



Documento de recomendaciones para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama





DOCUMENTO DE RECOMENDACIONES PARA LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Jorge Alonso Zafra, Ramon Aurell Ballesteros, Justo Callejo Olmos, Rafael Fábregas Xaudaró,
Ana Lluch Hernández, Laura Marqués Soler, Miguel Martín Jiménez,
Montserrat Muñoz Mateu y Antonio Requena Miranda



Editorial Glosa, S.L.

Avinguda de la Meridiana, 358, 10.ª planta - 08027 Barcelona

Teléfonos: 932 684 946 / 932 683 605 - Telefax: 932 684 923

www.editorialglosa.es

ISBN: 978-84-7429-597-9

DL B.

© De los autores

© De esta edición Editorial Glosa, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

**Jorge Alonso Zafra**

Director del Instituto para el Estudio de la Esterilidad. Getafe (Madrid).
Miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

Ramon Aurell Ballesteros

Director médico. Unidad de Reproducción Asistida. Hospital Quirón Barcelona.

Justo Callejo Olmos

Jefe clínico de Ginecología y Obstetricia. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona).
Profesor titular de Obstetricia y Ginecología. Universitat de Barcelona.
Coordinador del Grupo de trabajo para la preservación de la fertilidad. Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

Rafael Fábregas Xaudaró

Consultor de Ginecología Oncológica y Mastología.
Director de la Unidad de Ginecología Oncológica y Mastología.
Presidente de la Unidad Docente de Obstetricia, Ginecología y Reproducción.
Institut Universitari Dexeus. Barcelona.

Ana Lluch Hernández

Jefa del Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Catedrática de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

Laura Marqués Soler

Jefa del Laboratorio del Centro de Reproducción Asistida. Clínica Sagrada Familia. Barcelona.

Miguel Martín Jiménez

Catedrático de Medicina.
Jefe del Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Montserrat Muñoz Mateu

Consultora del Servicio de Oncología Médica.
Coordinadora de la Unidad de Mama. Hospital Clínic de Barcelona.
Profesora asociada. Facultad de Medicina. Universitat de Barcelona.

Antonio Requena Miranda

Director médico general. Equipo IVI.
Director de IVI Madrid.





ÍNDICE

Introducción	7
Ciclo ovárico	8
Concepto de reserva ovárica	9
Gonadotoxicidad del tratamiento del cáncer de mama	11
Epidemiología e historia natural del cáncer de mama	11
Estrategias y esquemas de tratamiento oncológico	12
Tratamiento neoadyuvante	12
Tratamiento adyuvante	13
Esquemas de tratamiento adyuvante	13
Gonadotoxicidad de los tratamientos (quimioterapia, terapia hormonal, terapia biológica)	15
Hormonoterapia	15
Quimioterapia	15
Terapia anti-HER2	16
Preservación de la fertilidad	18
Quimioprofilaxis	18
Criopreservación de ovocitos y embriones	19
Protocolos de estimulación ovárica para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas	20
Período de estimulación	20
Estimulación ovárica	20
Efectos secundarios	21
Criopreservación de embriones	22
Criopreservación de ovocitos	23
Maduración <i>in vitro</i>	24

Criopreservación de tejido ovárico	25
Procedimiento	26
El problema de la reinserción de las células malignas	26
Problemas en el tratamiento del implante	27
Límites de la preservación de la fertilidad	29
Estado físico y mental adecuado	29
Edad	30
Reserva ovárica suficiente	30
Embarazo tras el cáncer de mama	31
Casos especiales	32
Preservación de la fertilidad en portadoras del gen <i>BRCA</i>	32



■ ■ INTRODUCCIÓN

El progreso en la eficacia del tratamiento oncológico en mujeres con cáncer de mama ha aumentado considerablemente la supervivencia de las pacientes afectadas por esta enfermedad. Por otro lado, se está observando una incidencia creciente de esta patología en mujeres por debajo de los 40 años. En España se diagnostican globalmente 20 000-22 000 casos de cáncer de mama al año, lo que representa casi el 30 % de todos los tumores. Desde la década de 1960 se ha observado un incremento constante de la incidencia en torno al 1-2 % anual. La interpretación de esta observación entra en el terreno de las hipótesis, pero el hecho es que una de cada ocho mujeres padece cáncer de mama a lo largo de su vida. Por otro lado, se ha observado una tendencia al aumento de la incidencia en mujeres jóvenes: en los últimos 30 años, el cáncer de mama diagnosticado en mujeres entre los 25 y los 39 años pasó del 1,53 al 2,90 por 1000 habitantes en Estados Unidos. Este hecho, unido al retraso en la edad del primer embarazo de las mujeres españolas, hace que la colisión entre cáncer y fertilidad sea cada vez más frecuente (muchas mujeres diagnosticadas de cáncer de mama a edades tempranas no han tenido hijos pero desean hacerlo).

La supervivencia en mujeres que padecen esta enfermedad ha mejorado notablemente en los últimos años. El progreso y la universalización de las campañas de detección precoz, junto con la mejora en la eficacia de los tratamientos han pro-

ducido una mejora en la supervivencia estimada en torno al 1,4 % anual en los últimos 20 años (Eurocare 4 Survival Analysis 1995-1999). En los últimos años, la supervivencia en nuestro país ha superado el 80 %.

Uno de los inconvenientes de estos tratamientos es, en ocasiones, la pérdida de la función reproductiva, ya sea total o parcial. Los fármacos empleados en el tratamiento del cáncer de mama frecuentemente tienen un efecto gonadotóxico que afecta a la población ovárica de folículos primordiales. Esta reducción tiene un efecto variable según la intensidad de la pérdida, que va desde la menopausia hasta una reducción de la reserva ovárica que puede tener o no un efecto en el adelantamiento de la insuficiencia ovárica y que tiene un impacto variable en la fertilidad de la mujer.

De forma paralela en el tiempo, en los últimos años se ha producido un avance en el desarrollo de la medicina reproductiva y han mejorado de forma notable la seguridad y la eficacia de las técnicas de preservación de la fertilidad.

Todos estos factores hacen que sea necesario el planteamiento de la idoneidad o no de la preservación de la fertilidad en el momento del diagnóstico del cáncer de mama y previo al tratamiento, junto con la reflexión y la elección de la técnica idónea en cada caso. Los médicos, ya sean oncólogos, cirujanos o ginecólogos que diagnostican y tratan a estas pacientes, deben poder ofrecer una información completa y actualizada acerca del efecto del tratamiento propuesto sobre la

fertilidad y la posibilidad o no de aplicar alguna técnica para preservarla.

En esta obra vamos a abordar este tema con el objeto de recopilar la información disponible a la luz del estado actual del conocimiento, para que pueda servir de ayuda en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria. La pretensión del documento no va más allá de sugerir unas recomendaciones elaboradas por un grupo multidisciplinar de profesionales interesados y expertos cada uno en su área de conocimiento. Este documento no se presenta como una guía de práctica clínica debido a la falta de pruebas científicas en el momento de abordar esta iniciativa.

■ ■ CICLO OVÁRICO

Al alcanzar la pubertad se produce en la mujer el inicio de la actividad hormonal hipotálamo-hipofisaria que tiene como resultado el inicio de la producción hormonal y de gametos en el ovario; con ello se producen los cambios físicos que acompañan a la pubertad y el inicio del período fértil en la vida de la mujer. El conjunto de todos estos procesos se denomina ciclo menstrual ovárico y comprende todos aquellos sucesos que se dan entre una hemorragia menstrual y la siguiente; sin embargo, aunque estos son los sucesos observables más llamativos, constituyen el final de un largo proceso que se inicia en el interior del ovario y que, independientemente de la secreción hormonal hipofisaria, hace que los folículos primordiales inicien su maduración, al final de la cual las gonadotropinas ejercerán la función de estímulo al crecimiento, maduración, selección y dominancia, y que dará como resultado la expulsión de un óvulo maduro y la apoptosis del resto de los folículos que iniciaron la maduración y que no alcanzan el estadio de folículo de Graff. El proceso completo tiene dos fases:

1. Fase pregonadotrópica. Tiene lugar desde la semana 20 de vida embrionaria de la mujer,

momento en el que se alcanza el contenido máximo de ovogonias (de 6 a 7 millones); desde ese momento, el número de células germinales disminuirá de forma irreparable hasta que unos 50 años más tarde se agoten las reservas de ovocitos.

Durante un período de tiempo no inferior a 120 días se producen en el folículo primordial cambios que son desencadenados por fenómenos paracrinos y que ponen en marcha el crecimiento y la multiplicación de las células de la granulosa, que transforman el folículo primordial en folículo antral. Estos folículos antrales cuentan con una granulosa con receptores para hormona foliculoestimulante (FSH), de tal manera que cuando existe esta hormona circulante, el desarrollo folicular continúa; y, en caso contrario, el proceso desemboca en apoptosis.

2. Fase dependiente de gonadotropinas. Se subdivide a su vez en otras dos fases:

- Fase folicular:
 - Las hormonas de la hipófisis (FSH y hormona luteinizante [LH]) transmiten las señales endocrinas al folículo en desarrollo e inducen los cambios en la granulosa encaminados a la maduración folicular. Durante esta fase se produce un proceso de selección y dominancia posterior de un solo folículo que habitualmente es el que alcanza la maduración completa. Finalmente, una señal hipofisaria por medio de un pico de LH desencadena los cambios necesarios para la ovulación (expulsión del óvulo) y la reanudación de la primera división meiótica, de forma que el óvulo alcance la metafase II. En condiciones normales, este ovocito maduro en metafase II es recogido por la trompa de Falopio y permanece en su interior unas 8 horas con la capacidad de ser fecundado.
 - Simultáneamente, los ovarios producen hormonas, estradiol durante la fase folicular que induce la proliferación del endome-



trio y progesterona después de la ovulación que produce los cambios secretorios necesarios para hacer el endometrio receptivo para la implantación del embrión. Estos cambios ocurren de forma sincronizada en el ovario y en el endometrio.

- Fase lútea:
 - Si no tiene lugar la fecundación en la trompa de Falopio, el ovocito sufre un proceso de apoptosis. Tanto en el caso de que se produzca fecundación como en el contrario, el folículo que ha liberado el óvulo experimenta cambios. La granulosa, hasta entonces avascular, es revascularizada y se transforma en un tejido de color amarillento que genera progesterona (cuerpo lúteo). En el caso de que no se produzca un embarazo, este cuerpo lúteo degenera después de 14 días, decrece la producción hormonal y esto desencadena la desestructuración y descamación del endometrio que se desprende, y se origina la menstruación. Si se produce un embarazo, el desarrollo del tejido trofoblástico produce HCG, y esta hormona impide la degeneración de cuerpo lúteo.
 - Después de una menstruación, una nueva cohorte de folículos que han alcanzado la fase sensible a gonadotropinas inicia la producción de estradiol, y con ello se interrumpe el sangrado menstrual y se inicia de nuevo el proceso.

■ ■ CONCEPTO DE RESERVA OVÁRICA

La reserva ovárica se define como la cantidad de ovocitos que tiene una mujer en un momento puntual.

La mujer nace ya con su dotación de ovocitos para toda la vida; en el momento del nacimiento existen en el ovario unos 2 millones de folículos primordiales. Desde el nacimiento se van perdiendo ovocitos: ya con la primera menstruación se van perdiendo óvulos. A lo largo de su vida, cada mujer tendrá unas 400 ovulaciones. Es decir, se ovularán solo 400 ovocitos del millón que hay en el momento del nacimiento; el resto se degradan sin llegar a ser madurados y ovulados por el ovario. El período de mayor fertilidad en la mujer oscila aproximadamente entre los 16 y los 30 años. A la menopausia se llega ya con solo unas decenas de ovocitos (fig. 1).

El concepto de reserva ovárica es importante antes de iniciar un tratamiento oncológico, para valorar el riesgo de fallo gonadal posterior y evaluar la reserva que se tiene en ese preciso momento.

El mejor parámetro para medir la reserva ovárica es sin duda la edad. Contamos con diversos parámetros ecográficos y bioquímicos, todos ellos métodos indirectos y de baja fiabilidad; recuento de folículos antrales, FSH, estradiol, hormona anti-muleriana (AMH), etc

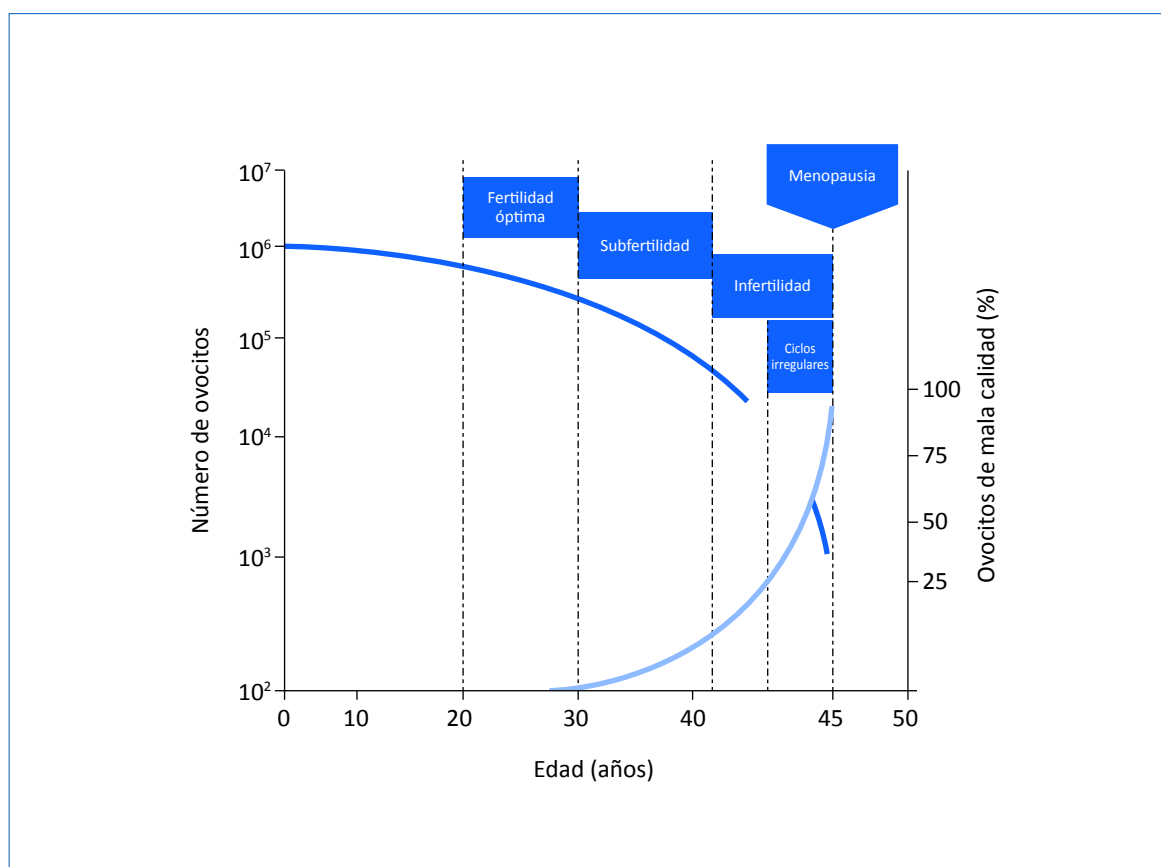


Figura 1. Reserva folicular a lo largo de la vida de la mujer¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Bruin JP, te Velde ER. Female reproductive aging: concepts and consequences. En: Tulandi T, Gosden RG, editores. Preservation of fertility. Londres: Taylor & Francis; 2004. p. 1-19.



GONADOTOXICIDAD DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

■ ■ EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo, con más de 1,2 millones de casos diagnosticados cada año (10-12% de la población femenina); la incidencia alcanza tasas tan altas como de 99,4 por 100 000 mujeres (World Health Organization, 2011), con unas 500 000 muertes al año, de modo que se considera la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, por detrás del carcinoma de pulmón en los países desarrollados. En España, la incidencia de cáncer de mama es de 93,6 por 100 000 mujeres, con una supervivencia a los 5 años del 80,3 %¹.

Hoy en día se sabe que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea, y se han definido varios subtipos que se distinguen por la expresión de receptores estrogénicos, receptores progesterónicos y receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), además de por diferentes perfiles de expresión genética^{2,3}. Dentro de estos subtipos, el 60-70% de los tumores de mama son HER2 negativos, con receptor hormonal positivo, un perfil luminal; un 15 % lo conforma el cáncer de mama triple negativo (HER2 negativo con receptor hormonal negativo); y el 18 % tiene sobreexpresión del receptor HER2. Estos parámetros se evalúan de forma rutinaria en todos los informes anatomopatológicos de casos de cáncer de mama, pues resultan fundamentales para predecir el riesgo, y determinar la estrategia de trata-

miento, bien con terapias hormonales, y/o quimioterapia y/o terapias dirigidas.

La supervivencia del cáncer de mama ha mejorado en los últimos años gracias a las campañas de diagnóstico precoz y a las nuevas estrategias de tratamiento. Junto con el mayor número de supervivientes a largo plazo aumenta también la importancia de su calidad de vida, y el interés científico actual se dirige a mejorar la supervivencia y minimizar en la medida de lo posible los efectos secundarios, tanto agudos como tardíos. Uno de los efectos secundarios tardíos más importantes es el daño que la quimioterapia causa en la función gonadal en mujeres jóvenes.

El tipo de quimioterapia, las dosis totales acumuladas, así como la edad de la paciente en el momento del diagnóstico son factores que determinan el impacto en la fertilidad en las mujeres premenopáusicas. Con respecto al estatus menopáusico, según los datos del estudio del ALAMO II realizado por GEICAM, el 33,1 % de las mujeres eran premenopáusicas en el momento del diagnóstico⁴.

El riesgo de padecer cáncer de mama aumenta con la edad, y las mayores tasas de incidencia se encuentran a partir de los 45 años; la edad *per se* está considerada un factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama. Pese a ello, el cáncer de mama también puede aparecer en edades más tempranas, entre los 25 y los 45 años. En España se ha detectado un aumento de la incidencia de

cáncer de mama en mujeres menores de 45 años (el 18,6% del total de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre 1998 y 2001), a diferencia de otros países europeos, donde esta incidencia se ha estabilizado⁵. La posible explicación a este cambio producido en España lo encontramos en las modificaciones en el estilo de vida de las mujeres españolas, con unas tasas de natalidad muy bajas y con una media de 1,2 embarazos⁶; además, es el país europeo donde más se retrasa la edad del primer embarazo⁷⁻¹⁰. Es en estas edades donde la fertilidad cobra un papel fundamental, ya que nos estamos refiriendo a la etapa de la vida de la mujer en la que se desarrolla su proyecto reproductivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe 2006. *Ann Oncol*. 2007;18(3): 581-92.
2. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-52.
3. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression in breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(8):790-800.
4. Martin M, Llombart-Cussac A, Lluch A, Alba E, Munarriz B, Tusquet I, et al. Epidemiological study of the GEICAM group about breast cancer in Spain (1990-1993): El Alamo project. *Med Clin (Bar)*. 2004;122(1):12-7.
5. Pollán M, Pastor-Barriuso R, Ardanaz E, Argüelles M, Martos C, Galcerán J, et al. Recent changes in breast cancer incidence in Spain, 1980-2004. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(22):1584-91.
6. Bosch X. Investigating the reasons for Spain's falling birth rate. *Lancet*. 1998;352(9131):887.
7. Hery C, Ferlay J, Boniol M, Autier P. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian majority populations. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1187-94.
8. Levi F, Te VC, Maspoli M, Randimbison L, Bulliard JL, La Vecchia C. Trends in breast cancer incidence among women under the age of forty. *Br J Cancer*. 2007;97(7):1013-4.
9. Arroyo A. Fecundidad. En: Arroyo A, editor. *Tendencias demográficas durante el siglo XX en España*.

Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2004. p. 119-62.

10. Soerjomataram I, Pukkala E, Brenner H, Coebergh JW. On the avoidability of breast cancer in industrialized societies: older mean age at first birth as an indicator of excess breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2):297-302.

ESTRATEGIAS Y ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

En las últimas dos décadas, el tratamiento del cáncer de mama en estadios tempranos ha experimentado importantes cambios. El gran avance en el conocimiento de la biología tumoral¹ ha permitido el desarrollo de tratamientos personalizados, que en algunos grupos de pacientes han cambiado por completo la estrategia terapéutica².

En la actualidad, el cáncer de mama en estadio inicial puede ser tratado, en muchas ocasiones, con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. La clara demostración en los estudios iniciales de su equivalencia en beneficio terapéutico y las ventajas resultantes de la reducción del volumen tumoral facilitador de la cirugía conservadora han comportado un cambio, y cada vez está más aceptado el tratamiento prequirúrgico o neoadyuvante. Sin embargo, la elección de un tratamiento u otro dependerá de las posibilidades de una respuesta completa según el subtipo biológico, el estadio tumoral y las preferencias de la paciente y su médico. En los últimos años hemos asistido a un importante aumento del número de pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante condicionado sobre todo por las importantes respuestas obtenidas en grupos seleccionados de pacientes.

Tratamiento neoadyuvante

El tratamiento neoadyuvante, prequirúrgico, se administra preferentemente a pacientes con alta probabilidad de conseguir una respuesta com-



pleta patológicaⁱ. La eliminación completa del carcinoma en la mama y en los ganglios axilares —cuando están afectados— se observa principalmente en tumores HER2+ y triples negativos. En estos tumores, lograr una respuesta completa patológica se correlaciona con una mayor probabilidad de curación³. Los tumores hormonossensibles muestran en general una peor quimiosensibilidad. Sin embargo, dentro de los carcinomas hormonossensibles, aquellos con niveles bajos de receptores hormonales o alto índice proliferativo presentan una mayor proporción de respuestas al tratamiento neoadyuvante.

Los esquemas de quimioterapia neoadyuvante más utilizados son una secuencia de antraciclinas y taxanos, en esquemas similares a los administrados en el tratamiento adyuvante y que detallamos a continuación.

Es importante tener en cuenta que en pacientes con tumores con expresión o amplificación de HER2, la quimioterapia neoadyuvante se debe administrar de forma concomitante con trastuzumab.

Tratamiento adyuvante

El tratamiento adyuvante es diferente para los diferentes subgrupos de pacientes. Como criterio general, hay que tener en cuenta que las pacientes con tumores hormonossensibles siempre realizarán tratamiento con hormonoterapia adyuvante, tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, según la edad, la comorbilidad y la tolerancia. Las pacientes con tumores HER2+ recibirán tratamiento con trastuzumab durante un año, además de la quimioterapia y hormonoterapia indicada⁴.

Esquemas de tratamiento adyuvante

Los esquemas de quimioterapia utilizados dependerán del subgrupo según la expresión de recep-

tores hormonales y HER2 y del estadio en que se encuentra la paciente.

Pacientes con tumores con receptores hormonales positivos

En este subgrupo de pacientes, lo más importante es valorar el riesgo de recidiva. El grado histológico, el nivel de expresión de receptores hormonales, la actividad proliferativa, además del tamaño del tumor y la edad de la paciente pueden ayudar a decidir la necesidad de añadir quimioterapia al tratamiento con hormonoterapia. Disponer de la valoración de riesgo a través de las plataformas genéticas puede ayudar a decidir en estas situaciones⁵. Sin embargo, el acceso a Mammaprint u Oncotype no es aún universal ni está libre de controversia. Si no disponemos del resultado de estos estudios y los factores pronósticos clásicos no son decisivos, debemos decidir el tratamiento de acuerdo con la paciente, después de facilitarle la información y asegurarnos de que la ha comprendido.

Según el estado menopáusico, los posibles tratamientos a administrar son:

- Pacientes premenopáusicas: tamoxifeno 5-10 años. Los últimos ensayos publicados, el estudio ATTOM y el estudio ATLAS⁶, que abordan la duración del tamoxifeno, encuentran beneficio en la administración durante 10 años, frente a la duración clásica de 5 años.
- Pacientes posmenopáusicas: los inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano) deben formar parte del tratamiento de estas pacientes. Son posibles los siguientes esquemas de administración:
 - Cinco años de inhibidores de la aromatasa (IA).
 - Dos o 3 años de tamoxifeno seguido de 2-3 años de IA, o tratamiento secuencial inverso de 2-3 años de IA seguido de 2-3 años de tamoxifeno.

ⁱ Ausencia de tumor demostrable.



- Tratamiento secuencial de continuidad:
5 años de tamoxifeno seguido de 5 años de
IA.

Pacientes con tumores con HER2 positivo

Casi todas las pacientes que fueron incluidas en los ensayos clínicos iniciales de trastuzumab adyuvante tenían tumores mayores de 1 cm. Sin embargo, existe un amplio consenso en el tratamiento de pacientes con tumores por debajo de ese límite, sobre todo si son mayores de 5 mm y son receptores hormonales negativos⁷.

En todos los estudios adyuvantes que se realizaron, la quimioterapia formó parte del tratamiento de estas pacientes, incluso aquellas con receptores hormonales positivos, por lo que los esquemas considerados estándar son los siguientes⁸: adriamicina o epirrubicina más ciclofosfamida seguida de docetaxel cada 3 semanas o paclitaxel semanal. El trastuzumabⁱⁱ se añade a la quimioterapia tras finalizar la administración de antraciclinas.

Se han publicado esquemas de quimioterapia sin antraciclinas con el fin de reducir la cardiotoxicidad. El esquema TCH incluye docetaxel y carboplatino con trastuzumab concomitantes desde el inicio.

Pacientes con tumores con receptores hormonales negativos y HER2 negativo

Son pacientes para las cuales la única opción actual de tratamiento adyuvante consiste en la administración de quimioterapia. La administración secuencial de antraciclinas y taxanos en un total de 6-8 ciclos o la administración de esquemas sin antraciclinas, como la combinación de docetaxel más carboplatino o docetaxel más ciclofosfamida se acepta como estándar⁸.

En resumen, el tratamiento actual del carcinoma de mama es un tratamiento personalizado dirigido a un objetivo claro: conseguir el máximo de curaciones con el mínimo de toxicidad. Tenemos recursos para adecuar el tratamiento a la necesidad de cada paciente. De nuestro conocimiento médico y del diálogo con nuestras pacientes obtendremos el máximo beneficio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perou CM, Sørbye T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-52.
2. Pritchard KI. Endocrine therapy: is the first generation of targeted drugs the last? *J Intern Med*. 2013;274:144-52.
3. Von Minckwitz, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Eiermann W, et al. Response-guided neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3623-30.
4. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-83.
5. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24:2206-23.
6. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-16.
7. Albanell J, Ciruelos EM, Lluch A, Muñoz M, Rodríguez CA. Trastuzumab in small tumours and in elderly women. *Cancer Treat Rev*. 2014;40:41-7.
8. National Comprehensive Cancer Network. [Documento disponible en Internet]. Fort Washington, Pennsylvania: National Comprehensive Cancer Network; 2014 [acceso 27 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.nccn.org>

ⁱⁱ Trastuzumab anticuerpo monoclonal antiHER2/neu.

GONADOTOXICIDAD DE LOS TRATAMIENTOS (QUIMIOTERAPIA, TERAPIA HORMONAL, TERAPIA BIOLÓGICA)

Los tratamientos médicos utilizados en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama precoz (bien tras la cirugía o antes de esta) pueden ser gonadotóxicos y pueden comprometer la fertilidad de las mujeres premenopáusicas que padecen un cáncer de mama locorregional. Estos tratamientos son de tres tipos: hormonoterapia, quimioterapia y tratamientos anti-HER2/neu.

En este apartado analizaremos la toxicidad gonadal de estos agentes.

Hormonoterapia

El tamoxifeno es el tratamiento adyuvante hormonal estándar de las mujeres con cáncer de mama precoz, cuyos tumores expresan receptores estrogénicos.

El tratamiento con tamoxifeno adyuvante se asocia con una incidencia aumentada de amenorrea. Varios estudios han comunicado que el tamoxifeno puede inducir por sí mismo amenorrea en un porcentaje variable de pacientes premenopáusicas (10-20%), aunque se piensa que esta toxicidad es reversible¹. Además, el tamoxifeno incrementa significativamente la incidencia de amenorrea inducida por quimioterapia cuando se usa tras esta². El tamoxifeno es teratogénico, por lo que debe ser suspendido con 2-3 meses de antelación si se planifica un embarazo³. El tamoxifeno adyuvante reduce significativamente el riesgo de recaída, incluso cuando se utiliza durante cortos períodos de tiempo (de 1 a 3 años)⁴. Hasta hace poco tiempo se consideraba que la duración recomendable del tratamiento con tamoxifeno era de 5 años, dado que existía evidencia de que esta duración del tratamiento reducía en un 20% el riesgo de recaída respecto a 1-3 años de administración y se asociaba con una reducción peque-

ña pero estadísticamente significativa de la supervivencia⁵. Recientemente, dos estudios han demostrado que 10 años de tamoxifeno adyuvante son mejores que 5 años^{6,7}.

Todos estos datos deben ser tenidos en cuenta cuando se desea planificar un embarazo en una mujer premenopáusica que ha sido operada de un cáncer de mama que expresa receptores hormonales y está recibiendo tamoxifeno.

Los análogos de GnRH son utilizados cada vez más en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama receptor estrogénico positivo que no reciben quimioterapia adyuvante posquirúrgica o que no se quedan amenorreicas con este tratamiento. Estos medicamentos causan un reposo funcional del ovario que cursa con amenorrea, reversible tras su retirada.

Quimioterapia

Muchos fármacos citotóxicos reducen la reserva ovárica (tabla 1)⁸. La inducción de amenorrea por la quimioterapia adyuvante depende esencialmente del tipo de tratamiento, de la duración del tratamiento y de la edad de la paciente. Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, son los más gonadotóxicos y son los principales causantes de la amenorrea inducida por quimioterapia tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo) en el cáncer de mama^{9,10}. Las combinaciones de antraciclinas inducen menos amenorrea que el CMF clásico probablemente porque con-

Tabla 1. Riesgo de disfunción gonadal producida por agentes citotóxicos

Alto riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
Ciclofosfamida	Cisplatino	Metotrexato
Melfalán	Adriamicina	5-fluorouracilo
Busulfán	Taxanos	Vincristina
		Bleomicina

Modificada de Sonmezer et al.⁸.



tienen menos dosis acumulada de ciclofosfamida^{11,12}. La contribución de los taxanos a la amenorrea es controvertida, aunque algunos estudios han encontrado un incremento de amenorrea con seis ciclos del régimen TAC (docetaxel, adriamicina, ciclofosfamida) frente al mismo número de ciclos del régimen FAC (fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida)¹³.

El análisis de la incidencia de amenorrea inducida por quimioterapia adyuvante del cáncer de mama se ve dificultado por las diferentes definiciones de amenorrea utilizadas y la potencial reversibilidad de la misma. Las mujeres de más de 40 años y que reciben las quimioterapias más prolongadas son las más propensas a desarrollar amenorrea definitiva¹⁴⁻¹⁶. Globalmente, las dos terceras partes de las mujeres premenopáusicas tratadas con quimioterapia adyuvante clásica (usualmente CMF) desarrollan amenorrea¹⁷. En algunas ocasiones, la amenorrea es reversible, aunque no siempre la reaparición de las menstruaciones se asocia a recuperación de la fertilidad. En un estudio en el que se analizó la tasa de amenorrea tras quimioterapia AC-T (cuatro ciclos de adriamicina más ciclofosfamida seguidos de cuatro ciclos de docetaxel), uno de los regímenes adyuvantes actualmente más utilizados en mujeres premenopáusicas, se encontró que a los 2 años del inicio de la quimioterapia menstruaban aún el 45,3 % de las enfermas de menos de 40 años, el 11 % de las mujeres de 40 a 50 años y el 3 % de las mujeres de más de 50 años².

Terapia anti-HER2

No se dispone de información detallada sobre la gonadotoxicidad de los tratamientos anti-HER2/neu. Habitualmente, estos son siempre utilizados en estas mujeres en combinación de quimioterapia, por lo que resulta difícil definir su efecto sobre la función ovárica. En los estudios adyuvantes que compararon quimioterapia y quimioterapia más trastuzumab (un anticuerpo mono-

clonal antiHER2/neu), la adición del anticuerpo no se tradujo en un incremento de los trastornos menstruales¹⁸. El trastuzumab, por tanto, probablemente es poco o nada gonadotóxico. No se dispone de información sobre la gonadotoxicidad del lapatinib, una pequeña molécula oral inhibidora de la tirosinasa del receptor de HER2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999;17:2365-70.
2. Swain SM, Land SR, Ritter MW, Costantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;113:315-20.
3. Barthelme L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast*. 2004;13:446-51.
4. Effects of adjuvant tamoxifen and of cytotoxic therapy on mortality in early breast cancer. An overview of 61 randomized trials among 28,896 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1988;319:1681-92.
5. Bryant JJ, Fisher B, Dignam J. Duration of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;30:56-61.
6. Davis C, Pan H, Jon Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381:805-16.
7. Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM, et al. aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(June 20 Supplement):5.
8. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *Oncologist*. 2006;11:422-34.
9. Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control*. 2002;9:466-72.
10. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age



- 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer*. 2005;104:1575-9.
11. Dnistrian AM, Schwartz MK, Fracchia AA, Kaufman RJ, Hakes TB, Currie VE. Endocrine consequences of CMF adjuvant therapy in premenopausal and postmenopausal breast cancer patients. *Cancer*. 1983; 51:803-7.
 12. Swain SM, Land SR, Ritter MW, Costantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP, et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin-and-cyclophosphamide-followed-by-docetaxel arm of NSABP B-30 trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 113(2):315-20.
 13. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352(22):2302-13.
 14. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group. *Ann Oncol*. 1990;1:183-8.
 15. Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Bonadonna G. Long-term sequelae from adjuvant chemotherapy. *Recent Results Cancer Res*. 1993;127:247-55.
 16. Davis VJ. Female gamete preservation. *Cancer*. 2006;107(7 suppl):1690-4.
 17. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group. *Ann Oncol*. 1990;1:183-8.
 18. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365: 1273-83.



PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Los procedimientos disponibles en la actualidad para la preservación de la fertilidad en pacientes afectadas de cáncer de mama son:

- Quimioprofilaxis.
- Criopreservación de ovocitos y embriones.
- Criopreservación de tejido ovárico.

A continuación se realiza una descripción de las técnicas y un análisis crítico de las mismas.

■ ■ QUIMIOPROFILAXIS

Se ha demostrado el efecto protector de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) frente a la depleción de folículos en modelos animales¹⁻³; sin embargo, se discute su efecto en humanos. El ovario humano tiene menor concentración de receptores de GnRH y esto puede justificar que el efecto de los agonistas no sea el mismo que en las ratas.

Ataya et al.⁴ demostraron que el uso de análogos de la GnRH protegía a la rata Spargue Dawley del daño causado por la ciclofosfamida y reducía de forma significativa la pérdida de folículos primordiales durante el tratamiento.

Esta experiencia sirvió como base para que, en 2001, Blumenfeld publicara los datos de un ensayo prospectivo llevado a cabo en 44 mujeres de entre 15 y 40 años afectadas de linfoma o leucemia, en el que observó un descenso en la función ovárica durante el tratamiento quimioterápico con una recuperación de la función en las pacien-

tes que habían tomado agonistas de la GnRH frente a las que no habían sido tratadas con el fármaco. El mismo autor ha ampliado la experiencia con nuevos ensayos⁵ y ha observado un efecto protector de los agonistas del GnRH contra la depleción de células germinales en el ovario en mujeres tratadas con agentes quimioterápicos, tanto para enfermedades oncológicas como autoinmunes.

La experiencia de este autor, sin embargo, no ha sido repetida por un reciente trabajo multicéntrico llevado a cabo en Alemania⁶: el German Hodking Study Group suspendió el ensayo clínico después de la evaluación de las primeras 12 pacientes en el grupo de anticonceptivos orales y 11 en el grupo de agonistas del GnRH al observar, mediante la determinación de hormona antimülleriana, una tasa de preservación de la función ovárica del 0% (intervalo de confianza [IC] del 95%, de 0 a 12%). Otro estudio (PROMISE-GIM6) publicado en *JAMA* (2011) y que incluyó a 133 pacientes tratadas solo con quimioterapia y 148 con quimioterapia y triptorelina, encontró un fallo ovárico en el 25,9% de las pacientes que recibieron solo quimioterapia y en el 8,9% de las que recibieron además triptorelina⁷.

Estos resultados tan contradictorios obligan a analizar cualquier conclusión con prudencia. Existen diversas cuestiones que pueden explicar esta situación, tales como la falta de aleatorización correcta en algunas experiencias, diferentes protocolos en dosis, duración y condiciones previas de fármacos citotóxicos, la sensibilidad de los marcadores de reserva ovárica usados en las distintas

experiencias, así como la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas en relación con las condiciones previas.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que recoge la experiencia publicada sobre este problema⁸. Analiza trabajos publicados hasta 2010 y selecciona siete ensayos en los que se evalúan 173 pacientes tratadas y 167 controles, y encuentra una reducción del riesgo de fallo ovárico con una *odds ratio* de 3,46 (1,13-10,57). El autor propone un posible efecto beneficioso del uso de agonistas de la GnRH en estas mujeres jóvenes sometidas a tratamiento quimioterápico y evaluadas mediante la reanudación de la función menstrual, sin efecto comprobado sobre las posibilidades de embarazo.

Se necesita mayor experiencia para conocer cuáles son las razones que pueden explicar resultados tan contradictorios. En nuestra opinión, el uso de agonistas de la GnRH con objeto de preservar la función ovárica en mujeres jóvenes sometidas a tratamiento quimioterápico potencialmente gonadotóxico no debe ser recomendada como primera opción y, en todo caso, dentro de un programa de investigación en el que se evalúe como objetivo la fertilidad después del tratamiento (la consecución de embarazos con nacidos sanos) y no otros elementos que introducen confusión en la evaluación, como la recuperación de la función menstrual o la determinación de la reserva ovárica por métodos que siempre son indirectos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plowchalk DR, Mattison DR. Reproductive toxicity of cyclophosphamide in the C57BL/6N mouse: 1. Effects on ovarian structure and function. *Reprod Toxicol.* 1992;6(5):411-21.
2. Kishk EA, Mohammed Ali MH. Effect of a gonadotropin-releasing hormone analogue on cyclophosphamide-induced ovarian toxicity in adult mice. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(5):1023-9.
3. Tan SJ, Yeh YC, Shang WJ, Wu GJ, Liu JY, Chen CH. Protective effect of a gonadotropin-releasing hor-

mone analogue on chemotherapeutic agent-induced ovarian gonadotoxicity: a mouse model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;149(2):182-5.

4. Ataya KM, Mckana JA, Weintraub AM, Clarl MR, LeMarine WJ. Prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res.* 1985; 35:3651-6.
5. Blumenfeld Z. Gender difference: fertility preservation in young women but not in men exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Minerva Endocrinol.* 2007;32(1):23-34.
6. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al.; Hodking Study Group. No protection of the ovarian follicle pool with GnRH analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BA-COPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final result of a phase II trial from the German Hodking Study Group. *An Oncol.* 2010;21(10):2052-60.
7. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306(3):269-76.
8. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2011;95(3):906-14.e1-4.

■ CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS Y EMBRIONES

Tanto la criopreservación de ovocitos como de embriones requieren la aplicación de técnicas de estimulación ovárica para la extracción de óvulos que podrán ser vitrificados o fecundados con semen de la pareja o donante previo a la criopreservación. Hasta hace relativamente poco tiempo, la criopreservación embrionaria era la única opción ofrecida a estas pacientes. Sin embargo, presenta una serie de desventajas, como la necesidad de contar con un gameto masculino, que en el caso de mujeres jóvenes no siempre puede estar disponible; además, existen importantes consideraciones éticas, religiosas y sociales relacio-

nadas con la creación y el almacenamiento de embriones.

La posibilidad de vitrificar ovocitos satisfizo varias de las cuestiones anteriores y ofreció a las mujeres diagnosticadas de cáncer una alternativa ideal no solo para preservar su fertilidad sino para mantener su autonomía reproductiva. Parece que por las características de este grupo de pacientes, la vitrificación de ovocitos frente a la de embriones sería la técnica de elección, siempre considerando la experiencia del laboratorio en las técnicas de vitrificación.

■ ■ PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA PARA LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES ONCOLÓGICAS

Los protocolos de estimulación para estas pacientes presentan dos problemas fundamentales: a) el tiempo necesario para poder realizar la extracción, que en la actualidad no es mayor de 2 semanas; y b) las elevadas concentraciones de estrógenos registradas como consecuencia de la necesidad de conseguir varios óvulos en una punción ovárica.

Período de estimulación

Se debe reducir al máximo el intervalo de tiempo desde que una paciente es diagnosticada de un cáncer de mama hasta que inicia su quimioterapia/radioterapia. En el cáncer de mama habitualmente existe un intervalo de 4 a 6 semanas entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia, tiempo suficiente para obtener los óvulos y congelarlos.

Los antagonistas de la GnRH permiten el comienzo precoz de la estimulación ovárica independientemente del momento del ciclo ovárico en el que se encuentre la paciente¹.

Si existe ya un folículo preovulatorio, se intenta la captación del ovocito (que puede ser ya maduro o madurar *in vitro*) y se inicia tratamiento diario con antagonistas de la GnRH hasta que se consiguen niveles basales de estradiol.

Si la paciente se encuentra en fase lútea, también se administran dosis diarias de antagonistas de la GnRH hasta conseguir niveles basales de estradiol y poder comenzar la estimulación. En estos casos no es necesaria una menstruación previa al inicio de la estimulación ovárica, puesto que no habrá transferencia de embriones en ese ciclo.

Estimulación ovárica

Los valores elevados de estrógenos como consecuencia de la estimulación ovárica pueden resolverse mediante diversas estrategias. Una alternativa podría ser la recuperación de ovocitos en ciclos no estimulados: bien el ovocito que madura en un ciclo natural, bien la aspiración de ovocitos inmaduros (para una posterior maduración *in vitro* [MIV] y posterior vitrificación). Estas dos posibilidades, pese a ser muy atractivas, son todavía poco efectivas y no ofrecen al paciente una expectativa realista².

Otra alternativa es administrar inhibidores de la aromatasa, como el letrozol. Este fármaco pertenece a la tercera generación de inhibidores de la aromatasa y tiene grandes ventajas: induce una potente supresión de los niveles de estrógenos circulantes, es excelente en el tratamiento del cáncer de mama posmenopáusico, y tiene una vida media muy corta (48 horas). Existen datos alentadores sobre el empleo de letrozol en la estimulación ovárica de pacientes con cáncer de mama, ya sea solo o en combinación con FSH, donde los valores de estradiol circulantes son similares a los fisiológicos de un ciclo menstrual normal, pero con desarrollo multifolicular normal. Recientemente se han publicado los resultados del seguimiento de 215 mujeres con cáncer de mama, 79 de las cuales realizaron estimulación ovárica pre-



via a su quimioterapia, y con un seguimiento medio de 23 meses en el grupo estimulado y de 33 meses en el grupo control no encontraron diferencias en la tasa de supervivencia. Evidentemente, se trata de un grupo pequeño y el seguimiento es limitado —especialmente en mujeres con receptores hormonales positivos—, pero los resultados son muy alentadores³⁻⁵.

En referencia al tipo de gonadotropina usado o las dosis de la misma, no se han observado diferencias entre los diferentes preparados de gonadotropina. La dosis de estimulación deberá ser individualizada para cada paciente, pero con el común objetivo de intentar siempre el uso de la menor dosis posible⁶.

Existe también consenso sobre el uso del antagonista de la GnRH, que además podrá ser usado para reprogramar el ciclo ovárico y poder comenzar el tratamiento de estimulación independientemente del momento del ciclo en el que se encuentre la paciente⁷.

Sobre la inducción de ovulación, parece recomendable el uso de los agonistas de la GnRH con el objetivo de disminuir los niveles de estradiol poscaptación ovocitaria y el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica⁸.

Por último, estaría indicado el mantenimiento de los inhibidores durante toda la fase lútea con el objetivo de mantener constantes las bajas tasas de estradiol⁹.

Considerando las características de estas pacientes, generalmente solo tienen tiempo para un único ciclo de estimulación antes de iniciar la quimioterapia. En caso de baja respuesta no es posible estimular repetidamente debido a las restricciones de tiempo, por lo que es importante hacer una buena determinación de reserva ovárica antes de comenzar cualquier tipo de tratamiento de estimulación ovárica.

Al usar protocolos con antagonistas de la GnRH, la duración del tratamiento tiene un tiempo medio

de 9 días, con un período medio de 10 días entre la primera visita de la paciente y el comienzo del tratamiento^{10,11}.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de este tratamiento están relacionados con las complicaciones propias del proceso de extracción de ovocitos, que presenta una baja tasa de complicaciones, y las unidas al síndrome de hiperestimulación ovárica tras la estimulación, que tendrá una incidencia muy reducida si consideramos que estamos usando una baja dosis de medicación e induciendo la ovulación con un agonista de la GnRH.

Actualmente hay muy poca información relacionada con los resultados gestacionales de pacientes con cáncer que han vitrificado ovocitos para preservar su fertilidad, fundamentalmente porque los gametos no se han usado todavía. Yang¹² y Porcu¹³ publican estudios con recién nacidos vivos de pacientes que han superado un cáncer después de congelar ovocitos mediante el método de congelación lenta; y Kim¹⁴ publica el nacimiento del primer bebé después de una vitrificación de ovocitos en una paciente con leucemia mieloide crónica, cuyos ovocitos se vitrificaron antes de la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domingo J, Ayllón Y, Domingo S, Cobo A, Crespo J, Pellicer A. New approaches to female fertility preservation. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(3):154-9.
2. Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohí J, Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertil Steril*. 2013;99:1485-95.
3. 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.

4. Oktay K, Hourvitz A, Sahin G, Oktem O, Safro B, Cil A, et al. Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3885-90.
5. Reddy J, Oktay K. Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer. *Fertil Steril.* 2012;98:1363-9.
6. Lee S, Oktay K. Does higher starting dose of FSH stimulation with letrozole improve fertility preservation outcomes in women with breast cancer? *Fertil Steril.* 2012;98:961-4.e1.
7. Cobo A, Domingo J, Pérez S, Crespo J, Remohí J, Pellicer A. Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2008;10:268-73.
8. Oktay K, Turkuoglu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2010;20:783-8.
9. Lee S, Ozkavucu S, Heytens E, Moy F, Oktay K. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4683-6.
10. Madrigano A, Westphal L, Wapnir I. Egg retrieval with cryopreservation does not delay breast cancer treatment. *Am J Surg.* 2007;194:477-81.
11. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martinez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril.* 2013;99:1994-9.
12. Yang D, Brown SE, Nguyen K, Reddy V, Brubaker C, Winslow KL. Live birth after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvested before cancer treatment. *Fertil Steril.* 2007;87:1469.e1-4.
13. Porcu E, Venturoli S, Damiano G, Ciotti PM, Notarangelo L, Paradisi R, et al. Healthy twins delivered after oocyte cryopreservation and bilateral ovariectomy for ovarian cancer. *Reprod Biomed Online.* 2008;17:265-7.
14. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ, et al. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:1167-70.

■ CRIOPRESERVACIÓN DE EMBRIONES

La criopreservación embrionaria es un proceso que se realiza de forma rutinaria dentro de las técnicas de reproducción asistida (TRA). En la década de 1980, centros pioneros publicaron los primeros embarazos y nacimientos tras la transferencia de embriones criopreservados en estadio celular^{1,2}. Aunque la congelación lenta era el método de criopreservación más utilizado a nivel mundial en los laboratorios de fecundación *in vitro* (FIV), recientemente se ha reportado un elevado éxito en los resultados clínicos con la técnica de vitrificación^{3,4}, una técnica nueva de criopreservación que evita la formación de cristales intracelulares.

Para reafirmar el éxito de una TRA es necesario un seguimiento exhaustivo de los niños nacidos por esa técnica. Por ello, se han realizado varios estudios de seguimiento de niños nacidos tras la técnica de criopreservación embrionaria, y no se han apreciado diferencias en los resultados perinatales y neonatales, comparados con niños nacidos tras transferencia embrionaria en fresco⁵⁻⁷.

En 2012, el grupo de Alpha ha establecido unos indicadores y puntos de referencia en criopreservación; entre ellos, la supervivencia embrionaria es el primer parámetro utilizado para valorar la eficiencia de un programa de congelación. El número de células intactas por descongelación y la reanudación de la mitosis son factores determinantes para obtener un mayor porcentaje en las tasas de implantación y de recién nacidos vivos⁸.

Los últimos datos publicados por la Sociedad Española de Fertilidad de transferencia de embriones criopreservados datan de 2011, con una participación de 118 centros (aproximadamente un 55 % de los centros acreditados en el territorio español). Se realizaron 11 132 ciclos de descongelación de embriones criopreservados procedentes de ovocitos propios, y fue necesaria la descongelación de 8,1 embriones por gestación⁹.



Gracias a la mejora en las técnicas de criopreservación embrionaria, los resultados obtenidos son muy esperanzadores para el incremento en las tasas de recién nacidos. Recientemente, con la vitrificación se han obtenido tasas de gestación y de parto por transferencia de alrededor del 40%¹⁰.

En la actualidad, la criopreservación embrionaria es la técnica mejor establecida en la mayoría de los centros de reproducción asistida.

9. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2011 [acceso 06/03/2014]. Disponible en: <https://www.registrosef.com>

10. Cobo A, de los Santos MJ, Castelló D, Gámiz P, Campos P, Remohí J. Outcomes of vitrified early cleavage-stage and blastocyst-stage embryos in a cryopreservation program: evaluation of 3,150 warming cycles. *Fertil Steril*. 2012;98(5):1138-46.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an 8-cell embryo. *Nature*. 1983;305:707-9.
2. Zeilmaker GH, Alberda AT, van Gent I, Rijkman CM, Drogendijk AC. Two pregnancies following transfer of intact frozen-thawed embryos. *Fertil Steril*. 1984;42:293-6.
3. Balaban B, Urman B, Ata B, Isiklar A, Larman MG, Hamilton R, et al. A randomized controlled study of human day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum Reprod*. 2008;23(9):1976-82.
4. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanicolaou EG, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008;90(1):186-93.
5. Wennerholm UB, Söderström-Antilla 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(9):2158-72.
6. Shi W, Xue X, Zhang S, Zhao W, Liu S, Zhou H, et al. Perinatal and neonatal outcomes of 494 babies delivered from 972 vitrified embryo transfers. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1338-42.
7. Liu SY, Teng B, Fu J, Li X, Zheng Y, Sun XX. Obstetric and neonatal outcomes after transfer of vitrified early cleavage embryos. *Hum Reprod*. 2013;28(8):2093-100.
8. Bianchi V, Bolton V, Cobo A, Ebner T, Edgar D, Greuner M, et al.; Alpha Scientists In Reproductive Medicine. The Alpha consensus meeting on cryopreservation key performance indicators and benchmarks: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(2):146-67.

■ CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS

En los últimos años se ha realizado un gran avance en la técnica de criopreservación ovocitaria debido a las ventajas que conlleva esta técnica; entre ellas, no se precisa pareja con proyecto parental y no se generan embriones, de modo que se evitan los posibles problemas ético-legales.

El primer niño nacido a partir de ovocitos criopreservados fue en 1986¹, pero esta técnica no se ha empezado a utilizar de forma rutinaria hasta hace pocos años. Históricamente, la supervivencia, la fecundación y las tasas de embarazo eran bajas, y hasta los últimos años no ha mejorado considerablemente.

Recientemente, varias sociedades de reproducción han publicado unas directrices para la criopreservación de ovocitos, donde se considera que esta técnica es no experimental, debido a los buenos resultados obtenidos en pacientes jóvenes no oncológicas^{2,3}.

Una revisión sistemática de estudios aleatorizados ha aportado resultados obtenidos en ciclos de FIV con ovocitos frescos y ciclos con ovocitos criopreservados⁴. En el estudio con mayor número de ovocitos criopreservados no se observaron diferencias significativas en las tasas de fecundación, de gestación y de implantación por transferencia entre los dos grupos⁵.

En el año 2012, Rienzi et al. publicaron un estudio multicéntrico de vitrificación de ovocitos propios, y obtuvieron tasas de parto en relación con



el número de ovocitos maduros (MII, metafase II) y la edad de la paciente. Analizaron 2 721 ovocitos desvitrificados procedentes de 450 pacientes, obtuvieron una tasa de supervivencia del 84,7%, de fecundación del 75,2% y de desarrollo embrionario óptimo del 48,1%. En los casos en que se obtuvieron más de ocho ovocitos MII vitrificados, la tasa de parto fue del 46,4%⁶.

Los últimos datos publicados por la Sociedad Española de Fertilidad de transferencia embrionaria con ovocitos criopreservados aportan 616 ciclos de descongelación de ovocitos propios, y es necesaria la descongelación de 32,7 ovocitos por gestación⁷. Estos datos son del año 2011, y hay que tener en cuenta que la técnica de vitrificación de ovocitos se ha empezado a realizar y mejorar en los últimos años.

Para establecer que la técnica no implica una mayor alteración cromosómica en los ovocitos criopreservados, Forman et al. analizaron 588 ovocitos MII de 44 pacientes con una edad media de 30 años y no apreciaron diferencias en la tasa de aneuploidías (29,1% vitrificados frente al 26,4% control)⁸.

Para reafirmar el éxito de una TRA como la criopreservación de ovocitos es necesario un seguimiento exhaustivo de los niños nacidos. Aunque existen pocos estudios, se ha publicado una revisión de más de 900 niños nacidos tras criopreservación ovocitaria, donde no se ha detectado un mayor incremento de anomalías congénitas en estos niños comparándolos con niños concebidos espontáneamente. De todas formas, es necesaria aún la continua motorización de los niños nacidos, que ayudará a evaluar si existen riesgos aumentados asociados a la criopreservación de ovocitos⁹.

Aunque la descongelación de ovocitos criopreservados se ha llevado a cabo básicamente en pacientes no oncológicas por ser una técnica relativamente reciente, actualmente se está empezando a aplicar en pacientes oncológicas y se están

obteniendo ya los primeros éxitos de niños nacidos^{10,11}.

Maduración *in vitro*

Recientemente, la MIV se incorpora al arsenal de procedimientos para la preservación de la fertilidad en la mujer. La idea es recuperar ovocitos inmaduros, madurarlos *in vitro* y, una vez maduros, vitrificarlos. Para ello podríamos incluso prescindir de la estimulación ovárica, favoreciendo las circunstancias que la impiden (por ejemplo, la premura en iniciar la quimioterapia) o simplemente constituirse como técnica adicional para mejorar las posibilidades de la criopreservación de ovocitos, incrementando la tasa de ovocitos MII recuperados. También es posible obtener los ovocitos inmaduros a partir del tejido ovárico obtenido para criopreservarlo, obteniendo así un número de MII vitrificados de forma adicional al tejido congelado. Por otro lado, hay que decir que, a pesar de que los resultados iniciales de la MIV eran muy esperanzadores, la elevada tasa de aborto constituye hoy en día uno de los mayores obstáculos para la práctica de la MIV de forma más generalizada. Además, las series presentadas son todavía muy limitadas, por lo debe considerarse una técnica experimental¹².

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet*. 1986;1(8486):884-6.
2. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37-43.
3. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al. ESHRE Task Force on Ethics and Law. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. *Hum Reprod*. 2012;27(5):1231-7.
4. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011;96(2):277-85.



5. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Hum Reprod.* 2010;25(9):2239-46.
6. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod.* 2012;27(6):1606-12.
7. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2011. [acceso: 06/03/ 2014.] Disponible en: <https://www.registrosef.com>
8. Forman EJ, Li X, Ferry KM, Scott K, Treff NR, Scott RT Jr. Oocyte vitrification does not increase the risk of embryonic aneuploidy or diminish the implantation potential of blastocysts created after intracytoplasmic sperm injection: a novel, paired randomized controlled trial using DNA fingerprinting. *Fertil Steril.* 2012;98(3):644-9.
9. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online.* 2009;18(6):769-76.
10. Kim MK, Lee DR, Han JE, Kim YS, Lee WS, Won HJ, et al. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogeneic bone marrow transplantation. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(12):1167-70.
11. Garcia-Velasco JA, Domingo J, Cobo A, Martínez M, Carmona L, Pellicer A. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertil Steril.* 2013;99(7):1994-9.
12. Combelles CM, Chateau G. The use of immature oocytes in the fertility preservation of cancer patients: current promises and challenges. *Int J Dev Biol.* 2012;56(10-12):919-29.

CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO OVÁRICO

La primera vez que se propone —si no de forma oficial, sí oficiosa— la opción de los bancos de tejido para almacenar tejido ovárico y preservar así la fertilidad en mujeres afectadas de un proceso oncológico (enfermedad de Hodgkin), fue en diciembre de 2000, en el Congreso Mundial de Hematología celebrado en San Francisco¹.

Esta técnica presenta *a priori* cuatro grandes ventajas respecto a la criopreservación de ovocitos o de embriones:

1. No requiere diferir el inicio del tratamiento anti-neoplásico.
2. No requiere que la paciente disponga de pareja.
3. Se puede aplicar cuando el oncólogo contraindica una estimulación ovárica.
4. Es el único método aplicable tanto a población prepuberal como adulta.

Una quinta ventaja sería que resulta perfectamente compatible con cualquiera de las otras dos técnicas mencionadas, potenciando así las posibilidades de preservación de la fertilidad. Se presenta, por tanto, como una buena opción, que todavía debe considerarse experimental, de recurso o como complemento para preservar la fertilidad a la paciente afectada de un cáncer de mama.

En el año 2004 se publicó ya el nacimiento del primer recién nacido vivo con esta técnica. Se trataba de una paciente afectada de linfoma de Hodgkin ya libre de enfermedad². Desde entonces hasta el día de hoy se ha comunicado la existencia de 24 recién nacidos vivos, tras 60 autotrasplantes ortotópicos de tejido ovárico previamente criopreservado, realizados por tres equipos distintos, en pacientes oncológicas^{3,4}.

Se estima que la media de duración del implante oscila entre 4 y 5 años³ y que ni la inhibina B ni la AMH van a ser unos marcadores válidos para determinar la reserva ovárica ni las opciones de embarazo⁵.

Las desventajas son:

1. Que exige una intervención quirúrgica, que aunque resulta una cirugía menor, no deja de ser un inconveniente.
2. La naturaleza todavía experimental de este procedimiento, con un limitado número de gestaciones publicadas.



3. El riesgo de reinserción de células malignas al reimplantar el tejido. Trataremos más adelante las especiales dificultades de estos dos últimos puntos.

Procedimiento

El procedimiento, que es realizado por diversos grupos en todo el mundo, consiste en la obtención de tejido ovárico por vía laparoscópica. A continuación, y de forma inmediata, la manipulación de este tejido viene condicionada por el hecho de que la penetrabilidad de los agentes criopreservadores (generalmente dimetilsulfóxido o etinilglicol) está limitada a 1 mm o, como máximo, 2 mm. Una vez obtenidos los fragmentos de este grosor, una muestra es enviada al patólogo para su evaluación y para descartar así la presencia de células malignas, y el resto se transporta en solución isotónica o medio de cultivo al lugar donde se realizará el proceso de criopreservación. Este, en muchas ocasiones, será el propio banco de tejidos donde posteriormente se almacenará.

Una vez la paciente supera el proceso neoplásico, y si se halla en una situación de fallo ovárico prematuro, puede disponer de su tejido para que, previa descongelación, se realice el reimplante.

El problema de la reinserción de las células malignas

En 1996, Shaw et al.⁶, en un trabajo en el modelo experimental, sembraron algunas dudas sobre la seguridad del autotrasplante de ovario en pacientes con antecedentes de enfermedad oncológica. Se plantean la posibilidad de reintroducir la enfermedad en una paciente teóricamente curada, al insertar un tejido que no ha recibido ningún tipo de terapia citotóxica.

Naturalmente, se deberá ser muy cuidadoso y considerar caso a caso todas las situaciones. Habrá que prestar atención especial al estudio de la his-

toria natural del tumor al que nos enfrentamos. En este sentido, es definitivo el trabajo de Meirow et al.⁷, quienes, en una serie de más de 50 casos de pacientes afectadas de enfermedad de Hodgking, realizaron una biopsia de los ovarios antes de iniciar ningún tipo de quimioterapia, y pudieron probar la ausencia de células de Reed-Stenberg en todos los casos. Por otro lado, si a pesar de profundizar en el estudio del comportamiento del tumor que nos afecta, se mantiene una duda formal, deberemos considerar otras posibilidades.

Además de la revisión de la historia natural del tumor, en todos los casos se realiza el examen histológico de un fragmento del tejido que se va a criopreservar. Pero, aun así, en algún tipo de proceso maligno deberemos complementar o ampliar nuestros cuidados. Existen publicaciones donde se ha identificado enfermedad residual mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) que no se han evidenciado en el examen histológico. Esto se ha puesto de manifiesto en oncohematología (dos casos de cada seis en leucemia mieloide crónica, siete casos de cada 12 en leucemia mieloblástica aguda y en un caso de cada tres de leucemia mieloide crónica)^{8,9}. A partir de ahí, se propone ampliar la detección de la enfermedad mínima residual en ovario, según el tipo de tumor, mediante la inmunohistoquímica, citometría de flujo, técnicas de genética molecular (PCR), hibridación fluorescente *in situ* (FISH), estudio de la ploidía, etc.

En cualquier caso, en lo concerniente a la enfermedad residual en ovario de pacientes afectadas de cáncer de mama, tras un estudio morfológico e inmunohistoquímico (con un panel de anticuerpos que incluye Cytokeratin CAM 5.2, GCDFP15, WT1 y Mammaglobin 1), sobre cien biopsias ováricas corticales obtenidas en 63 de estas pacientes, los autores concluyen que, tras el uso de esta metodología, los datos sugieren la ausencia de células tumorales en estas biopsias¹⁰.



Pero, si a pesar de profundizar en el estudio del comportamiento del tumor que nos afecta, se mantiene una duda formal, deberemos considerar otras posibilidades hoy en estudio, pero que en un futuro podrían ser realidades. Estas podrían consistir en el trasplante de folículos aislados, la maduración folicular *in vitro*, el xenotrasplante y quizás alguna más que todavía no haya sido suficientemente considerada. Todo ello podría ser una opción en un futuro... siempre que dispongamos de tejido.

Problemas en el tratamiento del implante

No hay suficientes casos para poder proporcionar datos acerca del potencial de esta técnica. En estos momentos, las publicaciones que más idea nos dan son la referida anteriormente (24 recién nacidos sobre 60 reimplantes³) y la experiencia danesa durante 10 años, donde, tras congelar tejido en 386 pacientes, se han realizado 18 reimplantes en 12 mujeres. La vida media de los mismos ha sido de 6 a 54 meses y se han obtenido tres recién nacidos sanos en dos mujeres¹¹.

El problema sobre el tratamiento del tejido ovárico reimplantado proviene de la manipulación que ha precisado este para su conservación. Sabemos que la penetrabilidad de los diferentes agentes crioprotectores no va más allá de 1-2 mm. Es por ello que para el proceso de criopreservación hemos de prescindir de la idea de un implante con pedículo vascular y recurrir a la fragmentación o laminación del tejido que se va a conservar. Naturalmente, el tejido así tratado pagará el tributo de la manipulación y de la isquemia hasta que, tras el reimplante, la neoangiogénesis vuelva a nutrirlo. Esta situación de isquemia transitoria tiene su repercusión. Podemos convenir que los índices de supervivencia de la población de folículos primordiales están, aproximadamente, alrededor del 50 % en experiencias con ratas¹²⁻¹⁴ y se estima que, en la mujer, la pérdida

de folículos en el tejido ovárico criopreservado es del 50-65 %¹⁵.

La función endocrina se inicia a los 3-5 meses, es limitada e intermitente. Es por ello que el reimplante se debe realizar en el momento en que la paciente pone de manifiesto el deseo genésico y por el mismo motivo, y a pesar de que algunas de las gestaciones obtenidas se han dado de forma espontánea, la propuesta más actual es mantener una conducta activa a partir del momento en que se objeive la recuperación funcional del implante. Esta posición se fundamenta en que la respuesta funcional del tejido reimplantado, por los motivos antes expuestos, no es comparable a la del ovario normoinserito y por disponer de un tiempo limitado. Coincidimos en que, en una paciente con una fertilidad comprometida, resulte difícil mantener una conducta expectante.

Con respecto a la pauta a seguir, en la actualidad, de los 24 recién nacidos habidos a partir de esta técnica, 14 lo han sido fruto de una gestación espontánea y nueve (hay una gestación gemelar) mediante TRA, generalmente por microinyección espermática (ICSI). Nosotros somos más partidarios de esta última. El primero que la propone es Dror Meirrow¹⁶ cuando publica la segunda gestación obtenida a partir de tejido ovárico criopreservado y reimplantado. Este autor, después de 8 meses sin obtener un embarazo de forma espontánea, optó por una pauta de estimulación suave más antagonistas de la GnRH a partir de un cierto tamaño folicular (14 mm): puncionó y aspiró un folículo cuando estuvo maduro y fue fecundado mediante ICSI. Dos días más tarde se transfirió al útero un embrión de cuatro células. A las 38 semanas de gestación se obtuvo un recién nacido hembra sano de 3000 g. En síntesis, nos propone un ciclo natural modificado, estrategia que nos recuerda el recurso para las bajas o muy bajas respondedoras.

Una opción recientemente publicada por Huang sería la combinación de la criopreservación de teji-



do ovárico combinado con la obtención de ovocitos inmaduros y su vitrificación tras un proceso de MIV. El autor realiza MIV de ovocitos inmaduros extraídos de los folículos antrales del ovario antes de someterlo al proceso de criopreservación, en una serie de cuatro casos, y un total de ocho ovocitos maduros fueron vitrificados. De momento, ninguna de las pacientes ha solicitado el reimplante del tejido ovárico criopreservado¹⁷.

Especial mención merece la teoría surgida sobre la eventual interacción del implante de tejido ovárico en pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos. En el año 2011 se ha dado a conocer la existencia de cuatro gestaciones con tres recién nacidos vivos en una misma mujer que recibió un trasplante de precursores sanguíneos tras el diagnóstico de un linfoma de Hodgkin¹⁸. La recuperación de la fertilidad en una paciente en fallo ovárico debido al tratamiento recibido ha dado lugar a algunas teorías que intentan dar explicación a este fenómeno:

1. El ovario en localización heterotópica enviaría señales endocrinas y paracrinas a los reservorios de células madre germinales en la médula ósea que tras su liberación llegarían al ovario *in situ*.
2. Las señales paracrinas y endocrinas enviadas por el ovario en localización heterotópica inducirían la generación de ovocitos provenientes de las células madre residentes en el ovario *in situ*.
3. Mediante la transferencia de células germinales entre el ovario trasplantado y el ovario *in situ*.

Otra línea de futuro sobre la que tenemos referencia requiere menos esfuerzos imaginativos, o digamos que nos parece más próxima. Nos estamos refiriendo a la maduración de folículos primordiales a partir de fragmentos de tejido ovárico, de modo que nos permita la utilización de una reserva significativa de estos para MIV (no ya desde la vesícula germinal sino desde los folículos

primordiales), y obtener así la cantidad necesaria de MII que cumplan nuestras expectativas. Recientemente, Stephan P. Krotz, del grupo de Sandra Carson¹⁹, comunica el primer éxito de los cultivos tridimensionales (3D) con la consecución de la maduración de folículo antral temprano (menor de 10 mm) hasta ovocitos MII (capaces de ser fecundados).

En conclusión, la criopreservación de tejido ovárico es una técnica en fase experimental que ya dispone de resultados prometedores y se consolida como una buena opción (de forma aislada o combinada con la criopreservación de ovocitos) para la preservación de la fertilidad en las pacientes afectadas de cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Linch DC, Gosden RG, Tulandi T, Tan SL, Hancock SL. Hodgkin's Lymphoma: choice of therapy and late complications. En: Hematology 2000. Education Program Book. San Francisco: American Society of Hematology; 2000. p. 205-15.
2. 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(9443):1405-10.
3. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Tryde Schmidt K, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. Fertil Steril. 2013;99: 1503-13.
4. Callejo J, Salvador C, González-Núñez S, Almeida L, Rodríguez L, Marqués L, et al. Live birth in a woman without ovaries after autograft of frozen-thawed ovarian tissue combined with growth factors. J Ovarian Res. 2013;6(1):33.
5. Janse F, Donnez J, Anckaert E, de Jong FH, Fauser BC, Dolmans MM. Limited value of ovarian function markers following orthotopic transplantation of ovarian tissue after gonadotoxic treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1136-44.
6. Shaw JM, Bowles J, Koopman P. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. Hum Reprod. 1996;8:1668-73.



7. Meirou D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hematological neoplasias and other cancers. *Leuk Lymphoma*. 1999;33(1-2):65-76.
8. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood*. 2010;116(16):2908-14.
9. Meirou D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod* 2008;23(5):1007-13.
10. Sanchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Rosello-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.
11. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. *Fertil Steril*. 2011;95(2):695-701.
12. Callejo J, Vilaseca S, Ordi J, Cabré S, Lailla JM, Balasch J. Heterotopic ovarian transplantation without vascular pedicle in syngeneic Lewis rats: long-term evaluation of effects on ovarian structure and function. *Fertil Steril*. 2002;77(2):396-402.
13. Nisolle M, Casanas-Roux F, Qu J, Motta P, Donnez J. Histologic and ultrastructural evaluation of fresh and frozen-thawed human ovarian xenografts in nude mice. *Fertil Steril*. 2000;74(1):122-9.
14. Morris SN, Ryley D. Fertility preservation: nonsurgical and surgical options. *Semin Reprod Med*. 2011;29(2):147-54.
15. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al. Restoration of ovarian function after orthotopic (intraovarian and periovarian) transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a woman treated by bone marrow transplantation for sickle cell anaemia: case report. *Hum Reprod*. 2006;21:183-8.
16. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005;353(3):318-21.
17. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, Chian RC. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril*. 2008;89(3):567-72.
18. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. Four spontaneous pregnancies and three live births following subcutaneous transplantation of frozen banked ovarian tissue: what is the explanation? *Fertil Steril*. 2011;95(2):804.e7-10.
19. Krotz SP, Robins JC, Ferruccio TM, Moore R, Steinhoff MM, Morgan JR, et al. In vitro maturation of oocytes via the pre-fabricated self-assembled artificial human ovary. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27:743-50.

■ ■ LÍMITES DE LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

La preservación de la fertilidad debe plantearse siempre tomando como base la patología de la paciente; en este caso el cáncer de mama, y en colaboración directa con su oncólogo. Por tanto, el primer límite que debería plantearse sería si existe una contraindicación por parte de su oncólogo a la aplicación de estos tratamientos.

Dentro de los tres mecanismos revisados en esta guía clínica, la aplicación de la quimioprolifaxis con agonistas de la GnRH no necesitaría muchos requisitos previos, pues el uso de este fármaco no plantea más intervención sobre la paciente que la aplicación de una medicación. Por tanto, no habría muchas contraindicaciones para su uso.

En el caso de la preservación de fertilidad basada en la criopreservación de ovocitos/embriones o de tejido ovárico, al tratarse de procedimientos más invasivos, sí necesitaría unos requisitos mínimos cuyo incumplimiento representa una limitación para la aplicación de estas técnicas:

Estado físico y mental adecuado

Toda paciente debe tener un estado físico adecuado para someterse a una intervención médica que va a conllevar una intervención quirúrgica



mayor (criopreservación de tejido ovárico) o menor (captación de ovocitos desde el ovario) junto con un tratamiento hormonal en el caso de la vitrificación de ovocitos y embriones. Además, es necesario un estado mental adecuado para comprender el proceso y dar su consentimiento.

Edad

La edad de la paciente estaría también relacionada con su reserva ovárica y calidad ovocitaria. Se sabe que la edad se relaciona con un peor pronóstico reproductivo pero resulta difícil establecer una edad límite. Aunque algunos autores han considerado los 38 años como límite en preservación social, al igual que cuando hablamos de reserva ovárica, cada caso deberá ser valorado en función de las características de la paciente. En cualquier caso, por encima de 40 años podría

ser una edad límite para entrar en un programa de preservación de fertilidad.

Reserva ovárica suficiente

Antes de realizar una técnica de preservación de la fertilidad es necesaria la determinación de la reserva ovárica de la paciente. En la actualidad se debería realizar un recuento de folículos antrales en ambos ovarios junto con la determinación de la hormona antimülleriana. Estas determinaciones podrían orientar sobre la reserva ovárica de la paciente, lo que será de gran utilidad para su pronóstico en términos de concesión de una gestación posterior con el material criopreservado. Además, nos sería útil para determinar la dosis de gonadotrofina que deberíamos usar durante la estimulación ovárica en caso de vitrificación de ovocitos.



EMBARAZO TRAS EL CÁNCER DE MAMA

La imposibilidad de completar el deseo genésico, así como las altas tasas de supervivencia, provocan una situación compleja en la que tanto pacientes como médicos se plantean una gestación tras superar el cáncer, preservando previamente la fertilidad de la paciente.

Sin embargo, surgen nuevas cuestiones que deben ser tratadas antes de poder alcanzar este objetivo:

- Posible empeoramiento del pronóstico del cáncer con la gestación.
- Tiempo de espera antes de quedar embarazada.
- Consecuencias del cáncer o los tratamientos en el futuro embarazo.

Clásicamente se ha argumentado que una mujer no debía quedarse embarazada tras sufrir un cáncer de mama debido a que el incremento de estrógenos, progesterona, prolactina y lactógeno placentario podía ir en detrimento de su supervivencia ante la hipotética estimulación de células tumorales¹. Sin embargo, estudios realizados en las dos últimas décadas no apoyan esta teoría^{2,3}, e incluso indican un efecto protector del embarazo⁴⁻⁶. Además, la gestación tras un cáncer proporciona una mejor calidad de vida tanto física como mental.

Se ha postulado que las pacientes que alcanzan una gestación tras el cáncer son aquellas con mejor salud y precisamente su mejor pronóstico permite una gestación sin riesgo⁷, aunque recientes trabajos universalizan los resultados.

A favor del efecto protector del embarazo se describe la hipótesis del antígeno fetal; las células fetales y las células cancerosas comparten antígenos

comunes. Por lo tanto, la interacción inmunológica entre la madre y el feto durante el embarazo puede conducir a una isoimmunización materna e interferir con el crecimiento de micrometástasis⁸. También se ha demostrado, mediante técnicas *in vitro*, la inducción a la apoptosis tumoral por las hormonas que aumentan en la gestación^{9,10}.

Al ser un tumor que con mayor frecuencia es hormonodependiente, podría plantearse que la presencia de receptores hormonales podrían influir en el desarrollo de futuras complicaciones tras una gestación. Sin embargo, Azim, en un reciente estudio de cohortes ha demostrado que las pacientes con receptores positivos no tienen un peor pronóstico al quedar embarazadas, sino todo lo contrario¹¹.

Se recomienda posponer la gestación hasta al menos 6 meses de la finalización de la quimioterapia y es recomendable retrasar la gestación hasta 3-6 meses tras la finalización del tamoxifeno^{12,13}.

Aunque no hay un acuerdo tácito, se recomienda retrasar 2 años la gestación tras el diagnóstico de un cáncer de mama, aunque también se postulan los 3 años^{14,15}. Se ha propuesto que en los casos de estadio III el tiempo de dilación debería ser de 5 años¹⁵.

A pesar de todo lo anterior, el número de mujeres con cáncer de mama que quedan embarazadas tras la enfermedad es menor comparativamente que el de las que han sufrido otro tipo de cáncer durante la adolescencia o en edad joven¹⁶.

En cualquier caso, el planteamiento de una gestación tras un cáncer de mama implica una plani-

ficación previa con aplicación de métodos de preservación de la fertilidad y un acuerdo en cuanto al tratamiento adyuvante, el tiempo de aplicación, el momento del inicio de la gestación y el seguimiento obstétrico de estas pacientes¹⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Holleb AI. Breast cancer and pregnancy. *CA Cancer J Clin.* 1965;15:182-3.
- Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer – A population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* 2008;47(4):545-9.
- Peccatori F, Cinieri S, Orlando L, Bellettini G. Subsequent pregnancy after breast cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2008;178:57-67.
- Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):74-83.
- Córdoba O, Bellet M, Vidal X, Cortés J, Llorba E, Rubio IT, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *Breast.* 2012;21(3):272-5.
- de Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, Melissas J, Tsiftsis DD. Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *J Surg Oncol.* 2010;101(6):534-42.
- Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: “healthy mother effect”. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:818-23.
- Janerich DT. The fetal antigen hypothesis: cancers and beyond. *Med Hypotheses.* 2001;56(1):101-3.
- Rajkumar L, Guzman RC, Yang J, Thordarson G, Talamantes F, Nandi S. Prevention of mammary carcinogenesis by short-term estrogen and progestin treatments. *Breast Cancer Res.* 2004;6(1):R31-R37.
- Yuri T, Tsukamoto R, Miki K, Uehara N, Matsuoka Y, Tsubura A. Biphasic effects of zerona on the growth of estrogen receptor-positive human breast carcinoma cells. *Oncol Rep.* 2006;16(6):1307-12.
- Azim HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol.* 2012;31(1):73-9.
- Kontzoglou K, Stamatakis M, Tsaknaki S, Goga H, Kostakis A, Safioleas M. Successful pregnancy after breast cancer therapy: dream or reality? *Int Semin Surg Oncol.* 2009;6(1):7.
- Krychman ML, King T. Pregnancy after breast cancer: a case study resolving the reproductive challenge with a gestational surrogate. *Breast J.* 2006;12(4):363-5.
- Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ.* 2007;334(7586):194-4.
- Lawrenz B, Banyas M, Henes M, Neunhoffer E, Grischke E-M, Fehm T. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(4):837-43.
- Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: A population-based matched cohort study. *Int. J. Cancer.* 2011;129(5):1225-36.
- Rippy EE, Karat IF, Kissin MW. Pregnancy after breast cancer: the importance of active counselling and planning. *Breast.* 2009;18(6):345-50.

CASOS ESPECIALES

Preservación de la fertilidad en portadoras del gen *BRCA*

El cáncer de mama tiene un origen multifactorial o desconocido en la mayoría de los casos. Sin embargo, en entre un 10 y un 15 % de los casos se puede detectar un origen hereditario. Generalmente se trata de una mutación de los genes *BRCA*, cuya función fisiológica es reparar el ADN alterado. Estos genes se denominan genes supresores y se encuentran en los cromosomas 17 y 13, y su anomalía puede ser detectada mediante su secuenciación. El gen *BRCA1* está en el brazo largo del cromosoma 17, y el *BRCA2* en el brazo largo del cromosoma 13. La presencia de una mutación en un gen *BRCA* implica un incremento en el riesgo de sufrir un cáncer de mama y algunas otras neoplasias. El riesgo de presentar un cáncer de mama en las portadoras de una mutación es de hasta un 80 %, y en muchas ocasiones ocurre en eda-



des tempranas. La aparición de cáncer en las portadoras del *BRCA1* suele ocurrir en edades más jóvenes que en las portadoras del *BRCA2*¹. En estas mujeres también existe un riesgo aumentado de cáncer de ovario.

Una vez detectada la mutación se plantean dos tipos de prevención: la activa, mediante extirpación de trompas y ovarios, y eventualmente la mastectomía bilateral; o la pasiva, mediante una intensificación de los métodos de detección precoz, como mamografía, resonancia mamaria, marcadores tumorales y ecografía ginecológica.

La paridad y el número de hijos ejercen un efecto protector sobre el cáncer en mujeres portadoras del *BRCA*, como demuestran la mayoría de los estudios²⁻⁵, aunque algún estudio no muestra esta prevención en los casos del *BRCA2*. En este caso habría un incremento del riesgo de cáncer en portadoras menores de 50 años con dos o más hijos respecto a las nulíparas, y el riesgo sería mayor durante los primeros 2 años tras el embarazo⁵. Por otra parte, se observa que los tratamientos de fertilidad no incrementan el riesgo de desarrollar un cáncer en las portadoras del gen *BRCA*⁶.

Un dato importante por sus implicaciones en la prevención de fertilidad es que las portadoras del *BRCA* presentan una deficiente reserva folicular y, por lo tanto, se prevé que los agentes quimioterápicos les afectan más que a las no portadoras⁷. Este factor es también importante en el momento de prever una preservación de la fertilidad. Las técnicas de preservación de la fertilidad utilizadas serán la obtención de ovocitos para criopreservación o FIV, la criopreservación del tejido ovárico y la donación de ovocitos. Hay algunos matices en cuanto a estas técnicas respecto a no portadoras del *BRCA*; la primera es que la menor reserva folicular puede hacer que el número de ovocitos obtenidos será previsiblemente menor. La segunda es el riesgo de cáncer de ovario que tienen las portadoras de la mutación. Esto limita mucho esta técnica y tan solo se plantea-

ría la posibilidad de un cultivo folicular *in vitro* desde la fase de folículo primordial a la de antral y tras la MIV de la vesícula germinal hasta la fase MII; también se está estudiando si realizar un aislamiento de folículos primordiales y un posterior trasplante en matrices o vectores. Ambas técnicas se encuentran todavía en fase de experimentación animal y pueden ser un planteamiento de futuro. Por último, la donación de ovocitos puede ser la única solución en las mujeres con anexectomía bilateral profiláctica⁸.

El diagnóstico preimplantacional es factible en esta situación. Consiste en la extirpación de uno o dos blastómeros del embrión con la intención de realizar un análisis molecular para determinar la presencia de la mutación del progenitor y, por lo tanto, detectar en esta fase a los portadores del *BRCA*⁹.

Hay dos situaciones que analizaremos someramente en las portadoras de una mutación del *BRCA*: la que tiene un cáncer de mama y la que plantea una prevención del mismo.

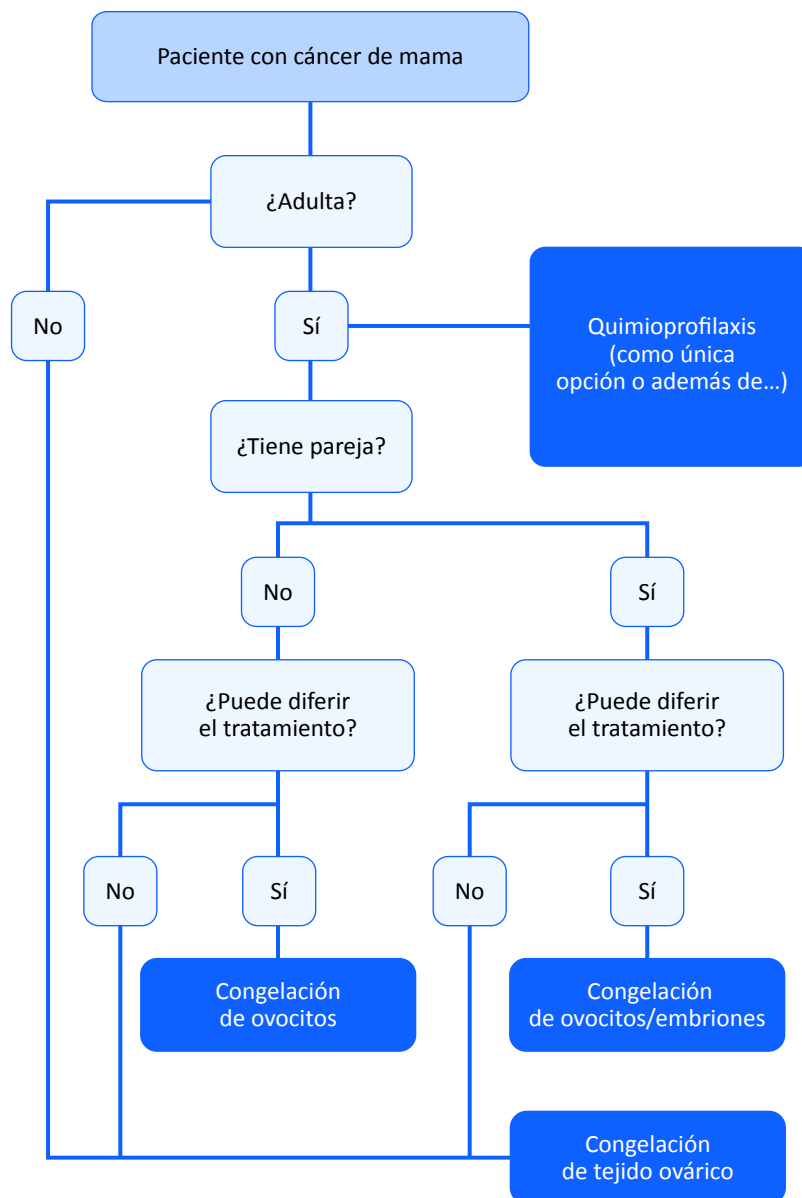
- **Pacientes con cáncer de mama y mutación del gen *BRCA*.** En estos casos se propondrá como método la obtención de ovocitos con un bloqueo con letrozol y criopreservación. En estas pacientes puede estar indicada la anexectomía bilateral, por lo que la criopreservación de tejido ovárico podría plantearse para, de manera experimental, realizar una MIV de folículos. No sería aconsejable la reimplantación del tejido ovárico.

- **Mujeres sanas portadoras del gen *BRCA*.** La preservación de la fertilidad se plantea ante la opción preventiva de la anexectomía. Esta se recomienda en aquellas mujeres portadoras que han completado su deseo genésico y dado que se disminuye el riesgo tanto de cáncer de ovario como de mama¹⁰⁻¹². En ocasiones, esta anexectomía podrá ser realizada antes de la maternidad. En estos casos se planteará la criopreservación ovocitaria, y se realizarán los ciclos necesarios para obtener un número suficiente de ovocitos y de manera

experimental; en el momento de la extracción de los anejos se podrá criopreservar el tejido ovárico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young S, Pilarski RT, Donenberg T, Shapiro C, Hammond LS, Miller J, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2009;9(1):86.
2. Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:535-44.
3. Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lalloo F, et al. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*. 2006;8:R72.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360:187-95.
5. 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.
6. 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.
7. OKTAY K, Kim JY, Barad D, Babayev SN. Association of BRCA1 Mutations With Occult Primary Ovarian Insufficiency: A Possible Explanation for the Link Between Infertility and Breast/Ovarian Cancer Risks. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):240-4.
8. Rodriguez-Wallberg KA, OKTAY K. Fertility preservation and pregnancy in women with and without brca mutation-positive breast cancer. *Oncologist*. 2012;17(11):1409-17.
9. Menon U, Harper J, Sharma A, Fraser L, Burnell M, ElMasry K, et al. Views of BRCA gene mutation carriers on preimplantation genetic diagnosis as a reproductive option for hereditary breast and ovarian cancer. *Human Reprod*. 2007;22(6):1573-7.
10. Kauff ND, Domchek SM, Friebe TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1331-7.
11. Sagi M, Weinberg N, Eilat A, Aizenman E, Werner M, Girsh E, et al. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1/2-a novel clinical experience. *Prenat Diagn*. 2009;29(5):508-13.
12. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(2):80-7.



Algoritmo para la preservación de la fertilidad en las pacientes con cáncer de mama.

