

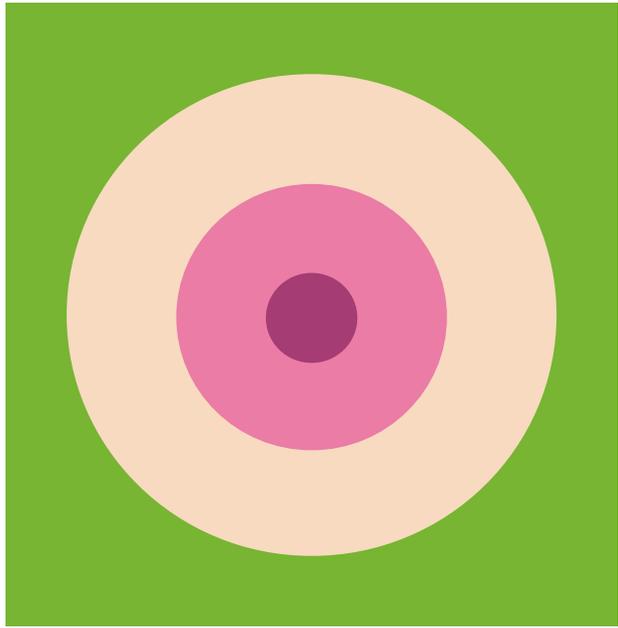
# GUÍA CLÍNICA

**Actualización en preservación  
de la fertilidad en pacientes  
con cáncer de mama**

Recomendaciones Clínicas

Grupo de interés en preservación de la fertilidad







**Título de la obra:** Actualización en preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama.

**Editor:** Fase 20 Ediciones

C/ Narváez, 15- 1º Izqda.- 28009 MADRID

[www.fase20.com](http://www.fase20.com)

**ISBN:** 978-84-09-61614-5

© Copyright 2023. Reservados todos los derechos de la edición.

El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por medio alguno, sin la previa autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Prohibida la reproducción total o parcial de este material, imágenes y tablas de los contenidos, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa por escrito de la Editorial Fase 20 Ediciones.

Los editores no aceptan ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información obtenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto. En cualquier caso, el uso de este manual no puede reemplazar el juicio profesional del médico que será el único responsable de sus decisiones clínicas.

Queda terminantemente prohibida la venta o intercambio con ánimo de lucro de este libro, sin autorización expresa por escrito de la Editorial.

**Coordinación:**

**Javier Domingo del Pozo**

Ginecólogo especialista en Reproducción Asistida.  
Director IVI Las Palmas. IVIRMA. Las Palmas de Gran Canaria

# AUTORES

**Aina Borrás Capó**

Ginecóloga especialista en Reproducción Asistida

**Marta Calvo Urrutia**

Ginecóloga especialista en Reproducción Asistida

**Elena Ceballos García**

Ginecóloga especialista en Reproducción Asistida

**Javier Domingo del Pozo**

Ginecólogo especialista en Reproducción Asistida

**Yosu Franco Iriarte**

Director de laboratorio y científico de Reproducción Asistida

**Silvia González Juanmartí**

Ginecóloga especialista en Reproducción Asistida

**Clara González Llagostera**

Bióloga especialista en Reproducción Asistida

**Dolors Manau Trullas**

Jefa Unidad Reproducción Asistida

**Laura Marquès Soler**

Directora de Laboratorio de Reproducción Asistida

**Susana Peón Muñoz**

Ginecóloga especialista en Reproducción Asistida.

**Angel Rubio López**

Ginecólogo especialista en Reproducción Asistida

**José María Rubio Rubio**

Jefe Sección Ginecología. URH

**Cristina Salvador Alarcón**

Coordinadora asistencial en ginecología. URH

**Aurora Sánchez Díaz**

Consultora Servei de Bioquímica i Genètica molecular

# ÍNDICE

1. Introducción.....	9
Justificación.....	10
Objetivos.....	11
Alcance.....	11
Síntesis de la evidencia e interpretación de las recomendaciones.....	12
Bibliografía.....	14
2. Epidemiología y tratamiento del cáncer de mama.....	15
Clasificación y tratamiento.....	15
Marcadores de reserva ovarica en el tratamiento del cancer de mama.....	19
Recomendaciones.....	21
Bibliografía.....	22
Abreviaturas.....	23
3. Vitrificación de ovocitos.....	24
Recomendaciones.....	30
Bibliografía.....	30
4. Criopreservación de corteza ovárica en el cáncer de mama.....	33
Extirpación tejido ovárico.....	33
Congelación del tejido.....	34
Reimplante del tejido ovarico.....	35
Resultados: viabilidad del implante, tasas de gestación.....	36
Seguridad: riesgo re inserción células malignas.....	39
Recomendaciones.....	40
Bibliografía.....	41
5. Maduración in vitro.....	46
Recomendaciones.....	49
Bibliografía.....	50
Abreviaturas.....	51

6. Quimioprofilaxis en el cáncer de mama.....	<b>52</b>
Recomendaciones.....	<b>56</b>
Bibliografía.....	<b>57</b>
Abreviaturas.....	<b>58</b>
7. Cáncer de mama hereditario.....	<b>59</b>
Recomendaciones.....	<b>65</b>
Bibliografía.....	<b>66</b>
Abreviaturas.....	<b>68</b>
8. Gestación tras cáncer de mama.....	<b>69</b>
Recomendaciones.....	<b>73</b>
Bibliografía.....	<b>74</b>
Abreviaturas.....	<b>74</b>
9. ANEXOS:.....	<b>75</b>
I. Abreviaturas.....	<b>75</b>
II. Revisores externos.....	<b>76</b>
III. Aplicabilidad.....	<b>76</b>
IV. Aspectos pendientes y perspectivas de investigación.....	<b>77</b>
V. Cronología de actualización de la guía.....	<b>78</b>
VI. Preguntas PICO.....	<b>78</b>

# Documento de aclaraciones

La Sociedad Española de Fertilidad (SEF), a través del Grupo de Preservación de la Fertilidad, ha desarrollado esta Guía de Práctica Clínica para proporcionar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con el objetivo de mejorar la calidad de la asistencia a las pacientes con cáncer de mama. La Guía refleja la perspectiva de la SEF, alcanzada tras una exhaustiva revisión de la evidencia científica disponible en el momento de su elaboración, siguiendo una metodología rigurosa de análisis conocida como GRADE. Esta metodología, propuesta por la iniciativa Cochrane y reconocida por el Sistema Nacional de Salud, destaca por su adaptabilidad al enfoque de revisión de pruebas basadas en preguntas clínicas relevantes, mejora en la evaluación del riesgo de sesgos y una clara clasificación de la calidad de los estudios y la fuerza de las recomendaciones. En situaciones donde la evidencia es limitada, las recomendaciones se han formulado mediante el consenso entre los expertos del Grupo de Trabajo.

Las Guías de Práctica Clínica tienen como objetivo ofrecer apoyo y orientación a los profesionales en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en su práctica diaria. No obstante, seguir estas guías no asegura el éxito de los tratamientos ni establece un estándar absoluto de atención clínica. Su aplicación no debe reemplazar el juicio clínico de los profesionales ante situaciones específicas, ya que son ellos quienes, basándose en su conocimiento y experiencia, deben tomar decisiones considerando las circunstancias y preferencias individuales de cada paciente. La SEF no asume responsabilidad por posibles daños directos o indirectos relacionados con el uso de la información contenida en la Guía. Aunque se ha hecho un esfuerzo por recopilar información precisa y actualizada, no se garantiza la vigencia y exactitud de la guía en todos los aspectos. Además, esta Guía puede no reflejar necesariamente la opinión de todos los miembros de la Sociedad Científica.

# 1. Introducción

## **Autora:**

**Clara González Llagostera** • *Bióloga del Servicio de Medicina de la Reproducción. Dexeus Mujer. Barcelona.*

La evolución del diagnóstico de cáncer de mama en mujeres jóvenes ha sido notable, debido, entre otros factores, a la mejora de las técnicas de detección y a los programas de cribado. En muchos casos, las pacientes no han cumplido su deseo genésico o sólo parcialmente.

Esta guía aborda la epidemiología del cáncer de mama, el impacto de la enfermedad y de los tratamientos oncológicos en la fertilidad, así como los factores de riesgo genéticos. Además se exploran estrategias de preservación de la fertilidad, como la vitrificación de ovocitos, la preservación de tejido ovárico o la maduración de ovocitos in vitro. La guía concluye con la quimioprolifaxis ovárica y la gestación después del cáncer de mama.

En el primer capítulo se detallan los diversos tipos de cáncer de mama, considerando su disposición en el tejido (carcinoma in situ, invasivo ductal o lobulillar) y los receptores de las células mamarias (HER2+, receptores hormonales positivos, triple negativo). Dependiendo de la naturaleza del tumor, el enfoque terapéutico puede incluir cirugía, quimioterapia, radioterapia, tratamiento hormonal o tratamiento neoadyuvante, cada uno de los cuales puede afectar de manera diferente la salud reproductiva.

Aunque el porcentaje de cánceres hereditarios es bajo (5-10%), la creciente utilización de técnicas de secuenciación molecular sugiere un aumento en los próximos años. Este aspecto es relevante para pacientes que desean tener hijos con sus propios gametos, ya que el diagnóstico genético preimplantacional para enfermedades monogénicas se perfila como una herramienta indispensable para prevenir el nacimiento de descendencia afectada por la variante patogénica.

El capítulo 2 aborda las estrategias de preservación de la fertilidad en la paciente oncológica, destacando la vitrificación de ovocitos como la técnica de elección debido a su alto rendimiento. La posibilidad de retrasar el tratamiento oncológico y el uso de gonadotropinas en estas pacientes serán elementos clave para llevar a cabo la criopreservación de gametos. En situaciones desfavorables en las que no se disponga de tiempo suficiente para llevar a cabo la estimulación ovárica, la congelación de tejido ovárico se presenta como una alternativa. Los resultados reproductivos y de seguridad de la congelación de tejido ovárico se detallan en el capítulo 3.

La maduración de ovocitos in vitro, ya sea después de la punción ovárica o utilizando ovocitos obtenidos de tejido ovárico antes de ser congelado, es una opción que se debe considerar. El capítulo 4 tiene como objetivo abordar las dudas relacionadas con la seguridad y eficacia de esta técnica.

Es recomendable abordar el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en mujeres en edad reproductiva de manera que se minimice el impacto de los tratamientos oncológicos en la salud ovárica y uterina. La quimioprolaxis ovárica con el uso de análogos de la GnRH se trata en un capítulo específico debido a la extensa controversia que ha rodeado este tratamiento.

El último capítulo recoge las recomendaciones para la gestación después del cáncer de mama, dos situaciones cruciales en la vida de una mujer que requieren acompañamiento y asesoramiento por parte de equipos multidisciplinares.

Estos aspectos se analizarán según la mejor evidencia disponible.

## Justificación

El aumento de pacientes en edad reproductiva diagnosticadas de cáncer de mama hace que los equipos asistenciales requieran de los conocimientos suficientes para prevenir del daño que los tratamientos oncológicos pueden ocasionar sobre su salud reproductiva. Si bien el cáncer de mama parece un mismo diagnóstico para todo el grupo, la particularidad de cada tumor y su consiguiente tratamiento individualizado hace que los profesionales deban estar actualizados y conozcan las estrategias de preservación de la fertilidad idóneas para cada tipo de paciente.

## Objetivos

- Formular aquellas preguntas que surgen en la atención diaria de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, e intentar darles respuesta a partir del mejor conocimiento disponible.
- Elaborar un conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia sobre la aplicación de las distintas estrategias de preservación de la fertilidad, que permita un abordaje seguro de la salud reproductiva de estas pacientes con el objetivo final de reducir la variabilidad de la práctica clínica. En caso de ausencia de evidencia previamente publicada, se formularán recomendaciones basadas en la experiencia del grupo de expertos o se dejará la pregunta abierta para el futuro.
- Elaborar recomendaciones no sólo en base a la efectividad de las intervenciones, sino teniendo en cuenta también el impacto que pueden tener sobre el uso de recursos y los costes, cuando ello sea posible, para mejorar la eficiencia y la racionalidad del manejo.
- Generar recomendaciones adaptadas en lo posible a nuestro entorno asistencial con la aspiración de obtener su amplia difusión en el ámbito hispanohablante, por medio de los cauces habituales para comunicación científica, y sin renunciar a su difusión internacional en lengua inglesa.
- Promover el abordaje reproductivo de estas pacientes con el fin de favorecer la aplicación del mejor tratamiento disponible en cada momento.
- Redactar un documento que unifique la actitud clínica ante estas pacientes que sea útil tanto desde la perspectiva de los profesionales y sociedades científicas como de los *prestadores de servicios* y *evaluadores de tecnologías sanitarias*.
- Aplicar la metodología GRADE en la elaboración de la presente Guía. Este instrumento está considerado como el estándar en la elaboración y revisión de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud.

## Alcance

**1. Pacientes:** la Guía pretende dar respuesta al manejo de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

**2. Aspectos clínicos que van a ser tratados:** en la guía se van a abordar los siguientes puntos:

- Afectación de la reserva ovárica según el enfoque terapéutico actual tras el diagnóstico de cáncer de mama.
- Especificidades en el cáncer de mama hereditario, fertilidad natural y pronóstico reproductivo tras una estimulación ovárica.
- Técnicas de preservación de la fertilidad y sus peculiaridades en mujeres con cáncer de mama; procedimientos y eficacia.
- Gestación tras el diagnóstico de cáncer de mama, seguridad y riesgos obstétricos relacionados.

**3. Aspectos excluidos:** manejo de las pacientes con cáncer de mama a partir de la menopausia y en aquellas mujeres sin deseo reproductivo.

**4. Usuarios finales de la Guía de Práctica Clínica:**

- Médicos de atención primaria.
- Oncólogos con práctica clínica en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama.
- Ginecólogos /cirujanos con especialización en patología mamaria.
- Ginecólogos especializados en medicina reproductiva y en preservación de la fertilidad, así como otros profesionales dedicados a la misma.

## Síntesis de la evidencia e interpretación de las recomendaciones

La guía se ha desarrollado siguiendo un esquema de formulación de preguntas clínicas con formato PICO (*Patient Intervention Comparator Outcome*). Dichas preguntas fueron previamente elaboradas por el grupo de desarrollo de la guía (GDG).

Los elementos que se han tenido en cuenta para el análisis de la calidad de la evidencia, según el marco de trabajo GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (2)) han sido:

- El número y diseño de los estudios en relación a la pregunta PICO.
- El análisis de la calidad de los estudios y/o la evidencia sintetizada, en los que se han tenido en cuenta los siguientes parámetros: el riesgo de sesgo, la presencia de inconsistencia, que la evidencia fuera o

no directa, el grado de precisión y cualquier otra consideración que pudiera influir en la calidad de la evidencia.

- La importancia de los resultados.

La calidad de la evidencia refleja hasta qué punto nuestra confianza en una estimación del efecto es adecuada para respaldar una recomendación concreta. En la tabla 1 se detalla la categorización de la evidencia según el marco de trabajo GRADE.

A la hora de elaborar las recomendaciones se han tenido en cuenta varios aspectos como establece el marco de trabajo GRADE: la calidad de la evidencia disponible, la experiencia clínica y la opinión del GDG, la relación beneficio-riesgo y la perspectiva de los pacientes. Así mismo, se ha valorado la disponibilidad de recursos y la accesibilidad a los sistemas sanitarios y a los profesionales implicados en el manejo de esta patología.

La guía presenta dos tipos de recomendaciones, aquellas que se han formulado con el respaldo de la evidencia de mayor calidad y aquellas obtenidas por consenso del GDG cuando la evidencia era escasa o inexistente. Para ayudar a su interpretación, las recomendaciones se presentan junto a la valoración de su fuerza o solidez y al nivel de evidencia disponible. La redacción de las recomendaciones refleja la fuerza y la dirección de las mismas siguiendo el esquema de trabajo GRADE:

- El término “debería” se ha incorporado en aquellas recomendaciones en las que se consideraba que los beneficios superaban los riesgos y se tiene un alto nivel de confianza en su aplicación en la práctica clínica, por lo que se ha emitido una recomendación fuerte.
- Por el contrario, el término “podría” se ha utilizado cuando la calidad de la evidencia era limitada, cuando los estudios disponibles demostraban pocas ventajas de un enfoque sobre otro, o si el equilibrio entre beneficios y daños no estaba claro. En este caso la recomendación se ha considerado débil.
- La expresión “no debería” se ha usado en los casos en los que no había evidencia apropiada o cuando los daños podían superar los beneficios.

A continuación, se presenta la tabla resumen de recomendaciones con el “grado” de las mismas y la calidad de la evidencia. En cada apartado de la guía se presentan las preguntas clínicas en formato PICO, el resumen o la síntesis de la evidencia según procede en cada caso y las recomendaciones surgidas de lo anterior. Los perfiles de evidencia GRADE se presentan en el anexo 7.

Nivel de evidencia		Interpretación
<b>Alta</b>	⊕⊕⊕⊕	Mucha confianza en la estimación del efecto: es muy posible que el efecto real se acerque al estimado.
<b>Moderada</b>	⊕⊕⊕○	Confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real se acerque al estimado, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
<b>Baja</b>	⊕⊕○○	Confianza limitada en la estimación del efecto: el efecto real puede ser sustancialmente diferente del estimado.
<b>Muy baja</b>	⊕○○○	Muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente del estimado.

Para la corrección de errores estructurales y gramaticales, se ha utilizado la herramienta ChatGPT. Después de utilizar dicha herramienta, se revisaron y editaron los contenidos, asumiendo toda la responsabilidad por el contenido de la publicación.

## Bibliografía

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *BMJ* 2009;339: b2535.
2. The GRADE Working Group, GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Vol. Version 3.2 [updated March 2009]. 2009

## 2. Epidemiología y tratamiento del cáncer de mama.

### Autoras:

**Elena Ceballos García** • *Ginecóloga especialista en Reproducción Asistida. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.*

**Cristina Salvador Alarcón** • *Coordinadora asistencial en ginecología. Unidad de Reproducción Humana. Hospital Universitari Sant Joan de Déu. Barcelona.*

El cáncer de mama es la causa más común de cáncer en mujeres jóvenes, aproximadamente el 20% se diagnostican antes de los 45 años. Hasta un 25% de los diagnósticos ocurren en mujeres premenopáusicas, y alrededor del 6% en mujeres menores de 40 años.

La supervivencia actual del cáncer de mama localizado es muy elevada, pero los tratamientos médicos utilizados en su manejo pueden conllevar una disfunción gonadal y por tanto comprometer la fertilidad futura. Además, los tumores diagnosticados en las pacientes premenopáusicas se caracterizan con frecuencia por un perfil más agresivo, lo que conlleva una mayor frecuencia de indicaciones de tratamientos quimioterápicos (gonadotóxicos). Por otra parte, existe también un porcentaje de tumores que requieren un tratamiento hormonal que obligaría a un retraso en el cumplimiento del deseo gestacional (1).

Dada la tendencia creciente de las mujeres a postergar la maternidad, es esencial abordar de manera temprana con las pacientes las posibles secuelas de los tratamientos en la fertilidad. Derivarlas a unidades especializadas antes de iniciar los tratamientos oncológicos es crucial para explorar y discutir opciones para preservar la fertilidad.

### Clasificación y tratamiento

El cáncer de mama engloba 3 enfermedades diferenciadas con importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas: cáncer de mama RH+/HER2-negativo, cáncer de mama HER2-positivo y cáncer de mama triple negativo.

El tratamiento del cáncer de mama implica a un alto número de profesionales y debe realizarse por un equipo multidisciplinar. Dicho tratamiento de mama implica siempre la combinación de un tratamiento local (ci-

rugía, radioterapia) y sistémico (quimioterapia, hormonoterapia o tratamientos con anticuerpos monoclonales) (2).

### **1.- Tratamiento quimioterápico:**

La quimioterapia se recomienda para la mayoría de los tumores triples negativos, HER2-positivos y tumores luminales de alto riesgo. Puede administrarse de forma neoadyuvante (antes de la cirugía) o adyuvante (después de la cirugía) y es el principal factor determinante de la gonadotoxicidad en mujeres jóvenes con cáncer de mama. Esta disfunción ovárica se manifiesta a menudo con amenorrea y una disminución en los niveles séricos de la hormona antimulleriana (AMH).

### **PREGUNTA PICO**

#### **1.- ¿Qué quimioterápico produce con mayor probabilidad amenorrea quimioinducida en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama?**

La amenorrea o el fallo ovárico inducido por el tratamiento quimioterápico es más intenso y probable a medida que aumenta la edad de la mujer. A menor edad, mas probabilidades de que el proceso sea (al menos parcialmente) reversible (hasta un 45% en mujeres menores de 40 años frente a un 11% en mujeres mayores de 40 años) y ocurre generalmente dentro del primer año después de finalizar el tratamiento quimioterápico (3). Sin embargo, la recuperación de las menstruaciones no siempre se traduce en una recuperación de la fertilidad. El uso de la historia menstrual como marcador de la gonadotoxicidad a menudo lleva a descartar el fallo ovárico temprano en casos en los que se recuperan los ciclos menstruales; pero alrededor del 40% de las pacientes que recuperan la menstruación pueden tener un fallo ovárico oculto debido a una disminución de su reserva ovárica, lo que resulta en esterilidad y menopausia precoz. A pesar de esto, la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha utilizan la amenorrea como indicador del daño ovárico producido por la quimioterapia.

#### **1.1 Incidencia de amenorrea quimioinducida con regímenes que incluyen agentes alquilantes**

El mecanismo de acción de estos fármacos no es específico del ciclo celular, por lo que afectan tanto a los folículos en crecimiento como a los folículos en reposo. Los protocolos de tratamiento basados en agentes alquilantes, principalmente ciclofosfamida, están asociados

a un mayor riesgo de fallo ovárico (tanto total como parcial), con más del doble de posibilidades de desarrollar amenorrea inducida por quimioterapia en comparación con protocolos que no incluyen ciclofosfamida (OR 2.25; IC del 95% 1.26-4.03) (3).

### **1.2 Incidencia de amenorrea quimioinducida con regímenes que incluyen taxanos**

Los taxanos, como el docetaxel y el paclitaxel, también se consideran fármacos de riesgo intermedio. Actúan inhibiendo la formación del huso mitótico, afectando a los folículos en crecimiento. Aunque no hay evidencias claras en cuanto a las diferencias de gonadotoxicidad entre los diferentes taxanos, parece que el docetaxel se asocia con un mayor riesgo de amenorrea. Al comparar protocolos con o sin taxanos, se ha objetivado una mayor incidencia de amenorrea en las pacientes tratadas con taxanos (OR 1.24; 95% CI 1.03-1.5) (4).

### **1.3 Incidencia de amenorrea quimioinducida con regímenes que incluyen antraciclinas**

Las antraciclinas, como la doxorrubicina y la epirrubicina, actúan fundamentalmente sobre las células en replicación, y aunque las células de la granulosa son las más afectadas, parece que también tienen un efecto tóxico sobre el ovocito por un daño de doble cadena del ADN. Se consideran fármacos de riesgo intermedio de gonadotoxicidad; se ha descrito un mayor riesgo de amenorrea inducida por quimioterapia con el empleo de las antraciclinas, en comparación con protocolos que no incluyen dicho fármaco (OR 1.39; 95% CI 1.15-1.7).

### **1.4 Incidencia de amenorrea quimioinducida con regímenes que combinan ciclofosfamida-taxanos-antraciclinas**

Hoy en día, el uso de ciclofosfamida en combinación con antraciclinas y taxanos es uno de los protocolos de quimioterapia adyuvante más utilizados en el cáncer de mama precoz, y es la combinación que comporta un mayor riesgo de amenorrea inducida por el tratamiento (OR 1.41; 95% CI 1.16-1.73).

## **2.- Tratamiento hormonal**

Todo tumor con expresión detectable de receptores hormonales (RE  $\geq$  1% y/o RP  $\geq$  1%) debe recibir hormonoterapia complementaria. En mujeres premenopáusicas se dispone de las siguientes opciones:

- Tamoxifeno 20 mg/día
- Análogos de la GnRH + tamoxifeno (TMX)
- Análogos de la GnRH + inhibidores de la aromatasa, siendo ésta la estrategia de elección en mujeres premenopáusicas jóvenes (< 40 años) y/o de alto riesgo.

La duración de dicho tratamiento varía entre 5-10 años tras terminar el tratamiento quimioterápico. Las guías clínicas aconsejan extender los tratamientos hormonales adyuvantes hasta los 10 años en pacientes de alto riesgo (enfermedad localmente avanzada, alta carga ganglionar o tumores con un perfil de mayor agresividad) (5,6).

Actualmente, disponemos de varias plataformas genómicas que permiten evaluar la actividad de genes específicos en el tejido del cáncer de mama. Estas plataformas pueden ayudar a evaluar el riesgo de recaída tardía más allá de los factores clinicopatológicos convencionales, aunque ninguna haya sido validada prospectivamente para este fin. La elección del tipo de hormonoterapia debe ser individualizada para cada paciente (5,6).

#### PREGUNTA PICO

### **2.- ¿Aumenta la supervivencia la extensión del tratamiento con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama?**

Al comparar la terapia hormonal estándar de 5 años con la extendida de 10 años, se observa un aumento de la supervivencia libre de enfermedad, así como de la supervivencia global en las pacientes que reciben dicho tratamiento durante 10 años. (HR: 0.81 CI 95% 0.72;0.92) (HR: 0.89 CI 95% 0.82;0.95).

Sin embargo, esta extensión del tratamiento hormonal puede retrasar aún más la búsqueda de un embarazo en pacientes con cáncer de mama.

### **3.- ¿Aumenta el riesgo de amenorrea en pacientes con cáncer de mama tratadas con Tamoxifeno?**

Se ha descrito que el TMX incrementa el riesgo de amenorrea inducida por quimioterapia (OR 1.48; 95% CI 1.28-1.70), aunque no parece tener un efecto negativo sobre la reserva ovárica. No se ha demostrado que haya diferencias significativas en los niveles de AMH entre las pacientes que reciben tratamiento con TMX después de la quimioterapia y

las que no (7). A pesar de los beneficios en supervivencia de esta extensión del tratamiento, el tamoxifeno ha demostrado reducir el riesgo de recaída incluso cuando se usa en periodos cortos de tiempo (1 a 3 años), por lo que se recomienda asegurar al menos 2-3 años de tratamiento hormonal antes de suspenderlo y plantear un embarazo. Tras el embarazo, se reiniciará el tratamiento hormonal hasta completar los 5-10 años previstos (8).

## Marcadores de reserva ovarica en el tratamiento del cancer de mama

La amenorrea postratamiento ha sido durante años el indicador mas estudiado para valorar la recuperación de la función ovárica tras la quimioterapia. Los estudios demuestran que no es un buen marcador de fertilidad como tampoco lo es del riesgo de menopausia. La mayoría de las pacientes premenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama tratadas con antraciclinas y/o taxanos experimentan una amenorrea al menos durante 6 meses con una recuperación posterior tras los 2 primeros años (9).

### PREGUNTA PICO

#### 4.- ¿Cómo afecta el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama a la reserva ovárica?

La AMH es el marcador que ha mostrado mayor correlación para la valoración de la reserva ovárica y la recuperación de la función ovárica, tanto antes como después del tratamiento. Sin embargo, hay poca evidencia de su utilidad pronóstica sobre la fertilidad posterior.

En cuanto al recuento de folículos antrales pretratamiento, no hay estudios con suficiente evidencia que demuestren su eficacia.

#### 4.1 Valores de AMH post quimioterapia comparado con AMH basal

Los niveles de AMH sérica disminuyen hasta niveles indetectables en la mayoría de las mujeres que reciben tratamiento quimioterápico, y generalmente estos niveles permanecen bajos incluso después de finalizar el tratamiento. Se ha observado que las mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia presentan niveles de AMH sérica equivalentes a los de una mujer sana que es 12 años mayor (MD: -1.97, IC 95% (-3.12: -0.82)).

#### **4.2 Valores de AMH en el primer, segundo y tercer año tras quimioterapia comparado con AMH basal para valorar reserva ovárica post quimioterapia**

Un año después de concluir el tratamiento quimioterápico, los niveles séricos de AMH continúan siendo significativamente menores en comparación con los niveles previos (MD -2.21, IC 95% (-2.95: -1.48)). Esta disminución en la reserva ovárica sigue siendo significativa incluso dos y tres años después de finalizar el tratamiento quimioterápico.

#### **PREGUNTA PICO**

#### **5.- ¿Cómo afecta el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama a la reserva ovárica en función de la edad de las pacientes?**

La edad en el momento del diagnóstico es el factor que más influye sobre el potencial riesgo gonadotóxico de un tratamiento oncológico. Puesto que la mayoría de las pacientes premenopáusicas diagnosticadas de cáncer de mama son mayores de 35 años, a la disminución natural de la fertilidad por edad se le añade el efecto de los tratamientos antineoplásicos, lo que hace que se acelere el deterioro de su función reproductora.

Así, el riesgo de gonadotoxicidad es mayor en pacientes mayores de 35 años, mientras que las mujeres más jóvenes tienen más probabilidades de recuperar la función ovárica y, en algunos casos, la fertilidad (10).

#### **PREGUNTA PICO**

#### **6.- ¿Son útiles los test de reserva ovárica pretratamiento para predecir la recuperación de la función ovárica al año de finalizar el tratamiento gonadotóxico?**

Es de especial interés contar con marcadores subrogados que nos proporcionen información sobre la probabilidad de recuperación de la función ovárica y el potencial de fertilidad futura después de los tratamientos. La edad al diagnóstico, el tipo de tratamiento y la AMH pretratamiento son los factores que han demostrado ser más efectivos en la predicción de la recuperación ovárica.

Numerosos estudios indican que niveles elevados de AMH pretratamiento se correlacionan con niveles más altos de AMH un año después de finalizar el tratamiento quimioterápico.

Tener menos de 40 años en el momento del diagnóstico ha demostrado ser un predictor sólido de la recuperación menstrual después del tratamiento (OR 6.07; 95% CI 2.70–13.61;  $p < 0.001$ ) (11).

Se establece la edad de 40 años como un punto de corte para evaluar la recuperación de la actividad ovárica después de la quimioterapia, indicando que los valores de AMH pretratamiento en mujeres menores de 40 años tienen un valor predictivo mayor de recuperación de la función ovárica (OR 0.753; 95% CI: 0.602–0.904) que los mismos valores de AMH en mujeres mayores de 40 años (OR 0.678; 95% CI: 0.491–0.866) (12).

No existen metaanálisis que evalúen el recuento de folículos antrales pretratamiento como predictores de esta recuperación.

## Recomendaciones

<p>Los regímenes de quimioterapia indicados en pacientes con cáncer de mama deben considerarse de alto riesgo gonadotóxico. La gonatotoxicidad puede suponer una amenorrea quimioinducida y la recuperación de la función menstrual no supone la recuperación de la fertilidad.</p>	<p>MODERADO</p> <p>●●○○</p>
<p>Se debe informar a las pacientes que los protocolos con ciclofosfamida y, en general con todos los agentes alquilantes, son los quimioterápicos con mayor riesgo de fallo ovárico prematuro, con más del doble de posibilidades de desarrollar una amenorrea yatrogénica.</p>	<p>MODERADO</p> <p>●●○○</p>
<p>En pacientes con cáncer de mama de alto riesgo se puede valorar la posibilidad de extender la terapia hormonal durante 10 años, ya que esto puede mejorar la supervivencia global y libre de enfermedad.</p>	<p>MODERADO</p> <p>●●○○</p>
<p>Se debería informar a las pacientes de que el conocimiento disponible en la actualidad no permite predecir de forma adecuada la gonadotoxicidad ni la recuperación de la fertilidad. Serían convenientes estudios previos evaluando los marcadores de reserva ovárica, como la hormona antimulleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales (RFA).</p>	<p>RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE INTERES</p>
<p>En pacientes con cáncer de mama e indicación de hormonoterapia se podría valorar la preservación de fertilidad en función de la edad y la reserva ovárica basal de la paciente, ya que la duración de la hormonoterapia puede reducir el pronóstico reproductivo.</p>	<p>RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE INTERES</p>

Se debe informar a las pacientes de que el tipo y la dosis de quimioterapia, los niveles de hormona antimulleriana (AMH) previos al tratamiento, y sobre todo la edad de la paciente, son los factores más determinantes para evaluar el riesgo de insuficiencia ovárica posterior.	RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE INTERES
En mujeres premenopáusicas con cáncer de mama tratadas con quimioterapia se aconseja realizar un seguimiento posterior de los marcadores de reserva ovárica.	RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE INTERES
La existencia de sistemas de scores pronósticos podría ser una herramienta valiosa para prever tanto el riesgo de insuficiencia ovárica como la posibilidad de evaluar la fertilidad posterior.	RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE INTERES

## Bibliografía

1. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann. Oncol.* 2020;31(6):674-696.
2. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann. Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1674.
3. Zhao J, Liu J, Chen K, et al. What lies behind chemotherapy-induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014;145(1):113-28.
4. American Society Recommendations of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. SJ Lee et al. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 2917-31
5. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast Cancer Index Is a Predictive Biomarker of Treatment Benefit and Outcome from Extended Tamoxifen Therapy. Final Analysis of the Trans-aTTom Study. *Clin Cancer Res.* 2022; 28(9):1871-1880.
6. Petrelli F, Cavallone M, Dottorini L. 10 years or less of extended adjuvant endocrine therapy for postmenopausal breast cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2023;193:113322.
7. Cucciniello L, Gerratana L, Del Mastro L et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy in early breast cancer. When, how, and how long? *Cancer Treat. Rev.* 2022; 110:102445.
8. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M et al.; International Breast Cancer Study Group; POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(18):1645-1656

9. *Jacobson MH, Mertens AC, Spencer JB, et al. Menses resumption after cancer treatment-induced amenorrhea occurs early or not at all. Fertil. Steril. 2016;105(3):765-772.*
10. *Romito, A, Bove, S, Romito, I et al. Ovarian Reserve after Chemotherapy in Breast Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. J. Pers. Med. 2021; 11(8):704.*
11. *Silva C, Caramelo O, Almeida- Santos T, et al. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer. a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. 2016; 31 (12) 2737-2749.*
12. *Barnabei A, Marchetti P, Sini V, et al. Predicting ovarian activity in women affected by breast cancer. a meta-analysis-based nomogram. Oncologist 2015; 20 (10):1111-8.*

## Abreviaturas

- **RH:** receptor hormonal
- **HER-2:** Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
- **AMH:** hormona antimulleriana
- **AND:** ácido desoxirribonucleico
- **RE:** receptor de estrógenos
- **RP:** receptor de progesterona
- **LHRH:** Hormona liberadora de la hormona luteinizante
- **TMX:** Tamoxifeno

# 3. Vitrificación de ovocitos.

## Autor:

**Javier Domingo del Pozo** • *Director IVI Las Palmas. IVIRMA. Las Palmas de Gran Canaria.*

La vitrificación de ovocitos es la técnica para preservar la fertilidad más frecuentemente utilizada en las pacientes con cáncer de mama, con la criopreservación de tejido ovárico como alternativa para aquellos casos en que no se disponga de tiempo suficiente para llevar a cabo la estimulación ovárica (1).

La importancia de esta técnica es que va a permitir diferir el embarazo una vez la paciente haya superado la enfermedad, con el mismo pronóstico que se tenía en el momento de vitrificar los ovocitos con el diagnóstico de la enfermedad. Es importante recalcar a los pacientes que la vitrificación de ovocitos no garantiza el embarazo, sino que simplemente les permitirá intentar su consecución mediante la realización de un ciclo de FIV en un futuro.

Se trata de un procedimiento ampliamente establecido, seguro y reproducible, con una eficacia demostrada y unos resultados consistentes muy relacionados con el número de ovocitos disponibles y la edad de la paciente. Pero necesita de uno o varios ciclos de estimulación ovárica, lo que puede ocasionar cierto retraso en el inicio del tratamiento quimioterápico.

En este sentido, existen distintos aspectos que en ocasiones se perciben como limitaciones por los que algunos oncólogos en muchas ocasiones muestran reticencias a remitir a estas pacientes para llevar a cabo este tipo de tratamientos. Estos aspectos generalmente están relacionados con la cronología de la estimulación, la eficacia de la técnica y su seguridad al tratarse en muchos casos de tumores hormono-dependientes.

La estimulación ovárica y la recuperación de los ovocitos generalmente requieren aproximadamente dos semanas, lo que podría suponer un retraso en el inicio de la quimioterapia. La posibilidad de un inicio alea-

torio, independientemente del momento del ciclo en que se encuentre la paciente (*random start*), se basa en la presencia de varias oleadas de reclutamiento folicular a lo largo del ciclo menstrual, lo que podría reducir significativamente estos tiempos. Aunque la única oleada en la que se produce ovulación es la que ocurre con el inicio de la menstruación, el resto también pueden ser aprovechadas y estimuladas de forma convencional, pudiendo de esta manera iniciar la estimulación en fase folicular inicial, en fase folicular tardía o en fase lútea (2).

La eficacia de la técnica está altamente relacionada con la edad de la paciente y el número de ovocitos que se disponga, así como con la calidad de los mismos. La tasa acumulada de recién nacido vivo (CLBR) dependerá en gran medida del número final de embriones transferidos. La edad en el momento de la vitrificación va a condicionar la respuesta a la estimulación en función de la reserva ovárica disponible, la supervivencia de los ovocitos y los resultados clínicos, que son el objetivo final del proceso (3).

La finalidad de la estimulación ovárica en pacientes con cáncer que se someterán a un tratamiento gonadotóxico es obtener la mayor cantidad de ovocitos en el menor tiempo posible. En muchos casos, en estas pacientes solo se puede realizar un ciclo de estimulación ovárica debido a la urgencia antes del inicio de la quimioterapia. Sin embargo, un aspecto que genera incertidumbre es el posible impacto que la estimulación ovárica o el embarazo pueda tener en el curso de la enfermedad o en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama.

Para controlar y reducir los elevados niveles de estradiol asociados a la estimulación ovárica, se acepta el uso de letrozol como fármaco de elección en las estimulaciones ováricas de pacientes con tumores hormono-dependientes (4). El letrozol, un inhibidor de la aromatasa de tercera generación, logra una inhibición reversible y selectiva de la aromatasa, enzima que cataliza la transformación de la testosterona y la androsteronidona en estradiol y estrona, respectivamente. Esto resulta en una disminución de los niveles circulantes de estradiol durante la estimulación ovárica, equiparables a los de un ciclo normal.

En relación con las posibles complicaciones de la estimulación ovárica, es importante desencadenar la ovulación con un bolo de agonistas de la GnRH en lugar de hCG para evitar la posibilidad de desarrollar el síndrome

de hiperestimulación ovárica y reducir las molestias propias de la estimulación. Esto es especialmente relevante teniendo en cuenta que estas pacientes deben comenzar pronto el tratamiento con quimioterapia.

El posible impacto de los tratamientos de reproducción en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama es en gran parte desconocido. En relación con el efecto que las gonadotropinas utilizadas para la estimulación ovárica pueden tener sobre las células tumorales, estudios in vitro han demostrado que la exposición a FSH, LH y hCG a dosis similares a las utilizadas en FIV no se asocia con el crecimiento en líneas celulares epiteliales mamarias, tanto benignas como malignas. Por tanto, el riesgo potencial estaría más relacionado con procesos estrógeno dependientes indirectos en la fisiología de estas células mamarias (5).

### PREGUNTA PICO

#### **1.- ¿Por qué se recomienda hoy en día el uso de letrozol para llevar a cabo una estimulación ovárica en pacientes con cáncer de mama o tumores hormono-dependientes?**

El uso de letrozol a una dosis de 5 mg/día para las estimulaciones ováricas en pacientes jóvenes con cáncer de mama ha demostrado una reducción significativa de los niveles de estradiol ( $E_2$ ) en comparación con las estimulaciones convencionales sin letrozol, utilizando solo gonadotropinas (RR -1.22; IC 95% -1.42, -1.02). Esto se observó tanto en estimulaciones convencionales iniciadas en fase folicular inicial (RR -1.20; IC 95% -1.51, -0.88) como en cualquier otro momento del ciclo (RR -1.31; IC 95% -2.06 -0.56) (6).

Otros fármacos utilizados para la estimulación ovárica son el anastrozol o el tamoxifeno, aunque no muestran mejoras significativas en los resultados obtenidos con letrozol en términos de niveles de estradiol y número de ovocitos. Un metaanálisis realizado por Chen incluye dos estudios que compararon la concentración de estradiol después del uso de tamoxifeno con el grupo de pacientes que no lo utilizaron, no encontrándose diferencias significativas (RR 0.21; IC 95% -0.01, 0.43) (6).

No se han observado diferencias en el número de ovocitos obtenidos entre los protocolos de estimulación que utilizan letrozol y los que no lo hacen (RR -0.55; IC del 95% -2.01, 0.91), en línea con metaanálisis previos (Bonardi et al., 2020) y el estudio multicéntrico aleatorizado de Balkenende (7,8). A diferencia de ello, un metaanálisis anterior (Revelli, 2013) sí encontró un

menor número de ovocitos con el uso de letrozol (9). Este efecto, unido a que no se observan diferencias en el número de ovocitos y ovocitos maduros obtenidos tras el uso de letrozol, lo convierten en el fármaco de elección a la hora de llevar a cabo estimulaciones ováricas en pacientes con tumores hormono-dependientes.

#### PREGUNTA PICO

### **2.- ¿Existen diferencias en los resultados en función del uso de hCG o GnRH $\alpha$ en la inducción de la ovulación?**

No se han observado diferencias significativas en el número de ovocitos obtenidos (RR -1.23; IC del 95% -2.95, 0.49) ni en el nivel de estradiol alcanzado (RR -0.09; IC del 95% -0.29, 0.12), al inducir la ovulación con hCG o con bolo de GnRH $\alpha$  (6). Por lo tanto, desencadenar con bolo de GnRH $\alpha$  sería la opción preferida para minimizar las molestias en la paciente y evitar la posibilidad de una hiperestimulación ovárica antes del inicio de la quimioterapia.

#### PREGUNTA PICO

### **3.- ¿Cuáles son los factores que influyen en la eficacia de la técnica?**

Los factores más importantes relacionados con la eficacia de la técnica son el número de ovocitos maduros disponibles y la edad de la paciente (3,10).

Es importante abordar este tema con las pacientes y remitirlas a una unidad de reproducción tan pronto como se llegue al diagnóstico para tener tiempo suficiente para completar la estimulación ovárica o realizar, en la medida de lo posible, dos ciclos consecutivos de estimulación.

La realización de dos ciclos de estimulación sí aumenta significativamente el número de ovocitos (RR 7.91; IC 95% 3.42, 12.40), ya sea mediante el protocolo DUO-Stim, que implica iniciar la nueva estimulación justo después de la primera punción, o a través de dos ciclos consecutivos de estimulación convencional (6).

En el metaanálisis de White (2023) se compara la eficacia de diversas técnicas de preservación de la fertilidad, observando que el 60% de las pacientes que criopreservaron embriones consiguió un embarazo, frente al 39.5% de las pacientes que vitrificaron ovocitos. Al comparar el grupo de pacientes que se sometió a alguna técnica de preserva-

ción de la fertilidad con un grupo control de pacientes que no realizó ninguna intervención, se observa un aumento significativo en la recuperación de la menstruación y en el embarazo (OR 2.90, IC 95% 1.84-4.57), aunque con un alto grado de heterogeneidad ( $I^2$ : 89%) para el subgrupo de embarazo (11).

Oktay encontró tasas similares de embarazo en pacientes con cáncer de mama que fueron estimuladas con FSH + letrozol en comparación con las pacientes sin cáncer que se sometieron a estimulación para FIV (12). Sin embargo, Cobo et al. y Rodríguez-Wallberg et al. encontraron tasas de gestación y tasas acumuladas de nacidos vivos (CLBR) inferiores en las pacientes oncológicas en comparación con aquellas que vitrificaron ovocitos por retraso de la maternidad o por enfermedades no oncológicas (13,14).

#### PREGUNTA PICO

#### 4.- ¿Influye en la eficacia de la técnica el momento de inicio de la estimulación?

El grupo de Alexander no encontró diferencias significativas en su metaanálisis (2021) en relación al número de ovocitos totales obtenidos (WMD 0.90, IC 95 % -0.21-2.02), ovocitos maduros obtenidos (WMD 0.41, IC 95 % -0.84-1.66), y tasa de fecundación de los mismos (WMD -0.12, IC 95 % -1.22-0.98) al comparar el inicio de la estimulación de forma random start en cualquier momento del ciclo frente al inicio convencional con la menstruación. Sin embargo, todos los grupos, excepto el de ovocitos totales obtenidos, presentaron una heterogeneidad importante ( $I^2 > 50%$ ) (15). Además, se observó un aumento significativo en la duración de los ciclos (WMD 0.57, IC 95 % 0.0-1.14) ( $I^2$ : 83 %) y en el consumo de gonadotrofinas (WMD 248.8 IU, IC 95 % 57.24-440.40) ( $I^2$ : 76.5%) en pacientes que iniciaron la estimulación de forma random start en comparación con el inicio convencional con la menstruación (15).

Tampoco Chen encuentra diferencias en su metaanálisis (2022) en el número de ovocitos aspirados (RR 0.25; IC 95% -1.53, 2.03) ni en el de ovocitos maduros (RR -0.84; IC 95% -2.40, 0.71) en función del momento del ciclo en que se inicia la estimulación. En una revisión sistemática incluyendo pacientes infértiles y pacientes oncológicas, las estimulaciones en fase lútea presentaban de forma significativa tasas de fecundación

superiores (77.2 % vs. 68.9 %,  $P = 0.008$ ), a diferencia del metaanálisis de Alexander que las observa en el grupo con inicio convencional (49.9% vs 55%,  $p = \text{NS}$ ) (15,16).

### PREGUNTA PICO

#### **5.- ¿Empeoran las pacientes con cáncer de mama su pronóstico tras llevar a cabo una estimulación ovárica o intentar un tratamiento de reproducción asistida?**

El uso del letrozol ha demostrado ser seguro tanto a la hora de disminuir los niveles circulantes de estradiol como en el desarrollo perinatal de los recién nacidos (17).

En el metaanálisis de Arecco se observó una disminución en el riesgo de recurrencia en las pacientes que llevaron a cabo una estimulación ovárica con el objetivo de vitrificar ovocitos o embriones para preservar su fertilidad (8.6% vs. 16.2%) en comparación con el grupo de pacientes que no realizaron la estimulación (RR 0.58, IC 95% 0.46–0.73,  $P < 0.001$ ). Además, no se observó una disminución en la supervivencia libre de enfermedad (HR 0.76, IC 95% 0.55–1.06). También se observó una disminución de la mortalidad en el grupo de pacientes estimuladas (5.5% vs. 10.9%) (RR 0.54, IC 95% 0.38–0.76,  $P < 0.001$ ) (18). Los mismos resultados en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y mortalidad encuentra el estudio de cohortes de Sonigo publicado en 2023 (19). Sin embargo, sería arriesgado afirmar que la realización de una estimulación ovárica con el objetivo de vitrificar ovocitos mejora el pronóstico de la enfermedad, por lo que es más adecuado concluir que no empeora el pronóstico.

En relación con el grupo de pacientes con cáncer de mama previamente estimuladas que llevaron a cabo tratamientos de reproducción asistida, también mostraron una disminución en las recurrencias (5.7% vs. 22%) en comparación con el grupo control (RR 0.34, IC 95% 0.17–0.70), sin que se viera afectada la supervivencia libre de enfermedad (HR 0.43, IC 95% 0.17–1.11) (18).

En el estudio prospectivo no aleatorizado de Rothé (2021) que analizó la seguridad del uso del letrozol para la estimulación ovárica en pacientes con cáncer de mama, se observó que en el 93% de las pacientes (14 de 15

pacientes) no se detectaron niveles aumentados de DNA tumoral circulante como biomarcador de recurrencia (20).

## Recomendaciones

Se debe añadir letrozol como fármaco adyuvante para la estimulación ovárica en pacientes con cáncer de mama y/o tumores hormonodependientes.	FUERTE ● ○ ○ ○
El inicio de la estimulación ovárica puede llevarse a cabo en cualquier momento del ciclo, ya que no se ven comprometidos los resultados.	FUERTE ● ○ ○ ○
Se debe informar a las pacientes que el uso de letrozol no ha demostrado un aumento de la recurrencia de cáncer ni empeoramiento del pronóstico.	FUERTE ● ○ ○ ○
En caso de un diagnóstico reciente de cáncer de mama, debe tratarse con las pacientes la posibilidad de vitrificar sus ovocitos con el objetivo de preservar la fertilidad y remitirlas a una unidad de reproducción tan pronto como se realice el diagnóstico.	RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE LA GUÍA

## Bibliografía

1. *Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2013;100:1214-1223.*
2. *Cakmak H, Katz A, Cedars M, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril 2013; 100: 1673-80.*
3. *Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, et al. Oocytes vitrification as an efficient option for elective fertility preservation (EFP). Fertil Steril 2016; 105:755-764.*
4. *Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al. 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.*
5. *Boukaidi SA, Cooley A, Hardy A, et al. Impact of infertility regimens on breast cancer cells: follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone lack a direct effect on breast cell proliferation in vitro. Fertil Steril. 2012; 97:440-444.*
6. *Chen CN, Chang LT, Chen CH, et al. Fertility preservation for women with breast cancer before chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2022;44(2):357-369.*

7. Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation with or without letrozole co-administration for fertility preservation: a systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol.* 2020; 10574669
8. Balkenende EME, Dahhan T, Beerendonk CCM, et al. Fertility preservation for women with breast cancer: a multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. *Hum Reprod.* 2022; 30;37: 1786-1794.
9. Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE, et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer?. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29: 993-996.
10. Cobo A, García-Velasco JA, Remohí J, et al. Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons. *Fertil Steril.* 2021;115:1091-1101.
11. White R, Wilson A, Bechman N, et al. Fertility preservation, its effectiveness and its impact on disease status in pre-menopausal women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023;287:8-19.
12. Oktay K, Turan V, Bedoschi G et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33:2424-2429.
13. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, et al. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018;33: 2222-2231.
14. Rodriguez-Wallberg KA, Marklund A, Lundberg F et al. A prospective study of women and girls undergoing fertility preservation due to oncologic and non-oncologic indications in Sweden-Trends in patients' choices and benefit of the chosen methods after long-term follow up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98: 604-615.
15. Alexander VM, Martin CE, Schelble AP, et al. Ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: A systematic review and meta-analysis comparing random and conventional starts. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50: 102080.
16. Boots CE, Meister M, Cooper AR, et al. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2016;33: 971-80.
17. Fatum, M, McVeigh, E, Child, T. The case for aromatase inhibitors use in oncofertility patients. Should aromatase inhibitors be combined with gonadotropin treatment in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation prior to chemotherapy? A debate. *Hum. Fertil. (Camb.)* 2013; 16: 235-240.

18. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2022; 3;37(5):954-968.
19. Sonigo C, Amsellem N, Mayeur A, et al. Disease-free survival does not differ according to fertility preservation technique for young women with breast cancer. *Fertil Steril.* 2023;119(3):465-473.
20. Rothé F, Lambertini M, Goldrat O, et al. Circulating Tumor DNA to Interrogate the Safety of Letrozole-Associated Controlled Ovarian Stimulation for Fertility Preservation in Breast Cancer Patients. *Front Oncol.* 2021 3;11:686625.

# 4. Criopreservación de corteza ovárica en el cáncer de mama.

## Autores:

**José María Rubio Rubio** • *Jefe Sección Unidad de Reproducción Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.*

**Marta Calvo Urrutia** • *Ginecóloga especialista en Reproducción Asistida. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

**Angel Rubio López** • *Ginecólogo especialista en Reproducción Asistida. Clínicas EVA.*

La criopreservación del tejido ovárico surgió como una estrategia para preservar la fertilidad (PF) en el año 2000, con el primer nacimiento vivo utilizando esta técnica en 2004 (1,2).

Las principales indicaciones para esta práctica incluyen niñas prepuberales o cuando no es factible realizar estimulación ovárica debido a contraindicaciones o limitaciones de tiempo antes del inicio de la quimioterapia. Además de conservar el potencial reproductivo, esta técnica ofrece la ventaja adicional de preservar el potencial endocrino del tejido reimplantado.

Las desventajas de esta técnica incluyen principalmente la necesidad de someterse a una intervención quirúrgica para obtener el córtex ovárico, generalmente a través de una laparoscopia, con los riesgos inherentes a cualquier procedimiento quirúrgico. Además, existe el riesgo de que el tejido criopreservado pueda contener células malignas antes de su extracción, lo que podría llevar a su reintroducción en el futuro con el reinjerto (3,4,5).

La edad de la paciente en el momento del procedimiento es crucial, dado que se reconoce ampliamente que los resultados reproductivos tienden a deteriorarse con la edad (6,7,8).

## Extirpación tejido ovárico

### PREGUNTA PICO

**1.- ¿La extirpación del tejido ovárico mediante cirugía con tijera fría produce una menor disminución de la reserva ovárica de la paciente?**

Recientemente, Perelli y colaboradores llevaron a cabo un estudio multicéntrico para evaluar la técnica quirúrgica laparoscópica en la preserva-

ción del tejido ovárico en pacientes menores de 17 años (9). El estudio reveló que algunos centros prefieren la ooforectomía unilateral para minimizar el daño al ovario extirpado y reducir las complicaciones hemorrágicas, mientras que otros centros consideran crucial consensuar la cantidad de tejido a extirpar con la paciente para asegurar su aceptación psicológica. Además, observaron una mejor calidad del tejido ovárico recolectado mediante tijera fría en comparación con la coagulación quirúrgica.

Aunque la electrocauterización se considera la forma más rápida y segura de extirpar el tejido, su uso repetido podría ocasionar una disminución significativa en la reserva ovárica debido al daño irreversible en los vasos sanguíneos y la consiguiente reacción tisular. La sutura intracorpórea del lecho ovárico se destaca como la mejor opción para preservar el tejido ovárico restante; sin embargo, lograrlo en poco tiempo es difícil y requiere un tiempo hemostático prolongado, por lo que no es adecuado para procedimientos de emergencia (10).

## Congelación del tejido

### PREGUNTA PICO

#### **2.- ¿Qué protocolo de criopreservación ofrece mejor viabilidad del tejido ovárico, la vitrificación o la congelación lenta?**

El proceso de congelación de la muestra obtenida ha experimentado una evolución, desde la aplicación de protocolos de congelación lenta, que se utilizan en la mayoría de los casos en los que se ha logrado un embarazo, hasta la introducción de la vitrificación del tejido extirpado (11,12).

La vitrificación implica una rápida conversión de las células al estado vítreo para prevenir la formación de cristales de hielo y el daño mecánico intracelular. En contraste, la congelación lenta implica una velocidad de enfriamiento más gradual, lo que podría dar lugar a la formación de cristales de hielo y causar daños extracelulares. Sin embargo, la necesidad de crioprotectores es menor en la congelación lenta en comparación con la vitrificación, lo que reduce el efecto tóxico de los mismos (13,14).

Para analizar el protocolo de congelación que proporciona los mejores resultados para la viabilidad del tejido, vamos a revisar cuatro aspectos fundamentales en su evaluación:

### ■ **Proporción de folículos primordiales**

En el metaanálisis de Behl de 2023 solo dos estudios encontraron proporciones significativamente mayores de folículos primordiales intactos en el tejido vitrificado en comparación con el tejido congelado lentamente, y solo un estudio demostró proporciones más altas de folículos primordiales intactos en el tejido congelado lentamente. Se identificó una gran heterogeneidad sustancial en esta cohorte de estudios ( $I^2 = 97.5\%$ ) (15-18).

### ■ **Proporción de células estromales intactas**

El análisis de la integridad de las células estromales se recoge en el metaanálisis de Behl, observando 2 estudios que encuentran proporciones significativamente mayores de células estromales intactas en tejido ovárico vitrificado, aunque se identificó una heterogeneidad muy alta en los mismos ( $I^2 = 98.8\%$ ) (12,19,20).

### ■ **Proporción de identificación de fragmentación de ADN celular**

Se han encontrado afirmaciones dispares; Behl recoge tres estudios que mostraron una fragmentación del ADN significativamente menor en células vitrificadas (20-22), y dos estudios que tuvieron una fragmentación del ADN significativamente menor en las células tras congelación lenta (23,24). También se identificó una heterogeneidad sustancial entre los estudios analizados que recogían el dato de la fragmentación del ADN ( $I^2 = 94.0\%$ ).

### ■ **Densidad media de folículos primordiales en el tejido congelado**

Se han analizado 3 estudios en el metaanálisis de Behl que proporcionaron datos suficientes, y cuando se compararon ambos protocolos de congelación, no se identificó una diferencia significativa en la densidad folicular (18,25,26).

## **Reimplante del tejido ovarico**

Durante el proceso de congelación y manipulación, así como después de la descongelación y el reimplante posterior, el tejido ovárico experimentará isquemia, especialmente durante los primeros 5-7 días tras la inserción, mientras se lleva a cabo la neoangiogénesis y reperfusión del injerto. Se estima que hay una pérdida en la población de folículos primordiales de alrededor del 50-60% después del reimplante del tejido ovárico (27).

## PREGUNTA PICO

### 3.- ¿Influye el lugar del reimplante en los resultados reproductivos y endocrinos posteriores?

Existen dos formas de reimplantar el tejido ovárico: la localización ortotópica y la heterotópica. En el trasplante ortotópico, los fragmentos de corteza ovárica, una vez descongelados, se depositan cerca del ligamento infundíbulo-pélvico, en pequeños “bolsillos” a nivel de la cara posterior del ligamento ancho o a nivel del ovario remanente. Esta forma de reinsertión del tejido ovárico ha demostrado ser más efectiva para restaurar la función ovárica y la fertilidad (28,29). En el trasplante heterotópico, los fragmentos se depositan fuera de la cavidad abdominal, generalmente en el antebrazo o en el área suprapúbica (30).

El trasplante ortotópico ha demostrado tener mejores resultados en términos de restauración de la función endocrina, y secundariamente, en la consecución de embarazo (31). En el metaanálisis de Xie se observó una tasa acumulada de recién nacido vivo (RNV) comparable cuando el trasplante del tejido ovárico criopreservado se realizó en el ovario remanente, peritoneo o ambos lugares conjuntamente (30.5%, 34.8% y 34% respectivamente), mientras que este porcentaje cayó de manera importante cuando el tejido había sido trasplantado de manera heterotópica, alcanzando únicamente un 3% de tasa de RNV (32).

La mayoría de los autores recomiendan reinsertar solo una parte del tejido criopreservado, especialmente cuando se dispone de una mayor cantidad congelada, como en los casos de ooforectomía o biopsias bilaterales. Esta estrategia permitiría realizar nuevos injertos cuando el tejido previo deje de funcionar, así se han descrito casos en los que se lograron más de un embarazo en la misma paciente.

## Resultados: viabilidad del implante, tasas de gestación

El propósito del reimplante del tejido ovárico es restaurar la función ovárica y proporcionar la oportunidad de lograr un embarazo. La función endocrina comienza a manifestarse entre 3 a 5 meses después del reimplante del tejido, si bien de manera limitada e intermitente.

Los niveles hormonales de la hormona folículo estimulante (FSH) regresan a la normalidad en un período de 3 a 5 meses después del reimplante de

la corteza ovárica, lo que permite la reanudación de los ciclos menstruales (31). Se considera que la función ovárica se restaura cuando se observa la menstruación durante al menos 6 meses o cuando se confirma el crecimiento folicular mediante ecografía.

La duración media del implante varía según la población estudiada, con una media de aproximadamente 2.5 años, aunque se han descrito casos de más de 7 años de función (33). Son numerosos los factores que influyen en la duración del injerto, principalmente la edad en el momento de la criopreservación, el volumen de tejido ovárico reimplantado y el número de trasplantes realizados.

#### PREGUNTA PICO

#### **4.- ¿Qué marcadores podemos utilizar para valorar la función endocrina tras el reimplante del tejido ovárico?**

El metaanálisis de Khattak et al, publicado en 2022 y que incluye datos de 538 mujeres sometidas a trasplante de tejido ovárico, reveló una reanudación de la función endocrina entre las semanas 18 y 20 después de la re inserción del tejido (34). Estas pacientes mostraron un descenso en los niveles de FSH por debajo de 25 UI/l, de la hormona luteinizante (LH) por debajo de 15 UI/l, así como un aumento en los niveles de estrógeno por encima de 200 pmol/l. Sin embargo, esta actividad se ha demostrado que no es ilimitada, por lo que se aconseja una conducta activa para buscar la gestación a partir de la comprobación de la recuperación funcional del implante. La mayoría de los autores encontraron cifras más bajas de FSH postrasplante y tasas de embarazo más altas en aquellas pacientes con edad igual o inferior a 35 años en el momento de congelar el tejido ovárico.

Sólo un estudio recopiló datos sobre los niveles de la hormona antimülleriana (AMH) después del trasplante, y a pesar de encontrar niveles bajos, las pacientes lograron embarazos. Por lo tanto, no se puede considerar un marcador válido para determinar ni la reserva ovárica ni las opciones de gestación (35).

#### PREGUNTA PICO

#### **5.- ¿Cuál sería la estrategia más recomendada para lograr el embarazo después del trasplante de tejido ovárico?**

En 2005, Meiorow publicó sus resultados utilizando un protocolo de estimulación suave con antagonistas para la fecundación in vitro (FIV) (36). Lograron obtener un ovocito que fue fertilizado mediante microinyección intracitoplasmática (ICSI), y tras la transferencia del embrión en el segundo día de desarrollo, se logró un embarazo con el resultado de un recién nacido vivo a término.

En 2008, el grupo de Huang propuso la combinación de preservación de tejido ovárico con la obtención de ovocitos inmaduros procedentes de la médula ovárica y su posterior vitrificación, tras un proceso de maduración in vitro (37).

Se ha descrito en diversas publicaciones que, en general, los ovocitos obtenidos tras la estimulación del tejido reimplantado suelen ser insuficientes tanto en cantidad como en calidad, lo que dificulta la identificación de los mejores ovocitos basándose en la morfología y/o características genómicas (33).

De acuerdo con los datos del metaanálisis de Xie, la tasa de embarazo espontáneo tras el trasplante de tejido ovárico (TTO) fue más alta que después de realizar una FIV (32). También se observó que la gestación espontánea y la tasa de RNV después del trasplante ortotópico fueron significativamente superiores que después de una técnica de reproducción asistida (TRA) mediante FIV. Estos datos sugieren que no se debe iniciar un tratamiento de reproducción asistida inmediatamente después del reimplante del tejido.

Es cierto que en las pacientes que quedaron embarazadas de forma espontánea, resulta virtualmente imposible estar seguros de que el ovocito fecundado no proviene del ovario restante. Sin embargo, considerando la restauración de la función ovárica previamente mencionada y las tasas de embarazo significativamente más altas en comparación con una población con insuficiencia ovárica primaria nativa, es muy probable que el trasplante de corteza ovárica haya desempeñado un papel relevante.

En 2018, el grupo de Díaz-García publicó los resultados de un estudio comparativo entre la vitrificación de ovocitos y el trasplante de tejido ovárico (38). Se observó una tendencia hacia una mayor tasa de gestación clínica y una mayor tasa de recién nacidos vivos con la vitrificación de ovocitos en comparación con el trasplante de corteza ovárica.

Es importante destacar que el trasplante de corteza ovárica permitió la concepción natural en casi la mitad de las pacientes, así como la restauración de la función ovárica en el 93.2% de ellas después de 3 meses.

También es relevante señalar que no se logró ningún embarazo en mujeres que habían preservado el tejido ovárico por encima de los 36 años.

En el año 2021, se publicaron los resultados de 5 grandes centros europeos tras la criopreservación y posterior trasplante de tejido ovárico. De las 285 pacientes incluidas, un 33% congeló tejido ovárico tras el diagnóstico de cáncer de mama. El 97,5% de las pacientes fueron sometidas a un trasplante ortotópico del tejido, en 3 pacientes se realizó trasplante ortotópico y heterotópico, y solo en 5 pacientes se llevó a cabo únicamente el trasplante heterotópico del tejido. El reimplante ortotópico demostró ser el más efectivo en términos de recuperación de la función endocrina y restauración de la fertilidad. No se consiguió ningún embarazo en los casos de reimplante heterotópico. En el resto de los grupos, hasta 8 pacientes tuvieron más de un embarazo, con un total de 95 recién nacidos vivos sanos. No hubo diferencias significativas entre el número de gestaciones obtenidas de forma espontánea o mediante fecundación in vitro; sin embargo, la tasa de aborto fue mayor tras FIV (6).

### **Seguridad: riesgo re inserción células malignas**

El principal riesgo asociado al trasplante de tejido ovárico criopreservado es la posibilidad de reintroducir células malignas junto con el tejido ovárico. En el caso del cáncer de mama, las metástasis en los ovarios y los tumores ováricos primarios simultáneos son poco comunes, especialmente si no hay metástasis sistémicas y los exámenes pélvicos y ecográficos son normales. Incluso cuando hay metástasis, la mayoría corresponden al subtipo de infiltración lobulillar, que constituye el 15% de todos los cánceres de mama y se presenta principalmente en mujeres posmenopáusicas (39).

Es crucial destacar que antes del trasplante se debe realizar una evaluación histológica del tejido ovárico, siendo esto especialmente importante en pacientes con genotipo BRCA1 y BRCA2, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario (40).

#### **PREGUNTA PICO**

### **6.- ¿Es seguro el reimplante de corteza ovárica en pacientes que han sido diagnosticadas de cáncer de mama?**

La incidencia de metástasis ováricas en pacientes con cáncer de mama puede variar entre el 13.2% hasta 37.8% según la serie publicada, siendo más frecuente en casos de cáncer de mama en estadios avanzados (39,41-43).

Después de analizar la revisión sistemática de Bastings, se sugiere que, considerando los resultados negativos del estudio histológico del tejido reimplantado y del xenotrasplante, el riesgo de recurrencia de la enfermedad en pacientes con estadios precoces de cáncer de mama es bajo (44). Así pues, el autotrasplante de fragmentos de ovario tras la descongelación parece ser seguro en pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales, según lo expuesto en la serie de casos de Donnez (45).

Luyckx menciona la necesidad de realizar estudio histológico, estudio de marcadores tumorales mediante inmunohistoquímica y estudio de expresión génica mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tejido ovárico en pacientes con estadios avanzados de cáncer de mama (46), debido a que algunos estudios realizados en autopsias han evidenciado un riesgo de metástasis ovárica de aproximadamente un 24% en el cáncer de mama avanzado (41).

La evaluación de los diversos tipos histológicos de cáncer de mama, así como la consideración de la restauración hormonal tras el trasplante del tejido ovárico realizado, permanecen como aspectos pendientes (47). En casos donde, a pesar de una exploración más detallada de la historia natural del tumor en colaboración con los oncólogos persista una duda razonable, se deben contemplar otras opciones de investigación, tales como el trasplante de folículos aislados, la maduración folicular in vitro y el xenotrasplante.

## Recomendaciones

Se debe informar y consensuar con la paciente el tipo de cirugía de preservación a realizar (ooforectomía total, parcial o biopsia amplia de tejido).	RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE INTERES
Se debe indicar preferiblemente la cirugía laparoscópica junto con la exéresis del tejido con tijera fría, ya que son los procedimientos que ofrecen menos complicaciones y que mejor preservan la función ovárica.	FUERTE ●○○○
El proceso de vitrificación del tejido ovárico podría permitir conservar una mayor proporción de folículos primordiales y de células estromales, observándose una menor fragmentación del ADN celular respecto a la congelación lenta.	DÉBIL ●○○○
Se debería informar a las pacientes que el implante ortotópico ofrece mejores resultados reproductivos que el reimplante heterotópico. La localización ortotópica muestra mayores tasas de recuperación de ciclos ováricos y gestación espontánea.	FUERTE ●○○○

Se debería informar a las pacientes que en la mayoría de los casos la recuperación de la función endocrina aparece a las 18–20 semanas tras el reimplante.	FUERTE ●●○○
Se debe informar a las pacientes que no existe un marcador de reserva ovárica adecuado que valore el pronóstico reproductivo tras el reimplante.	RECOMENDACIÓN GRUPO DE LA GUÍA
Tras el reimplante se debe individualizar la indicación de una técnica de reproducción asistida, teniendo presente distintos factores intrínsecos.	RECOMENDACIÓN GRUPO DE LA GUÍA
Se debe informar a las pacientes que aquellas que son más jóvenes en el momento de la criopreservación del tejido ovárico presentan mayores tasas de gestación, considerándose los 35 años como edad máxima aconsejable.	FUERTE ●○○○
Se debe evaluar siempre anatomopatológicamente el tejido ovárico extirpado, independientemente del estadio y tipo histológico tumoral.	RECOMENDACIÓN GRUPO DE LA GUÍA
Se debe informar a las pacientes que en aquellas situaciones en las que exista una duda razonable en la evaluación anatomopatológica del tejido, se deben tomar decisiones de forma multidisciplinar y explorar otras posibilidades más experimentales, como son el trasplante de folículos aislados, la maduración folicular in vitro o el xenotrasplante.	RECOMENDACIÓN GRUPO DE L A GUÍA

## Bibliografía

1. Linch DC, Gosden RG, et al. Hodgkin's lymphoma: choice of therapy and late complications. *Hematology 2000. Education Program Book. San Francisco: American Society of Hematology; P 205-15*
2. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet 2004, 364 (9443): 1405-10*
3. Ulrich ND, Raja NS, Moravek MB. A review of fertility preservation in patients with breast cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022;82:60-68.*
4. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol. 2022;24(2):227-243.*
5. Dolmans MM. Recent advances in fertility preservation and counseling for female cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther 2018, 18: 115-120.*

6. Dolmans MM, von Wolff M, Poirot C, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1102–1115.
7. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017, 377:1657–1665.
8. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1129–36.
9. Perelli F, Fusi G, Lonati L, et al. Laparoscopic ovarian tissue collection for fertility preservation in children with malignancies: a multicentric experience. *Front Surg*. 2024 Jan 23;11:1352698.
10. Zhang CH, Wu L, Li PQ. Clinical study of the impact on ovarian reserve by different hemostasis methods in laparoscopic cystectomy for ovarian endometrioma. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(4):507–11.
11. Gosden RG, Baird DT, Wade JC, et al. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Hum Reprod*. 1994;9(4):597–603.
12. Silber S, Kagawa N, Kuwayama M, et al. Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2191–6.
13. Jang TH, Park SC, Yang JH, et al. Cryopreservation and its clinical applications. *Integr Med Res*. 2017;6(1):12–18.
14. AbdelHafez FF, Desai N, Abou-Setta AM, et al. Slow freezing, vitrification and ultra-rapid freezing of human embryos: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(2):209–22.
15. Behl S, Joshi VB, Larson NB, et al. Vitrification versus slow freezing of human ovarian tissue: a systematic review and meta-analysis of histological outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2023;40(3):455–464.
16. Herraiz S, Novella-Maestre E, Rodríguez B, et al. Improving ovarian tissue cryopreservation for oncologic patients: slow freezing versus vitrification, effect of different procedures and devices. *Fertil Steril*. 2014;101(3):775–84.
17. Abir R, Fisch B, Fisher N, et al. Attempts to improve human ovarian transplantation outcomes of needle-immersed vitrification and slow-freezing by host and graft treatments. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(5):633–644.
18. Fabbri R, Vicenti R, Macciocca M, et al. Morphological, ultrastructural and functional imaging of frozen/thawed and vitrified/warmed human ovarian tissue retrieved from oncological patients. *Hum Reprod*. 2016;31(8):1838–49.

19. Keros V, Xella S, Hultenby K, et al. Vitrification versus controlled-rate freezing in cryopreservation of human ovarian tissue. *Hum Reprod.* 2009;24(7):1670-83.
20. Xiao Z, Wang Y, Li L, et al. Needle immersed vitrification can lower the concentration of cryoprotectant in human ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2323-8.
21. Chang HJ, et al. Optimal condition of vitrification method for cryopreservation of human ovarian cortical tissues. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(8):1092-101.
22. Chang HJ, Moon JH, Lee JR, et al. Optimal condition of vitrification method for cryopreservation of human ovarian cortical tissues. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37(8):1092-101.
23. Amorim CA, Dolmans MM, David A, et al. Vitrification and xenografting of human ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2012;98(5):1291-8.
24. Lee S, Ryu KJ, Kim B, et al. Comparison between Slow Freezing and Vitrification for Human Ovarian Tissue Cryopreservation and Xenotransplantation. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 8;20(13):3346.
25. Oktem O, Alper E, Balaban B, et al. Vitrified human ovaries have fewer primordial follicles and produce less antimüllerian hormone than slow-frozen ovaries. *Fertil Steril.* 2011 Jun 30;95(8):2661-4.
26. Borrás A, Manau D, Fabregues F, et al. Comparison between slow freezing and vitrification of ovarian tissue cryopreservation in assigned female at birth transgender people receiving testosterone therapy: data on histological and viability parameters. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(2):527-541.
27. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, 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(1):183-8.
28. Schmidt KL, Andersen CY, Loft A, et al. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod.* 2005;20(12):3539-46.
29. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, et al. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* 2001;357(9263):1172-5.
30. Callejo J, Salvador C, Miralles A, et al. Long-term ovarian function evaluation after autografting by implantation with fresh and frozen-thawed human ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(9):4489-94.

31. *Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, 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(6):1503-13.*
32. *Xie B, Li J, Huang Y, et al. Assessing the impact of transplant site on ovarian tissue transplantation: a single-arm meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2023 Dec 12;21(1):120.*
33. *Dolmans MM, Donnez J, Cacciottola L. Fertility preservation: the challenge of freezing and transplanting ovarian tissue. Trends Mol Med 2021;27(8) 777-791*
34. *Khattak H, Malhas R, Craciunas L, et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue transplantation for preserving reproductive and endocrine function: a systematic review and individual patient data meta-analysis. Hum Reprod Update. 2022 May 2;28(3):400-416.*
35. *Janse F, Donnez J, Anckaert E, et al. Limited value of ovarian function markers following orthotopic transplantation of ovarian tissue after gonadotoxic treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011, 96: 1136-44.*
36. *Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Engl J Med. 2005 Jul 21;353(3):318-21.*
37. *Huang JY, Tulandi T, Holzer H, et al. 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.*
38. *Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. Fertil Steril. 2018;109(3):478-485.*
39. *Li CI, Anderson BO, Daling JR, et al. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. JAMA. 2003 Mar 19;289(11):1421-4.*
40. *Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. The Oncologist 2006; 11:422-434.*
41. *Kyono K, Doshida M, Toya M, et al. Potential indications for ovarian autotransplantation based on the analysis of 5,571 autopsy findings of females under the age of 40 in Japan. Fertil Steril. 2010 May 1;93(7):2429-30.*
42. *Perrotin F, Marret H, Bouquin R, et al. Incidence, diagnostic et pronostic des métastases ovariennes du cancer du sein [Incidence, diagnosis and prognosis of ovarian metastasis in breast cancer]. Gynecol Obstet Fertil. 2001;29(4):308-15.*

43. Gagnon Y, Tetu B. Ovarian metastases of breast carcinoma. A clinico-pathologic study of 59 cases. *Cancer* 1989;64:892–8.
44. L Bastings , C C M Beerendonk, J R Westphal, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy. a systematic review *Hum Reprod Update* 2013;19(5):483–506.
45. Donnez J, Silber S, Andersen CY, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. a review of 13 live births. *Ann Med* 2011;43:437–50.
46. Luyckx V, Durant JF, Camboni A, et al. Is transplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with advanced-stage breast cancer safe? A pilot study. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(10):1289–99.
47. Yaghjian L, Colditz GA. Estrogens in the breast tissue: a systematic review. *Cancer Causes Control* 2011;22:529–540.

## 5. Maduración in vitro.

### Autores:

**Laura Marquès Soler** • *Directora de Laboratorio de Reproducción Asistida. CRA Barcelona.*

**Yosu Franco Iriarte** • *Director de laboratorio y científico de Reproducción Asistida. Hospital Ruber Internacional. Madrid.*

La Maduración In Vitro (MIV) es una técnica de reproducción asistida que implica la maduración de ovocitos inmaduros obtenidos de pequeños folículos antrales. Desde el primer nacimiento en 1991, la utilización de esta técnica ha ido consolidándose, con alrededor de 5000-6000 nacimientos registrados (1,2). En los últimos años se ha implementado en pacientes con riesgo de hiperestimulación ovárica y en pacientes oncológicas que desean preservar su fertilidad, junto con la criopreservación de tejido ovárico, para aumentar las posibilidades de lograr un embarazo posterior. Recientemente, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) ha reconocido la utilidad de la MIV en determinadas aplicaciones clínicas y la ha declarado como no experimental (3). Sin embargo, los desafíos persisten, ya que la técnica requiere habilidades técnicas específicas y su eficiencia aún es menor en comparación con los ciclos de fecundación in vitro convencionales. Los avances recientes, como los sistemas bifásicos de maduración in vitro, buscan mejorar la técnica para aumentar su efectividad y eficiencia. Es importante tener en cuenta que la MIV tiende a generar ovocitos de menor calidad en comparación con los ovocitos madurados in vivo, lo que se traduce en tasas de recién nacidos más bajas y un menor número de embriones en estadio de blastocisto (4,5).

Existen datos que sugieren que la utilización de MIV no conduce a un aumento de anomalías después de la transferencia (6). Sin embargo, hay limitada información sobre posibles consecuencias a largo plazo. En humanos, los niños nacidos a través de MIV aún no han alcanzado la edad adulta, y existen pocos datos disponibles para evaluar posibles efectos a largo plazo de esta técnica. En relación con las gestaciones logradas me-

diante MIV y los resultados perinatales, se presentan los siguientes datos publicados:

### PREGUNTA PICO

## 1.- ¿Las pacientes que realizan ciclos de maduración in vitro presentan mayores patologías gestacionales que pacientes que realizan ciclos de estimulación ovárica?

### Riesgo de diabetes gestacional:

No se ha observado un aumento del riesgo de diabetes gestacional en pacientes que realizan ciclos de maduración in vitro como reflejan los resultados del metaanálisis de Strowitzki (7). En gestaciones únicas, la incidencia de diabetes gestacional tras MIV no mostró diferencias en comparación con las gestaciones control (3 estudios, 432 gestaciones MIV y 607 gestaciones control, OR 0,85, IC 95% 0,43; 1,68,  $P=0,64$ ,  $I^2$  27%) (8-10).

Dos estudios analizaron la incidencia de diabetes gestacional en gestaciones de MIV y control exclusivamente en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Con un gran tamaño de muestra y bajo nivel de heterogeneidad, estos estudios se utilizaron para analizar 279 gestaciones MIV y 459 gestaciones control, y no se encontraron diferencias en la incidencia de diabetes gestacional (OR 0,63; IC 95%: 0,34; 1,19;  $P=0,64$ ;  $I^2$  0%) (9,10).

### Hipertensión arterial

La incidencia de trastornos hipertensivos en gestaciones únicas mediante MIV fue significativamente mayor en comparación con los controles (3 estudios, 432 gestaciones MIV y 602 gestaciones control, OR 2,29, IC 95% 1,31; 4,00,  $P=0,003$ ,  $I^2$  0%) (8-10). Al limitar el análisis a estudios con pacientes SOP en MIV y también controles, excluyendo un posible efecto del SOP, se encontraron significativamente más gestaciones con trastornos hipertensivos después de MIV que en los controles (2 estudios, 279 pacientes de MIV y 459 de control, OR 2,17, IC 95% 1,22; 3,86,  $I^2$  0%,  $P = 0,008$  (9,10).

Estudios posteriores han observado un incremento de hipertensión en gestaciones conseguidas tras técnicas de reproducción asistida (TRA) en los que la preparación endometrial para la transferencia de embriones se realizaba bajo ciclo sustituido (11,12). Esto pudiera constituir un sesgo importante a la hora de analizar este punto, ya que al tratarse de pacientes diagnosticada de SOP, la mayoría con ciclos irregulares, la preparación

endometrial tiende a realizarse con tratamiento sustitutivo y por tanto estas pacientes pudieran presentar un mayor riesgo de preeclampsia ante la ausencia de cuerpo lúteo (13).

### PREGUNTA PICO

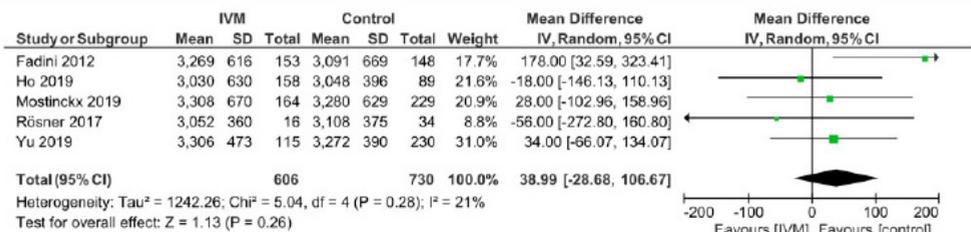
## 2.- ¿Las pacientes que realizan ciclos de maduración in vitro presentan mayores patologías neonatales que pacientes que realizan ciclos de estimulación ovárica?

### Parto prematuro

En general, los estudios no mostraron tasas de parto prematuro más altas en gestaciones únicas de MIV en comparación con los controles (7 estudios, 670 gestaciones de MIV y 915 gestaciones de control, OR 1,23, IC95% 0,89; 1,70, P=0,21, I<sup>2</sup> 0% (8-10,14-17)). Al excluir las indicaciones mixtas y analizando las gestaciones de mujeres con SOP únicamente, las tasas de parto prematuro no fueron significativamente diferentes entre MIV y controles (2 estudios, 279 gestaciones de MIV y 459 de gestaciones control, OR 1,64, IC 95% 0,98; 2,74, P=0,06, I<sup>2</sup> 0% (9,10)).

### Peso del recién nacido

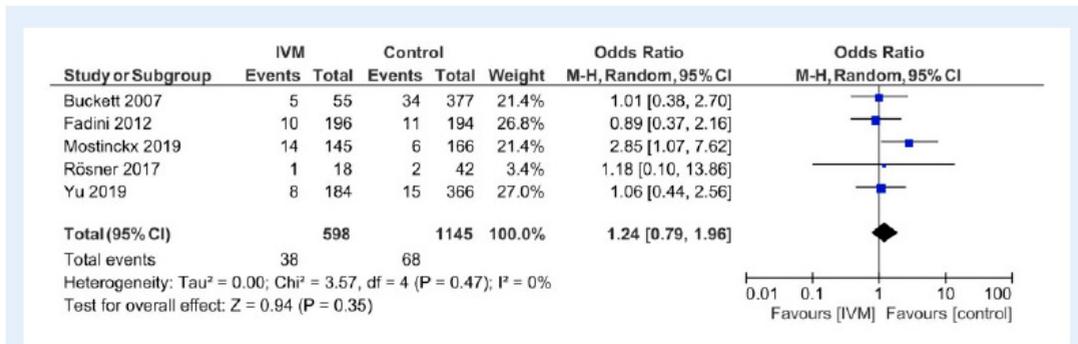
En cinco estudios, no se encontraron diferencias en el peso al nacer de los fetos únicos entre MIV y grupo control (5 estudios, 606 recién nacidos de MIV y 730 de control, diferencia de medias 38.99, IC 95% -28.68; 106.67, P=0,28, I<sup>2</sup> 21%) (8-10,16,17)).



**Figura 1.** Diagrama de las diferencias de medias en el peso de los recién nacidos tras ciclos de MIV frente a ciclos de estimulación ovárica. Extraída de Stowitzki T. Maternal and neonatal outcome and children's development after medically assisted reproduction within-vitro matured oocytes—a systematic review and meta-analysis (7)

## Malformaciones del recién nacido

En los estudios analizados no se detectó una tasa de malformaciones superior en los niños de MIV en comparación con los niños del grupo control (5 estudios, 598 recién nacidos de MIV y 1145 de control, OR 1.24, IC 95% 0.79; 1.96,  $P=0,47$ ,  $I^2$  0%) (8-10,14,16)



**Figura 2.** Diagrama de las tasas de malformaciones al nacimiento, tanto menores como mayores, tras ciclos de MIV frente a ciclos de estimulación ovárica. Extraída de Strowitzki T. Maternal and neonatal outcome and children's development after medically assisted reproduction within-vitro matured oocytes—a systematic review and meta-analysis (7)

## Recomendaciones

Se debería informar a las pacientes que no se ha observado un riesgo aumentado de presentar diabetes gestacional en ciclos de maduración in vitro de ovocitos en comparación con ciclos estimulados.

DÉBIL



Se debería informar a las pacientes que se ha observado un riesgo aumentado de presentar hipertensión arterial gestacional en ciclos de maduración in vitro de ovocitos en comparación con ciclos estimulados.

DÉBIL



Se debería informar a las pacientes que no se ha observado un riesgo aumentado de parto prematuro ni bajo peso del recién nacido en ciclos de maduración in vitro de ovocitos en comparación con ciclos estimulados.

DÉBIL



Se debe informar a las pacientes que no se ha observado un riesgo aumentado de malformaciones en el recién nacido en ciclos de maduración in vitro

DÉBIL



## Bibliografía

1. Cha KY, Koo JJ, Ko JJ et al. Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte pro gram. *Fertil Steril.* 1991; 55:109–13.
2. Walls ML, Hart RJ. In vitro maturation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 53:60–72.
3. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021; 115:298–304.
4. Gilchrist RB, Smitz J. Oocyte in vitro maturation: physiological basis and application to clinical practice. *Fertil Steril.* 2023; 119:524–39.
5. Das and Son. In vitro maturation (IVM) of human immature oocytes: is it still relevant? *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2023; 21:110
6. Lonergan P, Fair T. Maturation of oocytes in vitro. *Annu.Rev.Anim.Biosci* 2016; 4:10.1–10.14
7. Strowitzki T, Bruckner T, Roesner S. Maternal and neonatal outcome and children's development after medically assisted reproduction within-vitro matured oocytes—a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod Update* 2021;27(3):460–473.
8. Fadini R, Renzini M, Guarnieri T et al. Comparison of the obstetric and perinatal outcomes of children conceived from in vitro or in vivo matured oocytes in in vitro maturation treatments with births from conventional ICSI cycles. *Hum Reprod* 2012;27: 3601–3608.
9. Mostinckx L, Segers I, Belva F et al. Obstetric and neonatal outcome of ART in patients with polycystic ovary syndrome: IVM of oocytes versus controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2019; 34:1595–1607.
10. Yu EJ, Yoon TK, Lee WS et al. Obstetrical, neonatal, and long-term outcomes of children conceived from in vitro matured oocytes. *Fertil Steril* 2019;112: 691–699.
11. Busnelli A, Schirripa I, Fedele F, et al. Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2022 30;37(7):1619–1641.
12. Bortoletto P, Prabhu M, Baker VL. Association between programmed frozen embryo transfer and hypertensive disorders of pregnancy. *Fertil Steril.* 2022;118(5):839–848.

13. Singh B, Reschke L, Segars J, et al. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertil Steril.* 2020;113(2):252-257.
14. Buckett WM, Chian RC, Holzer H et al. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol* 2007; 110:885-891.
15. Walls ML, Hunter T, Ryan JP et al. In vitro maturation as an alternative to standard in vitro fertilization for patients diagnosed with polycystic ovaries: a comparative analysis of fresh, frozen and cumulative cycle outcomes. *Hum Reprod* 2015; 30:88-96.
16. Roesner S, von Wolff M, Elsaesser M et al. Two-year development of children conceived by IVM: a prospective study. *Hum Reprod* 2017;32: 1341-1350.
17. Ho VNA, Braam SC, Pham TD et al. The effectiveness and safety of in vitro maturation of oocytes versus in vitro fertilization in women with a high antral follicle count. *Hum Reprod* 2019; 34:1055-1064.

## Abreviaturas

- **MIV:** Maduración in vitro
- **SOP:** Síndrome de ovarios poliquísticos
- **TRA:** técnicas de reproducción asistida

# 6. Quimiopprofilaxis en el cáncer de mama.

## **Autora:**

**Silvia González Juanmartí** • *Ginecóloga especialista en Reproducción Asistida. IVI Barcelona. IVIRMA. Barcelona.*

Una de las consecuencias a largo plazo para los supervivientes de cáncer es el elevado porcentaje de fallo ovárico precoz en mujeres, siendo múltiples los factores que intervienen en la pérdida o reducción de la capacidad reproductiva. Los mecanismos intrínsecos del tumor y su linaje celular representan posibles influencias en la afectación gonadal.

El efecto gonadotóxico de los agentes quimioterápicos utilizados dependerá principalmente de la edad, el estado inicial de la gónada, el tipo de cáncer, el agente quimioterápico empleado, las dosis y ciclos administrados en cada paciente, así como su asociación con la radioterapia. Por lo tanto, resulta crucial tener en cuenta todos estos factores previos al realizar una evaluación inicial de las posibles repercusiones que un tipo específico de cáncer podría tener sobre la función ovárica.

La utilización de quimioterapia adyuvante con fines curativos se relaciona con un riesgo de disfunción ovulatoria, amenorrea permanente o transitoria, infertilidad y menopausia precoz.

Una opción para la preservación de la fertilidad y el mantenimiento de la función ovárica es el uso de análogos de la GnRH (aGnRH). Aunque inicialmente hubo controversias respecto al uso de aGnRH en mujeres premenopáusicas, estudios controlados randomizados más recientes han demostrado posibles efectos beneficiosos al reducir el fallo ovárico sin comprometer la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama.

## **Pregunta PICO**

**1.- ¿Se deben usar análogos de la GnRH para evitar el fallo ovárico prematuro en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama?**

## 1.1 Fallo ovárico prematuro

En el año 2018, Lambertini realizó una revisión sistemática que incluyó 5 estudios randomizados para evaluar la utilización de aGnRH en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios iniciales (1). Estos estudios clave fueron PROMISE (2), POEMS/SWOG (3), OPTION (4), ZORO (5) y MOFFITT-Led (6).

Los objetivos del estudio fueron evaluar la incidencia de fallo ovárico prematuro y la tasa de embarazo posterior al tratamiento. Además, se consideraron como criterios secundarios las tasas de amenorrea a 1 y 2 años después de finalizar la quimioterapia, los eventos adversos relacionados con los agonistas de la GnRH (tales como sofocos, sudoración, cambios de humor, sequedad vaginal y cefalea), así como la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

La investigación incluyó un total de 873 pacientes de cinco ensayos, dos de ellos con receptores hormonales negativos y los otros tres con receptores hormonales negativos y positivos. La mediana de edad fue de aproximadamente 38 años.

La tasa de fallo ovárico prematuro fue del 14.1% en el grupo tratado con aGnRH, en comparación con el 30.9% en el grupo de control (OR ajustado, 0.38; IC del 95 % 0.26 -0.57;  $P < 0,001$ ). El efecto protector sobre la función ovárica mediante el uso de aGnRH se manifestó de manera independiente a la edad de las pacientes en el momento del tratamiento.

En un metaanálisis más reciente realizado por Sofiyeva en 2019 se analizaron 18 estudios que incluyeron un total de 1043 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 50 años y que habían recibido tratamiento con agentes alquilantes (7). El objetivo de este análisis fue evaluar el restablecimiento de la menstruación después del tratamiento gonadotóxico. Los hallazgos de este metaanálisis revelaron un efecto protector significativo en cuanto al restablecimiento de la menstruación en el grupo de pacientes que habían recibido la administración de aGnRH (RR: 1.38; IC del 95 %: 1.18-1.63).

## 1.2 Marcadores de reserva ovárica

Es bien conocida la disminución de la hormona antimülleriana (AMH) en pacientes sometidas a tratamientos gonadotóxicos. En una revisión sistemática realizada por Anderson en 2022 se examinaron treinta y

ocho artículos que evaluaron los niveles de AMH en 3600 mujeres después de recibir tratamiento por cáncer de mama (8). Los resultados indicaron una disminución de la AMH después del tratamiento, y en 12 de estos artículos se informó de una reducción de la AMH hasta un 80-90% en los primeros 3 meses tras finalizar el tratamiento gonadotóxico.

Existe una limitada cantidad de estudios que evalúan el efecto protector de los aGnRH sobre la reserva ovárica mediante la medición de los niveles de AMH. El estudio OPTION, un estudio de cohortes prospectivo publicado por Leonard et al. en 2017, proporciona datos sobre la AMH, aunque solo se llevó a cabo en un subgrupo de pacientes (4). En dicho estudio se administró goserelina antes del inicio de la quimioterapia y durante la misma a mujeres diagnosticadas con cáncer de mama en estadios iniciales. Se observó una notable disminución en los niveles de AMH en ambos grupos durante el tratamiento, alcanzando valores medios de aproximadamente el 5% de los niveles previos al tratamiento en el grupo control y del 7% en el grupo de aGnRH. El estudio demostró que la AMH previa al tratamiento es un predictor de amenorrea posterior al mismo (OR 0.43, IC del 95 %: 0.23-0.80,  $P = 0,01$ ), al igual que la edad (OR 1.28, IC 1.18-1.39,  $P < 0,001$ ). Sin embargo, después de ajustar por edad, el efecto de la AMH previa al tratamiento dejó de ser significativo.

El recuento de folículos antrales (AFC) se presenta como otro marcador de la reserva ovárica ampliamente empleado en la práctica clínica. En un estudio de cohortes prospectivo publicado por Sinha et al. en 2018 se incluyeron 88 mujeres en edad reproductiva diagnosticadas de cáncer de mama antes de iniciar la quimioterapia, a quienes se les realizó un seguimiento del AFC cada 3-6 meses después de la finalización del tratamiento (9). De estas participantes, 45 recibieron aGnRH durante el curso de la quimioterapia.

La recuperación del recuento de folículos antrales (AFC) pareció estabilizarse aproximadamente un año después de la finalización de la quimioterapia, alcanzando una mediana del 40% del AFC previo al tratamiento. Tras ajustar por variables como la edad, AFC inicial, exposición a ciclofosfamida, uso de anticonceptivos hormonales combinados y uso de tamoxifeno, se observó que el AFC se recuperó de manera más rápida y en mayor medida en las mujeres que recibieron terapia con aGnRH para la protección ovárica durante la quimioterapia ( $P = 0.032$ ).

### 1.3 Embarazo

En la revisión sistemática de Lambertini que analiza la incidencia de gestaciones después del tratamiento gonadotóxico, se observó que un total de 37 de las 359 pacientes tratadas con aGnRH (10.3%) experimentaron al menos un embarazo posterior al tratamiento (1). Por el contrario, en el grupo control, 20 de las 367 pacientes (5.5%) tuvieron alguna gestación (RR; 1.83; IC del 95 %, 1.06 a 3.15; (P=0,030).

En el ensayo POEMS/SWOG se examinaron los embarazos planificados durante un período acumulado de 5 años en pacientes tratadas con quimioterapia, algunas de las cuales recibieron aGnRH. La incidencia acumulada de embarazos fue significativamente mayor en el grupo que recibió quimioterapia más aGnRH en comparación con el grupo que solo recibió quimioterapia (23.1% vs 12.2%; OR 2.34; IC del 95% 1.07-5.11) (3).

Lambertini et al. llevaron a cabo en 2022 un análisis a largo plazo (12.4 años) del estudio PROMISE, que aleatorizó a un total de 281 pacientes entre 2003 y 2008 (7). El grupo de aGnRH incluía 148 pacientes por 133 el grupo control. La edad promedio al momento del reclutamiento fue de 39 años. El seguimiento no pudo completarse para 38 pacientes (13.5%), por lo que se analizaron 21 de 148 pacientes tratadas con aGnRH y 17 de 133 (12%) pertenecientes al grupo control.

Un total de 9 pacientes en el grupo con aGnRH y 4 en el grupo control tuvieron un embarazo posterior al tratamiento, con una estimación de incidencia acumulada de embarazo a 12 años del 6.5 % (IC del 95% 3.5-12.3) y 3.2 % (IC del 95% 1.2-8.3), respectivamente (HR=2.14, IC del 95% 0.66-6.92, P= 0.20). La estimación ajustada por edad del índice de riesgo fue de 2.00 (IC del 95 % = 0.63-6.40; p=0.24).

De los 13 embarazos registrados, 6 tuvieron lugar en mujeres con tumores que presentaban receptores hormonales positivos (5 entre las 117 pacientes en el grupo con aGnRH y 1 entre las 109 mujeres en el grupo control). Asimismo, se observaron 7 embarazos en mujeres con tumores que tenían receptores hormonales negativos (4 entre los 29 pacientes en el grupo con aGnRH y 3 entre las 22 mujeres en el grupo control).

## Pregunta PICO

### 2.- ¿En las pacientes que reciben tratamiento concomitante con aGnRH empeora la supervivencia libre de enfermedad si las comparamos con las que no han recibido aGnRH?

Según la información disponible hasta la fecha, no parece haber una evidencia clara de que las pacientes que reciben tratamiento concomitante con aGnRH experimenten un empeoramiento en la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, la interpretación de los resultados y la evaluación de la supervivencia pueden depender de múltiples factores, incluyendo las características específicas de los estudios y la diversidad en las poblaciones estudiadas.

En el estudio llevado a cabo por Lambertini et al. en 2018 no se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad en las mujeres que recibieron tratamiento concomitante con aGnRH (CRI 1.01; IC del 95%: 0.72-1.42) (1). Además, no se encontraron interacciones significativas según el estado de los receptores de estrógenos.

Estos hallazgos coinciden con los resultados de otros estudios, como los ensayos de terapia endocrina adyuvante en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con enfermedad positiva para receptores de estrógenos, donde no se evidenciaron efectos perjudiciales en los resultados de supervivencia con la administración simultánea de agonistas de la GnRH durante la quimioterapia (11).

Según la información proporcionada, el seguimiento a medio plazo realizado por Lambertini en 2022, que abarcó aproximadamente 12 años en pacientes que habían recibido adyuvancia con aGnRH, no revela diferencias significativas en los resultados de supervivencia a largo plazo entre los pacientes que recibieron aGnRH concomitantemente durante la quimioterapia en comparación con los controles (7).

## Recomendaciones

El uso de agonistas de la GnRH en pacientes con cáncer de mama podría reducir el riesgo de fallo ovárico prematuro.	FUERTE ●○○○
El uso de agonistas de la GnRH no debe ser considerado de primera elección como técnica de preservación de la fertilidad cuando existan otras técnicas disponibles con mayor eficacia.	FUERTE ●○○○

El uso de agonistas de la GnRH podría combinarse con otras técnicas de preservación como la vitrificación de ovocitos o preservación de tejido ovárico.	RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE INTERES
Podría existir un aumento de las tasas de embarazo en pacientes con cáncer de mama que recibieron agonistas de la GnRH.	DÉBIL ●○○○
El uso de agonistas de la GnRH no parece empeorar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama.	DÉBIL ●○○○

## Bibliografía

1. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol* 2018;36: 1981-1990.
2. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:2632-2640.
3. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA et al. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. *J Natl Cancer Inst* 2019;111: 210-213.
4. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: The Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann Oncol* 2017;28:1811-1816.
5. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy. The GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011;29:2334-2341.
6. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:533-538.
7. Sofiyeva N, Siepmann T, Barlinn K et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs for Gonadal Protection During Gonadotoxic Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reprod Sci.* 2019;26(7):939-953.
8. Anderson R, Cameron D, Clatot F et al. Anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian reserve and premature ovarian insufficiency in chil-

dren and women with cancer: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2022 May 2;28(3):417-434.

9. Sinha N, Letourneau JM, Wald K et al. Antral follicle count recovery in women with menses after treatment with and without gonadotropin-releasing hormone agonist use during chemotherapy for breast cancer. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:1861-1868.
10. Lambertini, M, Boni L, Michelotti A et al. Long-Term Outcomes with Pharmacological Ovarian Suppression During Chemotherapy in Premenopausal Early Breast Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2022; 114(3):400-408.
11. Regan MM, Walley BA, Francis PA et al. Concurrent and sequential initiation of ovarian function suppression with chemotherapy in premenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: an exploratory analysis of TEXT and SOFT. *Ann Oncol* 2017;28: 2225-2232.

## Abreviaturas

- **aGnRH:** Análogos/ agonistas de la GnRH
- **AMH:** Hormona antimülleriana
- **AFC:** recuento de folículos antrales

# 7. Cáncer de mama hereditario.

## Autoras:

**Aina Borrás Capó** • Ginecóloga especialista en Reproducción Asistida. Hospital Clínic. Barcelona.

**Dolors Manau Trullas** • Jefa Unidad Reproducción Asistida. Hospital Clínic. Barcelona.

**Aurora Sánchez Díaz** • Consultora Servicio de Bioquímica y Genética molecular. Hospital Clínic. Barcelona.

Del total de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama a nivel global, únicamente un 5-10% son consideradas casos hereditarios, siendo causados por mutaciones en genes asociados a la susceptibilidad al cáncer (1). Este tipo específico de cáncer suele manifestarse a edades más tempranas que el que afecta a la población en general, y conlleva un riesgo incrementado de desarrollar otros tipos de cáncer adicionales.

Varios síndromes de predisposición al cáncer son de origen hereditario, ya que están vinculados a mutaciones en genes supresores de tumores o reparadores de ADN en las células germinales (2). Entre éstos destacan los genes de alta penetrancia, que se caracterizan por una proporción elevada de individuos que, al presentar una mutación, desarrollan el fenotipo correspondiente a lo largo de su vida. Ejemplos notables incluyen *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDHI* y *PALB2*, los cuales aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama en más de cuatro veces en comparación con la población general. Estas mutaciones representan el 25% de todos los casos de cáncer de mama hereditario y siguen un patrón de herencia autosómica dominante.

En este conjunto resaltan los genes *BRCA1* y *BRCA2*, responsables del 60-80% de los casos de cáncer de mama hereditarios. La frecuencia de portadores de mutaciones es aproximadamente de 1/300-1/500, aunque esta cifra puede variar considerablemente según diferentes grupos étnicos o zonas geográficas. La presencia de una mutación en estos genes conlleva un riesgo significativamente elevado de desarrollar cáncer a lo largo de la vida (3). Las características particulares de la expresión de cada gen (*BRCA1/2*) se detallan en la tabla 1:

## CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER ASOCIADO A LOS GENES BRCA1 Y BRCA2

Expresión fenotípica	BRCA1	BRCA2
Receptores hormonales	Mayoritariamente negativos	Mayoritariamente positivos
Metástasis	Pulmonares y cerebrales	Óseas
Edad de diagnóstico	43 años	47 años
Riesgo de CM a lo largo de la vida	70%	55%
Riesgo de CO	50%	30%
Riesgo relativo de CP	2.26	3.51
Riesgo de cáncer de próstata	bajo	20 veces superior al de PG

*CM: cáncer de mama; CO: cáncer de ovario; CP: cáncer de páncreas; PG: población general. Adaptada de Sánchez et al. (4)*

El riesgo acumulativo de cáncer de mama a lo largo de la vida en portadoras de mutación en *BRCA1* y *BRCA2* es del 60–85% y del 50–60%, respectivamente. Además, ambos genes conllevan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de ovario, con un riesgo de hasta el 50% a lo largo de la vida en portadoras de *BRCA1*. También se asocian con un mayor riesgo de cáncer de páncreas, próstata y melanoma, siendo este riesgo más pronunciado en los portadores de *BRCA2* (5).

La evaluación de los criterios clínicos de selección para el estudio genético del cáncer de mama hereditario es de suma importancia. Esto posibilita un diagnóstico temprano y un seguimiento apropiado de las mujeres portadoras, además de ofrecer asesoramiento genético y reproductivo a mujeres jóvenes y sanas con un deseo genésico aún no cumplido.

Diversas guías médicas científicas enfatizan la recomendación de considerar la preservación de la fertilidad (PF) en todas las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, sin importar si presentan o no una mutación en un gen de predisposición al cáncer, especialmente cuando el diagnóstico se realiza en edad reproductiva y el deseo genésico no se ha cumplido (6,7). Para las mujeres portadoras de mutaciones en genes con predisposición al cáncer, este consejo reproductivo y la opción de preservar su fertilidad se deben abordar de manera más amplia y temprana, debido a varias razones:

1. Se trata de mujeres a las que se les podría proponer un tratamiento preventivo primario, como la cirugía ovárica reductora de riesgos, dado que enfrentan un riesgo significativamente elevado de desarrollar cáncer de mama y ovario a lo largo de su vida, lo cual podría afectar su planificación familiar futura (8–10) .
2. Estas mujeres recibirán recomendaciones para contemplar la realización de técnicas de reproducción asistida, que incluirían un estudio genético preimplantacional (PGT-M). El propósito sería identificar y seleccionar embriones libres de la mutación, ofreciendo así la posibilidad de evitar la transmisión de la misma a la descendencia (8–10) .

Es esencial destacar la importancia de considerar las técnicas actuales de preservación de la fertilidad no solo después de recibir el diagnóstico de cáncer de mama, sino también al identificar la mutación o al considerar una cirugía reductora de riesgos (11,12) . Este asesoramiento facilitará la toma de decisiones y permitirá planificar el futuro reproductivo de la mujer según sus deseos. Actualmente, hay información limitada sobre la preservación de la fertilidad en mujeres portadoras de mutaciones en genes predisponentes al cáncer. El objetivo de esta sección de la guía es resumir las evidencias disponibles relacionadas con los resultados más relevantes en el contexto del cáncer de mama hereditario, basándose en el análisis conjunto de estudios primarios con un control de sesgos más riguroso, con el fin de abordar preguntas comunes en la práctica clínica.

#### PREGUNTA PICO

### **1.- ¿Las pacientes con mutación de los genes *BRCA* 1/2 ven reducida su fertilidad o presentan peores resultados a la estimulación ovárica que las pacientes control?**

En los últimos años ha surgido un interés creciente en el mantenimiento de una buena calidad de vida a largo plazo, incluyendo la preservación de la fertilidad y los hitos vitales reproductivos, en mujeres jóvenes con mutaciones en los genes *BRCA*1/2 (13) . Dado que estos genes desempeñan un papel crucial en la reparación del ADN de doble cadena, se ha planteado la posibilidad de que las mutaciones germinales en los genes *BRCA* puedan asociarse con una disminución del potencial reproductivo, incluyendo una reserva ovárica reducida, una respuesta ovárica disminuida y una menopausia natural prematura (14) . Sin embargo, los resultados de estos estudios son controvertidos y hasta el momento no se ha llegado a una conclusión definitiva.

## **Riesgo de menopausia prematura y nuliparidad.**

No existe evidencia consistente que indique un aumento en la tasa de nuliparidad y otros hitos reproductivos (como una mayor tasa de esterilidad o una mayor edad de primer hijo) en mujeres portadoras de mutaciones en los genes *BRCA*. Los resultados del metaanálisis de Kępczyński publicado en el año 2021 no muestran un incremento en el riesgo de experimentar menopausia prematura en esta población (RR -0.18; IC 95%: -0.78-0.42).

En contraste, Gasparri, en su revisión publicada en el mismo año 2021 señala que los datos de los estudios no estaban disponibles para el metaanálisis debido a las diversas formas de presentación de los datos. Tres estudios sugirieron que las portadoras de mutaciones en los genes *BRCA* experimentaban la menopausia natural a una edad significativamente menor, mientras que los otros dos estudios sugirieron efectos no significativos (15,16) .

## **Marcadores de reserva ovárica.**

Existe mucha controversia en la literatura en relación a la determinación sérica de los niveles de hormona antimülleriana (AMH) en mujeres portadoras de *BRCA1/2*.

Según los datos de un metaanálisis reciente publicado en el año 2021, se ha observado una disminución global de los valores de AMH en esta población, como se refleja en los resultados de Gasparri (OR: -0.73 [95%CI -1.12; -0.35]). Sin embargo, otro metaanálisis previamente publicado por Cordeiro en el año 2020 no indicó que la presencia de la mutación *BRCA1/2* se asociara con un nivel más bajo de AMH en comparación con los controles (OR -0.02 [95%CI -0.57; -0.52]). Es importante señalar que ambas revisiones incluyeron estudios con una elevada heterogeneidad (16,17) .

En cuanto a los valores de AMH en la población portadora específicamente de *BRCA1*, según Gasparri, al seleccionar mujeres menores de 42 años, se observa un nivel estadísticamente más bajo de AMH (OR: -1 [95%CI -0.05; -0.35]). Sin embargo, al revisar los valores de AMH en la población portadora específicamente de *BRCA2*, no se encontraron diferencias significativas en un subanálisis de esta población (OR: -0.26 [95%CI -1.47; 0.96]).

En cuanto a otros parámetros de evaluación de la reserva ovárica, el metaanálisis de datos realizado en el año 2020 por Hu sugirió que la mutación en los genes *BRCA1/2* no afectaba significativamente el recuento de

folículos antrales (AFC) ( $P = 0,56$ ). Es importante destacar que el metaanálisis presenta una heterogeneidad elevada y estadísticamente significativa, con un valor de  $I^2$  del 80% (17) .

### **Respuesta a la estimulación ovárica**

En mujeres portadoras de *BRCA1/2*, se puede considerar la opción de someterse a tratamientos de reproducción asistida (TRA) con estimulación ovárica en dos situaciones previamente mencionadas: durante el proceso de vitrificación de ovocitos (VO) como método de preservación de la fertilidad, o bien durante un tratamiento de fecundación in vitro con PGT-M.

En lo que respecta a la respuesta a la estimulación ovárica controlada (EOC), especialmente en la población *BRCA1/2*, el metaanálisis de Cordeiro señala que no se encuentran diferencias significativas en la cantidad total de ovocitos recuperados en comparación con la población de control (RR -1.07 [95%CI -4.27; 2.12]). Tampoco se observan diferencias significativas en la recuperación de ovocitos maduros (RR -0.50 [95%CI -3.02; 2.02]) entre las portadoras de mutaciones *BRCA1/2* y los controles. Es importante destacar que el estudio muestra un alto grado de variabilidad entre las publicaciones incluidas en el análisis (la medida de heterogeneidad  $I^2$  osciló entre 79 y 83%) (17) .

#### **PREGUNTA PICO**

### **2.- ¿Existe un riesgo incrementado de desarrollar cáncer en población genéticamente susceptible tras realizar técnicas de reproducción asistida?**

#### **Riesgo de cáncer de mama**

Es crucial evaluar la seguridad al llevar a cabo técnicas de reproducción asistida, especialmente en mujeres con un riesgo aumentado de desarrollar cáncer hormonal a lo largo de su vida.

En cuanto al riesgo posterior de cáncer de mama, el metaanálisis de Liu publicado en el 2022 no muestra un aumento significativo de riesgo después de someterse a tratamientos de fertilidad en mujeres genéticamente susceptibles en general (OR 1.18 [95%CI 0.96; 1.45]), mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama (OR 1.35 [95%CI 0.97; 1.89]), ni en mujeres con mutaciones *BRCA1/2* (OR 1.02 [95%CI 0.74; 1.4]). En el análisis por subgrupos, tampoco se encontró un aumento significativo en el riesgo de desarrollar cáncer de mama tanto en portadoras de la mutación *BRCA1*

(OR 1.18 [95%CI 0.81; 1.72]) como en portadoras de la mutación *BRCA2* (OR 0.54 [95%CI 0.09; 3.34]) (18).

### **Riesgo de cáncer de ovario**

Hasta el momento, pocos estudios han evaluado la incidencia o prevalencia específica de cáncer de ovario después de tratamientos de reproducción asistida en población susceptible. Según el metaanálisis de Huber, que identificó un estudio de cohorte retrospectivo y otro de casos y controles sobre la asociación entre tratamientos de fertilidad y el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutaciones *BRCA1/2*, no se observó ningún aumento en el riesgo de cáncer de ovario en general (19).

#### **PREGUNTA PICO**

### **3.- ¿Es adecuada la criopreservación de corteza ovárica como técnica de preservación de la fertilidad en mujeres portadoras de *BRCA1/2*?**

La preservación de la fertilidad debería recomendarse antes de cualquier tratamiento que pueda afectar la fertilidad, y preferiblemente, tan pronto como sea posible. En muchos casos, después del diagnóstico de cáncer, la técnica de preservación se llevará a cabo incluso antes de conocer el diagnóstico específico de la mutación, debido a la urgencia de comenzar tanto el tratamiento de preservación de la fertilidad como el tratamiento del cáncer. La confirmación posterior del estado de portadora modificará el uso posterior de los gametos o tejido ovárico, especialmente en el caso de necesitar realizar un estudio preimplantacional.

La vitrificación de ovocitos tras una estimulación ovárica es el método de PF considerado de elección, seguro y eficaz (20). Es importante destacar que un asesoramiento reproductivo adecuado y una derivación temprana para realizar la preservación de la fertilidad mediante la vitrificación de ovocitos, especialmente antes de procedimientos y cirugías que puedan afectar el potencial reproductivo, permitirán llevar a cabo más de un ciclo y preservar un mayor número de gametos. El éxito de la preservación de la fertilidad y la probabilidad de embarazo están fuertemente correlacionados no solo con la cantidad de ovocitos, sino también con la edad de la mujer y, por lo tanto, con la calidad de los ovocitos utilizados. Esto aumentará la probabilidad de obtener embriones sanos y una tasa de gestación más elevada.

La criopreservación de corteza ovárica (CCO) es una técnica efectiva de preservación de la fertilidad que puede considerarse en casos seleccionados (8) . En relación con esta técnica en portadoras de *BRCA1/2*, se han publicado datos limitados, siendo una serie de 19 casos la más extensa hasta la fecha. Según la serie, se observa un menor número de ovocitos por fragmento y milímetro cuadrado de tejido en comparación con el grupo de control. Sin embargo, el procedimiento ha demostrado ser exitoso, logrando gestaciones e incluso el nacimiento de un recién nacido vivo y sano (6) .

Debido al riesgo potencial de desarrollar cáncer de ovario, la criopreservación de corteza ovárica (CCO) puede considerarse una técnica controvertida y posiblemente no la opción más adecuada para la preservación de la fertilidad en portadoras de *BRCA1/2*. No obstante, en la mayoría de las pacientes, el estado de portadora es desconocido al momento del diagnóstico de cáncer de mama, lo que dificulta la elección de la técnica de preservación de la fertilidad durante el asesoramiento reproductivo.

En el caso de aquellas pacientes que han optado por la criopreservación de corteza ovárica y se contempla realizar un autotrasplante posterior, se recomienda llevar a cabo dicho procedimiento después de realizar un estudio anatomopatológico del tejido a reimplantar, a nivel del ovario remanente. Se sugiere realizar la ooforectomía después de cumplir con el deseo reproductivo.

En el futuro, un enfoque potencial en estos casos podría derivarse del desarrollo del crecimiento in vitro de folículos ováricos inmaduros, eliminando la necesidad de someterse a un autotrasplante de tejido ovárico (21) .

## Recomendaciones

Se debe tener presente que las mujeres portadoras de la mutación *BRCA1/2+* pueden mostrar marcadores de reserva ovárica alterados, principalmente valores de AMH disminuidos. Aun así, es posible que presenten la menopausia a una edad similar a las mujeres que no son genéticamente susceptibles.

DÉBIL



En lo que respecta a la respuesta a la estimulación ovárica, se debe exponer que no se observan diferencias significativas en el número de ovocitos obtenidos, ni en el número de ovocitos maduros entre la población genéticamente susceptible y la población control.

FUERTE



<p>Se debe informar a las pacientes que no parece haber un aumento en el riesgo de cáncer de mama y ovario en mujeres genéticamente susceptibles después de someterse a técnicas de reproducción asistida.</p>	<p>FUERTE ●○○○</p>
<p>Se debe realizar asesoramiento reproductivo de forma multidisciplinaria tras la detección de la mutación, recomendando la realización de técnicas de reproducción asistida, especialmente antes de procedimientos y cirugías que puedan afectar el potencial reproductivo de la mujer. Esto permitirá preservar un mayor número de gametos y mejorar la tasa de éxito en el futuro.</p>	<p>RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE LA GUÍA</p>
<p>No se debe considerar la criopreservación de corteza ovárica como la técnica más adecuada de preservación de la fertilidad en portadoras de BRCA1/2 debido al riesgo potencial de desarrollar cáncer de ovario. Se sugiere individualizar cada caso y llevar a cabo la ooforectomía posteriormente, una vez que se haya cumplido el deseo genésico.</p>	<p>RECOMENDACIÓN DEL GRUPO DE LA GUÍA</p>

## Bibliografía

1. Kleibl Z, Kristensen VN. Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management. *Breast [Internet]*. 2016 Aug 1 [cited 2023 Dec 18];28:136–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27318168/>
2. Caldas C, Pharoah PDP. Molecular genetics and the assessment of human cancers. *Expert Rev Mol Med [Internet]*. 1999 Mar 11 [cited 2023 Dec 18];1999(8):1–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585124/>
3. Profato JL, Arun BK. Genetic risk assessment for breast and gynecological malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol [Internet]*. 2015 Feb 13 [cited 2023 Dec 18];27(1):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502427/>
4. Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, et al. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *J Genet Couns* 2013 Apr; 22(2):155–63.
5. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):237–43.
6. Oktay K, Kim JY, Barad D, et al. 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 Jan 10;28(2):240–4.
7. ESHRE Guideline Group, Anderson RA, Amant F, Braat D, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation†. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):1–17.
  8. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1237–43.
  9. Greer AC, Lanes A, Poorvu PD, et al. The impact of fertility preservation on the timing of breast cancer treatment, recurrence, and survival. *Cancer*. 2021 Oct 15;127(20):3872–80.
  10. Letourneau JM, Wald K, Sinha N, et al. Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation. *Cancer*. 2020 Feb 1;126(3):487–95.
  11. Hampe ME, Rhoton-Vlasak AS. Fertility preservation in breast cancer with case-based examples for guidance. *J Assist Reprod Genet*. 2020 Mar 1;37(3):717–29.
  12. Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A, et al. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod*. 2018 Feb 1;33(2):181–7.
  13. Lambertini M, Goldrat O, Toss A, et al. Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients. *Cancer Treat Rev*. 2017 Sep 1;59:61–70.
  14. Kępczyński Ł, Połatyńska K, Nykel A, et al. Age of natural menopause onset in BRCA1/2 carriers – systematic review and meta-analysis. *Przeгляд Menopauzalny*. 2021;19(4):171–3.
  15. Gasparri ML, Di Micco R, Zuber V, et al. Ovarian reserve of women with and without BRCA pathogenic variants: A systematic review and meta-analysis. Vol. 60, *Breast*. Churchill Livingstone; 2021. p. 155–62.
  16. Cordeiro Mitchell CN, McGuinness B, Fine E, et al. Navigating the body of literature assessing BRCA1/2 mutations and markers of ovarian function: a systematic review and meta-analysis. Vol. 37, *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. Springer; 2020. p. 1037–55.
  17. Hu KL, Wang S, Ye X, et al. Effects of BRCA gene mutation on female reproductive potential: A systematic review. Vol. 137, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 11–7.
  18. Liu X, Yue J, Pervaiz R, Zhang H, Wang L. Association between fertility treatments and breast cancer risk in women with a family history or BRCA mutations: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2022 Sep 13;13:986477.

19. Huber D, Seitz S, Kast K, et al. Use of fertility treatments in BRCA1/2 mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Archives of gynecology and obstetrics*, 302(3), 715–720.
20. Ghunaim S, Ghazeeri G, Khalife D, et al. Fertility preservation in patients with BRCA mutation. *Ecancermedicalscience*, 14, 1033.
21. McLaughlin M, Albertini DF, Wallace WHB, et al. Metaphase II oocytes from human unilaminar follicles grown in a multistep culture system. *Mol Hum Reprod*. 2018;24(3):135–42.

## Abreviaturas

- **AFC:** recuento de folículos antrales
- **AMH:** hormona antimülleriana
- **CCO:** criopreservación de corteza ovárica
- **CM:** cáncer de mama
- **CO:** cáncer de ovario
- **CP:** cáncer de páncreas
- **EOC:** estimulación ovárica controlada
- **PF:** preservación de la fertilidad
- **PGT-M:** estudio genético preimplantacional en enfermedad monogénica
- **TRA:** técnicas de reproducción asistida
- **VO:** vitrificación de ovocitos

# 8. Gestación tras cáncer de mama.

## Autora:

**Susana Peón Muñoz** • *Ginecóloga especialista en Reproducción Asistida. Fundació Puigvert- Hospital Sant Pau. Barcelona.*

El cáncer de mama representa el tipo de tumor más común en mujeres jóvenes en edad reproductiva, con una tasa de supervivencia global a los 5 años cercana al 90%. Es por este motivo que, cada vez más, mujeres que han superado la enfermedad beneficiándose de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, se planteen la posibilidad de la maternidad en el caso de que no hubieran cumplido su deseo genésico. Para estas mujeres, la reintegración a una "vida normal" se convierte en un objetivo principal, lo que incluye la opción de ser madres.

Es importante tener en cuenta que, en la sociedad actual, el papel de la mujer ha experimentado cambios significativos, y la edad promedio para el primer hijo se sitúa alrededor de los 31 años.

Las guías de consenso sugieren que, en general, no se desaconseje a las supervivientes de cáncer de mama quedar embarazadas. Tras superar la enfermedad, es crucial no perder de vista el riesgo de recurrencia del cáncer, los posibles efectos teratogénicos de las terapias adyuvantes y su duración. Aquellas mujeres con mutaciones en el gen *BRCA1/2* deben considerar el riesgo de transmisión a su descendencia y la opción de realizar diagnóstico genético preimplantacional o diagnóstico prenatal, así como el momento adecuado para llevar a cabo la salpingooforectomía bilateral profiláctica después de completar su deseo genésico.

Dada la complejidad de estos aspectos, la atención integral de las pacientes requiere la colaboración de un equipo multidisciplinar capaz de abordar tanto los aspectos médicos como los psicológicos.

## PREGUNTA PICO

**1.- ¿Se ve afectada la probabilidad de embarazo tras el cáncer de mama comparado con la población general?**

La probabilidad de embarazo después del cáncer de mama puede verse afectada por varios factores que incluyen los tratamientos oncológicos recibidos, la edad de la paciente en el momento del diagnóstico y otros factores de salud.

Se ha observado que las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama tienen menos probabilidad de quedar gestantes tras el diagnóstico que la población general, como refleja el metaanálisis de Lambertini publicado en 2021 (RR 0.40; 95% IC:0.32-0.49). Sólo un 4.2% quedaron embarazadas después de superar la enfermedad, viendo así reducida su probabilidad de ser madres en un 60% (1). Entre los diversos factores que podrían influir, destacan el incremento en la edad promedio de las mujeres al tener su primer hijo y el aumento de casos de cáncer de mama en mujeres jóvenes que aún no han cumplido su deseo genésico. Es crucial preocuparse por los posibles efectos a largo plazo de las terapias contra el cáncer, entre ellos el fallo ovárico prematuro y la subsiguiente infertilidad. Además, se agrega la utilización de la hormonoterapia durante 5-10 años después del diagnóstico en tumores con receptores hormonales positivos. Es importante tener en cuenta que tanto las pacientes como sus médicos tienen inquietudes acerca de la seguridad de un embarazo posterior al cáncer de mama, en particular por el riesgo de recurrencia y por el aumento de posibles complicaciones durante el embarazo y el parto debido a la exposición previa a agentes quimioterápicos.

Resultados similares se observan en el artículo publicado por Anderson en el año 2022 en el que sólo el 5,7% de las mujeres incluidas en el estudio tuvieron un hijo tras el diagnóstico de cáncer de mama (2).

El metaanálisis de Lambertini (1) ofrece evidencia sobre la seguridad materna durante el embarazo posterior al cáncer de mama, en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad (HR 0.66; 95% IC:0.49-0.89) y la supervivencia global (HR 0.56; 95% IC:0.45-0.68), a pesar de que la evidencia disponible proviene de estudios retrospectivos bien diseñados. Esto es independiente de las características del tumor, el tratamiento previo recibido, el estatus BRCA, el tiempo transcurrido para concebir y los resultados obstétricos.

Por lo tanto, las mujeres supervivientes de cáncer de mama, después de completar el tratamiento y el período de seguimiento recomendado, no deberían ser desalentadas de embarazarse si así lo desean.

## PREGUNTA PICO

### 2.- ¿Cuándo iniciar la búsqueda gestacional?

No existen revisiones sistemáticas al respecto, pero la mayoría de las guías coinciden en que se debe esperar un mínimo de 2 años desde el diagnóstico para minimizar el riesgo de recurrencia (3).

Las mujeres con cáncer de mama y receptores hormonales positivos realizan tratamiento con tamoxifeno (TMX) durante 5-10 años, desaconsejándose totalmente la gestación por el efecto teratogénico del mismo. Tras finalizar éste, se recomienda un período de lavado de 3 meses antes de buscar el embarazo.

Algunas mujeres interrumpen temporalmente el tratamiento con TMX para retomarlo después de haber cumplido con la maternidad. Recientemente se ha publicado el estudio POSITIVE (estudio de cohortes no aleatorizado) que evalúa en 516 mujeres el riesgo de recurrencia de cáncer de mama asociado a la interrupción temporal de la terapia endocrina para concebir. El grupo control está constituido por 1499 mujeres que no interrumpieron el tratamiento. El objetivo primario del estudio es el intervalo libre de recidiva de cáncer de mama, definido como el tiempo transcurrido desde la inclusión en el estudio hasta el primer evento de cáncer de mama invasivo. Los resultados del estudio no indican un mayor riesgo de recurrencia en el grupo de intervención (8.9% vs. 9.2%; HR 0,81; IC 95%: 0.57-1.15), concluyendo que la interrupción del tratamiento hormonal adyuvante después de 18 meses y durante un periodo de hasta 2 años en mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (RH+) parece ser segura, sin un aumento del riesgo de recurrencia (4,5).

En pacientes positivas para HER2 que han sido tratadas con fármacos como lapatinib y trastuzumab, la gestación posterior parece ser segura y no se observa un deterioro en el pronóstico materno ni en los resultados perinatales. Se recomienda un período de lavado de al menos 7 días para el lapatinib y de 7 meses para el trastuzumab antes de intentar quedar embarazada. Este enfoque busca minimizar la exposición del feto a estos medicamentos y garantizar un entorno gestacional más seguro (6).

## PREGUNTA PICO

### 3.- ¿Es segura la utilización de Técnicas de Reproducción Asistida tras el cáncer de mama?

Muchas mujeres que en el momento del diagnóstico de cáncer de mama no pudieron preservar su fertilidad y que no logran concebir de forma natural

tras finalizar el tratamiento pueden ser referidas a unidades de reproducción asistida para valorar tratamientos que les ayuden a alcanzar su objetivo.

Según el metaanálisis realizado por Arecco en 2022 que incluye 4 estudios que evalúan las tasas de recurrencia y la supervivencia libre de enfermedad, se ha observado que aquellas pacientes que tras un cáncer de mama han realizado tratamientos de reproducción asistida, presentaron un menor riesgo de recurrencia de la enfermedad (5.7% vs. 22%, RR 0.34; IC del 95%: 0.17 – 0.70) y una mejor supervivencia libre de eventos (HR 0.43, IC del 95%: 0.17–1.11) (7).

Otros estudios publicados como el de Rosenberg y Condorelli no revelan un aumento del riesgo de recaída en las mujeres que utilizaron TRA (8,9). En el de Condorelli, un 7.7% de las mujeres que realizaron TRA experimentaron una recaída posterior del cáncer de mama, frente al 20.5% de las mujeres del grupo control.

Es importante destacar que estos estudios son retrospectivos, con un número limitado de pacientes y con factores pronósticos favorables que disminuyen el riesgo de recurrencia.

La aplicación de TRA puede incluir la utilización de material previamente criopreservado, en caso de haber preservado la fertilidad antes de recibir tratamiento con quimioterapia, o la exploración de otras opciones. Es importante destacar que en algunos estudios se ha observado que el deseo de la paciente de acortar los tiempos de espera, o la decisión de reiniciar un tratamiento interrumpido como el TMX, puede llevar a una precipitación en el inicio de las TRA antes de lo necesario.

La seguridad de la aplicación de las TRA tras superar un cáncer de mama debe seguir siendo objeto de investigación, ya que existe una limitada evidencia clínica al respecto. Es crucial llevar a cabo estudios prospectivos que evalúen la seguridad de estas técnicas, ya que numerosas pacientes podrían beneficiarse de ellas.

#### **PREGUNTA PICO**

#### **4.- ¿Cuáles son los principales riesgos obstétricos en las gestaciones tras un cáncer de mama?**

Según el metaanálisis de Lambertini se ha observado un aumento en la tasa de cesáreas (14%) con una OR 1.14 (IC del 95%: 1.04-1.25); bajo peso al nacer (50%) con una OR 1.50 (IC del 95%: 1.31-1.73); parto prematuro (45%) con una OR 1.45 (IC del 95%: 1.11-1.88); y un mayor número de fetos pe-

queños para la edad gestacional (16%) con una OR 1.16 (IC del 95%: 1.01-1.33) en las mujeres supervivientes de cáncer de mama, especialmente en aquellas con exposición previa a la quimioterapia, en comparación con la población general (1). Estos hallazgos indican la necesidad de realizar un control gestacional en Unidades de Alto Riesgo Obstétrico para estas pacientes.

A pesar de estas observaciones, no se ha identificado un aumento significativo en el riesgo de aborto, de anomalías congénitas u otras complicaciones reproductivas. Este aspecto resalta la importancia de una atención especializada durante el embarazo de estas mujeres para gestionar y mitigar los posibles riesgos obstétricos asociados con su historial médico.

## RECOMENDACIONES

Se debería informar a las pacientes que la probabilidad de gestación espontánea tras un cáncer de mama es menor que en la población general.	DÉBIL ●○○○
Se debe informar a las pacientes que el embarazo tras el cáncer de mama no aumenta el riesgo de recurrencia de la enfermedad ni disminuye la supervivencia global.	FUERTE ●○○○
Se debe informar a las pacientes que la utilización de técnicas de reproducción asistida para conseguir un embarazo tras cáncer de mama no aumenta el riesgo de recurrencia ni modifica el pronóstico de la enfermedad.	FUERTE ●○○○
Se debería informar a las pacientes que se ha descrito un aumento de la tasa de cesáreas, bajo peso al nacer, parto prematuro y pequeño para la edad gestacional en las gestaciones tras cáncer de mama.	DÉBIL ●○○○
Se debería informar a las pacientes que es aconsejable esperar un mínimo de 2 años de hormonoterapia para iniciar la búsqueda de gestación. La supresión del tratamiento con tamoxifeno tras 18 meses de terapia y su reinicio posterior no parece aumentar el riesgo de recurrencia del cáncer de mama.	RECOMENDACIÓN DE GRUPO DE LA GUÍA
Se debe realizar un período de lavado previa gestación de 3 meses tras finalizar la terapia con tamoxifeno; 7 días tras el tratamiento con lapatinib; y 7 meses tras finalizar trastuzumab	RECOMENDACIÓN DE GRUPO DE LA GUÍA
La gestación en una paciente tras cáncer de mama debe ser controlada en una Unidad de alto riesgo obstétrico, debiendo realizarse un asesoramiento preconcepcional adecuado y multidisciplinar.	RECOMENDACIÓN DE GRUPO DE LA GUÍA

## Bibliografía

1. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M et al. Pregnancy After Breast Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 10;39(29):3293–3305.
2. Anderson RA, Lambertini M, Hall PS et al. Survival after breast cancer in women with a subsequent live birth: Influence of age at diagnosis and interval to subsequent pregnancy. *Eur J Cancer*. 2022 Sep; 173:113–122.
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S et al.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Early breast cancer. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194–1220. Erratum in: *Ann Oncol*. 2019 Oct 1;30(10):1674. Erratum in: *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):284.
4. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M et al. Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy. *Breast*. 2021 Oct; 59:327–338.
5. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M et al.; International Breast Cancer Study Group; POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023 May 4;388(18):1645–1656.
6. Lambertini M, Martel S, Campbell C et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer. Analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. *Cancer*. 2019 Jan 15;125(2):307–316.
7. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2022 May 3;37(5):954–968.
8. Rosenberg E, Fredriksson A, Einbeigi Z et al. No increased risk of relapse of breast cancer for women who give birth after assisted conception. *Hum Reprod Open*. 2019 Dec 18;2019(4): hoz039.
9. Condorelli M, De Vos M, Lie Fong S et al. Impact of ARTs on oncological outcomes in young breast cancer survivors. *Hum Reprod*. 2021 Jan 25;36(2):381–389.

## Abreviaturas

- **RH+:** receptores hormonales positivos
- **TMX:** Tamoxifeno
- **TRA:** Técnicas de Reproducción Asistida.

# 9. ANEXOS:

## I. Abreviaturas

**ADN:** ácido desoxirribonucleico

**AFC:** recuento de folículos antrales, por sus siglas en inglés

**AMH:** hormona antimülleriana, por sus siglas en inglés

**BRCA:** gen cáncer de mama, por sus siglas en inglés

**CCO:** criopreservación de corteza ovárica

**CLBR:** tasa acumulada de recién nacido, por sus siglas en inglés

**CM:** cáncer de mama

**CO:** cáncer de ovario

**CP:** cáncer de páncreas

**E2:** estradiol.

**EOC:** estimulación ovárica controlada

**FIV:** fecundación in vitro.

**FSH:** hormona folículo estimulante

**GDG:** Grupo de desarrollo de la Guía

**GnRH<sub>a</sub>:** agonista de la GnRH, por sus siglas en inglés

**HER-2:** receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

**hCG:** gonadotropina coriónica humana

**IA:** inhibidores aromatasa

**ICSI:** microinyección intracitoplasmática del espermatozoide, por sus siglas en inglés

**LH:** hormona luteinizante

**LHRH:** hormona liberadora de la hormona luteinizante, por sus siglas en inglés

**MIV:** maduración in vitro

**OR:** odds ratio

**PCR:** reacción en cadena polimerasa, por sus siglas en inglés

**PF:** preservación de la fertilidad

**PG:** población general

**PGT-M:** estudio genético preimplantacional en enfermedad monogénica, por sus siglas en inglés

**RE:** receptor de estrógenos

**RH:** receptor hormonal

**RNV:** recién nacido vivo

**RP:** receptor de progesterona

**RR:** riesgo relativo

**TMX:** Tamoxifeno

**TRA:** técnicas de reproducción asistida

**TTO:** trasplante de tejido ovárico

**VO:** vitrificación de ovocitos.

## II. Revisores externos

La guía ha sido revisada por un grupo designado por la Sociedad Española de Fertilidad. La revisión de la guía ha incluido una valoración del grado de cumplimiento de la herramienta Agree-II.

## III. Aplicabilidad

La elaboración de la Guía de la SEF sobre preservación fertilidad en cáncer de mama se ha realizado a partir de la evidencia disponible, considerando como población principal de estudio las mujeres en edad fértil y con una clara orientación práctica. Esta Guía va dirigida a todos los profesionales implicados en la atención de estas pacientes: ginecólogos dedicados a fertilidad y reproducción asistida, ginecólogos que tratan otras áreas de la especialidad, médicos generales y otros especialistas como oncólogos. La visión veraz, objetiva y actualizada de la mejor evidencia disponible permite incluir a los pacientes como destinatarios indirectos de la Guía. Se ha conseguido, con el aval científico de la SEF, crear la primera Guía de práctica clínica española sobre preservación de fertilidad en cáncer de mama elaborada con metodología GRADE

La Guía se circunscribe al proceso de atención asistencial de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama, desde la epidemiología y tratamiento, desde la propuesta de preservación de fertilidad hasta la realización de la técnica de preservación, analiza el seguimiento necesario, evalúa la utilización de los ovocitos o del tejido preservado, así como la seguridad de la misma y las posibilidades y tratamiento posterior para conseguir una gestación. También refiere el cáncer de mama hereditario y la evidencia actual sobre la maduración in vitro de los ovocitos vitrificados. La Guía ofrece una visión global, con una atención holística de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama y actualiza la evidencia disponible en cada uno de los aspectos clínicos referidos

Las recomendaciones contenidas en la presente Guía han sido recogidas tras revisar la evidencia actual sobre el cáncer de mama y los aspectos reproductivos de las pacientes que lo padecen. Recoge las técnicas de preservación de fertilidad disponibles, con la evidencia sobre los resultados reproductivos de las mismas, con el fin de ofrecer a nuestras pacientes y a sus médicos la posibilidad de evaluar su función ovárica y atender las necesidades sobre su fertilidad

Es una Guía clara, concisa, práctica y ha sido capaz de resumir y actualizar todos los aspectos más relevantes de la atención médica para que sea útil a cualquier profesional implicado en la atención de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama

Tras la elaboración de la Guía existe la intención por parte de la SEF de elaborar una versión resumida de recomendaciones con acceso universal, como herramienta de fácil consulta para pacientes, además de proporcionar el contenido completo a los profesionales.

Para monitorizar la repercusión de la Guía entre pacientes y profesionales se realizará una valoración externa utilizando la metodología DELPHI con una encuesta en dos rondas, una vez obtenida la divulgación amplia de la misma.

Posteriormente se realizará una encuesta de ámbito nacional para analizar la aplicación real de las recomendaciones elaboradas.

#### **IV. Aspectos pendientes y perspectivas de investigación**

En la presente Guía se recogen los conocimientos actuales sobre la atención médica de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama referidos a las posibilidades de preservación de fertilidad. Durante la elaboración de la misma se ha evidenciado la debilidad de la evidencia de las recomendaciones realizadas ya que se basan fundamentalmente en estudios observacionales con gran heterogeneidad, pero la revisión realizada también consigue proporcionar mayor fortaleza en sus recomendaciones mientras vamos generando mayor evidencia clínica con nuestras investigaciones

Los profesionales que atienden pacientes con cáncer de mama debemos proponer estudios prospectivos, revisiones sistemáticas, metanálisis, ... que mejoren la evidencia disponible, centrados fundamentalmente en los siguientes aspectos:

Mejorar la viabilidad del reimplante de tejido ovárico mejorando la angiogénesis durante la técnica quirúrgica.

Definir la técnica y los resultados de la maduración in vitro homogeneizando el proceso

Desarrollar técnicas para mejorar la respuesta ovárica en las pacientes subsidiarias de preservación de rescate

Protocolizar el proceso de atención médica de las pacientes con cáncer de mama hereditario

Aumentar las tasas de gestación con la utilización de los ovocitos preservados.

Evaluar las complicaciones obstétricas y perinatales de los recién nacidos tras técnicas de preservación de fertilidad: vitrificación ovocitos, maduración in vitro y preservación de tejido ovárico

## V. Cronología de actualización de la guía

En 2027, a los 3 años de la finalización de la Guía, el grupo de trabajo se reconstituirá para hacer una valoración crítica de la nueva evidencia disponible si la hubiera y ponderar qué recomendaciones tienen que ser revisadas y eventualmente modificadas a la luz de los nuevos datos disponibles.

El proceso de revisión y actualización se llevará a cabo de acuerdo con el siguiente esquema:

- Reconstitución del grupo (enero 2027).
- Revisión crítica de la literatura en base a las preguntas PICO que constituyen la Guía (diciembre 2027).
- Evaluación según metodología GRADE de la evidencia disponible (marzo 2028).
- Modificación y reformulación de las recomendaciones cuando sea necesario (junio-julio de 2028).

## VI. Preguntas PICO

**Metodología Grade.**



SF

Grupo de interés  
en preservación  
de la fertilidad