

issn 1688-6623



Noviembre 2019

Volumen 11

Número 2

# REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

10 AÑOS  
Revista  
de Oncología  
Médica

PUBLICACIÓN DE LA CÁTEDRA DE ONCOLOGÍA MÉDICA, INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER  
Y DE LA COMISIÓN HONORARIA DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER

## Contenido

### **Cáncer de mama y preservación de la fertilidad**

Dana Kimelman, Clara Rodriguez, Santiago Scasso, Joel Laufer

### **Los receptores beta-adrenérgicos en el cáncer de mama: un blanco terapéutico atractivo y factible**

Gonzalo Spera

### **Distribución de la frecuencia de los distintos tipos de linfomas en Uruguay: Análisis de 487 casos**

Gabriela Gualco, Virginia Ortega, Maria Musto, Nicolas Marchetti, Laura Topolansky, Gabriela De Gálvez, Lilian Díaz, Pablo Muxi

### **Cuidados paliativos. Actualización 2019**

Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital de Clínicas y Servicio de Oncología Clínica  
Silvina Malvasio, Natalia Bernardi, Mariana Díaz Parga, Karen Mareco, Valeria Blanco, Ana García Perez, Mariana Capote, Patricia Apud, Jannet Trindade

### **Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer**

Oswaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Luis Ubillos, Carlos Rojas, Amada Andersen, Mauricio Burotto

### **Cáncer de Pulmón Oligometastásico. Un cambio en los paradigmas donde tratamientos radicales locales y la integración de nuevas modalidades terapéuticas pueden lograr la curación**

Mónica Rondan, Wilson Golomar, Mauricio Luongo, Emilio Durand, Margarita García Fontes, Marisa Dinardi, Eduardo Lasalvia. Unidad de Oncología Torácica del Instituto Nacional del Cáncer

DISTRIBUCIÓN GRATUITA  
entre oncólogos  
y profesionales de la salud

[www.comisioncancer.org.uy](http://www.comisioncancer.org.uy)

# REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA | INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

## Consejo editorial

Dra. Cecilia Castillo  
Dr. Mauricio Cuello  
Dra. Lucía Delgado  
Dr. Gabriel Krygier  
Dr. Álvaro Luongo  
Dr. Luis Ubillos

## Publicación Oficial:

Cátedra de Oncología Clínica  
Instituto Nacional del Cáncer (INCA)  
Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC)

## Dirección General:

Dra. Lucía Delgado, Dr. Álvaro Luongo

**Redactor Responsable:** Dr. Diego Touya

**Secretaría de Redacción:** Mercedes Achard (CHLCC)

© Cátedra de Oncología Clínica • Instituto Nacional del Cáncer  
Noviembre 2019. Montevideo, Uruguay.

Publicación de distribución gratuita, sin valor comercial,  
entre Oncólogos y médicos relacionados a la Oncología.

## DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA

Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»  
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.  
Telefax: (598) 2487 2075  
Correo electrónico: onco\_cli@hc.edu.uy  
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

## INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

Juanicó 3265  
Montevideo - Uruguay  
(+58) 2486 0098  
direccion.inca@asse.com.uy

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los autores han revisado todo el contenido de sus presentaciones y han procurado brindar una visión actualizada en la misma. No obstante, los conceptos vertidos en cada artículo son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en su elaboración.

Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. Los editores, los autores y los colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños inflingidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

Siempre se agradece la difusión del contenido de esta revista y se permite su reproducción parcial únicamente cuando lo autoricen por escrito los autores, no sea con fines de lucro o comerciales y se envíe copia de lo publicado a la Dirección editorial.

Este número puede ser descargado a color en la página web:  
[www.comisioncancer.org.uy](http://www.comisioncancer.org.uy)

## Contenido

### 3 - Editoriales

#### 5 - Cáncer de mama y preservación de la fertilidad

Dana Kimelman, Clara Rodriguez, Santiago Scasso,  
Joel Laufer

#### 11- Los receptores beta-adrenérgicos en el cáncer de mama: un blanco terapéutico atractivo y factible

Gonzalo Spera

#### 16 - Distribución de la frecuencia de los distintos tipos de linfomas en Uruguay: Análisis de 487 casos

Gabriela Gualco , Virginia Ortega, Maria Musto,  
Nicolas Marchetti, Laura Topolansky,  
Gabriela De Gálvez, Lilian Díaz , Pablo Muxi

#### 23 - Cuidados paliativos. Actualización 2019

Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital de Clínicas  
y Servicio de Oncología Clínica  
Silvina Malvasio, Natalia Bernardi, Mariana Díaz Parga,  
Karen Mareco, Valeria Blanco, Ana García Perez,  
Mariana Capote, Patricia Apud, Jannet Trindade

#### 41 - Recomendaciones iniciales para el manejo de los eventos adversos más frecuentes de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer

Oswaldo Arén, Rubén Kowalyszyn, Luis Ubillos,  
Carlos Rojas, Amada Andersen, Mauricio Burotto

#### 55 - Cáncer de Pulmón Oligometastásico. Un cambio en los paradigmas donde tratamientos radicales locales y la integración de nuevas modalidades terapéuticas pueden lograr la curación

Mónica Rondan, Wilson Golomar, Mauricio Luongo,  
Emilio Durand, Margarita García Fontes,  
Marisa Dinardi , Eduardo Lasalvia.  
Unidad de Oncología Torácica del Instituto Nacional  
del Cáncer

# Cáncer de mama y preservación de la fertilidad

Dana Kimelman<sup>1</sup>, Clara Rodríguez<sup>2</sup>, Santiago Scasso<sup>3</sup>, Joel Laufer<sup>3</sup>

## Resumen:

El cáncer de mama, es el cáncer más frecuente de la mujer en edad reproductiva. Los avances en los tratamientos han logrado aumentar las tasas de supervivencia; pero debemos siempre considerar el potencial impacto negativo sobre la fertilidad futura consecuente a dicho tratamiento.

El abordaje de pacientes jóvenes con cáncer de mama requiere de un equipo interdisciplinario, la incorporación de estrategias de preservación de la fertilidad en las fases iniciales del tratamiento es fundamental.

Esta publicación tiene como objetivo, presentar un resumen y análisis de las principales recomendaciones actuales mediante la revisión de la literatura publicada sobre preservación de fertilidad en pacientes jóvenes con cáncer de mama.

Presentamos un enfoque pragmático de opciones de preservación de fertilidad tanto establecidas como en fases experimentales.

**Palabras clave:** Oncofertilidad, Cáncer de mama, Medicina reproductiva, preservación de fertilidad

## Abstract:

Breast cancer is the most frequent cancer in reproductive age women. As advances in cancer care have improved life expectancy, young survivors can prioritize survivorship goals. Fertility is a vital survivorship issue. It is vital to consider that cancer treatments involving chemotherapy, radiation and hormonal modulation, may impair ovarian function.

The management of breast cancer in young patients requires a multidisciplinary approach; offering fertility preservation strategy's is an important aspect of their treatment.

The main goal of our article is to summarize and analyze fertility preservation techniques available for young breast cancer patients. We will also introduce experimental techniques and novel trials in conjunction with more conventional approaches.

**Key words:** Oncofertility, breast cancer, reproductive medicine, fertility preservation.

## Introducción:

El cáncer de mama (CM) es el cáncer con mayor incidencia en mujeres menores de 45 años. Aproximadamente 25.000 mujeres menores de 45 años son diagnosticadas con cáncer de mama invasor o in situ anualmente a nivel mundial. La CHLCC reporta que en el quinquenio 2010-2014 se diagnosticaron 9168 casos, de los cuales 12.5% (1150 casos) fueron en pacientes menores de 45 años (1).

Los avances en las terapéuticas han mejorado la expectativa de vida de estas pacientes y las sobrevivientes deben pensar y planificar su vida luego de finalizados los tratamientos oncoespecíficos(2). El abordaje de la fertilidad futura, es un indicador de calidad de atención y de calidad de vida para las sobrevivientes, dado que muchos tratamientos (quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia) pueden disminuir o inclusive eliminar su reserva ovárica (2,3).

Existe poco conocimiento por parte del equipo de salud y de los propios pacientes, sobre las distintas técnicas disponibles (avaladas y experimentales) así como la seguridad oncológica de las mismas. A veces no resulta sencillo realizar cambios en nuestra práctica profesional diaria; pero cuando estos cambios implican brindar opciones y mejorar la calidad de vida futura de nuestros pacientes es importante realizarlos. Así surge la necesidad e interés de realizar esta puesta a punto y difundir información disponible sobre técnicas para preservación de fertilidad en pacientes que deben enfrentarse a tratamientos gonadotóxicos luego del diagnóstico de CM.

Es nuestro deber asesorar correctamente e informar sobre la posibilidad de desarrollar infertilidad como un efecto adverso del tratamiento y ofrecer simultáneamente estrategias de preservación de la función ovárica y/o de la fertilidad. Por lo tanto, la preservación de la fertilidad debe ser considerada parte del tratamiento estándar en el momento del diagnóstico en toda mujer joven (4,5).

### Tratamientos oncológicos y su efecto en la fertilidad:

En pacientes con CM, tanto la enfermedad como su tratamiento pueden afectar negativamente la fertilidad, en forma temporal o definitiva (3,5). La insuficiencia ovárica prematura (IOP) y la subsecuente infertilidad son posibles consecuencias del uso de agentes quimioterápicos en pacientes premenopáusicas.

1- Ginecóloga especialista en Medicina Reproductiva y Oncofertilidad, MS-RSM. 2 - Asistente del Departamento de Oncología Clínica, Facultad de Medicina UDELAR.  
3 - Profesor Adjunto Clínica Ginecológica C, Facultad de Medicina UDELAR. Autor responsable de la correspondencia: Dana Kimelman, danaonani@gmail.com

Estas consecuencias impactan en forma directa y negativa en la calidad de vida futura ya que muchas mujeres no han completado su proyecto de familia o están contemplando la posibilidad de tener hijos(5).

El estadio de la enfermedad al momento diagnóstico y las características biológicas del tumor determinarán que estrategia terapéutica debemos seleccionar a cada paciente en particular, las cuales debieran ser exploradas antes del inicio del tratamiento (6,7).

#### *Radioterapia*

Las dosis y sitios de irradiación utilizados para tratar el CM no se asocian con toxicidad ovárica significativa, por lo que el efecto gonadotóxico es bajo(8). De todos modos, debe utilizarse protección pélvica durante las sesiones de radioterapia. Es muy importante asesorar sobre anticoncepción y evitar embarazos durante el tratamiento radioterápico (6).

#### *Quimioterapia*

El riesgo aumentado de desarrollar un tipo histológico más agresivo y la tendencia al diagnóstico en estadios más avanzados en pacientes jóvenes, lleva a que una proporción mayor reciban tratamiento sistémico, ya sea como tratamiento neoadyuvante o adyuvante a una cirugía con criterio curativo con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad(7). Este grupo de pacientes puede ver su futuro reproductivo comprometido como consecuencia de su tratamiento. Los agentes terapéuticos más frecuentemente utilizados incluyen; ciclofosfamida, doxorubicina, paclitaxel, docetaxel y 5-fluoracilo. Los agentes alquilantes tienen el mayor riesgo de gonadotoxicidad afectando principalmente los folículos primordiales que representan la reserva ovárica. Estos fármacos pueden provocar amenorrea temporal o definitiva. El efecto de la quimioterapia sobre la reserva ovárica se hace más pronunciado en pacientes mayores de 40 años. A modo de ejemplo, la ciclofosfamida administrada a altas dosis causa amenorrea en un 40-60% de pacientes menores de 40 años y en el 80% de pacientes mayores de 40 años(7). Las antraciclina tienen un nivel menor de gonadotoxicidad que los agentes alquilantes, pero igualmente se asocian a altas tasas de amenorrea(9). Los taxanos resultan en amenorrea cuando se utilizan asociados a antraciclina y ciclofosfamida. Las terapias dirigidas utilizadas en el tratamiento del CM; anti-HER (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib) han sido difíciles de evaluar ya que habitualmente se administran en forma concomitante con agentes quimioterápicos. Sin embargo estudios recientes mostraron que el tratamiento con trastuzumab no se asocia a amenorrea (10), pero si se recomienda evitar el embarazo durante los primeros 7 meses luego de haber completado el tratamiento con drogas anti-HER2 debido a riesgos de teratogenicidad(7).

La forma más sensible de predecir la reserva ovárica en pacientes que recibieron quimioterapia es medir el nivel basal de hormona antimülleriana (AMH), hormona folículo estimulante (FSH), inhibina B, y niveles de estrógenos. El recuento de folículos antrales guiado por ecografía también puede ser útil para evaluar la reserva ovárica en estas pacientes(6).

#### *Terapia hormonal:*

Existe evidencia que demuestra el beneficio del tratamiento adyuvante anti hormonal en pacientes jóvenes premenopáusicas con CM y receptores hormonales positivos(11).

Estudios recientes han demostrado que el riesgo de recurrencia para pacientes con receptores hormonales positivos puede verse a largo plazo y esto apoya la recomendación de prolongar el tratamiento con Tamoxifeno por 10 años(12). El Tamoxifeno tiene múltiples beneficios, pero también presenta la particularidad de ser teratogénico. Por este motivo, la adherencia al tratamiento con tamoxifeno se ve disminuida en el caso de las pacientes que tienen deseos de completar su paridad(2, 7).

#### **Oncofertilidad:**

El manejo del CM en pacientes jóvenes que aún no han concretado sus deseos reproductivos, requiere un abordaje interdisciplinario que incluya oncólogos, obstetras, especialistas en medicina reproductiva y neonatólogos. Estas pacientes deben ser tratadas por profesionales que puedan llevar adelante técnicas de preservación de fertilidad con formación en CM y embarazo. Sin duda, es éste abordaje interdisciplinario el que permitirá que las pacientes reciban los cuidados que requieren.

Las pacientes interesadas en tratamientos de preservación de fertilidad deben ser derivadas a especialistas en oncofertilidad precozmente durante el proceso de atención (13). El asesoramiento debe estar guiado por un especialista que conozca los potenciales efectos gonadotóxicos del tratamiento planteado y las técnicas de preservación de fertilidad disponibles en el medio(13). Durante el asesoramiento los especialistas en medicina reproductiva deben informar sobre los beneficios y riesgos de las diferentes estrategias así como evaluar la indicación según las características de cada paciente y el estadio de la enfermedad.

Múltiples sociedades científicas han desarrollado guías específicas para ayudar a los médicos en el asesoramiento de pacientes oncológicas jóvenes y estimular el asesoramiento en preservación de fertilidad previo al inicio de un tratamiento (4,13,14). ASCO recomienda al personal de salud informar a las pacientes oncológicas sobre la posibilidad de infertilidad luego del tratamiento y sugiere que el prestador de salud debe estar preparado para discutir opciones de preservación de fertilidad y/o referir a todos los potenciales pacientes a especialistas en reproducción y oncofertilidad(14, 15).

Para ASCO, las guías deben ser respetadas por el personal de salud y formar parte del consentimiento informado. A pesar de esto, 30-50% de las pacientes no recibe información adecuada respecto a los riesgos de infertilidad futura y las técnicas de preservación de fertilidad disponibles antes del inicio del tratamiento oncológico(13, 16).

En nuestro país actualmente se están diseñando guías específicas con las técnicas disponibles para preservar fertilidad. Igualmente, más allá de que estas técnicas están disponibles, muchas veces los profesionales de salud no las ofrecen o las pacientes se niegan a recibirlas. No es claro el motivo por el cual la mayoría de las pacientes se niegan a recibir tratamiento para preservación de la fertilidad. Una causa importante es el costo de los procedimientos ya que hasta el momento actual los tratamientos de preservación de fertilidad no tienen cobertura pública ni privada en nuestro país, por lo que la paciente debe hacerse cargo de los costos.

La creación de un programa de Oncofertilidad aumentará la información sobre técnicas de preservación disponibles para este grupo de pacientes; facilitándose el acceso a las

mismas. De esta forma en nuestro país se podrá trabajar siguiendo guías nacionales e internacionales asesorando sobre preservación de fertilidad a pacientes oncológicas en edad reproductiva, siendo este el eslabón inicial en el abordaje interdisciplinario que requiere esta área de la medicina(13).

### **Tratamientos de preservación de fertilidad disponibles**

- Criopreservación de ovocitos o embriones:

En mujeres que ya han transitado la pubertad, la técnica más utilizada hasta el momento actual ha sido la criopreservación de embriones. Previo al inicio del tratamiento oncológico, las pacientes son sometidas a un ciclo de fertilización in vitro con estimulación ovárica, y posterior aspiración de ovocitos. A continuación, los óvulos son fertilizados (utilizando semen de su pareja o de donante) y criopreservados.

Gracias a los avances en las técnicas de criopreservación, hoy las pacientes jóvenes presentan otras opciones como por ejemplo la criopreservación de ovocitos (17). Esta es una buena opción para pacientes que no desean criopreservar óvulos fertilizados. La preservación de ovocitos no se considera experimental desde el año 2012 pero aún no existen suficientes datos publicados para hablar de eficacia. Sin duda los resultados serán buenos debido a avances en las técnicas de vitrificación (18). El ciclo de estimulación ovárica y aspiración generalmente dura entre 8 y 14 días. Habitualmente la estimulación folicular comienza en la fase folicular temprana. Sin embargo en estos casos se realiza en el momento de captación de la paciente "random start", estudios científicos han demostrado resultados similares iniciando la estimulación en cualquier momento del ciclo (15, 19).

Idealmente el tratamiento oncológico con quimioterapia se puede iniciar 1 a 2 días luego de la aspiración de ovocitos(20). Para evitar el aumento sérico de estradiol (en los casos de tumores hormono sensibles) se asocia a la estimulación hormonal la administración de inhibidores de la aromatasas(6).

En nuestro medio se encuentra disponible la posibilidad tanto de criopreservación de embriones como de ovocitos. No deberían realizarse ciclos de estimulación ovárica y aspiración de ovocitos en simultáneo a la radioterapia(7).

- Estudio genético embrionario: Diagnóstico genético pre implantación

#### **Mutación BRCA 1/2**

Al diagnosticar una paciente con CM en edad reproductiva debemos asesorar acerca de la realización del estudio de mutaciones genéticas (BRCA 1/2) que predispongan a dicha enfermedad(7, 21). En el caso de presentar la mutación, afectará no solo el tratamiento y seguimiento sino que tendrá implicancias en la fertilidad. Si la paciente lo desea podría evitar la transmisión de dicha mutación genética a su descendencia mediante la realización de estudio genético pre-implantatorio (PGT) para enfermedades monogénicas (PGT-M). Esto se logra recurriendo a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad (fecundación in vitro) realizando una biopsia a nivel del trofoectodermo del embrión en día 5 o 6 de desarrollo de desarrollo. Los embriones que resulten negativos para la mutación podrán

ser transferidos. Si bien el PGT-M es costoso y puede dar lugar a diferentes opiniones éticas y morales es importante informar a las pacientes sobre la disponibilidad de esta tecnología en nuestro medio para que puedan tomarse decisiones basadas en el conocimiento de opciones disponibles(7). En nuestro medio no existe financiación del estado (pública ni privada) para los tratamientos de este grupo de pacientes ya que no se trata de pacientes con diagnóstico de infertilidad.

- Criopreservación de tejido ovárico:

Este proceso implica la resección quirúrgica y posterior criopreservación de tejido ovárico (ooforectomía parcial o total unilateral). Idealmente la cirugía se realiza previo al inicio del tratamiento potencialmente gonadotóxico(22, 23). Una vez superada la enfermedad el tejido criopreservado puede ser re-transplantado para recuperar la función hormonal y la capacidad reproductiva. Esta técnica si bien aún se considera experimental ha demostrado resultados satisfactorios. Existen cerca de 200 nacimientos luego de reimplantación de tejido ovárico. El trasplante de tejido ovárico, puede asociarse con cierto riesgo de reintroducir células tumorales, especialmente en los casos de CM y algunas enfermedades hematológicas (24, 25). Se han realizado importantes avances en diagnóstico clínico y técnicas de laboratorio para realizar análisis del tejido ovárico y evaluar la presencia de enfermedad metastásica previo al trasplante. Se realiza análisis histológico con inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa (PCR)(26).

La criopreservación de tejido ovárico tanto para autotransplante como para maduración ovocitaria in vitro es una opción para pacientes que no pueden someterse a ciclos de hiperestimulación ovárica al no poder dilatar el comienzo del tratamiento oncoespecífico. El trasplante del tejido ovárico una vez descongelada la muestra puede ser ortotópico (el tejido se coloca en la fosa ovárica) o heterotópico, colocando el tejido ovárico a nivel subcutáneo por ejemplo, en el antebrazo. Existe experiencia a nivel mundial de autotransplante de tejido ovárico que ha sido criopreservado mediante protocolos de criopreservación lenta y vitrificación, ambas técnicas han demostrado ser efectivas (17, 27). En la mayoría de los países la criopreservación de tejido ovárico aún se considera experimental, sin embargo, Mierow y cols. lograron que gracias a la efectividad y seguridad de la técnica así como resultados exitosos, ya no sea considerada experimental en algunos países (26). En el año 2004 se comenzó a tener cierta experiencia en técnicas de congelación lenta de tejido ovárico sin resultados de nacimientos reportados hasta el momento actual (28). El hecho de que el tejido ovárico preservado pueda recuperar la función hormonal perdida es muy importante(17).

- Maduración y Crecimiento Folicular In Vitro (IVM y IVFG):

Esta tecnología, podría disminuir el riesgo de reimplantación de células tumorales mediante trasplante autólogo de tejido ovárico. El procedimiento consiste en aislar folículos inmaduros de tejido ovárico resecado y maduración de ovocitos in vitro. Los ovocitos maduros derivados de esta técnica luego pueden ser criopreservados y utilizados en técnicas de reproducción asistida en el futuro. Se trata de un área de investigación activa con tecnología que está siendo desarrollada pero aún no está disponible(29). En el futuro ésta técnica será una opción importante para pacien-

tes jóvenes que no son candidatas a la estimulación ovárica hormonal. Esta técnica ha mostrado resultados alentadores en modelos animales(5).

- Tratamiento con GnRH análogos o antagonistas.

Existe evidencia limitada que sugiere que la supresión de la función ovárica temporal mediante el uso de análogos de GnRH (aGnRH) durante el tratamiento de quimioterapia disminuye la toxicidad ovárica de los agentes quimioterápicos(30). Algunos estudios han demostrado que los aGnRH protegen los ovarios del 67% al 96% de mujeres con CM tratadas con quimioterapia (31-34). Trabajos científicos han demostrado que la edad (pacientes más jóvenes) y haberse administrado aGnRH en simultáneo con el tratamiento de quimioterapia se asoció con mayor recuperación de los ciclos menstruales. Esta recuperación fue menor en pacientes que se vieron expuestas a tratamiento con taxanos(35). Los niveles hallados de FSH fueron significativamente menores en el grupo de pacientes que recibió aGnRH al final del tratamiento con quimioterapia; pero esta diferencia no se mantuvo en el seguimiento a largo plazo (36). En conclusión, el uso de aGnRH es aún controvertido, algunos estudios han reportado beneficio significativo en su uso para lograr recuperar la función ovárica (37, 38), pero otros no (31, 39-41). Es probable que si exista un beneficio en pacientes con CM pero se necesitará mayor evidencia para confirmar esta hipótesis. Las últimas guías ASCO y ESMO aún consideran esta técnica experimental, por este motivo el uso de aGnRH como técnica de preservación de fertilidad debe acompañarse de otro tratamiento de preservación de fertilidad (36).

- Útero subrogado

La subrogación uterina (acuerdo realizado entre una mujer y una pareja en el cual a la mujer se le implanta un embrión creado con gametos de los padres que van a conservar al niño o sus donantes sin vínculo genético entre la madre subrogada y el niño) es una posibilidad para estas pacientes de tener un hijo relacionado genéticamente con ellas (hijo biológico). El procedimiento de subrogación uterina está prohibido en varios países por motivos: legales, religiosos y éticos. En nuestro país, el uso de un útero subrogado solamente está permitido si existe entre alguno de los integrantes de la pareja y la gestante un vínculo familiar de segundo grado de consanguinidad. No está permitido en nuestro país el uso de compensación monetaria (Ley número:19.167, capítulo 4: Embarazo subrogado, artículo 25). Las pacientes que podrían recurrir a esta opción serían aquellas que tengan alto riesgo de recurrencia o tengan indicación de tratamiento con tamoxifeno por 10 años, ya que este puede resultar un período de tiempo muy extenso para posponer la maternidad (2).

- Otras opciones:

Existen casos de mujeres que no tienen interés en preservar su fertilidad ya sea porque ya tienen hijos y no tienen deseos reproductivos o porque no eligen el camino de la maternidad. Estas pacientes deben ser asesoradas respecto a un posible cambio de opinión en el futuro y también deben ser asesoradas sobre anticoncepción ya que igualmente podrían concebir espontáneamente una vez finalizado el tratamiento(42).

En algunas pacientes la preservación de la fertilidad no es una opción por diferentes motivos: urgencia en iniciar el tratamiento, mal pronóstico de la enfermedad o motivos éticos y religiosos. En este caso debería ofrecerse opciones de uso de óvulos donados o estrategias de adopción(5).

Cuando una paciente que ha tenido cáncer planifica un embarazo utilizando gametos o tejido ovárico criopreservado debe realizarse una evaluación clínica y asegurarnos que no hay rastros de enfermedad en ese momento (6).

Cuando nos referimos a la calidad de vida de las sobrevivientes de CM también debemos abordar un aspecto fundamental como la sexualidad. Las disfunciones sexuales se presentan frecuentemente como comorbilidades o como efectos colaterales del uso de ciertos fármacos. La prevalencia de las disfunciones sexuales vinculadas al cáncer es alta, tanto la enfermedad como los tratamientos pueden tener variados y profundos cambios sobre la sexualidad. Es importante incorporar este tema en la consulta anticipando que surgirán cambios en la vida sexual de la paciente y ofreciendo opciones de tratamiento, intercambiar y trabajar sobre lo que es posible; una nueva forma de percibir la sexualidad poniendo atención en lo médico, psicológico y relacional (43, 44).

La preservación de la fertilidad tiene un impacto emocional y afectivo; ya que permite a la paciente proyectar su vida una vez superada la enfermedad. El diagnóstico de CM lleva inevitablemente a pensar en la posibilidad de morir, lo cual es muy duro para una paciente joven. Ofrecer técnicas de preservación de fertilidad y recurrir a ellas permite orientar la mirada hacia la vida y no hacia la muerte.

## Discusión:

Existe un alto porcentaje de pacientes que rechazan las diferentes opciones de preservación de fertilidad que se les ofrece. En el año 2012 se inició el estudio PREgnancy and FERtility (PREFER)(45). El objetivo principal del estudio fue investigar las preferencias de las pacientes y sus elecciones en las diferentes estrategias disponibles para preservación de la función ovárica y/ la fertilidad (por ejemplo; las tasas de aceptación) y las razones por las cuales rechazan estos tratamientos. Se trata de un estudio de cohorte prospectivo que se realiza con el objetivo de optimizar los cuidados y mejorar el conocimiento sobre la función ovárica y /o la preservación de fertilidad en pacientes con cáncer de mama. Cumplen con los criterios de inclusión mujeres premenopáusicas (18 a 45 años) con diagnóstico reciente de CM en estadios precoces candidatas a recibir tratamiento sistémico con quimioterapia. Se incluyeron 131 pacientes en el estudio. Las principales causas de rechazo de las pacientes, fueron el temor a las estrategias de criopreservación y el hecho de haber completado su familia al momento del diagnóstico(45).

En el caso de pacientes premenopáusicas que se presentan con tumores con receptores hormonales positivos (ER+), la estrategia estándar de hormonoterapia adyuvante es tamoxifeno +/- ablación ovárica (agonista GnRH).

Está demostrado que 5 años de tratamiento con tamoxifeno disminuye el riesgo de recurrencia en un 47% y de mortalidad en un 26%(11). Desde el año 2015 existe evidencia sobre el beneficio de continuar el tratamiento con tamoxifeno por 10 años en caso que la mujer persista premenopáusica(7,11). Otra opción de hormonoterapia en mujeres premenopáusicas es la asociación de exemestane

(inhibidor de la aromataasa) en combinación con un agonista de GnRH. Está demostrado que los deseos reproductivos de las pacientes pueden influenciar las decisiones que estas tomen en cuanto al tratamiento(45). A pesar de los claros beneficios del tamoxifeno la adherencia de las pacientes al tratamiento es mala; principalmente porque se trata de pacientes que tienen deseos reproductivos y planes de embarazo. Dado que la fertilidad disminuye con los años, lo prolongado del tratamiento con tamoxifeno implica que al momento de finalizarlo las posibilidades de que la paciente sea capaz de concebir son pocas. Si bien el tamoxifeno no daña directamente la reserva ovárica, se han publicado casos de amenorrea relacionada con el tratamiento especialmente luego de los 40 años (2, 46, 47). En el caso del uso de Tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con receptores positivos los deseos conceptuales influyen a la hora de la no adherencia al tratamiento con Tamoxifeno, tanto el no inicio como discontinuarlo (2).

La evidencia existente sugiere que el embarazo luego del cáncer de mama es seguro y no tiene un impacto negativo en la evolución de la enfermedad (48, 49) incluso un estudio retrospectivo de cohorte publicado por Iqbal y cols. sugiere que el embarazo podría tener un efecto protector (49). Sin embargo la evidencia surge a expensas de estudios retrospectivos (14). Un estudio multicéntrico publicado por Lambertini (50) concluye que el embarazo luego del tratamiento por cáncer de mama no tiene impacto negativo en el tiempo libre de enfermedad. Igualmente existe la necesidad de realizar estudios prospectivos para poder asesorar pacientes jóvenes con cáncer de mama y receptores positivos sobre la posibilidad y seguridad de abandonar el tratamiento con tamoxifeno para lograr un potencial embarazo (7).

Actualmente se está llevando a cabo el estudio clínico POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer). Se trata del primer estudio prospectivo que tiene como principal objetivo evaluar la seguridad de interrumpir el tratamiento con tamoxifeno para lograr un embarazo y evaluar la seguridad del embarazo(7, 51) y sus resultados. Este estudio brindará información crítica para poder asesorar con mayor seguridad a pacientes jóvenes con cáncer de mama respecto a su futuro reproductivo (2, 51). Cumplen los criterios de inclusión: mujeres premenopáusicas (18 a 42 años) con diagnóstico de cáncer de mama en estadios iniciales con receptores hormonales positivos que tienen deseos conceptuales. Las pacientes interrumpirán el tratamiento con tamoxifeno durante 2 años aproximadamente ("washout", lograr embarazo y lactancia) habiendo cumplido 18 a 30 meses de tratamiento. Se les solicita a las pacientes que retomen el tratamiento luego de finalizar la etapa de embarazo y lactancia hasta completar 5 a 10 años. 500 pacientes han sido reclutadas para el estudio y el seguimiento inicial será a 3 años. Este estudio evaluará la seguridad del embarazo luego del CM y la importancia de continuar con el tamoxifeno en forma continua durante 5 a 10 años.

Es importante mencionar el asesoramiento a las pacientes que presentan mutaciones germinales en los genes BRCA 1/2. Se estima que un 5-10% de los cánceres de mama se desarrollan en pacientes portadores de una predisposición hereditaria asociada a genes de susceptibilidad, siendo

BRCA1 y BRCA2 los más frecuentemente involucrados(52). Luego del sexo, este tipo de predisposición hereditaria es el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de la enfermedad (53). Las mutaciones patogénicas en BRCA pueden aumentar 10 a 20 veces el riesgo de CM (52, 54), además, el porcentaje de casos diagnosticados antes de los 50 años es significativamente superior en las portadoras de mutaciones de BRCA, en especial de BRCA1. Por otra parte, las portadoras tienen un riesgo incrementado de desarrollar un segundo cáncer mamario y otros tumores, en particular cáncer de ovario(52, 54). El riesgo a 10 años de cáncer mamario contralateral para BRCA1 y BRCA2 se ha estimado en 20 y 30%(54) y el riesgo de cáncer de ovario en aproximadamente 13% y 7% respectivamente (55, 56). Algunos trabajos científicos han sugerido cierta asociación entre mutaciones BRCA y la insuficiencia ovárica prematura. El estudio publicado porGiordano et al, 2016 concluyó que mujeres mayores de 35 años con mutaciones en BRCA1 tienen menor reserva ovárica (< AMH) que mujeres del mismo grupo etario sin mutaciones en BRCA(57); debemos tener presente esta información a la hora de asesorar estas pacientes y mencionar un posible déficit en su reserva ovárica.

#### **Estrategia:**

Previo al inicio de tratamiento sistémico todas las pacientes deben ser asesoradas por el equipo médico tratante sobre el riesgo de desarrollar insuficiencia ovárica prematura y/o infertilidad y las estrategias disponibles para intentar contrarrestar estos efectos adversos.

Existen 4 desafíos en relación a la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer:

- 1- Mejorar los tratamientos de preservación de fertilidad específicos para cada paciente.
- 2- Identificar y reducir la amenaza que implica el tratamiento oncológico para la fertilidad.
- 3- Expansión de opciones de tratamientos de reproducción efectivos y seguros y la creación de planes eficientes para el manejo de los síntomas de pacientes con insuficiencia ovárica prematura como consecuencia del tratamiento oncológico.
- 4- Lograr financiación del estado para tratamientos de preservación de fertilidad.

Decisiones en cuanto al manejo de la enfermedad pueden ayudar a limitar los efectos adversos del tratamiento, buscando modificaciones en el tratamiento que puedan ayudar a preservar la fertilidad sin comprometer el resultado oncológico. El objetivo principal es proporcionar y desarrollar métodos de preservación de fertilidad que permitan brindar opciones a pacientes que están en manos de un plan terapéutico multidisciplinario hasta lograr que los tratamientos oncológicos estén específicamente dirigidos a las células tumorales(6).

#### **Limitaciones o barreras:**

A pesar de la importancia de la oncofertilidad como disciplina existen controversias y barreras en la discusión sobre la función ovárica y preservación de la fertilidad en las pacientes con reciente diagnóstico de CM(4, 58).

Se han estudiado los motivos por los que las pacientes son inadecuadamente asesoradas y derivadas a tiempo,

como ser: consultas breves que no permiten un encuentro adecuado de intercambio de información entre el médico y el paciente; desinformación respecto a técnicas de preservación de fertilidad disponibles; falta de conocimiento por parte de los especialistas sobre este tema; falta de formación acerca de cómo enfrentar conversaciones que tienen que ver con la sexualidad y la fertilidad; y el factor económico que puede ser una limitación importante para las pacientes a la hora de decidir preservar su fertilidad (13). Lambertini y cols. en el año 2018 publicaron los resultados de una encuesta realizada a especialistas en el tratamiento de CM (cirujanos, oncólogos, ginecólogos) la encuesta tiene que ver con la información que los especialistas manejan respecto a técnicas de preservación de fertilidad y la seguridad de las mismas en pacientes con CM, seguridad del embarazo luego del CM y manejo de la embarazada con diagnóstico de CM. Los resultados muestran que aproximadamente el 40% de los encuestados no están seguros o no consideran segura la estimulación hormonal controlada en pacientes con diagnóstico de CM. Concluyendo que es necesario poner énfasis en la formación de los especialistas en técnicas de preservación de fertilidad y la seguridad de las mismas (59).

Los médicos tratantes son responsables de educar a las pacientes sobre los tratamientos y sus consecuencias y de facilitar a las pacientes una consulta con especialistas en oncofertilidad en el caso de que decidan recurrir a técnicas de preservación (13, 60). Los efectos gonadotóxicos del tratamiento del CM deben ser parte del consentimiento informado de estas pacientes; de esta manera la preservación de la fertilidad quedará incorporada dentro del tratamiento oncológico interdisciplinario (13).

La comunicación respecto a opciones de preservación de fertilidad y una adecuada derivación a especialistas son cruciales para la futura calidad de vida de las sobrevivientes y la preservación de la fertilidad puede impactar positivamente en la evolución de la enfermedad (60). Estudios realizados mostraron que la potencial infertilidad tiene un impacto negativo similar al del diagnóstico de cáncer en este grupo de pacientes. Pacientes que no han recurrido a técnicas de preservación de fertilidad y presentan infertilidad como consecuencia del tratamiento recibido han expresado arrepentimiento y asocian con síntomas de ansiedad y depresión (2, 13, 61).

Es crítico y fundamental que oncólogos y cirujanos tratantes inicien discusiones sobre preservación de fertilidad durante la consulta inicial con pacientes recientemente diagnosticadas con CM.

## Conclusiones:

El tratamiento del CM puede causar insuficiencia ovárica prematura e infertilidad y la mayoría de las pacientes diagnosticadas no reciben la información adecuada respecto al efecto de los tratamientos y las opciones disponibles para preservar su fertilidad (13). Es necesaria la implementación de un programa de Oncofertilidad a nivel nacional, que capte y asesore a este grupo de pacientes y los guíe en los tratamientos de preservación de fertilidad para continuar con su tratamiento médico lo más rápido posible. El futuro reproductivo de estas pacientes es prioritario para ellas y por tanto debe serlo para nosotros como equipo de salud.

## Referencias:

- Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC). Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer META Mayo 2018. 2018.
- Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, Jeruss JS. Impact of fertility concerns on Tamoxifen initiation and persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(10) doi: 10.1093/jnci/djv202.
- Gadducci A, Cosi S, Gazzanini AR. Ovarian function and childbearing issues in breast cancer survivors. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(11):625-31.
- Lambertini M, Fontana V, Massarotti C, Poggio F, Dellepiane C, Iacono G, et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PRÉGNANCY and FERTILITY (PREFER) study. *Breast.* 2018;41:51-6.
- Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *New Engl J Med.* 2009;360(9):902-11.
- Woodruff TK. *Jeruss.pdf.*
- Shah NM, Scott DM, Kandagatla P, Moravek MB, Cobain EF, Burness ML, et al. Young Women With Breast Cancer: Fertility preservation options and management of pregnancy-associated breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(5):1214-24.
- Chow JE, Stratton KL, Leisenring WM, Oeffinger KC, Sklar CA, Donaldson SS, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):567-76.
- Garza PA, Lohr G, Geyer CE, Jr, Cecchini RS, Costantino JP, Pajon ER, et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1110-6.
- Lambertini M, Campbell C, Bines J, Korde LA, Izquierdo M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Anti-HER2 therapy, treatment-related amenorrhea, and survival in premenopausal HER2-positive early breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(11):869-74.
- Francis M, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Lang I, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):122-37.
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-46.
- Vu JV, Llarena NC, Estevez SL, Moravek MB, Jeruss JS. Oncofertility program implementation increases access to fertility preservation options and assisted reproductive procedures for breast cancer patients. *J Surg Oncol.* 2019;115(2):116-21.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2500-10.
- Nakajima T, Kawai K, Ishikawa T, Teraoka K, Takeuchi S, Miyagawa T, et al. Random-start ovarian stimulation with aromatase inhibitor for fertility preservation in women with Japanese breast cancer. *Reprod Med Biol.* 2019;18(2):167-72.
- Stein MD, Victorson DE, Choy JT, Waimey KE, Pearman TP, Smith K, et al. Fertility preservation preferences and perspectives among adult male survivors of pediatric cancer and their parents. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2014;3.
- Woodruff TK. Oncofertility: a grand collaboration between reproductive medicine and oncology. *Reproduction.* 2015;150(3):S1-10.
- Hirshfeld-Cytron J, Gracia C, Woodruff TK. Nonmalignant diseases and treatments associated with primary ovarian failure: an expanded role for fertility preservation. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(10):1467-77.
- Cakmak H, Rosen MP. Random-start ovarian stimulation in patients with cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(2):15-21.
- Duncan FE, Pavone ME, Gunn AH, Badawy S, Gracia C, Ginsberg JP, et al. Pediatric and Teen Ovarian Tissue Removed for Cryopreservation Contains Follicles Irrespective of Age, Disease Diagnosis, Treatment History, and Specimen Processing Methods. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2015;4(4):174-83.
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology CoGSoGo. Practice Bulletin No 182: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *ObstetGynecol.* 2017;130(3):e110-e126.
- De Vos M, Smitz J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet.* 2014;384(9950):1302-10.
- Duncan FE, Jozefik JK, Kim AM, Hirshfeld-Cytron J, Woodruff TK. The gynecologist has a unique role in providing oncofertility care to young cancer patients. *US Obstet Gynecol.* 2011 Jan 1;61(1):24-34.
- Bastings L, Beerenndonk CC, Westphal JR, Massuger LF, Kaal SE, van Leeuwen FE, 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.
- De Vos M, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Tryde Schmidt K, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril.* 2013;99:1503-13.
- Meirow D, Ra'anani H, Shapiro M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S, et al. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. *Fertil Steril.* 2016;106(2):467-74.
- Dittrich R, Hackl J, Lotz L, Hoffmann I, Beckmann MW. Pregnancies and live births after 20 transplantations of cryopreserved ovarian tissue in a single center. *Fertil Steril.* 2015;103(2):462-8.
- Pérez H, Coppola F, Martínez J, Alfonso Y, Domínguez A, Aguirre R, et al. Criopreservación de corteza ovárica en pacientes jóvenes con cáncer e indicación de tratamiento gonadotóxico. *Rev Med Urug.* 2007;23:99-108.
- Jévest ER, Shea LD, Woodruff TK. Engineering the follicle microenvironment. *Semin Reprod Med.* 2007;25(4):287-99.
- Boer S, Szendrei B, Schally AV. Protective effects of D-trp<sup>6</sup>-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonado toxicity in female rats. *Br J Cancer.* 1990;61:861-65.
- Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gammuci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the Gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306(3):269-76.
- Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, Bell C, Sertoli MR, Bighin C, et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young early breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2006;17(1):74-8.
- Urruticoechea A, Amedos M, Walsh G, Dowsett M, Smith IE. Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer (EBC). *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110(3):411-6.
- Beuth J, Schneider B, Scherholz JM. Impact of complementary treatment of breast cancer patients with standardized mistletoe extract during after care: A controlled multicenter comparative epidemiological cohort study. *Anticancer Res.* 2008;28:523-8.
- Blanchard B, Bibeau P, Leduc R, Dupuis A, Duchée P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):2568-74.
- Silva C, Caramelo O, Almeida-Santos T, Ribeiro Rama AC. Factors associated with ovarian function recovery after chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2737-49.
- Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial. *Med Oncol.* 2013;30(3):667.
- Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2015;372(10):923-32.
- Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the BGB 37 ZORO study. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2354-61.
- Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M, 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;30:533-8.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CT, Azim HA, Jr, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med.* 2016;14:41.
- Kopecka J, Bhardi M, Kugadas A, Reddy N, Shevbridge A, Mukherji D, et al. Planned and unplanned pregnancies in breast cancer survivors. *Breast.* 2019;46:75-80.
- Del Pup L, Villa P, Amar ID, Bottoni C, Scambia G. Approach to sexual dysfunction in women with cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(3):630-4.
- Ranfi ML, Basso V. Integrando la narrativa sexual a la historia clínica oncológica. In: Scasso S, Laufer J, eds. Nuevos conceptos en ginecología oncológica. *Bibliomedica.* 2018. p. 345.
- Lambertini M, Fontana V, Massarotti C, Poggio F, Dellepiane C, Iacono G, et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PRÉGNANCY and FERTILITY (PREFER) study. *Breast.* 2018;41:51-6.
- Petek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1045-51.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the First Year After Breast Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol.* 2016;17(8):2365-70.
- Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1033-45.
- Iqbal J, Amir E, Rochon PA, Giannakakou V, Sun P, Narod SA. Association of the timing of pregnancy with survival in women with breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(5):659-65.
- Lambertini M, Kroman N, Amez L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(4):426-9.
- IBCSG 48-14 POSITIVE Trial. Retrieved 15 May 2018 at [http://www.ibcsg.org/Public/Health\\_Professionals/Open\\_Trials/ibcsg\\_48-14\\_positive/Pages/IBCSG48-14POSITIVE.aspx](http://www.ibcsg.org/Public/Health_Professionals/Open_Trials/ibcsg_48-14_positive/Pages/IBCSG48-14POSITIVE.aspx). Disponible en: [http://www.ibcsg.org/Public/Health\\_Professionals/Open\\_Trials/ibcsg\\_48-14\\_positive/Pages/IBCSG48-14POSITIVE.aspx](http://www.ibcsg.org/Public/Health_Professionals/Open_Trials/ibcsg_48-14_positive/Pages/IBCSG48-14POSITIVE.aspx).
- Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(9):665-76.
- Arver B, Du Q, Chen J, Luo L, Lindblom A. Hereditary breast cancer: a review. *Semin Cancer Biol.* 2000;10(4):271-88.
- Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(12):702-7.
- Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivetto IA, Foulkes WD, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol.* 2005;96(1):222-6.
- Delgado L. Riesgo genético para cáncer mamario asociado a mutaciones de BRCA 1/2. Valor de la mastectomía profiláctica. Facultad de Medicina. UDELAR; 2019.
- Giordano S, Garrett-Mayer E, Mittal N, Smith K, Shulman L, Passaglia C, et al. Association of BRCA1 mutations with impaired ovarian reserve: connection between infertility and breast/ovarian cancer risk. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2016;5(4):337-43.
- Lambertini M, Goldrat O, Clatoff F, Demeestere I, Awada A. Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. *Curr Opin Oncol.* 2017;29(4):243-52.
- Lambertini M, Di Maio M, Pagani O, Curigliano G, Poggio F, Del Mastro L, et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *Breast.* 2018;42:41-9.
- Jeruss JS. Discussing fertility preservation with breast cancer patients. *Cancer Treat Res.* 2010;156:461-6.
- Deshpande NA, Braun JM, Wever FL. Impact of fertility preservation counseling and treatment on psychological outcomes among women with cancer: A systematic review. *Cancer.* 2015;121(22):3938-47.