasons: data from a multinational network of over 5000 women. *Reprod Biomed Online* 2015;31(5):605-12. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.07.013
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022-33.
- Dolmans MM, von Wolff M, Poirat C, Díaz-García C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril* 2021;115(5):1102-15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.008
- Corkum KS, Laronda MM, Rowell EE. A review of reported surgical techniques in fertility preservation for prepubertal and adolescent females facing a fertility threatening diagnosis or treatment. *Am J Surg* 2017;214(4):695-700. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2017.06.013



31. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Björn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(4):561-70. DOI: 10.1007/s10815-018-1144
32. Donnez J, Squifflet J, Van Eyck AS, Demylle D, Jadoul P, Van Langendonck A, et al. Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue: a pilot experience. *Reprod Biomed Online* 2008;16(5):694-704. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60484-1
33. Sánchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Roselló-Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A. Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod* 2009;24(9):2238-43. DOI: 10.1093/humrep/dep196
34. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, Dechene J, Azim HA Jr, Desir J, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol* 2018;29(1):237-43. DOI: 10.1093/annonc/mdx639
35. Dolmans MM, Falcone T, Patrizio P. Importance of patient selection to analyze in vitro fertilization outcome with transplanted cryopreserved ovarian tissue. *Fertil Steril* 2020;114:279-80.
36. Poggio F, Lambertini M, Bighin C, Conte B, Blondeaux E, D'Alonzo A, et al. Potential Mechanisms of Ovarian Protection with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Breast Cancer Patients: A Review. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019;13:1179558119864584. DOI: 10.1177/1179558119864584
37. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril* 2018;110(3):380-6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.034
38. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, 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 Patient-Level Data. *J Clin Oncol* 2018;36(19):1981-90. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.0858
39. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, Perachino M, Anderson RA, de Azambuja E, et al. Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2021;39(29):3293-305. DOI: 10.1200/JCO.21.00535