

Preservación de la fertilidad de emergencia en paciente con diagnóstico de cáncer de mama durante embarazo: caso clínico

Emergency fertility preservation after cesarean delivery in a woman with breast cancer diagnosed during pregnancy

Darya Dudenko¹, Juan José Hidalgo^{1,2}, Ángela Franco¹, Ana Lluch³, Antonio Cano^{1,4}

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario-INCLIVA, Valencia, España.

²Departamento de medicina, Facultad de Medicina, Universidad Jaume I de Castellón, España.

³Servicio de Hematología-Oncología, Hospital Clínico Universitario Valencia-INCLIVA, Valencia, España.

⁴Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, España.

RESUMEN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer; sin embargo, el cáncer de mama asociado al embarazo es una entidad poco común que incluye aquellos casos diagnosticados durante el embarazo y los doce meses postparto. En los últimos años su incidencia se ha incrementado, al igual que su tasa de supervivencia media que se encuentra en el 78 %, por ello, unido al retraso en la maternidad en las sociedades actuales, resulta cada vez más usual que estas pacientes no presenten sus deseos genésicos cumplidos, requiriendo un manejo multidisciplinar que englobe la preservación de la fertilidad como procedimiento previo a la pauta de quimioterápicos. La técnica de elección es la vitrificación de ovocitos, ya que se trata de una opción consolidada que evita la generación de embriones con un futuro incierto. Se presenta el caso de una paciente en el que se realiza preservación de ovocitos en el puerperio inmediato.

Aceptado: Enero de 2019

Correspondencia: Ángela Franco

Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universitario-INCLIVA, Valencia, España.

angelaginecologia@gmail.com

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: editorialmedica@editorialmedica.com

La derivación temprana a las unidades de reproducción asistida así como un diseño protocolizado e individualizado en la medida de lo posible del tratamiento, resultan vitales para disponer de unas mínimas garantías de éxito, de igual manera es indispensable tener presente que el embarazo después de un cáncer de mama es posible y que puede conseguirse en condiciones de seguridad para todas las partes.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; 27-31 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: *Preservación Fertilidad, cáncer de mama, embarazo, estimulación ovárica post-cesárea.*

SUMMARY

Breast cancer is the most frequent neoplasm in women; however, breast cancer associated with pregnancy is a rare entity that includes those cases diagnosed during pregnancy and twelve months postpartum. In recent years, its incidence has increased, as has its average survival rate of 78%, which is why, together with the delay in maternity in current societies, it is increasingly common for these patients to not present their genetic wishes fulfilled, requiring a multidisciplinary management that includes the preservation of fertility as a previous procedure to the chemotherapy regimen. The technique of choice is the vitrification of oocytes, since it is a consolidated option that avoids the generation of embryos with an uncertain future. We present the case of a patient in whom preservation of oocytes is performed in the immediate puerperium.

The early referral to assisted reproduction units as well as a protocolized and individualized design as far as possible of the treatment, are vital to have a minimum guarantee of success, in the same way it is essential to bear in mind that pregnancy after cancer of breast is possible and that it can be achieved in conditions of safety for all parties.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; 27-31 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Key words: *Preservation Fertility, breast cancer, pregnancy, post-cesarean ovarian stimulation*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en la mujer; sin embargo, el cáncer de mama asociado al embarazo es una entidad poco común que incluye aquellos casos diagnosticados durante el embarazo y los doce meses postparto. Representa el 2,6 % - 6,9 % de todas las neoplasias de mama en las mujeres con edad inferior a los 45 años . Aproximadamente 2/3 de todos los casos ocurren en el postparto y el 1/3 restante durante la gestación, asociándose de forma habitual a un diagnóstico más bien tardío que varía entre los 2 y 13 meses (1).

En los últimos años su incidencia se ha incrementado, al igual que su tasa de supervivencia media que se encuentra en el 78 % (2), por ello, unido al retraso en la maternidad en las sociedades actuales, resulta cada vez más usual que estas pacientes no presenten sus deseos genésicos cumplidos, requiriendo un manejo multidisciplinar que englobe la preservación de la fertilidad como procedimiento previo a la pauta de quimioterápicos. La técnica de elección es la vitrificación de ovocitos, ya que se trata de una opción con-

solidada que evita la generación de embriones con un futuro incierto (3).

Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de cáncer de mama en semana 36 de gestación con inicio de preservación de la fertilidad once días postparto; cabe resaltar como particularidad, la precocidad en el momento de inicio del ciclo de estimulación ovárica, con escasa casuística publicada hasta la fecha.

CASO CLINICO

Mujer de 35 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, alérgica a la amoxicilina. Como antecedentes obstétricos cuenta con 2 gestaciones, una de ellas finalizada por aborto en primer trimestre. El embarazo actual ha sido adecuadamente controlado en centro privado con visitas rutinarias cada 4 semanas. La paciente percibe por autopalpacación un nódulo en cuadrante superior de mama izquierda en semana 33 de gestación, siendo valorado por ecografía y biopsia por aguja fina (BAG) con resultado anatomopatológico compatible con carcinoma ductal infil-

tratante. Ante dicho hallazgo unido a la posibilidad de macrosomía fetal, se decide finalizar gestación mediante cesárea programada en semana 39, indicando inhibición de la lactancia materna. Durante los días posteriores a la cesárea se completa estudio mediante nueva BAG bajo indicación del servicio de Oncología médica, obteniendo diagnóstico histológico compatible con cáncer de mama ductal infiltrante, luminal B, HER2+,ER+.

La paciente es remitida a nuestra unidad de reproducción asistida para plantear la posibilidad de preservación de la fertilidad de forma previa al inicio de la quimioterapia y cirugía. En una primera visita, es informada sobre la opción de criopreservación de ovocitos, dejando constancia que nos exponemos a una respuesta ovárica impredecible dado el antecedente de estado gestacional extremadamente reciente.

La exploración ecográfica inicial, muestra un útero de contorno y dimensiones normales en contexto de período postparto, con un grosor endometrial de 15 mm, homogéneo. Ambos ovarios de tamaño similar (derecho de 24 x 11mm; 27 x 11 mm) con un recuento de folículos antrales de 3 en cada uno de ellos.

El primer día de estimulación ovárica (11 días postcesárea) se realiza analítica hormonal, repitiéndose control en el momento de punción ovárica (25 días postcesárea y posteriormente a los 31), como se observa en la cuadro 1.

Se inicia ciclo de preservación con pauta de letrozol (5 mg/d) y de forma simultánea administración de 225 UI/d de FSH recombinante. Se adjunta a partir del décimo día de estimulación hasta el decimotercero, antagonista de la

lación con agonista de la hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH-a). La punción ovárica se efectúa 36 horas tras la administración de la GnRH-a. Se obtienen 15 ovocitos en total, de los cuales 3 son considerados ovocitos maduros (metafase II) y 12 resultan inmaduros (profase I). Todos los ovocitos en metafase II son criopreservados. Figura 1

DISCUSIÓN

La preservación de la fertilidad mediante estimulación ovárica controlada es una actuación viable en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama, incluso cuando se lleva a cabo durante el puerperio tardío, tal y como se expone en este caso. El cáncer de mama asociado al embarazo representa una entidad muy poco común, cuyos mecanismos moleculares continúan siendo desconocidos, precisando un manejo multidisciplinar, un diagnóstico, tratamiento precoz y un seguimiento estricto. Además, las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama durante la gestación deberían ser remitidas de forma inmediata a las unidades de reproducción, con el fin de valorar el riesgo individual de infertilidad y plantear alternativas factibles de preservación adaptadas a la particularidad de cada paciente (4).

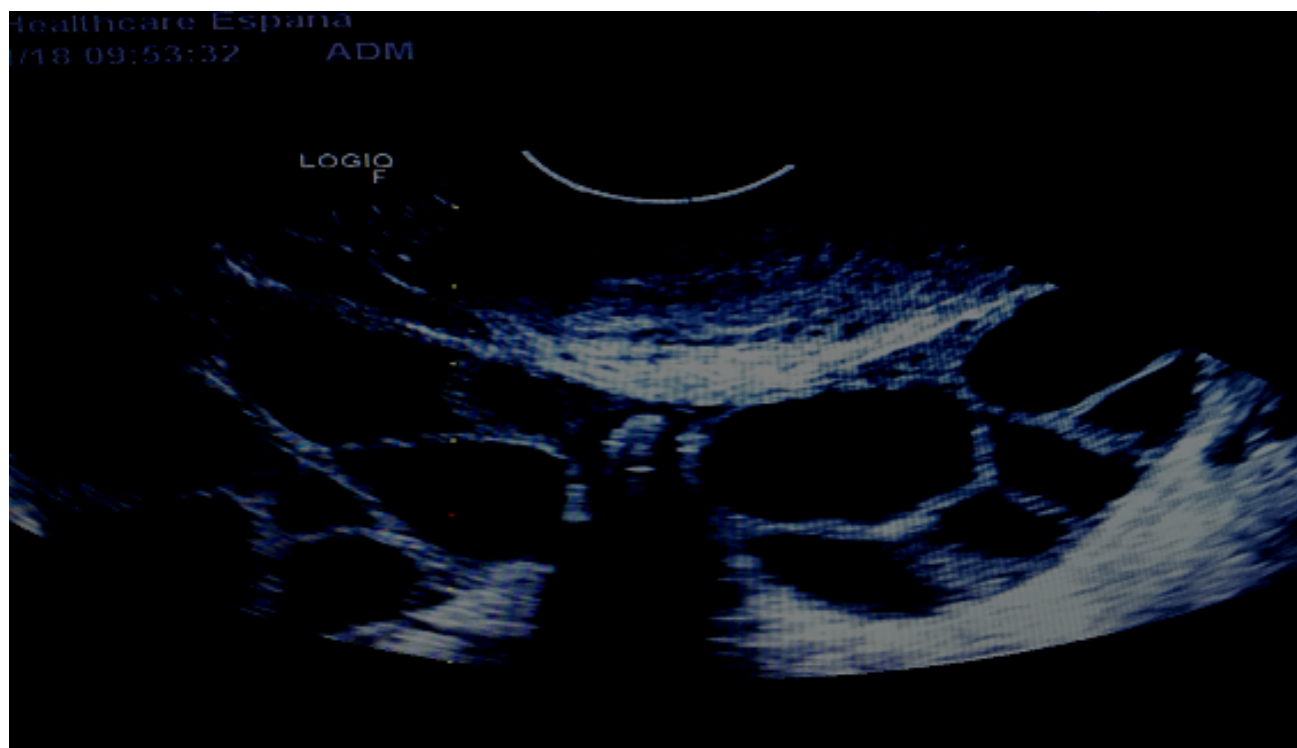
Son múltiples los protocolos disponibles para ciclos de estimulación ovárica en pacientes que podemos describir como estándar; Sin embargo en la literatura, la información relacionada con ciclos de estimulación ovárica durante el período postparto, como ocurre en nuestro caso, es más bien escasa y limitada. Consideramos que la selección del protocolo debe basarse en varios factores como son la edad de la mujer, su reserva ovárica y su historia clínica. Actualmente, la hormona antimülleriana junto con el recuento de folículos antrales, representan el mejor marcador biológico en vistas a predecir el resultado derivado de la estimulación ovárica en pacientes con cáncer de mama sometidas a procedimientos de preservación. Varios autores han mostrado la correlación positiva existente entre los niveles de antimülleriana y el número de ovocitos conseguidos tras punción, sin embargo no se ha podido establecer la misma correlación respecto a la calidad ovocitaria (5). Según Lee et al. cuando los valores de antimülleriana son > 1,2 ng/mL, antes de la quimioterapia, la probabilidad de conseguir más de 4 ovocitos maduros es muy elevada (6). En nuestro caso, los niveles de normalidad de la hormona antimülleriana registrados en la primera determinación, once días postparto, el recuento de folículos antrales y la edad de la paciente nos orienta a la elección de un protocolo de estimulación ovárica con FSH, antagonistas de la GnRH de forma combinada al letrozole. Se obtiene una buena respuesta ovárica en cuanto al número de ovocitos extraídos, sin embargo la

CUADRO 1			
Control Hormonal durante ciclo de estimulación ovárica (EO)			
	Día 11 tras CS c Inicio EO	Día 25 Punción Folicular	Día 31 tras CS Control
FSH (mUI/mL)	0,7	9,5	2,9
LH (mUI/mL)	<0.1	1.6	<0.1
E2 (pg/mL)	<25	1171	<25
TSH (μU/mL)	1.90	1.77	-
AMH (ng/mL)	1.24	0.52	0.87

hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) Tras 13 días de estimulación ovárica controlada, se aprecian 8 folículos de diámetro 17,5-18 mm, por lo que se induce la ovu-

FIGURA 1

Ambos ovarios durante la punción Folicular



calidad de los mismos es limitada y sólo 3 resultan finalmente maduros y son aceptados para vitrificación. Una de las probables causas que puede justificar esta elevada tasa de inmadurez ovocitaria podría encontrarse en el inicio tardío de la ovulación. En nuestro caso, observamos un descenso en los niveles de antimülleriana durante la estimulación y este hecho nos hace preguntarnos si las concentraciones de antimülleriana en sangre pueden variar en el periodo postparto inmediato. Aunque en principio los valores de antimülleriana permanecen estables durante todo el ciclo menstrual y no hay variaciones significativas entre ciclos en una misma paciente, algunos estudios señalan un descenso en los niveles de antimülleriana durante el embarazo y periodo periparto en mujeres sin historia de infertilidad (7).

A pesar de nuestros buenos resultados, la preservación de la fertilidad en el postparto continúa siendo un procedimiento experimental debido a la escasez de casos similares descritos en la literatura y la ausencia de protocolos firmemente establecidos. Nuevas estrategias como la preservación de tejido ovárico, la recuperación de oocitos inmaduros o la maduración *in vitro* deben ser planteadas en estas pacientes. Uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta es que el inicio del tratamiento para el cáncer de mama debe ser administrado de forma precoz, en vistas a

no ocasionar un empeoramiento en su pronóstico. En nuestro caso, el tratamiento con quimioterapia se inicia durante el primer mes tras su diagnóstico, por lo que podemos establecer que la estimulación ovárica a la que es sometida la paciente no supone ninguna influencia negativa sobre su pronóstico.

En Conclusión, el diagnóstico precoz del cáncer de mama junto con unas tasas cada vez más elevadas y prolongadas de supervivencia han motivado una demanda creciente de la preservación de la fertilidad. La derivación temprana a las unidades de reproducción asistida así como un diseño protocolizado e individualizado en la medida de lo posible del tratamiento, resultan vitales para disponer de unas mínimas garantías de éxito, de igual manera es indispensable tener presente que el embarazo después de un cáncer de mama es posible y que puede conseguirse en condiciones de seguridad para todas las partes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz R, Herrero C, Strasser-Weippl K, Touya D, St. Louis J, Bukowski A, et al. Epidemiology and pathophysiology of pregnancy-associated breast cancer: A review. *The Breast* [Internet]. 2017;35:136–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977617305234>

-
2. Amant F, von Minckwitz G, Han SN, Bontenbal M, Ring AE, Giermek J, et al. Prognosis of women with primary breast cancer diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013;31(20):2532–9. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/31/20/2532.full>
 3. Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA, Marchbanks PA. Reproductive history and mortality after breast cancer diagnosis. *Obstet Gynecol*. 2004;104(1):146–54.
 4. Martínez MT, Bermejo B, Hernando C, Gambardella V, Cejalvo JM, Lluch A. Breast cancer in pregnant patients: A review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.04.029>
 5. Guerif F, Lemseffer M, Couet ML, Gervereau O, Ract V, Royère D. Serum antimüllerian hormone is not predictive of oocyte quality in vitro fertilization. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70(4):230–4.
 6. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, Moy F, Alappat RM, Oktay K. Anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictors for embryo/oocyte cryopreservation cycle outcomes in breast cancer patients stimulated with letrozole and follicle stimulating hormone. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(7):651–6.
 7. Köninger A, Schmidt B, Mach P, Damaske D, Nießen S, Kimmig R, et al. Anti-Müllerian-Hormone during pregnancy and peripartum using the new Beckman Coulter AMH Gen II Assay. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1).