

## PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD Y CÁNCER DE MAMA: REVISIÓN

María de Pedro, MD<sup>1§</sup>; Borja Otero MD<sup>2</sup>; and Belén Martín MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario HM Nuevo Belén, HM Hospitales. José Silva 7, 28043 Madrid (España)

<sup>2</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Unidad de oncología ginecológica, Hospital Universitario de Cruces, 48903 Barakaldo (España)

<sup>3</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Getafe, 28905 Getafe (España)

§autor correspondiente

Direcciones de correo electrónico

MP: mdepedro@hmhospitales.com

BO: borja.oterogarcia-ramos@osakidetza.net

BM: mbelen.martins@salud.madrid.org

Resumen

El cáncer de mama es el tumor maligno más común en mujeres y su incidencia aumenta con la edad, siendo la mayoría de pacientes diagnosticadas tras la menopausia. No obstante, en un porcentaje de casos que varía entre el 15% y el 25%, las pacientes son premenopáusicas en el momento del diagnóstico y aproximadamente un 7% tienen menos de 40 años. Por lo tanto, un número considerable de mujeres son diagnosticadas de cáncer de mama durante su vida fértil. Dentro de este grupo, la mayoría de los casos de cáncer precisa de quimioterapia citotóxica o de tratamiento hormonal, responsables de la reducción de la función reproductora además de la edad. La eficacia de dichos tratamientos, entre otros factores, ha dado como resultado una tasa de supervivencia global a cinco años, con la consecuencia de un aumento del número de mujeres jóvenes que superan la enfermedad antes de cumplir sus deseos de procrear, sobre todo si tenemos en cuenta la tendencia actual existente en los países desarrollados a retrasar el embarazo hasta bien entrados los treinta o cumplidos los cuarenta. La combinación de dichos factores justifica la importancia de la preservación de la fertilidad y del asesoramiento en salud reproductiva en el momento del diagnóstico de cáncer de mama en mujeres jóvenes.

Se ha desarrollado una amplia variedad de técnicas de preservación de la fertilidad, como la inhibición de la función ovárica, la congelación de ovocitos y embriones, obtención y maduración de ovocitos in vitro y congelación de tejido ovárico.

El asesoramiento y derivación precoz de estas pacientes a especialistas en fertilidad son elementos fundamentales para optimizar sus opciones de embarazo. El objetivo del presente análisis es actualizar conocimientos acerca de la influencia del cáncer de mama en la fertilidad, la incidencia del embarazo y de las técnicas de preservación de la fertilidad en pacientes de cáncer de mama y evaluar la reserva ovárica para una mejor elección de tratamiento. Se ha incluido un apartado especial dedicado a los portadores de mutaciones de BRCA debido a sus rasgos específicos.

Se ha llevado a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica, incluidas publicaciones de los últimos cinco años.

**PALABRAS CLAVE:** mama, cáncer, fertilidad, preservación



## PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD Y CÁNCER DE MAMA: REVISIÓN

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más común en mujeres y un número considerable de casos son detectados durante la vida fértil. Las implicaciones del cáncer de mama en mujeres jóvenes (agresividad de la enfermedad que requiere de un tratamiento sistémico, tasa de supervivencia global a 5 años) y la tendencia actual de planificación familiar en países desarrollados (retraso deliberado del embarazo hasta bien entrados los treinta o recién cumplidos los cuarenta) hacen de la preservación de la fertilidad una cuestión a tener en cuenta en el momento del diagnóstico. Las recientes mejoras y creciente investigación en técnicas de preservación de la fertilidad han logrado poner al alcance de estas mujeres una serie de posibilidades. Desgraciadamente, tanto pacientes como profesionales sanitarios olvidan a menudo esta cuestión tras el diagnóstico, cuando la derivación precoz al especialista en fertilidad es fundamental para conseguir los mejores resultados.

### MATERIALES Y MÉTODOS

El objetivo del presente análisis es la actualización de los conocimientos acerca de los distintos aspectos del cáncer de mama y la fertilidad. Para ello, se ha realizado una búsqueda en la base de datos de PubMed utilizando los términos: MAMA, CÁNCER, FERTILIDAD, PRESERVACIÓN. Con el fin de garantizar que se incluían únicamente las últimas evidencias, no se han tenido en cuenta publicaciones anteriores a 2011. Puesto que una considerable cantidad de dichas publicaciones son reseñas bibliográficas, muchas de las referencias corresponden a artículos más antiguos.

### CONCLUSIONES

Los métodos de diagnóstico precoz, los tratamientos dirigidos y la prolongación de las tasas de supervivencia han hecho de la preservación de la fertilidad una cuestión importante a tener en cuenta en el tratamiento de pacientes jóvenes de cáncer de mama. No obstante, se suele considerar una especialidad secundaria, cuando la derivación y un diseño del tratamiento precoces son cruciales para el éxito. Las mujeres jóvenes con diagnóstico de cáncer de mama no solo se beneficiarían de una amplia variedad de técnicas de preservación de la fertilidad como la inhibición de la función ovárica, la congelación de ovocitos y embriones, la obtención y maduración de ovocitos in vitro y la congelación de tejido ovárico, sino que podrían recurrir a dichos tratamientos sin poner en peligro su terapia antineoplásica. Se deben tener en cuenta las características individuales, sobre todo el subtipo molecular de tumor de mama, que determinará la necesidad de tratamiento gonadotóxico, y la reserva ovárica en el momento del diagnóstico. Por último, las portadoras de mutaciones BRCA, ya estén sanas o hayan sido diagnosticadas de cáncer de mama, también tendrán la capacidad de lograr un embarazo a pesar de las dificultades añadidas: principalmente una mayor agresividad del tumor y una menor reserva ovárica.

## INCIDENCIA DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS

### ***Datos de la incidencia del cáncer de mama por edad***

El cáncer de mama es el tumor maligno más común en mujeres y su incidencia aumenta con la edad, siendo la mayoría de pacientes diagnosticadas tras la menopausia [1]. No obstante, en un porcentaje de casos que varía entre el 15% y el 25%, las pacientes son premenopáusicas en el momento del diagnóstico [2] y aproximadamente un 7% tienen menos de 40 años (ver [www.seer.cancer.gov.2008](http://www.seer.cancer.gov.2008)) [3].

### ***Supervivencia al cáncer de mama en pacientes jóvenes***

A pesar de estar considerado como una entidad aparte y con peor pronóstico en el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas [4-8], la supervivencia a 5 años en pacientes por debajo de los 40 años se ha incrementado del 75,2% de la década de los 70 al 86,9% actual en los Estados Unidos [9].

### ***Tratamiento sistémico del cáncer de mama***

La alta tasa de supervivencia es debida en parte a la eficacia del tratamiento actual contra el cáncer de mama. El tratamiento citotóxico con quimioterapia es prácticamente obligatorio para todas las pacientes con tumores de grado histológico 3, altos índices de Ki-67, receptores hormonales negativos, HER2 positivo o triple negativo, índice elevado de recurrencia del cromosoma 21, alto riesgo de recaída según el patrón de 70 genes y la participación de más de tres nodos linfáticos. [10]. Puesto que aproximadamente  $\frac{2}{3}$  de las pacientes diagnosticadas por debajo de los 40 años presentan cáncer de mama de estadio II o más avanzado [11], se puede afirmar con seguridad que una cifra considerable de dichas pacientes recibirán quimioterapia citotóxica, lo que es responsable al menos en parte de la baja tasa de nacimientos tras el diagnóstico. Se ha demostrado asimismo que las pacientes jóvenes mejoran más con la quimioterapia que las de mayor edad. [12].

Aproximadamente dos tercios de las pacientes por debajo de los 40 años presentan tumores con receptores hormonales positivos por lo que, además de la quimioterapia, recibirán un tratamiento de tamoxifeno de diez años de duración con o sin antagonistas de la GnRH.

### ***Tendencias actuales en planificación familiar***

Las mujeres de los países desarrollados muestran una tendencia al alza en posponer el embarazo hasta avanzados los 30 o cumplidos los 40 (casi el 25% de los partos de recién nacidos vivos en Estados Unidos tienen lugar entre los 30 y 40 años de edad), con la consecuencia de que muchas pacientes de cáncer de mama que no han cumplido sus deseos de maternidad o ni siquiera han pensado en ello en el momento del diagnóstico [13].

Hay controversia sobre el número de pacientes de cáncer de mama que buscan el embarazo tras el diagnóstico y sobre las razones que les empujan a ello. Los datos de la encuesta [14] sugieren que aproximadamente la mitad de las mujeres que superan un cáncer de mama desean o intentan quedarse embarazadas, sin embargo, de hecho, solo cerca de un 10% de las mujeres que desarrollan un tumor invasivo antes de los 40 años tienen hijos tras el diagnóstico [15-17], aun cuando estudios de observación en mujeres que

se quedaron embarazadas no han mostrado un riesgo mayor de recidiva o muerte [18-20]. Los temores personales, así como la falta de un asesoramiento rápido y adecuado en fertilidad, contribuyen probablemente a la baja tasa de embarazos en estas pacientes. De hecho, una encuesta estadounidense dio a conocer que tan solo cerca del 50% de pacientes que habían superado el cáncer recordaban haber recibido asesoramiento por parte de su médico acerca en qué medida influiría el tratamiento en su fertilidad [21,22].

### **Resumen**

- Existe un número considerable de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama durante su vida fértil.
- Dentro de este grupo, la mayoría de casos de cáncer precisa de quimioterapia citotóxica y/o de tratamiento hormonal, lo que es responsable de la disminución de las funciones reproductoras de estas pacientes junto con su edad.
- La eficacia de dichos tratamientos, entre otros factores, ha dado como resultado una tasa de supervivencia global a cinco años, con la consecuencia de un aumento del número de mujeres jóvenes que superan la enfermedad antes de cumplir sus deseos de maternidad, sobre todo si tenemos en cuenta la tendencia actual existente en los países desarrollados a retrasar el embarazo hasta avanzados los treinta o cumplidos los cuarenta.
- La combinación de dichos factores justifica la importancia de la preservación de la fertilidad y del asesoramiento en salud reproductiva en el momento del diagnóstico de cáncer de mama en mujeres jóvenes.

### **LA FERTILIDAD TRAS EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA**

La fertilidad de las pacientes de cáncer de mama puede verse afectada por varias razones, principalmente la edad en el momento del diagnóstico, el uso de quimioterapia gonadotóxica y la duración del tratamiento endocrino, con la consiguiente necesidad de postergar el embarazo.

#### ***Edad en el momento del diagnóstico***

Las mujeres sanas experimentan una disminución progresiva en la población de ovocitos desde la vida fetal a la menopausia [23] y se consideran estériles aproximadamente de 5 a 10 años antes de su última menstruación[24]. Hacia los 37 años, más del 95% de los ovocitos presentes en el nacimiento ya han experimentado apoptosis. Hacia los 40 años, la tasa de fecundidad es el 50% de la de una mujer de 30, con un riesgo 3 veces más elevado de aborto [25].

Existen dos pruebas básicas con el fin de evaluar la reserva ovárica individual: la concentración de hormona antimulleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales por ecografía [26].

Dado que la mayoría de las pacientes premenopáusicas de cáncer de mama son mayores de 35 años, es fácil entender que este grupo presenta un valor de referencia natural de alteración de la fertilidad debido a su edad y a cómo la enfermedad y los tratamientos antineoplásicos aceleran la disminución de sus funciones reproductoras.

### ***Factores asociados al cáncer***

El cáncer por sí mismo baja los niveles de AMH e inhibina B y eleva la concentración de FSH en comparación con mujeres sanas [27], sobre todo en mujeres con amenorrea inducida por la quimioterapia (CIA) –en cuyo caso dicho cambio parece preceder a la CIA [27,28]–, mientras que las pacientes que conservan sus ciclos durante el tratamiento muestran alteraciones menos bruscas. Aún no hay acuerdo sobre la importancia de los niveles hormonales o el recuento de folículos antrales antes del tratamiento en lo que respecta a recuperar los ciclos menstruales [29, 30].

### ***Factores asociados al tratamiento***

No obstante, el efecto crítico del cáncer sobre la fertilidad procede de los tratamientos prequirúrgicos o postquirúrgicos, sobre todo la quimioterapia, pero también el bloqueo hormonal. Aunque sus efectos pueden alterar la reserva ovárica y la función endocrina de distintas maneras y en distinta medida en una misma paciente, algunos de los cambios que provocan son bastante constantes y se comentarán a continuación. Como norma general, la toxicidad de los distintos protocolos se manifiesta solo durante la fase de recuperación, no al inicio del tratamiento [1].

La elección del tratamiento postquirúrgico se realiza según el riesgo de recidiva y el tipo de tumor. Mientras que el riesgo de recidiva y muerte a 15 años en mujeres por debajo de los 50 no sometidas a tratamiento sistémico postquirúrgico es del 53% y del 42% respectivamente, la administración de tratamiento postquirúrgico reduce dichos índices a la mitad, teniendo en cuenta todos los estadios de la enfermedad y todos los tipos moleculares de tumor [31]. Estas cifras varían de forma significativa analizadas individualmente, con una tasa de mortalidad por cáncer de mama del 12,5% a 15 años en mujeres por debajo de los 50 con tumores de bajo riesgo no invasivos y del 50% en los invasivos [31].

Como se ha afirmado anteriormente, según el estadio, la quimioterapia postquirúrgica es necesaria en muchas de las pacientes con tumores de estadio II y recomendable en pacientes de estadio I con tumores mayores de 1 cm [10]. Estos dos grupos juntos representan más de  $\frac{2}{3}$  de las pacientes [11]. Por otro lado, la quimioterapia prequirúrgica suele estar indicada en pacientes de estadio III.

En lo que respecta a las características moleculares, el 15% del total de los tumores de mama son luminal A, el 60% son luminal B y los de tipo raro como el HER2 positivo o los carcinomas basocelulares representan cada uno entre el 10% y el 15% de los casos [32, 33]. Los tipos de tumores más comunes en mujeres jóvenes también son el luminal A y B. Sin embargo, el HER2 positivo y los carcinomas basocelulares son más frecuentes en este grupo de edad que en mujeres mayores. El tratamiento postquirúrgico estándar para mujeres jóvenes con un tumor de tipo luminal A incluye el bloqueo hormonal durante 10 años –normalmente con tamoxifeno– con o sin inhibición de la función ovárica, ya sea farmacológico mediante agonistas de la GnRH o quirúrgico, mediante anexetomía bilateral. La ventaja añadida de la quimioterapia para estas pacientes no está clara, aunque es ampliamente utilizada en los Estados Unidos, sobre todo en mujeres por debajo de los 40 años. Por otro lado, la mayoría de las pacientes diagnosticadas de cáncer de tipo luminal B son sometidas a quimioterapia [32-33]. En el caso de tumores con receptores hormonales

negativos mayores de 1 cm o menor de dicho tamaño pero de un alto grado histológico o de tipo HER2 positivo, también se sugiere la quimioterapia. Por último, las pacientes de tipo HER2 positivo reciben quimioterapia orientada al tipo HER2 positivo durante 12 meses [34].

En el momento del diagnóstico, la derivación a preservación de la fertilidad se lleva a cabo entre la cirugía principal y el inicio de la quimioterapia postquirúrgica. En caso de tratamiento prequirúrgico, dicha derivación debería tener lugar antes de empezar el tratamiento. Esto no solo proporciona una horquilla de tiempo muy limitada, sino también presenta el riesgo de crecimiento del tumor durante la estimulación folicular, una cuestión especialmente delicada en pacientes con tumores positivos para el ER.

### ***Gonadotoxicidad inducida por la quimioterapia***

Los tratamientos con quimioterapia provocan toxicidad ovárica principalmente mediante el deterioro de los ovocitos primarios, las células de la granulosa y el estroma ovárico[35]. Se ha descubierto asimismo que causan un importante daño vascular, incluido el engrosamiento y proliferación de vasos corticales, fibroma cortical y depósitos de colágeno segmentarios[36].

Todo tratamiento con quimioterapia, independientemente de su mecanismo de acción, pueden dañar los folículos en desarrollo al interrumpir el desarrollo de las celular de granulosa, lo que posteriormente causará amenorrea. Puesto que los folículos nuevos se desarrollan a partir de folículos primarios intactos en un lapso de tiempo de 3 a 6 meses, dicha amenorrea tiende a ser transitoria para agentes que no afectan al ADN y sin efectos en la reserva de folículos. Por otro lado, la amenorrea se ha vinculado a una disminución de las recaídas y a una mejora de la supervivencia [37–40], puesto que puede ser el reflejo de una disfunción ovárica permanente. Dado el componente hormonal de la mayoría de los tumores, dicha gonadotoxicidad interferiría en la carcinogénesis en la mama.

Los factores predictivos más importantes para la amenorrea inducida por la quimioterapia son la edad, la dosis y el tipo de quimioterapia, especialmente el número de ciclos de alquilantes y exposición a las antraciclinas, taxanos y análogos del platino[41-44].

#### *Edad*

Las mujeres mayores de 40 años son 5 veces más propensas al riesgo de amenorrea inducida por la quimioterapia (CIA) que las jóvenes [45]. No obstante, las mujeres por debajo de los 30 años presentan una tasa de CIA que varía entre el 15% y el 40% [46]. Estas cifras varían drásticamente según los estudios, principalmente debido a la gran heterogeneidad en las definiciones de amenorrea –algunos artículos toman en cuenta periodos de tiempo de 3 a 12– meses, pero también debido a las distintas poblaciones de estudio y los diferentes protocolos. Por ejemplo, los estudios que incluyen poblaciones muy jóvenes tienden a obtener tasas de CIA tan bajas como un 17% [47]. Sin embargo, un artículo en concreto, referente a un grupo de pacientes premenopáusicas en el que solo el 25% estaban por debajo de los 40 años, obtuvo una tasa de CIA de más del 90% [48]. Por otro lado, del 15% al 50% de las pacientes diagnosticadas por debajo de los 40, recuperarán la menstruación en comparación con solo el 10% de pacientes mayores de 40 y un 5% mayores de 45 [45, 47, 50, 51].

También que tener presente que a pesar de su amplitud de uso como marcadores de la función reproductora, ni la amenorrea es síntoma de infertilidad, ni la vuelta del ciclo menstrual lo es de fertilidad [50].

### *Impacto de las sustancias quimioterapéuticas*

El fármaco más significativo en cuanto a la pérdida de la función ovárica es la ciclofosfamida. La ciclofosfamida es un alquilante de eficacia demostrada como tratamiento postquirúrgico para el cáncer de mama y se utiliza desde hace mucho tiempo para tal fin. No obstante, tiene un fuerte impacto en la reserva de folículos primarios: se ha informado de una disminución de la densidad folicular en más del 90% 48 después de la administración [51]. El efecto sobre el periodo de la vida fértil es igual de fuerte: un solo ciclo a una dosis estándar puede acelerar el envejecimiento ovárico en 3 años en cuanto a sus funciones reproductoras, mientras que un tratamiento completo administrado durante 12 a 16 semanas puede incrementar dicho envejecimiento en hasta 10 años [41-43]. Esto significa que una mujer que empieza a los 30, al final del tratamiento tendrá una edad ovárica equivalente a una de 40.

Los tratamientos más actuales añaden un taxano a la antraciclina y la ciclofosfamida para todos los tumores menos los luminal A [33, 52]. En general, se observa un aumento de un 3% absoluto de la supervivencia si se añaden taxanos al tratamiento con antraciclina y ciclofosfamida [53]. La incidencia de los taxanos sobre la población de folículos primarios aún no está clara.

Por lo que respecta al efecto de los protocolos de quimioterapia específica sobre la función ovárica, se observa una gran heterogeneidad en los datos. Los índices de CIA para los protocolos basados en antraciclina varían tanto como del 29% al 93% y del 17% al 93% para los tratamientos con taxano más antraciclina [2]. Un estudio prospectivo reciente ha observado índices similares de CIA para distintos protocolos como CMF AC (doxorrubicina y ciclofosfamida), ACT (doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel(ACT) y ACT más docetaxel, aunque las pacientes tratadas con CMF y AC más docetaxel tenían menos posibilidades de recuperar la menstruación [54]. La Tabla 1 resume los índices de CIA resultantes de los distintos estudios.

Tabla 1. Incidencia de CIA según distintos estudios

| Study              | Edad  | Incidenias de CIA en Taxanos        | Incidenias de Cia en Antraciclinas | Punto Final   |
|--------------------|-------|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| Martin, 2005       | todos | 61% TAC                             | 52.4% FAC                          | 3-meses amenorrea                                   |
| Fournier, 2005     | < 40  | 17% AC-T                            | -                                  | 12-meses amenorrea                                  |
| Tham, 2007         | < 50  | 64% AC-T                            | 55% AC                             | 6-meses amenorrea                                   |
| Reh, 2008          | todos | 41.7% ACT                           | 29% AC                             | 6-meses amenorrea                                   |
| Berlière, 2008     | todos | 93% 3 FEC/3D                        | 92.8% 6 FEC                        | % CIA después de tratamiento                        |
| Han, 2009          | todos | 90.2% D/AC<br>73.5% AC-P            | 72.1% AC                           | 3-meses amenorrea dentro de dos años de seguimiento |
| Swain, 2009        | todos | 83% AC-D                            | -                                  | 6-meses amenorrea dentro de dos años de seguimiento |
| Pérez-Fidalgo 2010 | todos | 82.7% 4 FAC-8P<br>Semanal: 4AT-4CMF | 75.5% 6 AC/6 FAC                   | 12-meses amenorrea                                  |

Adaptado de Mailliez A, Decanter C, Bonnetterre J. Adjuvant chemotherapy for breast cancer and fertility: estimation of the impact, options of preservation and role of the oncologist. Bull Cancer. 2011 Jul;98(7):74151

Ni el Trastuzumab, que mejora la supervivencia general y la ausencia de recidivas en aproximadamente un 50% en mujeres con tumores de tipo HER2 positivo[34] u otros agentes orientados al HER2, han mostrado toxicidad ovárica [55].

#### *Estrategias para reducir el daño folicular*

Los tratamientos con quimioterapia se pueden alterar de algún modo con el fin de reducir la gonadotoxicidad. Por ejemplo, en tumores de tipo luminal B, tres ciclos de FEC seguidos de tres ciclos de docetaxel han demostrado ser igual de efectivos que seis ciclos de FEC con menos daño ovárico debido a una menor cantidad de ciclofosfamida [48]. También se ha sugerido que el taxano y el carboplatino son igual de efectivos que las antraciclinas, la ciclofosfamida y las combinaciones de taxano para la mayoría de los tumores tipo HER2

positivo [56, 57], y con menor probabilidad de dar como resultado la esterilidad puesto que, como se ha explicado anteriormente, la ciclofosfamida es la mayor responsable de la gonadotoxicidad. Sin embargo dichas pruebas no facilitan ninguna información sobre fertilidad. Los tumores de mama triple negativo presentan con frecuencia varios defectos en los mecanismos de reparación del ADN y las mujeres con dichos tumores pueden beneficiarse del tratamiento con cis- o carboplatino combinado con inhibidores de la PARP [58], aunque esta prometedora hipótesis necesita de más estudios.

### ***Tratamiento Endocrino***

Se dispone de pocos datos sobre la toxicidad ovárica directa del tamoxifeno. Se ha observado concentraciones más bajas de la hormona antimülleriana (AMH) y un aumento de los niveles de FSH en las mujeres que mantienen su menstruación durante el tratamiento [ 59] pero los datos no son concluyentes. El principal problema con el tamoxifeno es su prolongada duración del tratamiento. La dosis estándar de 20 mg/día durante 10 años puede reducir significativamente la probabilidad reproductiva de una paciente diagnosticado de cáncer de mama después de los 35 años de edad, simplemente por la reducción fisiológica de la cantidad y calidad de los ovocitos que se produce con el envejecimiento. Se están realizando o se han propuesto protocolos innovadores con una menor duración del tratamiento [60].

### **EVALUACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA**

La evolución y mejora de los tratamientos anticancerígenos han dado como resultado una alta prevalencia de jóvenes supervivientes de cáncer de mama para quienes la preservación de la fertilidad en el futuro es probablemente una prioridad. Los folículos primordiales comienzan a disminuir en número desde las primeras etapas del periodo embrionario hasta la menopausia definitiva. Este hecho destaca la importancia de estimar la reserva ovárica de pacientes sometidos a tratamientos de cáncer.

En primer lugar, la cuestión es si el cáncer de mama puede afectar de algún modo a la reserva ovárica. Diversos estudios han demostrado que este tipo de tumor no tiene influencia sobre la reserva ovárica ya que las pacientes que desarrollan amenorrea postratamiento tienen antes del tratamiento niveles de AMH más bajos que en los controles de edad ajustada [27]. Se han investigado varios métodos como los estimadores de reserva ovárica válida, que incluyen características clínicas, pruebas hormonales y de ultrasonografía. Si consideramos simplemente las características clínicas de estas pacientes, debemos tener en cuenta que la presencia de menstruaciones regulares en una paciente después de recibir quimioterapia no significa que sea fértil y viceversa [61]. En cuanto a las pruebas de ultrasonografía, tanto la medida de volumen ovárico como la cuantificación de los folículos antrales se han utilizado sin gran precisión como predictores de reserva ovárica. Finalmente, las pruebas hormonales pueden ser útiles para evaluar la reserva ovárica de la paciente. Se han investigado las diferentes relaciones entre reserva ovárica y la hormona folículoestimulante (FSH), el estradiol (E2), la inhibina B y la AMH . La resolución de las pruebas hormonales pueden dar lugar a dos problemas. En primer lugar, algunas de ellas tienen variaciones cíclicas que pueden conducir a la necesidad de resoluciones seriadas a fin de obtener una estimación de la reserva ovárica. Por otro lado, los niveles hormonales pueden variar en pacientes con cáncer de mama premenopáusicas con tratamiento de tamoxifeno [62]. La AMH ha demostrado ser el marcador más fiable tanto en la población general como en pacientes con cáncer de mama.

### ***La hormona antimülleriana***

La AMH se produce en los folículos antrales en el ovario y por lo tanto la concentración de AMH se puede cotejar con el número de estos folículos y por consiguiente reflejan la reserva ovárica de la mujer. Los niveles séricos de AMH siguen siendo mucho más estables durante el ciclo menstrual que teniendo en cuenta otros parámetros como la FSH, la inhibina E o E2 y se mantiene en un continuo descenso durante la vida de la mujer [63]. Esta última característica significa que, incluso en niñas en edad prepuberal, la AMH puede ser un buen predictor de reserva ovárica cuando se necesitan tratamientos gonadotóxicos, al igual que ocurre en las pacientes con leucemia [64].

Estos hechos también han llevado a la determinación de los valores de corte en la población general que puede predecir el éxito de las técnicas de reproducción asistida (TRA). Estos valores de corte también han sido validados en pacientes con cáncer de mama que muestran que los niveles  $>1,2$  ng/ml antes del comienzo de la quimioterapia se asocia con mayores posibilidades de obtener más de 4 ovocitos maduros que después pueden utilizarse para diferentes TRA [65]. Los niveles de AMH antes de un tratamiento de quimioterapia también pueden predecir la función ovárica a largo plazo [66].

Este parámetro es el predictor más fiable de la función ovárica, nunca debe ser considerado como definitivo, ya que se han dado casos de embarazos con niveles muy bajos o inexistentes de AMH [67].

### **LAS TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD**

Una vez se pronostica una buena reserva ovárica, existen varias técnicas de reproducción asistida (TRA). Estas técnicas se pueden dividir en tres grupos: aquellas que tratan de reducir el impacto de la quimioterapia en función ovárica, las técnicas para obtener ovocitos o embriones que puedan ser crioconservados y las que tratan de preservar y congelar tejido ovárico antes comenzar con la quimioterapia.

### ***Supresión ovárica***

Varios estudios han demostrado que cuanto más mayor se es a la hora de recibir quimioterapia mayor será la tasa de amenorrea [46, 68]. Si comparamos mujeres en edad prepuberal y postpuberal la diferencia puede significar que el ovario tenga algún tipo de protección contra la quimioterapia [69].

Para lograr esto, se han investigado la supresión ovárica y el consiguiente tratamiento de agonistas de la GnRH (GnRHa). Aunque los estudios experimentales en animales han demostrado un efecto protector contra la quimioterapia, los experimentos en seres humanos han mostrado resultados inconsistentes que llevan a la Sociedad Americana de Oncología Clínica a concluir lo siguiente: "Dado el estado actual de los conocimientos sobre estos agentes, la opinión del Panel de Expertos es que el tratamiento de GnRHa no es un método eficaz para la preservación de la fertilidad. Además, la supresión ovárica completa no se logra hasta varias semanas después de la administración. Sin embargo, puede haber otros beneficios potenciales como la inhibición de la menstruación durante un tratamiento de quimioterapia intensiva, lo que evita complicaciones como menorragia".

### ***Congelamiento de embriones y ovocitos***

Ya que el efecto protector de los agonistas GnRH sólo puede certificarse después del final de la quimioterapia, la obtención de los ovocitos antes de el inicio de la quimioterapia podría ser una opción más segura para estas pacientes. Como la mayoría de los cánceres de mama son hormonosensibles, los niveles séricos elevados de E2 obtenidos por lo general mediante la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) podrían ser uno de los principales problemas para garantizar su pronóstico oncológico. Se han investigado varios protocolos HOC con el fin de resolver este problema.

#### *El tamoxifeno*

El tamoxifeno es un conocido modulador selectivo de receptores de estrógeno con efecto antagonista sobre la mama. Se ha demostrado que el tratamiento con tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama reduce la mortalidad general así como los índices de recaída [71]. El hecho de que este efecto se ha demostrado en mujeres premenopáusicas con los niveles séricos E2 similares a mujeres en edad fértil ha dado lugar a la investigación sobre el efecto protector de este fármaco en pacientes con cáncer de mama en HOC. Un estudio reciente afirma que no hay diferencias significativas en el número de ovocitos obtenidos entre las pacientes cuando el tamoxifeno se administra durante el tratamiento de HOC en comparación con aquellas pacientes que no reciben este medicamento [72].

#### *Inhibidores de la aromatasas*

De manera similar al tamoxifeno, los inhibidores de la aromatasas han demostrado que disminuyen los niveles séricos E2 en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama siendo eficaces para reducir la mortalidad por cáncer de mama y las recaídas [73].

Esta capacidad de mantener los niveles E2 en una gama baja también han llevado a la investigación de su rol en mantener bajos los niveles E2 en pacientes con cáncer de mama en tratamiento de HOC. El letrozol ha demostrado ser seguro en estas pacientes incluso llegando a la posibilidad de tener dos ciclos HOC antes de iniciar la quimioterapia y por lo tanto, obtener más ovocitos [74]. Por otro lado, parece que estos tratamientos podrían contribuir también a la consecución de mayores tasas de ovocitos inmaduros [75].

#### *GnRH vs hCG*

Los agonistas GnRH han sido ampliamente usados como una alternativa al hCG con el fin de desencadenar la maduración del ovocito en HOC. La justificación de esta particular técnica es que puede provocar un síndrome de hiperestimulación menor con esta medicación y por lo tanto, este hecho podría ser muy útil en pacientes con cáncer de mama en HOC. Varios estudios han investigado esta teoría y han demostrado que cuando se utilizan agonistas GnRH en estas pacientes, se producen menos síndromes de hiperestimulación ovárica con un mayor número de ovocitos recuperados y una mayor maduración y tasas de fertilización [76].

### ***Recuperación de ovocitos inmaduros y maduración in vitro***

Se ha desarrollado una novedosa técnica en los últimos años consistente en la recuperación de ovocitos inmaduros seguida de maduración in vitro. Esta técnica tiene varias ventajas como la posibilidad de obtener estos ovocitos en los ovarios no estimulados y pudiendo iniciar por tanto antes el tratamiento HOC. Por otra parte, los niveles de E2 se mantendrían bajos en estas pacientes. Por último, el coste de este tratamiento es menor y se necesitan menos medicamentos para obtener los ovocitos [77]. Estas técnicas pueden ser utilizadas, como ya se ha mencionado anteriormente, en ovarios no estimulados o además de HOC. En cualquier caso, parece que el 50% de los ovocitos inmaduros pueden madurarse para ser fertilizados [78, 79].

### ***Crioconservación del tejido ovárico***

Por último, se ha investigado la crioconservación del tejido ovárico. Esta técnica consiste en la recuperación quirúrgica del tejido ovárico incluyendo el tejido cortical. Una vez que se obtiene el tejido ovárico puede ser utilizado para su trasplante postquimioterapia o para la aspiración de folículos con el fin de obtener ovocitos maduros o inmaduros que puedan usarse para una de las técnicas descritas anteriormente.

Tras su fase experimental, hoy en día se trata de una técnica que ha demostrado ser útil tal y como muestra el logro de varios embarazos después del trasplante ovárico [80]. Esta técnica debe evitarse en portadores de mutaciones BRCA ya que puede desencadenar el desarrollo de un cáncer de ovario.

## **LA FERTILIDAD RELACIONADA CON LOS CONOCIMIENTOS, LA TOMA DE DECISIONES EN LAS MUJERES CON CÁNCER DE MAMA Y EL PAPEL DE LA ATENCIÓN SANITARIA EN LAS ESTRATEGIAS PARA PRESERVAR LA FERTILIDAD**

Tanto la mejora de la supervivencia en mujeres con cáncer de mama como la edad avanzada con la que hoy en día se intenta el embarazo debido a los cambios sociales suponen que el foco principal se encuentre en temas de supervivencia, incluyendo la fertilidad. Los jóvenes supervivientes de cáncer no sólo quieren preservar su vida, sino también su calidad de vida.

La preservación de fertilidad es una preocupación importante de muchas mujeres jóvenes diagnosticadas con cáncer de mama y este hecho ha sido reportado en numerosos estudios [81, 82]. Un reciente estudio sueco informó de que sólo el 48% de las mujeres jóvenes supervivientes de diferentes tipos de cáncer fueron advertidas sobre los riesgos de la fertilidad, sólo el 14% fueron informadas acerca de las técnicas de preservación de fertilidad, y sólo el 2% las usaron [83].

La desinformación en los centros de atención a la salud es un tema importante. Una encuesta en línea de los médicos oncólogos, oncólogos quirúrgicos y especialistas en enfermería clínica del Reino Unido reveló que muchos de ellos dudan sobre las estrategias de preservación de fertilidad [84].

Las mujeres jóvenes con cáncer de mama se ven obligadas a tomar rápidamente decisiones importantes sobre el tratamiento y la preservación de fertilidad. El momento ideal para proporcionar información es antes de iniciar el tratamiento con radiación, quimioterapia o agentes endocrinos. Por desgracia, en muchos de los informes se revela que estas pacientes no reciben mucha información acerca de los efectos de estos tratamientos

sobre la fertilidad o las opciones para la preservación de ésta hasta que el tratamiento ha comenzado o terminado [85, 86].

Peate et al. informaron que las mujeres con más conocimiento sobre la fertilidad sufrían menos conflictos a la hora de tomar decisiones. Las mejoras en el conocimiento del paciente puede reducir la incertidumbre acerca de las opciones de tratamiento de fertilidad, lo que puede aumentar la calidad de decisión y elección informada [83]. A largo plazo, la elección informada mejora la adaptación psicológica al cáncer de mama.

Encontraron que las mujeres solteras y las que no están seguras de tener hijos también pueden plantearse estrategias para preservar la fertilidad antes del tratamiento del cáncer de mama. Actualmente hay algunos grupos de presión con respecto a la educación en fertilidad y apoyo para las supervivientes. Gracias a sus esfuerzos y dedicación, la información y apoyo a estas pacientes ha sido ampliamente difundida a través de los sitios web y los medios sociales. Fertile Hope, Young Survival Coalition, Living Beyond Breast Cancer y Susan G. Komen for the Cure son algunas de estas organizaciones que ofrecen excelentes y serias opciones basadas en la evidencia así como información acerca de la preservación de fertilidad .

La Guía de ASCO 2006 sobre Conservación de la Fertilidad destacó la necesidad de tener conversaciones abiertas sobre la preservación de la fertilidad , la derivación temprana a especialistas en reproducción, considerando la preservación de la fertilidad tan pronto como sea posible antes de iniciar el tratamiento contra el cáncer. Es importante derivar a especialistas psicosociales si se presenta ansiedad y alentar a la participación en estudios clínicos y registros cuando sea apropiado. La Guía fue actualizada en 2013 [87]. Se reafirmaron las recomendaciones, añadiendo dos cambios importantes: la crioconservación ovocitaria ya no era experimental, y se reemplazó de el papel de los médicos oncólogos de los centros de salud, asumiendo que no sólo los oncólogos sino otros médicos, enfermeras, psicólogos, desempeñan un papel vital en el enfoque interdisciplinario de la preservación de la fertilidad .

Recibir un diagnóstico de cáncer de mama pueden ser devastador para las mujeres jóvenes. Esto es especialmente cierto si aún no tienen planes de maternidad definidos. Es responsabilidad del equipo del centro de salud explicar el pronóstico, las opciones de tratamiento y los posibles efectos secundarios y adversos de la quimioterapia, la radioterapia y tratamientos endocrinos, educar sobre cuestiones relacionadas con la fertilidad y consultar a tiempo al especialista competente conforme a lo solicitado. Un enfoque interdisciplinario con médicos oncólogos, especialistas en reproducción, obstetricia y ginecología, médicos de atención primaria, enfermeras, psicólogos y otros profesionales de la salud se encuentran de manera preferente a lo largo del arduo camino que han de llevar las jóvenes supervivientes de cáncer de mama. Este tema debería discutirse tan pronto como sea posible para ofrecer un mayor abanico de opciones para estas pacientes.

## RIESGO DE EMBARAZO Y LACTANCIA DESPUÉS DEL CÁNCER DE MAMA

### ***Riesgo de cáncer de mama después del embarazo y la lactancia en la población en general***

Hay evidencias que sugieren un aumento transitorio del cáncer de mama en los cuatro años siguientes a un embarazo [88, 89]. Sin embargo, otros autores no están de

acuerdo con esta relación [90, 91]. Los datos indican que las nulíparas tienen un mayor riesgo de por vida que las que han completado uno o más embarazos [92].

En relación con la lactancia, hay datos consistentes que revelan un efecto protector contra el cáncer de mama [93-95 93-95 93-95] o por lo menos neutral [96, 97]. Este efecto beneficioso es más evidente si la duración de la lactancia es de 24 meses durante toda la vida de la mujer y si se comienza a una edad temprana [94, 95].

### **El embarazo después de un cáncer de mama**

Estudios recientes han informado que del 40% al 50% de las mujeres con antecedentes de cáncer de mama desean un embarazo posterior, pero sólo entre el 4% y el 7% llega a concebir [98, 99].

Los estrógenos son conocidos por jugar un papel importante en la carcinogénesis mamaria y aumentan durante el embarazo. Por esta razón, en el pasado se asumía que un embarazo después de un cáncer de mama podía contribuir a la reparación del cáncer y un peor pronóstico. Estas incertidumbres contribuyeron a que los médicos desaconsejaran un embarazo a las pacientes. Algunos estudios informaron de unas tasas de aborto inducido aproximadamente del 30% [20, 100].

Sin embargo, los últimos datos disponibles no sólo informan de una reacción adversa de un embarazo posterior al cáncer de mama, sino también un potencial impacto favorable en el pronóstico [60, 101]. La literatura médica no ha demostrado una mayor proporción de metástasis distantes en mujeres que han dado a luz después de un cáncer de mama en comparación con mujeres con cáncer de mama que no se han quedado embarazadas. Del mismo modo, la supervivencia general en pacientes tratadas por cáncer de mama que posteriormente quedan embarazada se compara favorablemente con los controles [102, 103].

Un estudio del M. D. Anderson Cancer Center mostró que las mujeres en el subgrupo de embarazo postcancer eran más propensas a tener un cáncer en etapa temprana, ganglios negativos y receptores hormonales negativos, por lo tanto este buen pronóstico puede ser el resultado de una autoselección llamada "el efecto de la madre sana" [15, 20, 104].

Con respecto al subgrupo de pacientes con un cáncer de mama sensible al sistema endocrino, Azim et al. no encontraron ningún efecto perjudicial ni SLE (supervivencia libre de enfermedad) ni SG(supervivencia global) en las mujeres que conciben después de un cáncer de mama y que reciben tratamiento contra aquellas que no lo hicieron. El aborto no tiene ningún efecto sobre el cáncer de mama, por lo tanto, estos autores concluyen que no debe promoverse la interrupción del embarazo para fines terapéuticos [105].

Las mujeres tratadas de cáncer de mama y que deseen quedarse embarazadas deben saber que el embarazo es posible y no parece estar asociado con un peor pronóstico de la enfermedad. No se debe disuadir en principio de un embarazo después de un cáncer de mama. No obstante, tienen que ser conscientes de que la evidencia que apoya que el asesoramiento es relativamente pobre, se basa en estudios retrospectivos a menudo con numerosos prejuicios [106]. Sin embargo, es importante señalar que no ha sido posible abordar en ensayos aleatorios los efectos del embarazo posterior al pronóstico de cáncer de

mama, por tanto los médicos deben atenerse a los resultados de amplios estudios retrospectivos y bien contruidos.

Debe realizarse una evaluación oncológica completa antes de intentar concebir, en función del riesgo individual de recaída. Las pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de reaparición del cáncer de mama incluso muchos años después del diagnóstico.

### ***El embarazo en las sobrevivientes al cáncer de mama***

No existen evidencias para recomendar un marco temporal desde el diagnóstico hasta el embarazo. Por otra parte, los patrones de recurrencia varían según el subtipo molecular del cáncer de mama: mientras que la enfermedad ER tiende a repetirse dentro de los dos o tres primeros años después del diagnóstico y tratamiento, la enfermedad de tipo luminal es propensa a las recaídas tardías, a veces después de los 5 años. Aunque puede parecer razonable posponer el embarazo después del período más probable de recaída, de acuerdo al subtipo molecular, no existen pruebas sólidas que demuestren que la concepción antes de ese período agrave el pronóstico. Un estudio reciente sugiere que en mujeres con la enfermedad localizada, la concepción temprana a los 6 meses después de completar el tratamiento es poco probable que reduzca la supervivencia [20]. En aquellos casos en que haya un alto riesgo de una recidiva temprana, algunos expertos recomiendan evitar el embarazo durante los dos años después del diagnóstico. Si el paciente presenta afectación de los ganglios axilares, hay pocas pruebas basadas en la opinión de expertos que recomiendan esperar cinco años desde el diagnóstico para intentar un embarazo [106].

En pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, las mujeres deberían ser plenamente informadas sobre los riesgos de detener el tamoxifeno prematuramente (cuanto más temprana sea la interrupción, mayor es el riesgo de recaída). Esos riesgos se deben sopesar con el riesgo de infertilidad debido al envejecimiento. Por el momento, se recomienda completar la terapia endocrina después del embarazo si es que éste ocurre. Algunos expertos recomiendan esperar por lo menos entre 4 y 6 meses desde la finalización de la quimioterapia y el intento de concebir. El intervalo recomendado después de la finalización del tratamiento endocrino es de por lo menos 3 meses. Durante el tratamiento primario del cáncer y de este período, se recomienda utilizar métodos de anticoncepción seguros, no hormonales. Los enfoques de anticoncepción incluyen métodos de barrera (condones masculinos o femeninos, diafragma, capuchón cervical), espermicidas, esponja y el DIU de cobre.

Debido a la falta de pruebas concluyentes, se recomienda prevención y toma de decisiones de forma individualización e informada.

### ***Riesgos para el embarazo y el feto***

La información relacionada con los resultados del embarazo y el feto después de un tratamiento para el cáncer de mama son tranquilizadores. Aunque se ha demostrado que la quimioterapia aumenta la frecuencia de abortos espontáneos, algunos estudios informaron que los niños nacidos de madres que han recibido quimioterapia no parecen estar en mayor riesgo de sufrir defectos congénitos en comparación a la población general. La terapia

endocrina no aumenta el riesgo de defectos congénitos después de finalizado el tratamiento. Por el contrario, Dalberg et al informan sobre un aumento del riesgo de los partos prematuros de acuerdo a la edad (RR para la edad gestacional <32 semanas: 3,2; IC del 95% (1,70, 6,03)) y malformaciones (RR 168, IC 95% (1,11-2,54)), especialmente en el período de los nacimientos entre 1988 a 2000, lo que sugiere una función de la quimioterapia y las terapias hormonales que se han utilizado cada vez más en el tiempo. Las malformaciones observadas fueron defectos cardíacos, defectos urogenitales, malformaciones del oído, hidrocefalia congénita y hendidura orofacial [108]. La información de otros autores indican que los niños nacidos de sobrevivientes del cáncer de mama no tienen un riesgo mayor de bajo peso al nacer o anomalías congénitas cuando se los compara con la población general.

Las jóvenes sobrevivientes del cáncer de mama deberían temer sobre el riesgo de que el bebé desarrolle cáncer. La información no sugiere que los hijos de mujeres tratadas para el cáncer de mama tengan un riesgo mayor de desarrollar cáncer, excepto cuando se ha identificado un caso de síndrome de cáncer genético como es la mutación BRCA [110]. Por lo tanto, se debe considerar una consulta con un especialista en genética antes de la crioconservación, para identificar los riesgos potenciales para el feto. El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) puede identificar los embriones sin el defecto BRCA, lo que permite seleccionar embriones negativos BRCA.

No hay pautas prenatales específicas disponibles para sobrevivientes de cáncer de mama que quedan embarazadas. Se debe hacer un seguimiento de esos pacientes en un enfoque multidisciplinario.

Antes del embarazo, se deben realizar estudios completos, incluso un examen clínico de las mamas, una mamografía, una ecografía y, si es necesario una resonancia magnética. Si el paciente recibió antraciclinas, puede existir una cardiomiopatía subclínica [111]. El embarazo aumenta la función del miocardio, que se puede ver complicada por una insuficiencia cardíaca en el caso de una disfunción preexistente, aunque se han reportado datos tranquilizadores en las sobrevivientes que dan a luz después de haber recibido el tratamiento con antraciclinas en su infancia [112]. Por lo tanto, se deben realizar ecocardiogramas de forma sistemática antes de intentar la concepción en ese subgrupo de pacientes, para evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Este riesgo cardíaco es mayor en pacientes que han recibido terapia de rayos en la mama izquierda.

Durante el embarazo, las pacientes se deben realizar los exámenes de forma regular. Se debe realizar un examen cuidadoso de las mamas y otras exploraciones posteriores, en caso de que haya sospecha de recaída, porque los estrógenos durante el embarazo podrían acelerar el crecimiento de los tumores.

### ***La lactancia después del cáncer de mama***

No hay datos epidemiológicos sobre el impacto de la lactancia en el riesgo de un segundo cáncer de mama o el riesgo de recidiva en la mama ipsilateral [106]. Pero no hay pruebas de que la lactancia aumente el riesgo de recidiva de cáncer de mama o de desarrollar un segundo cáncer de mama.

La lactancia después del cáncer de mama no está contraindicada para aquellas mujeres que no han mostrado evidencia de tumor residual y se les debe proporcionar suficiente información y asesoramiento [113, 114].

NO hay pruebas de que la leche de una madre que fue previamente tratada por cáncer de mama aumente el riesgo de la enfermedad en el niño.

El tratamiento para el cáncer de mama puede afectar la capacidad de lactancia a causa de una reducción en la producción de leche materna por la cirugía y la radioterapia. La incisión periareolar que se utiliza generalmente para fines cosméticos puede reducir la cantidad de leche si han sido dañados varios conductos. Si la lesión es central, es menos probable la posibilidad de una lactancia exitosa. La terapia de radiación puede influir negativamente en la función de la mama tratada, induce a la fibrosis perilobular y periductal, y a la estenosis de los conductos lactíferos. Además, puede afectar la elasticidad del pezón, lo que crea dificultades para la succión. Si se ha realizado una mastectomía total unilateral, o en el caso de que se vea comprometida la producción de leche de la mama tratada, se le debe advertir a la mujer que puede amamantar al bebé de forma segura con una sola mama [107].

#### CONSIDERACIONES ESPECIALES PARA LAS PORTADORAS DE LA MUTACIÓN *BRCA*

Se debe dedicar una sección especial a las mujeres con mutaciones *BRCA*, ya que presentan problemas específicos que deben ser atendidos.

Aproximadamente el 10% de los casos de cáncer de mama se deben a una mutación en genes de susceptibilidad a cáncer en la línea germinal, especialmente *BRCA 1* y *BRCA 2*. Se estima que, en la población general, uno de cada 1.000 mujeres es portadora de mutaciones *BRCA* con una mayor incidencia en ciertos grupos étnicos. Las portadoras de la mutación *BRCA 1/2* tienen un riesgo aún mayor de desarrollar un segundo cáncer primario de mama [115-117]. Se ha demostrado que tanto el BSO (salpingo ooforectomía bilateral) profiláctica y el uso de tamoxifeno disminuyen el riesgo de un segundo cáncer primario [118]. Las portadoras de mutaciones *BRCA 1* tienen entre el 50 y el 80% de riesgo de por vida de desarrollar cáncer de mama, entre un 40 y 50% de riesgo de desarrollar un segundo cáncer primario de mama [115-117] y entre un 40 y 60% de cáncer de ovario. Las mujeres con mutaciones *BRCA 2* también presentan un alto riesgo de cáncer de mama, aunque el riesgo de cáncer de ovario es más bajo (entre 10 y 20%) [118-120]. Por lo tanto, a las portadoras de mutaciones *BRCA* se les ofrece realizar la mastectomía bilateral profiláctica y la salpingo ooforectomía bilateral especial (BSO), ya que la BSO ha demostrado una reducción del riesgo de ovario casi del 95% [121, 122] y también una disminución en el riesgo de un segundo cáncer de mama primario [117] y en la mortalidad a corto plazo [123]. Siempre se indica este procedimiento después de la maternidad, pero a menudo se ofrece a mujeres entre 35 y 40 años de edad, aunque muchas de ellas aún no lo hayan hecho.

Por lo tanto, ser portadora de la mutación *BRCA* o ser diagnosticada con cáncer de mama relacionado a la mutación *BRCA* presenta dificultades importantes al considerar el embarazo y la preservación de la fertilidad. En primer lugar, esos pacientes parecen presentar una menor reserva ovárica al inicio del estudio en comparación con las no portadoras [124, 125], lo que en sí representan un obstáculo para lograr el embarazo. Por otra parte, las alteraciones en la reparación del ADN relacionadas con las mutaciones *BRCA* también pueden hacer que los ovocitos sean más vulnerables a la quimioterapia. Estos factores se combinan y dan como resultado una pérdida de folículos iatrogénica más marcada. Sin embargo, hay algunos datos tranquilizadores sobre la seguridad del embarazo y los tratamientos para la fertilidad en esos pacientes. Por un lado, la paridad y el número

de niños parecen tener un efecto protector en relación al desarrollo de cáncer de mama en las portadoras de mutaciones BRCA en la mayoría de los grandes estudios [126-129], con algunas contradicciones marginales, al parecer debido al análisis de datos [129, 130]. Por otro lado, un estudio de control de casos no detectó un efecto adverso del tratamiento para la fertilidad en el riesgo de desarrollar cáncer de mama, en comparación con los controles (índices de probabilidad, 1,21; IC 95%, 0,81-1,82). Esos resultados se deben considerar con cautela, debido al pequeño tamaño de los subgrupos [131].

Con respecto a la agresividad del cáncer, los portadores de mutaciones *BRCA* que ya han sido diagnosticadas con cáncer tienen más probabilidades de presentar tumores triple negativo, que generalmente tienen peor pronóstico que otros tipos de cáncer de mama. Como se mencionó anteriormente, debido a que el BRCA1 y BRCA2 están implicados en la reparación del ADN, se ha sugerido que los portadores de tales mutaciones pueden ser más sensibles a los agentes anticancerosos que actúan dañando el ADN, como los inhibidores de PARP y cisplatino.

El miedo a la exposición al estrógeno limita la posibilidad de acceder a la preservación de la fertilidad a través de la crioconservación de ovocitos o embriones; sin embargo, el uso de inhibidores de la aromatasa como estimulantes ováricos reduce tal preocupación. No parece haber una estrategia de supresión ovárica probada para preservar la fertilidad en las mujeres con cáncer de mama. La crioconservación ovárica se puede utilizar cuando no hay tiempo suficiente para realizar la estimulación ovárica, ya que no requiere la estimulación hormonal, pero esa técnica es todavía experimental y presenta problemas de seguridad tanto en los portadores de mutaciones BRCA y en mujeres con tumores que tienen receptores hormonales positivos. Se puede realizar una ooforectomía temprana para crioconservar tejido ovárico de las mujeres con mutaciones BRCA antes de que el riesgo de cáncer de ovario aumente con la edad, pero se debe determinar la seguridad de trasplantar ese tejido nuevamente [132, 133]. En general, durante la última década se han descubierto muchas opciones para la preservación de la fertilidad en mujeres con cáncer de mama, pero aún persisten numerosos retos. La presencia de mutaciones BRCA contribuye aún más a esos desafíos.

Las mujeres con mutaciones *BRCA*, por otro lado, pueden ser más conscientes de los problemas de fertilidad y estar motivadas para realizar una consulta temprana con un especialista en preservación de la fertilidad. Esas mujeres también pueden pedir un diagnóstico genético preimplantacional (DGP) para las mutaciones BRCA durante la FIV (fecundación in vitro) para prevenir la transmisión de la mutación al embrión [134], aunque esta medida podría originar preocupaciones éticas y morales, ya que las mutaciones BRCA son o no letal per se, ni tampoco su presencia es garantía del desarrollo del cáncer [83, 135-138].

## CONCLUSIONES

Los métodos de diagnóstico precoz, las terapias dirigidas y las tasas de supervivencia prolongadas han hecho de la preservación de la fertilidad un problema importante en el tratamiento de pacientes jóvenes con cáncer de mama. Sin embargo, esto es considerado frecuentemente como algo secundario, mientras que la derivación temprana y el diseño del tratamiento son cruciales para su éxito. Las mujeres más jóvenes diagnosticadas con cáncer de mama podrían beneficiarse no solo de una amplia gama de técnicas de preservación de la fertilidad como la supresión ovárica, la crioconservación de

ovocitos y de embriones, la recuperación de oocitos inmaduros, la maduración in vitro y la crioconservación de tejido ovárico, sino que también podrían recurrir a esos tratamientos sin comprometer la eficacia de la terapia contra el cáncer.

Se deben considerar las características individuales, especialmente el subtipo molecular de tumor de mama, que determina la necesidad de terapia gonadotóxica y la reserva ovárica al momento del diagnóstico. Por último, las portadoras de mutaciones BRCA, ya sea sanas o diagnosticadas con cáncer de mama, también pueden lograr un embarazo a pesar de sus dificultades añadidas -principalmente una mayor agresividad tumoral y una reserva ovárica baja.

A modo de resumen, los pacientes y los profesionales sanitarios involucrados en el cáncer de mama deben tener en cuenta que el embarazo después del cáncer de mama es posible, y que se puede lograr en condiciones de seguridad para la madre y el niño.

#### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

#### Colaboraciones del Autor

MdP realizó la búsqueda bibliográfica. MdP, BO y BM recuperaron la información de los artículos originales. MdP escribió las secciones sobre la incidencia de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, la fertilidad después del tratamiento del cáncer de mama y las consideraciones especiales para las portadoras de mutaciones BRCA. BO escribió las secciones sobre la evaluación de la reserva ovárica y las técnicas de preservación de la fertilidad. BO escribió las secciones sobre los conocimientos relacionados con la fertilidad, la toma de decisiones en las mujeres con cáncer de mama, la función del profesional de la salud en las estrategias para preservar la fertilidad y el riesgo de embarazo y la lactancia después del cáncer de mama. MdP escribió el resumen y revisó el primer borrador del manuscrito. Todos los autores han realizado contribuciones sustanciales a la discusión y han revisado la versión final.

#### REFERENCIAS

1. Breast Cancer Facts & Figures 2009-2010 [[http://www.cancer.org/docroot/STT/STT\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/STT/STT_0.asp)]
2. Mailliez A, Decanter C, Bonnetterre J (2011) **Adjuvant chemotherapy for breast cancer and fertility: estimation of the impact, options of preservation and role of the oncologist.** *Bull Cancer* **98**, 741-51
3. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A (2009) **Breast cancer before age 40 years.** *Semin Oncol* **36**, 237-49
4. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA (2003) **Breast cancers among very young premenopausal women (United States).** *Cancer Causes Control* **14**,151-60.
5. Winchester DP, Osteen RT, Menck HR (1996) **The National Cancer Data Base report on breast carcinoma characteristics and outcome in relation to age.** *Cancer* **78**, 1838-43.
6. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, Wang Y, Marcom PK, Marks JR, Febbo PG, Nevins JR, Potti A, Blackwell KL (2008) **Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression.** *J Clin Oncol* **26**, 3324-30.

7. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes DF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, Abner A, Recht A, Vicini F, Harris JR (1994) **Relationship of patient age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer.** *J Clin Oncol* **12**, 888-94.
8. Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R, Catalano G, Galimberti V, Nolé F, Martinelli G, Goldhirsch (2002) **A Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation.** *Ann Oncol* **13**, 273-79
9. Murk W, Seli E (2011) **Fertility preservation as a public health issue: An epidemiological perspective.** *Curr Opin Obstet Gynecol* **23**, 143-50
10. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ (2013) **Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013.** *Ann Oncol* **24**, 2206-23.
11. Rosenberg R, Levy-Schwartz R (2003) **Breast cancer in women younger than 40 years.** *Int J Fertil Womens Med* **48**, 200-5
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) **Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.** *Lancet* **365**, 1687-717
13. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK (2007) **Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program.** *Oncologist* **12**, 20-37
14. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, Rosenberg R, Przyppyszny M, Rein A, Winer EP (2004) **Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer.** *J Clin Oncol* **22**, 4174-83
15. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, Hortobagyi GN (2004) **Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence.** *Cancer* **100**, 465-9
16. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kaminen A, Malone KE, Daling JR (2003) **Childbearing and survival after breast carcinoma in young women.** *Cancer* **98**, 1131-40
17. Cvancarova M, Samuelsen SO, Magelssen H, Fossa SD (2009) **Reproduction rates after cancer treatment: experience from the Norwegian radium hospital.** *J Clin Oncol* **27**, 334-43
18. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG, Mueller BA (1999) **Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality.** *Cancer* **85**, 2424-32
19. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guilhaume MN, Spielmann M, Luporsi E, Asselain B, Coudert B, Namer M (2009) **Prognostic role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years: a GET(N)A Working Group analysis.** *Cancer* **115**, 5155-65
20. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J (2007) **Pregnancy after breast cancer: population based study.** *Br Med J* **334**, 194
21. Lawrenz B, Jauckus J, Kupka MS, Strowitzki T, von Wolff M (2011) **Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques.** *Arch Gynecol Obstet* **283**, 651-6
22. Peccatori FA, Azim HA Jr (2009) **Pregnancy in breast cancer survivors: A need for proper counseling.** *Breast* **18**, 337-338
23. Wallace WH, Kelsey (2010) **Human ovarian reserve from conception to the menopause.** *PLoS One* **5**, e8772

24. Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L (2006) **Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer.** *J Clin Oncol* **24**, 4044-46
25. Alshami HA, Kadasne AR, Khalfan M, Iqbal SZ, Mirghani HM (2011) **Pregnancy outcome in late maternal age in a high-income developing country.** *Arch Gynecol Obstet* **284**, 1113-16
26. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB (2011) **Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number.** *Fertil Steril* **95**, 170-175
27. Su HI, Sammel MD, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J, Freeman EW, Gracia CR, DeMicheleA (2010) **Antimullerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors.** *Cancer* **116**, 592-599
28. Anders C, Marcom PK, Peterson B, Gu L, Unruhe S, Welch R, Lyons P, Behera M, Copland S, Kimmick G, Shaw H, Snyder S, Antenos M, Woodfruff T, Blackwell K (2008) **A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer.** *Cancer Invest* **26**, 286-95
29. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D (2010) **Anti-Mullerian hormone followup in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results.** *Reprod Biomed Online* **20**, 280-85.
30. Yu B, Douglas N, Ferin MJ, Nakhuda GS, Crew K, Lobo RA, Hershman DL (2010) **Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy.** *Cancer* **116**, 99-105
31. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005) **Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials.** *Lancet* **365**, 1687-717
32. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Aksen LA, Fluge O, Pergamenschikov A, Williams C, Zhu SX, Lonning PE, Borresen-Dale AL, Brown PO, Botstein D (2000) **Molecular portraits of human breast tumours.** *Nature* **406**, 747-52.
33. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, Nielsen TO, Perou CM, Dumontet C, Reed J, Krajewska M, Treilleux I, Rupin M, Mangherini E, Mackey J, Martin M, Vogel C (2009) **Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial.** *J Clin Oncol* **27**, 1168-76.
34. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Gatrex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD (2005) **Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer.** *N Engl J Med* **353**, 1659-72.
35. Familiari G, Caggiati A, Nottola SA, Ermini M, Di Benedetto MR, Motta PM (1993) **Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease** *Hum Reprod* **8**, 2080-87
36. Meiorow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, Raanani H, Levron J, Fridman E (2007) **Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury.** *Hum Reprod* **22**, 1626-1633
37. Gnant M, Greil R, Kubista E (2006) **The impact of treatment-induced amenorrhea on survival of premenopausal patients with endocrine-responsive breast cancer: 10-year result of ABCSG-05 (CMF vs. goserelin þ tamoxifen).** *Breast Cancer Res Treat* **100**s 10-1.

38. Vanhuyse M, Fournier C, Bonnetterre J (2005) **Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients.** *Ann Oncol* **16**, 1283-8.
39. Colleoni M, Gelber S, Goldhirsch A, Aebi S, Castiglione-Gertsch M, Price KN, Coates AS, Gelber RD (2006) **Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93.** *J Clin Oncol* **24**, 1332-41.
40. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J (2009) **LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women.** *Cochrane Database Syst Rev.* **7**, CD004562.
41. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, Sukumvanich P (2006) **Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study.** *J Clin Oncol* **24**, 1045-51.
42. Walshe JM, Denduluri N, Swain SM (2006) **Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer.** *J Clin Oncol* **24**, 5769-79.
43. Gerber B, Dieterich M, Muller H, Reimer T (2008) **Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer.** *Breast Cancer Res Treat* **108**, 1-7.
44. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M (2009) **Breast cancer in young women and its impact on reproductive function.** *Hum Reprod Update* **15**, 323-39.
45. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R (2007) **The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane.** *Am J Clin Oncol* **30**, 126-132.
46. Swain SM, Land SR, Ritter MW, Constantino JP, Cecchini RS, Mamounas EP, Wolmark N, Ganz PA (2009) **Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel arm of NSABP B30 trial.** *Breast Cancer Res Treat* **113**, 315-320.
47. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C (2005) **Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane.** *Cancer* **104**, 1575-1579.
48. Berlière M, Dalenc F, Malingret N, Vindevogel A, Piette P, Roche H, Donnez J, Symann M, Kerger J, Machiels JP (2008) **Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel.** *BMC Cancer* **8**, 56.
49. Perez-Fidalgo JA, Rosello S, Garcia-Garre E, Jorda E, Martin-Martorell P, Bermejo B, Chirivella I, Guzmán C, Lluch A (2010) **Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: the impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens.** *Breast Cancer Res Treat* **120**, 245-51.
50. Lutchman Singh K, Davies M, Chatterjee R (2005) **Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing.** *Hum Reprod Update* **11**, 69-89.
51. Penault-Llorca F, Andre F, Sagan C, Lacroix-Triki M, Denoux Y, Verrièle V, Jacquemier J, Baranzelli MC, Bibeau F, Antoine M, Lagarde N, Martin AL, Asselain B, Roché H (2009) **Ki67 expression and docetaxel efficacy in patients with estrogen receptor-positive breast cancer.** *J Clin Oncol* **27**, 2809-15.
52. Bedard PL, Di Leo A, Piccart-Gebhart MJ (2010) **Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer.** *Nat Rev Clin Oncol* **7**, 22-36.
53. Oktem O, Oktay K (2007) **A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve.** *Cancer Res* **67**, 10159-62

54. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, Singletary SE, Paskett ED, Petrek JA, Naftalis E, Naughton MJ (2010) **Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study.** *Cancer* **116**, 3102-11.
55. Azim HA Jr, Peccatori FA, Liptrott SJ, Catania C, Goldhirsch A (2009) **Breast cancer and pregnancy: How safe is trastuzumab?** *Nat Rev Clin Oncol* **6**, 367-370
56. Slamon D, Pegram M (2001) **Rationale for trastuzumab (Herceptin) in adjuvant breast cancer trials.** *Semin Oncol* **28**, 9-13
57. Costa RB, Kurra G, Greenberg L, Geyer CE (2010) **Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer.** *Ann Oncol* **21**, 2153-60
58. Ismail-Khan R, Bui MM (2010) **A review of triple-negative breast cancer.** *Cancer Control* **17**, 173-6.
59. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, Ginsburg E (2009) **Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer.** *Fertil Steril* **94**, 638-644
60. Pagani O, Partridge A, Korde L, Badve S, Bartlett J, Albain K, Gelber R, Goldhirsch A (2011) **Breast International Group-North American Breast Cancer Group Endocrine Working Group. Pregnancy after breast cancer: If you wish, ma'am.** *Breast Cancer Res Treat* **129**, 309-317
61. Tomasi-Cont N, et al **Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients,** *The Breast* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2014.05.024>
62. Hadji P, Kauka A, Bauer T, Tams J, Hasenburg A & Kieback DG (2012) **Effects of exemestane and tamoxifen on hormone levels within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial: results of a German substudy.** *Climacteric* **15**, 460-466
63. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A (2006) **Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle.** *Human Reproduction* **21**, 3103-3107
64. Brougham MFH, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA & Wallace WH (2012) **Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and post-pubertal girls treated for cancer: a prospective study.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **97**, 2059-2067
65. Lee S, Ozkavukcu N, Heytens E, Moy F, Alappat RM & Oktay K (2011) **Anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictors for embryo/oocyte cryopreservation cycle outcomes in breast cancer patients stimulated with letrozole and follicle stimulating hormone.** *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* **28**, 651-656.
66. Anderson R, Cameron D (2011) **Pretreatment serum anti-Müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **96**, 1336-1343
67. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, Wessels C, Wiehlputz M, Rosenbrock J, Halbsguth T, Reiners KS, Schober T, Renno JH, von Wolff M, van der Ven K, Kuehr M, Fuchs M, Diehl V, Engert A, Borchmann P (2013) **Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin study group HD13 to HD15 trials.** *Journal of Clinical Oncology* **31**, 231-239
68. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE (2003) **Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment.** *J Clin Oncol* **21**, 4184-93.
69. Horning SJ, Hoppe RT, Kaplan HS, Rosenberg SA (1981) **Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease.** *N Engl J Med* **304**, 1377-82.
70. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K (2013) **Fertility preservation for patients with cancer: American**

**Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.** *Journal of Clinical Oncology* 31, 2500-251

71. International Breast Cancer Study Group (2006) **Tamoxifen After Adjuvant Chemotherapy for Premenopausal Women With Lymph Node–Positive Breast Cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93.** *J Clin Oncol* 24, 1332-41

72. Meiorow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, Kuchuk I, Hourvitz A, Levron J, Mozer-Mendel M, Brendgauz M, Biderman H, Manela D, Catane R, Dor J, Orvieto R, Kaufman B (2014) **Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyper-stimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies.** *Fertil Steril* 2014 [Epub ahead of print]

73. Goos P, Ingle J, Martino S (2003) **A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer** *N Engl J Med* 349, 1793-80

74. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K (2013) **Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole- gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients.** *Fertil Steril* 100, 1681-5.

75. Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE, Delle Piane L, Merlo DF, Anserini P (2013) **Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer?** *Gynecol Endocrinol* 29, 993-6.

76. Reddy J, Oktay K (2012) **Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer.** *Fertil Steril* 98, 1363-9

77. Huang JY, Chian RC, Gilbert L, Fleischer D, Holzer H, Dermatas E, Elizur SE, Gidoni Y, Levin D, Son WY, Tan SL (2010) **Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients.** *The American Journal of Surgery* 200, 177-183

78. Oktay K, Buyuk E, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G (2010) **In vitro maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation.** *Reproductive BioMedicine Online* 20, 634- 638)

79. Shalom-Paz E, Almog B, Shehata F, Huang J, Holzer H, Chian RC, Son WY, Tan SL (2010) **Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification.** *Reproductive BioMedicine Online* 21, 566-571)

80. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martínez-Madrid B, van Langendonck A (2004) **Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue.** *Lancet* 364, 1405-1410.

81. Peate M, Meiser B, Friedlander M, Zorbas H., Rovelli S, Sansom-Daly U, Sangster J, Hadzi-Pavlovic D, Hickey M (2011) **It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer-an Australian fertility decision aid collaborative group study.** *J Clin Oncol* 13, 1670-1676.

82. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamini RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, Borges VF, Meyer ME, Partridge AH (2014) **Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer.** *J Clin Oncol* 32, 1151-56

83. Armuand GM, Rodríguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Höglund M, Lampic C (2012) **Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors.** *J Clin Oncol* 30, 2147-2153

84. King JW, Davies MC, Roche N, Abraham JM, Jones AL (2012) **Fertility preservation in women undergoing treatment for breast cancer in the U.K.: A questionnaire study.** *Oncologists* 17, 919-916

85. Anderson RA, Weddell A, Spoudeas HA, Douglas C, Shalet SM, Levitt G, Wallace WH (2008) **Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer?** *Hum Reprod* **23**, 2246-51.
86. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee JH, Jacobsen P, Bepler B, Lancaster J, Keefe DL, Albrecht TL (2009) **Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors.** *J Clin Oncol* **27**, 5952-7.
87. Loren A, Mangu P, Beck L, Brennan L, Magdalinski A, Partridge A, Quinn G, Wallace WH, Oktay K (2013) **Fertility preservation in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline update.** *J Clin Oncol* **131**, 2500-2510.
88. Albertsen G, Heuch I, Kvale G (1995) **The short term and long term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802457 Norwegian women.** *Br J Cancer* **72**, 480-4.
89. Leon DA, Carpenter LM, Broeders MJ, Gunnarskog J, Murphy MF (1995) **Breast cancer in Swedish women before age 50: evidence of a dual effect of completed pregnancy.** *Cancer Causes Control* **6**, 283-91
90. Cummings P, Stanford JL, Daling JR, Weiss NS, McKnight B (1994) **Risk of breast cancer in relation to the interval since last full term pregnancy.** *Br Med J* **308**, 1672-4.
91. Cummings P, Weiss NS, McKnight B, Stanford JL (1997) **Estimating the risk of breast cancer in relation to the interval since last term pregnancy.** *Epidemiology* **8**, 488-94
92. Kelsey J, Berkowitz G (1988) **Breast cancer epidemiology.** *Cancer Res* **48**, 15-23
93. Enger SM, Ross RK, Henderson B, Bernstein L (1997) **Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer.** *Br J Cancer* **76**, 118-23.
94. Katsouyanni K, Lipworth L, Trichopoulos A, Samoli E, Stuver S, Trichopoulos D (1996) **A case-control study of lactation and cancer of the breast.** *Br J Cancer* **73**, 814-8.
95. Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Mittendorf R, Greenberg ER, Clapp RW, Burke KP, Willet WC, MacMahon B (1994) **Lactation and a reduced risk of premenopausal breast cancer.** *N Engl J Med* **330**, 81-7.
96. Michels KB, Willet WC, Rosner BA, Manson JE, Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Speizer FE (1996) **Prospective assessment of breast-feeding and breast cancer incidence among 89,887 women.** *Lancet* **347**, 431-6.
97. Adami H, Bergstrom R, Lund E, Meirik O (1990) **Absence of association between reproductive variables and the risk of breast cancer in young women in Sweden and Norway.** *Br J Cancer* **62**, 122-6.
98. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Kats PP, Cedars MI, Rosen MP (2012) **Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer.** *Cancer* **118**, 4579-4588.
99. Litton JK (2012) **Breast cancer and fertility.** *Curr Treat Options Oncol* **13**, 137-145
100. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, Desai M, Petrek JA, Hiatt RA, Seine RT (2010) **Is pregnancy after breast cancer safe?** *Breast J* **16**, 404-411.
101. Azim Jr HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, Peccatori FA (2011) **Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies.** *Eur J Cancer* **47**, 74-83.
102. von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE (1995) **Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis.** *J Clin Oncol* **13**, 430-434.
103. Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD (2003) **Pregnancy after breast cancer.** *Eur J Cancer* **39**, 736-741
104. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T (1994) **Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect".** *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **170**, 818e23.

105. Azim Jr HA, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, Mattos-Arruda, Pistilli B, Pinto A, Jensen MB, Cordoba O, Azambuja E, Goldhirsch, Piccart MJ, Peccatori FA (2012) **Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: A Multicenter retrospective study.** *J Clin Oncol* **30**, 1-9
106. Helewa M, Levesque P, Provencher D (2002) **Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding.** *J Obstet Gynaecol Can* **24**, 164-71
107. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, Gentilini O, Peccatori F, Fourquet A, Delaloge S, Marotti L, Penault-Llorca F, Kotti-Kitromilidou AM, Rodger A, Harbeck N (2012) **The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer.** *Eur J Cancer* **48**, 3355-77
108. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L (2006) **Birth outcome in women with previously treated breast cancer- a population based cohort study from Sweden.** *PLoS Medicine* **3**, e336.
109. Dow KH, Kuhn D (2004) **Fertility options in young breast cancer survivors: a review of the literature.** *Oncology Nursing Forum* **31**, 46-53.
110. Cardonick E, Gilmandyar D, Somer RA (2012) **Maternal and neonatal outcomes of dose-dense chemotherapy for breast cancer in pregnancy.** *Obst and Gyn* **120**, 1267-72
111. Elliot P (2006) **Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines.** *Seminars in Oncology* **33**, s8
112. Van Dalen EC, van der Pal HJH, van den Bos C, Kok WEM, Caron HN, Kremer LCM (2006) **Clinical heart failure during pregnancy and delivery in a cohort of female childhood cancer survivors treated with anthracyclines.** *Eur J Cancer* **42**, 2549-53
113. Azim Jr HA, Bellettini G, Gelber S, Peccatori FA (2009) **Breast-feeding after breast cancer: if you wish, madam.** *Breast Cancer Res Treat* **114**, 7-12
114. Azim Jr HA, Bellettini G, Liptrott SJ, Armeni ME, Dell'Acqua V, Torti F, Di Nubila B, Galimberti V, Peccatori F (2010) **Breastfeeding in breast cancer survivors: pattern, behavior and effect on breast cancer outcome.** *Breast* **19**, 527-31.
115. Seynaeve C, Verhoog LC, van de Bosch LM, van Geel AN, Menke-Pluymers M, Meijers-Heijboer EJ, van den Ouweland AM, Wagner A, Creutzberg CL, Niermeijer MF, Klijn JG, Brekelmans CT (2004) **Ipsilateral breast tumour recurrence in hereditary breast cancer following breast-conserving therapy.** *Eur J Cancer* **40**, 1150-1158.
116. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, Pathare P, Smith TE, Turner BC, Glazer PM, Ward B, Carter D, Matloff E, Bale AE, Alvarez-Franco M (2002) **Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA1/2 status.** *Lancet* **359**, 1471-1477.
117. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, Olopade OI, Eisen A, Weber B, McLennan J, Sun P, Foulkes WD, Narod SA (2004) **Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.** *J Clin Oncol* **22**, 2328-2335.
118. King MC, Marks JH, Mandell JB (2003) **Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2.** *Science* **302**, 643-646.
119. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P, Manoukian S, Eccles DM, Tang N, Olah E, Anton-Culver H, Warner E, Lubinski J, Gronwald J, Gorski B, Tulinius H, Thorlacius S, Eerola H, Nevanlinna H, Syrjäkoski K, Kallioniemi OP, Thompson D, Evans C, Peto J, Lalloo F, Evans DG, Easton DF (2003) **Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies.** *Am J Hum Genet* **72**, 1117-1130.
120. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE (1994) **Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium.** *Lancet* **343**, 692-695.

- 121.Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, Evans G, Isaacs C, Daly MB, Matloff E, Olopade OI, Weber BL: **Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group (2002) Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations.** *N Engl J Med* **346**, 1616-1622.
- 122.Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, Isaacs C, Evans DG, Lynch H, Eeles RA, Neuhausen SL, Daly MB, Matloff E, Blum JL, Sabbatini P, Barakat RR, Hudis C, Norton L, Offit K, Rebbeck TR (2008) **Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study.** *J Clin Oncol* **26**, 1331-1337.
- 123.Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, Garber JE, Daly MB, Eeles R, Matloff E, Tomlinson GE, Van't Veer L, Lynch HT, Olopade OI, Weber BL, Rebbeck TR (2006) **Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study.** *Lancet Oncol* **7**, 223-229.
- 124.Jernström H, Lerman C, Ghadirian P, Lynch HT, Weber B, Garber J, Daly M, Olopade OI, Foulkes WE, Warner E, Brunet JS, Narod SA (1999) **Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2.** *Lancet* **354**, 1846 –1850.
- 125.Kotsopoulos J, Librach CL, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Ghadirian P, Lynch HT, [Moller P](#), [Foulkes WD](#), [Randall S](#), [Manoukian S](#), [Pasini B](#), [Tung N](#), [Ainsworth PJ](#), [Cummings S](#), [Sun P](#), [Narod SA](#) (2008) **Infertility, treatment of infertility, and the risk of breast cancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: A case-control study.** *Cancer Causes Control* **19**, 1111-19.
- 126.Oktay K, Kim JY, Barad D, Babayev SN (2010) **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* **28**, 240 –244.
- 127.Rzepka-Górska I, Tarnowski B, Chudecka-Glaz A, Górski B, Zielińska D, Toloczko-Grabarek A (2006) **Premature menopause in patients with BRCA1 gene mutation.** *Breast Cancer Res Treat* **100**, 59– 63.
- 128.**Breast cancer and breastfeeding (2002) Collaborative re-analysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease.** *Lancet* **360**, 187-195.
- 129.Andrieu N, Goldgar DE, Easton DF, [Rookus M](#), [Brohet R](#), [Antoniou AC](#), [Peock S](#), [Evans G](#), [Eccles D](#), [Douglas F](#), [Noguès C](#), [Gauthier-Villars M](#), [Chompret A](#), [Van Leeuwen FE](#), [Kluijdt I](#), [Benitez J](#), [Arver B](#), [Olah E](#), [Chang-Claude J](#) (2006) **Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS).** *J Natl Cancer Inst* **98**, 535-544.
- 130.Antoniou AC, Shenton A, Maher ER, Watson E, Woodward E, Lalloo F, Easton DF, Evans DG (2006) **Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.** *Breast Cancer Res* **8**, R72.
- 131.Cullinane CA, Lubinski J, Neuhausen SL, [Ghadirian P](#), [Lynch HT](#), [Isaacs C](#), [Weber B](#), [Moller P](#), [Offit K](#), [Kim-Sing C](#), [Friedman E](#), [Randall S](#), [Pasini B](#), [Ainsworth P](#), [Gershoni-Baruch R](#), [Foulkes WD](#), [Klijn J](#), [Tung N](#), [Rennert G](#), [Olopade O](#), [Couch F](#), [Wagner T](#), [Olsson H](#), [Sun P](#), [Weitzel JN](#), [Narod SA](#). (2005) **Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers.** *Int J Cancer* **117**, 988 –991.
- 132.Oktay K, Economos K, Kan M, [Rucinski J](#), [Veeck L](#), [Rosenwaks Z](#) (2001) **Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm.** *JAMA* **286**, 1490 –1493
- 133.Oktay K, Buyuk E, Veeck L, [Zaninovic N](#), [Xu K](#), [Takeuchi T](#), [Opsahl M](#), [Rosenwaks Z](#) (2004) **Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue.** *Lancet* **363**, 837– 840.

- 134.Sagi M, Weinberg N, Eilat A, [Aizenman E](#), [Werner M](#), [Girsh E](#), [Siminovsky Y](#), [Abeliovich D](#), [Peretz T](#), [Simon A](#), [Laufer N](#) (2009) **Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1/2— a novel clinical experience.** *Prenat Diagn* **29**, 508–513.
- 135.Quinn GP, Vadaparampil ST, Bower B, Friedman S, Keefe DL (2009) **Decisions and ethical issues among BRCA carriers and the use of preimplantation genetic diagnosis.** *Minerva Med* **100**, 371–383.
- 136.Fortuny D, Balmaña J, Graña B, [Torres A](#), [Ramón y Cajal T](#), [Darder E](#), [Gadea N](#), [Velasco A](#), [López C](#), [Sanz J](#), [Alonso C](#), [Brunet J](#) (2009) **Opinion about reproductive decision making among individuals undergoing BRCA1/2 genetic testing in a multi-centre Spanish cohort.** *Hum Reprod* **24**, 1000–06.
- 137.Ormondroyd E, Donnelly L, Moynihan C, [Savona C](#), [Bancroft E](#), [Evans DG](#), [Eeles R](#), [Lavery S](#), [Watson M](#) (2012) **Attitudes to reproductive genetic testing in women who had a positive BRCA test before having children: A qualitative analysis.** *Eur J Hum Genet* **20**, 4–10.
- 138.Armuand G, Rodriguez Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Höglund M, Lampic C (2012) **Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors.** *J Clin Oncol* **30**, 2147–2153.