

Ponencia SEF (Sociedad Española de Fertilidad)

## Manejo clínico de la paciente con cáncer hormonosensible

Luis Martínez Navarro, Irene Vico Zúñiga.

U. de Reproducción Humana. H. U. Virgen de las Nieves. Granada

El Instituto Nacional del Cáncer define como tumor hormonosensible aquel que responde en su crecimiento y desarrollo a las hormonas séricas. Referimos a cáncer hormonosensible en la mujer es hablar fundamentalmente de cáncer de mama y de endometrio.

### CÁNCER DE MAMA

#### Magnitud del problema

Las tasas de supervivencia en mujeres en edad fértil con cáncer están aumentando. Se estima que en la población mundial hay aproximadamente 25.000.000 de personas que han sobrevivido a un cáncer (1).

Si nos fijamos en la mujer joven (24-44 años), el cáncer de mama es el cáncer invasivo más común, diagnosticándose más de 215.000 nuevos casos anualmente en Estados Unidos, lo que corresponde al 32% de todos los cánceres diagnosticados en mujeres. El 25% ocurre antes de la menopausia, aproximadamente el 2% de los casos de cáncer de mama aparecen en mujeres menores de 34 años y un 11% más en mujeres de entre 35-45 años. Se sabe que una de cada 228 mujeres padecerá un cáncer de mama antes de los 40 años, lo que unido al retraso en la edad en las que las mujeres quedan embarazadas, determina una proporción importante de mujeres con cáncer de mama en edad reproductiva que sufrirán problemas de esterilidad secundarios a los tratamientos frente al cáncer (1). Tras la aplicación de la terapia adecuada el 88% de las pacientes tratadas de cáncer de mama están vivas a los 5 años, y parte de estas pacientes (8-10%) intentarán quedar gestantes.

En el tratamiento del cáncer siempre se ha tendido a seleccionar tratamientos con la intención curativa,

olvidando los deseos reproductivos de la paciente y la autonomía que tiene para decidir la terapia que desea una vez que sea informada correctamente. La evidencia disponible en este momento sugiere que la preservación de la fertilidad es de gran importancia para las pacientes diagnosticadas de cáncer, y que la infertilidad consecuenta al tratamiento oncológico se asocia a un aumento de estrés psicosocial (2). Por eso, entre la información que el especialista debe proporcionar están los efectos secundarios inmediatos de la cirugía, la quimioterapia o la radioterapia, pero también las secuelas que pueden aparecer a largo plazo, como es la pérdida de fertilidad por el daño gonadal que ocasionan algunas veces (1).

Para brindar una información adecuada a la paciente, es fundamental que el especialista sea conocedor de las alternativas que se pueden ofrecer a estas mujeres para conservar su fertilidad, en qué condiciones y con qué riesgos (2).

#### Estimación del riesgo de esterilidad después del tratamiento oncológico

Las tasas de infertilidad permanente y fertilidad comprometida después de un tratamiento oncológico dependen de muchos factores, sobretodo del quimioterápico usado, dosis, edad de la paciente y la capacidad reproductiva previa de la paciente (2). Es probable la alteración de la fertilidad ante cualquier tratamiento que disminuya el número de folículos primordiales, afecte al estado hormonal de la mujer o interfiera con la funcionalidad del ovario.

*Ponencia presentada en el XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Fertilidad (Valencia 19-21 de Mayo de 2010)*

El tratamiento quimioterápico estándar en cáncer de mama implica ciclofosfamida, extremadamente gonadotóxica, que provoca tasas de amenorrea en mujeres jóvenes (<40 años) que oscilan entre el 18% y el 61%, aumentando estos porcentajes en función de la dosis total utilizada. La edad de la paciente influye en el pronóstico ya que a menor edad menor riesgo de amenorrea permanente postratamiento. La reanudación de la menstruación tras el tratamiento citostático no significa que los ovarios no estén dañados, pueden haber quedado con una dotación folicular más baja, incrementándose el fallo ovárico prematuro (2). Este problema aumenta por el retraso en la búsqueda de gestación tras el tratamiento oncológico, que en mujeres con receptores de estrógenos positivos puede llegar a cinco años, provocando una pérdida mayor de la reserva ovárica en el caso de que no se haya producido el fallo ovárico completo.

### Métodos de preservación de la fertilidad

Desde el diagnóstico de un cáncer de mama hasta el inicio de su tratamiento, transcurre un tiempo que suele permitir plantear alguna estrategia con objeto de preservar la fertilidad futura.

Las diferentes opciones para preservar la fertilidad en mujeres con cáncer tendrán que ser analizadas considerando el tipo de tumor que se va a tratar y el riesgo potencial de metástasis (2), la edad de la paciente y su fertilidad previa, la existencia o no de pareja, así como el tiempo disponible hasta iniciar el tratamiento oncológico, que siempre deberá considerarse como su proceso principal. A pesar de esto, es importante pensar en la posibilidad de preservar la fertilidad futura, pues solo así podrán plantearse medidas orientadas a este fin.

### Criopreservación de embriones

La ventaja de esta técnica es la experiencia existente en criopreservación de embriones y los excelentes resultados obtenidos, con buenas tasas de gestación que igualan en la actualidad a la obtenida con embriones frescos (34%

de gestación por transferencia en nuestro hospital). Los inconvenientes fundamentales son la necesidad de pareja o aceptar semen de donante, establecer cual sería el futuro de los embriones en caso de que la relación mujer fallezca (3), la necesidad de estimulación ovárica que puede perjudicar en casos de cánceres con receptores hormonales positivos, dilatar el inicio del tratamiento quimioterápico y la posibilidad en casos con mutaciones BRCA de transmitir a la descendencia dicha mutación. Para la Sociedad Americana de Oncología Médica la congelación de embriones es la única técnica aconsejable, considerando el resto de las técnicas como experimentales, que deberían estar sujetas a ensayos clínicos (2).

No hay que olvidar que el cáncer es un proceso grave y que puede costar la vida a la paciente. El almacenamiento de embriones puede crear un problema ético y social al plantearse dudas sobre el futuro incierto de estos embriones. Por otro lado la legislación española no contempla la posibilidad de utilización de estos embriones si la paciente fallece, ya que la subrogación uterina no está permitida en nuestro país. Esta situación puede llevarnos a la siguiente pregunta ¿tendría sentido criopreservar embriones si es posible y con buenas expectativas de supervivencia la criopreservación de ovocitos?

### Criopreservación de ovocitos

La vitrificación de ovocitos ha demostrado buenos resultados, obteniendo excelentes tasas de supervivencia tras desvitrificación, con una tasa adecuada de fertilización (4). Oktay y cols. publicaron que el porcentaje de nacidos vivos por ovocito vitificado descongelado es del 2%, por ovocito inyectado del 6,6% y un 60,4% por transferencia embrionaria (Tabla 1) (5, 6).

La ventaja de esta técnica es no necesitar pareja y eliminar el problema ético de los embriones sobrantes. Los inconvenientes son similares a los que tiene la congelación de embriones: necesidad de estimulación ovárica, dilatar el inicio del tratamiento quimioterápico y la posibilidad en casos con mutaciones BRCA de transmitir a la descendencia dicha mutación.

**Tabla 1**

*Resultados de la criopreservación de ovocitos (5)*

CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS	Congelación lenta	Vitrificación
Recién nacido vivo por ovocito descongelado	1,9%	2,0%
Recién nacido vivo por ovocito inyectado	3,4%	6,6%
Recién nacido vivo por embriotransferencia	21,6%	60,4%

El éxito de la vitrificación ovocitaria tiene relación con el número de ovocitos recuperados en el único intento de estimulación, que probablemente va a tener la paciente antes de la quimioterapia (por debajo de 10 ovocitos criopreservados disminuyen las posibilidades de gestación) (6). La estimulación ovárica en el cáncer hormono dependiente, ya sea para criopreservar embriones u ovocitos, implica niveles altos de estrógenos que podrían tener efectos adversos en estos tumores (7). Esta circunstancia conlleva el desarrollo de protocolos de estimulación con inhibidores de la aromatasa (Letrozol) más gonadotropinas y antagonistas de la GnRH, que consiguen recuperar un adecuado número de ovocitos con unos niveles de estradiol similares a los de un ciclo natural y por tanto muy inferiores a los que producen los protocolos habituales. Klock y col. compararon los resultados de TRA en mujeres con y sin cáncer y observó cómo se obtenían menor nivel de estrógenos y menor número de ovocitos (10 vs.14), pero sin existir diferencias en el número de embriones final entre los dos grupos (6,62 vs. 8,25) (8). No se ha encontrado mayor tasa de recidivas a los dos años entre pacientes estimuladas con este protocolo versus pacientes que eligieron no estimularse (1, 8, 9), así como tampoco se ha demostrado que el uso de tratamientos de fertilidad aumente el riesgo de cáncer de mama en pacientes portadoras de mutaciones en el BRCA (10).

En estos protocolos, una vez conseguida menstruación o niveles de estradiol menores de 50 pg/ml, se comenzará a administrar Letrozol en el día 2º de ciclo a una dosis continua de 5mg hasta día de la punción folicular. El día 4º se comienza con FSH a dosis de 112-225 UI (150 UI) y se añade un antagonista de la GnRH cuando el estradiol sérico sea mayor de 300 pg/ml o haya un folículo mayor de 13 mm. La ovulación se desencadena con hCG en el momento que haya folículos de 18-21 mm., ese día se suspende el Letrozol, que deberá reiniciarse postpunción hasta conseguir niveles de estradiol inferiores a 50 pg/ml.

### ***Criopreservación de corteza ovárica***

El tiempo requerido para estimular los folículos y realizar la recuperación de los ovocitos puede plantear un problema para las mujeres y oncólogos, que vean por comenzar el tratamiento quimioterápico lo antes posible. Una forma de ganar tiempo sería recuperar la corteza ovárica por laparoscopia y así permitir que el paciente proceda con la terapia contra el cáncer sin demora (11). Cuando el tumor se considere curado se procederá al trasplante del tejido.

Aunque la crioconservación del ovario humano ha demostrado ser difícil debido a su gran tamaño, hete-

rogeneidad celular y la susceptibilidad al daño isquémico, se ha conseguido restaurar la función hormonal y conseguir gestaciones tras trasplante del tejido previamente congelado (9). Diversas publicaciones refieren gestaciones espontáneas y nacimientos de niños tras la realización de esta técnica con trasplante ortotópico (12). También se ha descrito la recuperación y congelación de embriones obtenidos tras recuperación de ovocitos mediante TRA tras trasplante heterotópico (13). Nuestro país ha sido el primero en comunicar el primer embarazo tras congelación de corteza ovárica, trasplante ortotópico y estimulación, consiguiendo ovocitos que fueron vitrificados para posterior realización de técnicas FIV. El pasado mes de agosto nacieron en Valencia los primeros niños conseguidos con una combinación de estas dos técnicas de crioterapia en una paciente tratada de cáncer de mama.

El inconveniente de esta técnica es la existencia de trabajos, tanto en modelo animal como humano que ponen de manifiesto la persistencia de células malignas en el tejido criopreservado y trasplantado, lo que hace que esta técnica deba considerarse experimental y deba ser aplicada con cautela y bajo estrictos controles de seguridad, hasta que se desarrollen métodos de screening del tejido a congelar (2, 11, 14). Además en casos con mutaciones BRCA existe el riesgo de transmitir a la descendencia dicha mutación. Otro problema es que aunque el trasplante consiga adecuada funcionalidad, su vida media es limitada. Para algunos autores solo estaría indicada en aquellas mujeres que por edad o por no disponibilidad de tiempo, no pueden someterse a una estimulación ovárica antes de iniciar el tratamiento oncológico.

### ***Maduración in Vitro de ovocitos***

Las ventajas de la maduración in vitro de ovocitos es evitar la estimulación ovárica en pacientes con elevado riesgo de hiperestimulación, o bien en aquellas en que ésta no es posible o recomendable, como en algunas pacientes oncológicas. Tiene el inconveniente derivado de la dificultad para obtener un número final adecuado de ovocitos maduros, así como de las posibilidades de su deterioro durante el proceso de maduración (2), lo cual conlleva a un incremento del número de embriones aneuploides. No obstante, se han conseguido unos 120 recién nacidos con este procedimiento.

Actualmente es una técnica utilizada en casos de síndrome de ovario poliquístico (SOP) con elevado riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), pero podría considerarse como una alternativa en preservación de la fertilidad. La maduración in vitro

de ovocitos en casos de preservación de la fertilidad debe ser una técnica complementaria a las anteriormente descritas y la Sociedad Americana de Oncología Clínica la propone como opción en aquellas pacientes en que, por tiempo o por hormonodependencia, no sería aconsejable la estimulación ovárica, o bien en pacientes sin pareja, o en aquellas con objeción religiosa a la congelación de embriones (2). Sería interesante el desarrollo de esta técnica para poder conseguir en un futuro desarrollo in vitro de ovocitos a partir de muestras de corteza ovárica previamente congelada.

### **Supresión ovárica con Agonistas o Antagonistas de la GnRH:**

El tratamiento supresor ovárico puede ocasionar sintomatología menopáusica derivada del hipostrogenismo, pero podría disminuir los efectos tóxicos de la quimioterapia sobre los folículos y adicionalmente puede proteger al ovario disminuyendo la perfusión ovárica o inhibiendo la apoptosis de las células de la granulosa.

Los estudios sobre su utilidad son contradictorios. Mientras que en pacientes con linfoma de Hodgking no había evidencia de la utilidad de esta terapia al no existir diferencias en la tasa de amenorrea a los 3 años de seguimiento entre mujeres tratadas con análogos o no tratadas, otros estudios más recientes refieren más ciclos y ovulaciones espontáneas en mujeres tratadas con análogos de la GnRH durante la administración de la quimioterapia. Así Blumenfeld (15) en 55 pacientes con linfoma describe un porcentaje de fallo ovárico precoz (FOP) del 5% en las pacientes tratadas con GnRH, frente al 55% en el grupo que recibió quimioterapia sola.

En cuanto al cáncer de mama, en contradicción con las hipótesis teóricas de que los agonistas de la GnRH podrían reducir el efecto de la quimioterapia en las células malignas (16), los equipos de Recchia (17) y del Maestro (18), observaron que las tasas de supervivencia sin recurrencia y de supervivencia global a los 5 y 10 años mejoraban en el grupo con análogos y un reciente metaanálisis publicado en *The Lancet* (19) en 2007 concluye, basándose en datos de 11.906 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama procedentes de 16 ensayos aleatorizados, que los agonistas de la GnRH unidos al Tamoxifeno, a la quimioterapia o a ambos, redujeron la recurrencia en un 12,7% ( $p < 0,02$ ) y la muerte tras recurrencia en un 15,1% ( $p < 0,03$ ).

Hacen falta, por tanto más ensayos clínicos randomizados que valoren la utilidad de este tratamiento (2). La Sociedad Americana de Oncología Clínica y la última revisión Cochrane en 2009 (20) sobre este tema, no encuentran una evidencia suficiente para recomendar los análogos de la GnRH como adyuvantes de la quimioterapia con objeto de preservar la fertilidad.

### **Aspectos genéticos del cáncer de mama**

El 70% de los casos de cáncer de mama son de aparición espontánea y el 15-20% corresponden a casos de agregación familiar, que puede ser debida a factores ambientales, a alteraciones genéticas de baja penetrancia (familia de glutation-S-transferasa, del citocromo P450, etc.) o incluso al azar. Sólo el 5-10% se consideran cánceres hereditarios propiamente dichos, debido a la mutación en un gen de alta penetrancia (Tabla 2).

Antes de realizar un proceso de conservación de la fertilidad (congelación de ovocitos o corteza ovárica), sería prudente analizar el riesgo de cáncer de mama de las poblaciones futuras. Sabemos que el cáncer de mama hereditario se ha relacionado con la mutación de 2 genes fundamentalmente: BRCA 1 y 2 (recientemente se ha publicado la influencia de las mutaciones en el gen BRCA 3 en este tipo de cánceres), aunque también pueden influir mutaciones en los genes P53, PTEN, ATM, NBS1 y LKB1. En las mujeres que correspondan a este tipo de familias, el riesgo de padecer cáncer de mama u ovario varía según la fuente considerada, pero puede oscilar entre 30-80%. La agregación de cánceres de mama muestra un patrón de herencia autosómica dominante, que se caracteriza por la transmisión de la susceptibilidad al cáncer de generación en generación, con aproximadamente el 50% de individuos portadores de la alteración genética (21). Dicha susceptibilidad puede ser heredada, tanto del padre como de la madre. Cabe mencionar que en mujeres portadoras de mutaciones en genes BRCA se ha observado un aumento en la incidencia de cánceres en otras localizaciones (el cáncer de estómago, el de páncreas y el de colon son los más frecuentes).

Estas circunstancias deben ser explicadas a la paciente joven con cáncer de mama, valorando cuidadosamente su historia familiar. Además sería lógico realizar estudios genéticos (22) de estas pacientes previos a la utilización futura del material criopreservado, ya que la aparición temprana de esta neoplasia convierte a la mujer en paciente de riesgo de ser portadora de una mutación genética. Además hay que considerar el riesgo aumentado de cáncer de mama existente en las pacientes portadoras de BRCA2 menores de 50 años que quedan embarazadas, ya que se ha descrito que las mujeres con dos o más hijos tiene aproximadamente 1,5 veces más riesgo de cáncer de mama comparadas con las nulíparas (OR 1,53 IC95% 1,01-2,32,  $p < 0,05$ ), cosa que no ocurre con las portadoras de BRCA1, en las que el embarazo parece que no empeora el pronóstico e incluso ejerce un efecto protector en los dos años siguientes (OR 0,72 IC95% 0,53-0,99,  $p = 0,04$ ) (23).

**Tabla 2**  
*Mutaciones genéticas relacionadas con cáncer de mama*

SÍNDROME	MANIFESTACIÓN CLÍNICA	GEN
SD. DE CÁNCER DE MAMA/ OVARIO HEREDITARIOS	Cáncer de mama y ovario	BRCA 1 BRCA 2
CÁNCER COLO-RECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO (SD. DE LYNCH)	Cáncer colo-rectal, de tracto intestinal, de tracto urinario, endometrio, ovario y mama	MSH 2, MSH6 MLH 1 PMS 1, PMS 2
ENFERMEDAD DE COWDEN	Lesiones hamartomatosas en piel y mucosas, cáncer de mama y tiroides	PTEN NMAC 1
SD. DE PEUTZ-JEGHERS	Pigmentación macular de labios, pólipos, cáncer intestinal, mama y ovario	STK 11
SD. DE LI-FRAUMENI	Sarcoma, cáncer cerebral y de mama	PT53
ATAXIA TELANGIECTASIA	Ataxia cerebral progresiva, hipersensibilidad a radiaciones, riesgo incrementado de cáncer	ATM

En caso de ser portadoras de mutaciones, las implicaciones éticas del caso deberían discutirse en profundidad, advirtiéndole a la paciente, por ejemplo, que si es portadora de la mutación de BRCA2, el riesgo de cáncer de mama aumenta un 17% por cada embarazo que tenga, sobretodo en los dos años siguientes (23). En casos de alta penetrancia podría plantearse el DGP y estudio de la presencia de la mutación en el embrión.

#### **Gestación tras cáncer de mama**

No hay estudios prospectivos que investiguen si tener un embarazo después de un cáncer cambia el pronóstico de la enfermedad, aunque algunos estudios de casos caso-control y de cohortes no muestran una menor supervivencia y no hay diferencias en el riesgo de recidiva (2). Por lo tanto, no se ha demostrado ningún efecto deletéreo sobre la enfermedad oncológica en las mujeres que quedan gestantes tras cáncer de mama, sobre todo en estadios precoces de la enfermedad. Incluso hay trabajos que describen un efecto beneficioso de la gestación sobre la supervivencia en mujeres tratadas de cáncer de mama (24).

La recurrencia a corto plazo del cáncer de mama en mujeres que han sido sometidas a una estimulación ovárica incluyendo Letrozol o Tamoxifeno junto con FSH, se han comparado con controles no randomizados y por el momento parece que el riesgo no es mayor (2, 8).

A pesar de lo descrito, el cáncer de mama es una enfermedad grave con una tasa de recurrencias del 13% en los dos años postcirugía, por lo que existe cierto consenso que recomienda en casos de receptores

hormonales negativos esperar al menos 2-3 años tras el tratamiento para buscar gestación, mientras que si los receptores hormonales son positivos, es prudente esperar al menos 5 años. No obstante hay estudios que afirman que en casos de cáncer de mama localizado en el momento del diagnóstico no hay por qué esperar para concebir más de 6 meses tras haber acabado el tratamiento, ya que es improbable que empeore su pronóstico, e incluso se dice que puede proteger de una recidiva (Odds Ratio 0,59, IC95% 0,37-0,95) (24).

Una vez permitida la gestación si el ciclo menstrual es normal, esperaríamos una gestación espontánea y si esta no se consigue debemos recurrir a TRA, valorando en función de parámetros como la edad y la reserva folicular, la utilización del material biológico congelado o de ovocitos obtenidos tras la curación del proceso oncológico. Si la paciente está en amenorrea, podría utilizarse el material criopreservado previamente y en caso de no disponer de él, la única opción terapéutica sería la donación de ovocitos.

#### **Resultados neonatales tras criopreservación de la fertilidad**

La experiencia con la congelación lenta de embriones es amplia y se sabe que los recién nacidos (RN) después de esta técnica tienen un pronóstico similar al de los RN tras concepción espontánea o tras transferencia sin congelación previa.

La vitrificación es un método de reciente expansión y en el caso de los ovocitos es una técnica todavía poco extendida y por ello a la hora de analizar los resultados neonatales que de ella se derivan, son pocos los datos disponibles. Algunos estudios han eva-

luado el pronóstico de estos niños y la mayoría concluyen diciendo que no se ha visto un efecto del et éreo en el recién nacido tras vitri ficación de embriones, medido por peso medio al nacimiento, tasa de parto prematuro, recién nacidos pequeños para la edad gestacional o malformaciones congénitas (25).

Hay documentados 144 niños nacidos tras congelación lenta de ovocitos y 221 tras vitri ficación, con unas tasas de prematuridad (<37SG) del 26%, lo que significa más del doble para la congelación de ovocitos comparada con la congelación lenta de embriones. Los estudios disponibles son en su mayoría observacionales y casos clínicos, por lo que hay que analizarlos con cautela, sabiendo a día de hoy es lo único de que disponemos hasta aumenten los niños nacidos tras esta técnica y así se puedan refutar los resultados.

## CÁNCER DE ENDOMETRIO

Aunque el cáncer de endometrio ocurre típicamente en mujeres postmenopáusicas, el 2-14% de los casos se diagnostican en pacientes menores de 45 años, normalmente asociados a hiperestrogenismo, como ocurre en el SOP (11).

Afortunadamente, en edades jóvenes estos tumores tienden a ser bien diferenciados, sin invasión miometrial y asociados con un pronóstico favorable. El tratamiento de elección es la histerectomía total abdominal y doble anexectomía junto con linfadenectomía pélvica, con un índice de curación a los 5 años que supera el 90% en el estadio I. Sin embargo es una terapia demasiado radical para aquellas mujeres que desean conservar su fertilidad (26, 27). Hoy en día, las recomendaciones para el tratamiento conservador del cáncer de endometrio están basadas en el buen pronóstico del tumor, referido en pequeñas series y casos clínicos, pero no por estudios prospectivos (26, 28, 29).

En la actualidad la evaluación de una mujer joven con cáncer de endometrio incluye: un examen físico completo, analítica general, RMN, medición de CA-125, histeroscopia y una exploración pélvica mediante laparotomía o laparoscopia. Hay autores que recomiendan la exploración laparoscópica con citología peritoneal, muestreo de ganglios pélvicos y evaluación anexial (30, 31).

Existen diversas propuestas para el tratamiento conservador del cáncer de endometrio, sin existir consenso sobre el agente progestágeno, dosis a usar, duración del tratamiento y vigilancia a largo plazo. Entre los más usados destacan: acetato de medroxiprogesterona oral, a dosis de 100-800 mg/día durante 4-14 meses y acetato de megestrol, a dosis de 40-160 mg/día. El índice inicial de respuesta a dicha terapia hormonal oscila entre un

57%-75% para el carcinoma endometrial bien diferenciado, con un índice de recurrencia de 11%-50% (26). Recientes trabajos han sugerido que el Tamoxifeno o los análogos de la GnRH más progestágenos son tan efectivos como la progesterona sola (11). Montz et al (32) presenta un caso exitoso de tratamiento con un dispositivo intrauterino liberador de progesterona (Mirena®) en un estadio Ia, grado I en una paciente con alto riesgo de morbilidad perioperatoria. En caso de ser necesaria una técnica de reproducción asistida para una de estas pacientes, se ha comunicado recientemente que la estimulación ovárica estándar junto con la aplicación de DIU liberador de progesterona permite la conservación de embriones en pacientes con cáncer endometrial (2).

El tratamiento médico de esta patología no está exento de riesgos: invasión miometrial (9%), cambio de grado histológico, metástasis linfáticas pélvicas (3%), para-aórticas (1,7%) o en otras localizaciones y enfermedad maligna anexial concomitante (primaria o metastásica). En mujeres en edad reproductiva, la aparición de metástasis en ovario con un estadio I de cáncer de endometrio ocurre en un 5% de los casos. El riesgo de progresión de la enfermedad durante el tratamiento conservador del carcinoma endometrial estadio I oscila entre un 5-6% (33, 34, 35).

Este tipo de conducta permite atrasar el tratamiento quirúrgico hasta conseguir los deseos de fertilidad, pero no lo sustituye. Por tanto, la decisión de ofrecer el tratamiento médico a una mujer en edad reproductiva requiere un diagnóstico inequívoco de la patología y cumplir una serie de criterios (26, 28): carcinoma bien diferenciado, mínima invasión miometrial, no extensión extrauterina, seguimiento a largo plazo y consentimiento de la paciente.

En los casos con tumores localizados en útero y con buen pronóstico podría plantearse un tratamiento conservador y seguimiento durante el tratamiento cada 3 meses con muestreo endometrial hasta documentar la completa regresión del tumor. A partir de este momento, la mujer que no desee gestación deberá continuar con un tratamiento de mantenimiento con anticonceptivos orales o Acetato de Medroxiprogesterona 150 mg/IM cada 12 semanas, con evaluación periódica ecográfica del endometrio. En aquellas pacientes con deseos genésicos, se planteará la concepción espontánea (en caso de no tener historia de infertilidad) o mediante técnicas de reproducción asistida (29).

Aunque los resultados de técnicas de reproducción asistida (TRA) en el tratamiento conservador del cáncer de endometrio son escasos, no parece que empeoren el pronóstico. Una vez que la paciente finaliza sus planes genésicos, se debe considerar la opción de la histerectomía para evitar un aumento de la morbimortalidad al retrasar la detección de recurrencias (36).

## CONCLUSIONES

La prevención de la esterilidad en la mujer oncológica debe ser tenida en cuenta en las consultas de oncología y en las de reproducción. Incluso en el duro momento que supone asumir una enfermedad como el cáncer, muchas mujeres piensan en sus posibilidades como madres una vez superada la enfermedad. La preservación de la fertilidad puede darles una respuesta.

No es fácil decidir sin disponer de datos objetivos y experimentales que confirmen que las técnicas de las que disponemos son seguras, pero hay estudios con resultados prometedores que deberían ser conocidos por médicos y pacientes. Todo ello debería llevar a determinados centros con equipos multidisciplinares de oncólogos, hematólogos, radioterapeutas, cirujanos y ginecólogos a trabajar de forma protocolizada en los próximos años para conseguir dar evidencia científica a lo que hoy es una esperanza.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Salvador C, Valladares E, Callejo J.**: Epidemiología de la paciente oncológica en edad prepuberal y fértil. Opciones actuales para estas pacientes. EN: Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica, Callejo J. Ed. Glosa 2009; cap.1: 13-28.
2. **Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, et al.**: American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2917-31.
3. **Huser M, Crha I, Ventruba P, Hudecek R, Zakova J, Smardova L, et al.**: Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. *Hum Reprod.* 2008; 23: 863-8.
4. **Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J.**: Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertility and Sterility.* 2008; 89: 1657-1664.
5. **Oktay K, Cil AP, Bang H.**: Efficiency of Oocyte Cryopreservation: A Meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006; 86: 70-80.
6. **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: 206.
7. **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.
8. **Klock SC, Zhang JX, Kazer RR.**: Fertility preservation for female cancer patients: early clinical experience. *Fertil Steril.* 2009.
9. **Schattman GL, Navarro J.**: Breast cancer and fertility preservation. *Placenta.* 2008; 29 Suppl B: 147-51.
10. **Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Ghadirian P, et al.**: Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control.* 2008; 19: 1111-9.
11. **Liou WS, Yap OW, Chan JK, Westphal LM.**: Innovations in fertility preservation for patients with gynecologic cancers. *Fertil Steril.* 2005; 84: 1561-73.
12. **Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J et al.**: Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004; 364: 1405-10.
13. **Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y.**: Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod Update.* 2009; 6: 649-65.
14. **Je russ JS, Woodruff TK.**: Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360: 902-11.
15. **Blumenfeld Z.**: Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360: 2680-1.
16. **Blumenfeld Z.**: Quimioprevención. En: Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica, Callejo J. Ed. Glosa 2009, cap. 4: 57-88.
17. **Rechhia F, Saggio G, Amiconi G, Di Blasio A, Cesta A, Candeloro G et al.**: Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in Young women with early breast carcinoma. *Cancer.* 2006; 106: 514-23.
18. **Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, Bell C, Sertoli MR, Bighin C, et al.**: Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2006; 17: 74-8.
19. **Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, et al.**: Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet.* 2007; 369: 1711-23.
20. **Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J.**: LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 7.
21. **Narod SA, Brunet JS, Ghadirian P, et al.**: And risk of contralateral breast cancer in BRCA1 carriers: a case-control study. *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group.* *Lancet* 2000; 356: 1876-81.
22. **Tranchemontagne J, Boothroyd L, Blancquaert I.**

- Contribution of BRCA 1/2 mutation testing to risk assessment for susceptibility to breast and ovarian cancer. Montreal: AETMIS, 2006. Summary Report.
23. **Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, Ghadirian P, Lynch HT, Isaacs C et al.:** Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2005; 117: 988-91.
  24. **Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J.:** Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*. 2007; 334: 194.
  25. **Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Bergh C, Aittomäki K, Hazekamp J, Nygren KG, et al.:** Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod*. 2009; 24: 2158-2172.
  26. **Rackow BW, Arici A.:** Endometrial cancer and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006; 18: 245-52.
  27. **Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, Davis WA, Syrop CH, Sorosky JL.:** Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atipia. *Gynecol Oncol*. 2003; 91: 569-72.
  28. **Ramírez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C.:** Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 133-38.
  29. **Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al.:** Outcome of fertility-sparing treatment with progestons in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2003; 102: 718-25.
  30. **Salha O, Martin-Hirsch P, Lane G, Sharma V.:** Endometrial carcinoma in a young patient with polycystic ovarian syndrome: first suspected at time of embryo transfer. *Hum Reprod*. 1997; 12: 959-62.
  31. **Schmeler KM, Soliman PT, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, Lu KH.:** Endometrial cancer in young, normal-weight women. *Gynecol Oncol*. 2005; 99: 388-92.
  32. **Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ.:** Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 651-7.
  33. **Randall TC, Kurman RJ.:** Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol*. 1997; 90: 434-40.
  34. **Vinker S, Shani A, Open M, Fenig E, Dgani R.:** Conservative treatment of adenocarcinoma of the endometrium in young patients. Is it appropriate?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 83: 63-5.
  35. **Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T.:** Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG*. 2005; 112: 317-20.
  36. **Shibahara H, Shigeta M, Toji H, Wakimoto E, Adachi S, Ogasawara T, et al.:** Successful pregnancy in an infertile patient with conservatively treated endometrial adenocarcinoma after transfer of embryos obtained by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*. 1999; 14: 1908-11.