

Últimas evidencias sobre cáncer de mama y fertilidad

Breast Cancer and Fertility: The Latest Evidence

Jara Gallardo Martínez¹, María de Fátima Palomo Rodríguez², Ana Redondo Villatoro³, Manuel Pantoja Garrido⁴.

¹Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

²Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

³Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

⁴Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla (España)

RESUMEN

Antecedente: El cáncer de mama es una neoplasia que afecta a un porcentaje no despreciable de pacientes jóvenes. Debido a los grandes avances en el tratamiento, su supervivencia a los 5 años ronda el 92 %, pero con porcentajes de fallo ovárico inducido por quimioterapia superiores al 20 %. Así, la derivación temprana a Unidades de Reproducción en el momento del diagnóstico es vital para asesorar de los posibles efectos sobre la fertilidad de los tratamientos sistémicos y para plantear una técnica de preservación de la fertilidad.

Objetivo: Revisar la evidencia disponible respecto al efecto del cáncer de mama sobre la fertilidad, las posibles técnicas de preservación de fertilidad y su influencia en el pronóstico de la enfermedad.

Material y métodos: Búsqueda bibliográfica de literatura a través de las bases de datos PubMed, MedLine, Embase, BioMed Central y SciELO.

Conclusiones: La técnica gold estándar para la preservación de la fertilidad es la criopreservación de ovocitos o embriones tras protocolos de estimulación ovárica con letrozol, si bien otras técnicas como los análogos de GnRH o la criopreservación de tejido ovárico están demostrando resultados muy prometedores. Ni el uso de técnicas de reproducción asistida ni el embarazo posterior han demostrado empeoramiento del pronóstico del cáncer de mama, este último demostrando un efecto protector en algunos estudios. Respecto a los resultados perinatales, se ha descrito un riesgo aumentado de hasta el 50 % de parto prematuro y bajo peso.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2022; 39; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras clave: *Cáncer de mama, fertilidad, quimioterapia, preservación fertilidad, embarazo, BRCA*

Aceptado: 23 Febrero 2022

Correspondencia: Ana Redondo Villatoro

anaredonn@gmail.com

+34 664 51 79 69

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

SUMMARY

Background: Breast cancer is a malignancy affecting a non-negligible percentage of young women population. Thanks to great advances in treatment, the five year survival rate is near 92 %. However, chemotherapy-induced ovarian failure rate is above 20 %. Early referral to a Reproductive Care Center is essential to achieve correct assessment about the effects in fertility of systemic treatments and to decide fertility preservation.

Objective: To collect the current evidence regarding the effect on fertility of breast cancer, the fertility preservation techniques, and its influence in cancer prognosis.

Material and methods: Bibliographic literature search through the Pubmed, MedLine, Embase, BioMed Central and SciELO databases.

Conclusions: The gold standard in fertility preservation is oocyte or embryo cryopreservation using letrozole protocols for stimulation. Other techniques like GnRh analogues or ovarian tissue cryopreservation are showing promising results. Neither the use of assisted reproduction techniques or pregnancy has shown to deteriorate the prognosis of breast cancer. In fact, pregnancy after breast cancer appears to have a protective effect in some studies. According to perinatal outcomes, an increased risk of preterm birth and low birth weight has been described.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2022; 39; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Key words: Breast cancer, fertility, chemotherapy, fertility preservation, pregnancy, BRCA

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente entre las mujeres. Desde la décadas de los 70, su incidencia ha ido en aumento convirtiéndose en la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en mujeres tanto pre como postmenopáusicas (1, 2). Si bien la incidencia en mujer premenopáusica está creciendo, la prevalencia es baja. Solo un 1 % de las mujeres con cáncer de mama son diagnosticadas por debajo de los 30 años y solo un 6.6 % antes de los 40 años (3). Sin embargo, las mujeres jóvenes suelen debutar con estadios más avanzados pues se encuentran fuera de los programas de screening y puede existir un retraso en el diagnóstico debido a que el cáncer no es la primera sospecha diagnóstica en una mujer joven con patología mamaria. Además, el perfil molecular de este tipo de cánceres en mujeres jóvenes suele ser más desfavorable siendo más frecuentes los triples negativos o los HER2+ (4, 5). Todo lo anterior determina que, con frecuencia, estas pacientes requieran de tratamiento sistémico neo o coadyuvante. Los avances terapéuticos, cada vez más en la línea del tratamiento individualizado de cada paciente y su tumor, han supuesto un gran avance en la tasa de curación y supervivencia. En 2019, la tasa de mortalidad en Europa en pacientes con cáncer de mama se había reducido un 8.7 % respecto a la de 2014 (6). Así, gran parte de estas mujeres sobreviven al cáncer siendo la tasa de supervivencia a los 5 años del 92 % para mujeres por debajo de 45 años en el momento del diagnóstico (2). Es, en este contexto de mujeres jóvenes supervivientes al cáncer y con la tendencia actual de postergar la maternidad a etapas más tardías, que cada

vez mayor número de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama no han cumplido su deseo genésico y están interesadas en técnicas de preservación de la fertilidad.

La posibilidad de embarazo tras el tratamiento es una de las principales preocupaciones de las supervivientes. No obstante, esto no siempre se ve reflejado en el abordaje de la consulta oncológica. Así, en una encuesta realizada a 440 supervivientes, el 56 % deseaba un embarazo en el futuro, pero solo el 10 % realizó alguna intervención para la preservación de la fertilidad (7). En otro estudio, el 72 % de las pacientes refería haber hablado con su médico sobre su interés por la maternidad en el futuro, aunque solo el 51 % de estas sentían que sus preocupaciones habían sido escuchadas y se habían tomado medidas al respecto (8). Plantear los deseos genésicos de la paciente en el momento del diagnóstico es vital. Así, se debería derivar cuanto antes a la paciente a una Unidad de Reproducción especializada para asesoramiento respecto a los efectos sobre la fertilidad de los tratamientos y las opciones de preservación de esta (9).

INFLUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS DEL CÁNCER DE MAMA EN LA FERTILIDAD

- Quimioterapia

La quimioterapia puede dañar las células del ovario generando una amenorrea inducida por quimioterapia. La lesión puede producirse por fibrosis del órgano, daño vascular o apoptosis celular. El riesgo se incrementa con la edad de la paciente y depende del régimen quimioterápico elegido. Es variable y puede afectar al 6 % (en mujeres extremadamente

jóvenes) o a más del 80 % (en mayores de 40 años) de las pacientes tratadas (10, 11). Entre los diferentes agentes quimioterápicos, los alquilantes y, en concreto, la ciclofosfamida, son los fármacos más gonadotóxicos. Su principal diana son las células de la granulosa, provocando alquilación de las proteínas y de las células de membrana, además de causar daño en el ADN. Los ovocitos se ven afectados posteriormente, a través de las uniones GAP que los conectan a las células de la granulosa. Todo ello determina apoptosis de los folículos primordiales y una depleción de la reserva ovárica. En combinación con otros agentes quimioterápicos la toxicidad se ve potenciada (2, 12). Los regímenes con antraciclinas (adriamicina) también tienen un riesgo significativo de toxicidad en el ovario, dejando a un tercio de las mujeres en amenorrea (13). Producen reducción aguda del flujo ovárico y desintegración de los vasos, determinando un gran estrés oxidativo (14). En mujeres con mutación BRCA, son frecuentes los regímenes basados en platinos, y aunque la toxicidad gonadal en ellos es menor, sigue habiendo un no despreciable riesgo de amenorrea (15). Las terapias con taxanos también pueden provocar una caída del pool ovocitario, pero sin causar daño vascular directo. Un 20 % de las pacientes por debajo de 40 años tratadas con taxanos tienen amenorrea tras 1 año de tratamiento (16). Sin embargo, en estudios recientes no se ha podido probar un riesgo incrementado de amenorrea producida por estos fármacos (17-21). El trastuzumab o el pertuzumab son anticuerpos monoclonales con diana en el receptor HER2 y suponen el tratamiento estándar para los tumores Her2+. Su efecto en la función ovárica está aún en discusión, pero la evidencia disponible parece indicar que no existe un riesgo incrementado de amenorrea al año de tratamiento (22). Debido a su riesgo de teratogénesis, el embarazo se debe aplazar al menos 7 meses tras su suspensión (23). Respecto al everolimus, fármaco inhibidor mTor, se ha descrito un efecto protector en estudios con ratones. No existen datos en cuanto a su influencia en la fertilidad para inhibidores de CDK 4/6 y PI3k (2).

Generalmente, los protocolos de tratamiento sistémico se basan en la combinación de diferentes fármacos. Durante el tratamiento con CMF (ciclofosfamida + metotrexate + fluoracilo) la mitad de las pacientes se quedan sin regla, sin recuperación posterior de la misma, incrementándose hasta un 80 % la tasa de amenorrea a los 3 años. En la combinación adriamicina + ciclofosfamida, la amenorrea ocurre en casi la totalidad de las pacientes, pero tiende a recuperarse en los primeros 9 meses tras la suspensión del tratamiento (2). Lambertini et al., describen una tasa de fallo ovárico precoz tras quimioterapia de entre el 22 y el 60 % en mujeres por debajo de 40 años y del 61 al 97 % en mujeres mayores de esta edad (24). En esta línea, Busnelli et al., en un

metaanálisis sobre la fertilidad en pacientes supervivientes de cáncer, muestran una tasa de amenorrea postquimioterapia en cáncer de mama de entre el 21 y el 40 % en mujeres por debajo de 40 años (25). Sin embargo, otra revisión sistemática describe un riesgo del 20 % en pacientes en esta misma franja de etaria (11). Goodwin et al., explican que cuanto más cerca está la paciente de su edad de menopausia en el momento del diagnóstico, más probable es que sufra una fallo ovárico precoz secundario al tratamiento quimioterápico. No obstante, se ha visto que incluso en las pacientes que conservan la menstruación, su edad de menopausia natural se ve adelantada unos años (26). Así, Partridge et al., evaluaron a 277 mujeres tratadas con CMF y a 540 que no recibieron quimioterapia, sin que en ninguna ocurriera una menopausia iatrogénica. Observaron que la edad media de menopausia en las mujeres menores de 40 años que no recibieron quimioterapia fue de 44 años, por los 41 años de aquellas que sí la recibieron. En las pacientes mayores de 40 años, la diferencia fue de 50,5 frente a 47,5 años. También afirman que, a pesar de la existencia de menstruación, la reserva ovárica de las pacientes estudiadas había disminuido (27). En otro estudio, este mismo autor mostró la disminución de la reserva ovárica de las pacientes supervivientes de cáncer de mama evaluando el número de folículos antrales, la hormona antimülleriana y los niveles de estradiol (28).

Respecto a la valoración del funcionamiento del eje gonadal de la paciente tras el tratamiento, la regularidad o irregularidad de la menstruación no es un método fiable, por lo que pruebas como la determinación de FSH, LH, estradiol o inhibina B pueden ser utilizados (29-31). En tres cuartos de las pacientes la alteración del perfil hormonal es el primer signo de fallo ovárico, antes que la ausencia de menstruación (32). Sin embargo, la necesidad de monitorizar sus niveles a lo largo del tiempo y la ausencia estandarización respecto al mismo hace que el uso de estas pruebas sea más limitado (31). La determinación de la hormona antimülleriana es la prueba más sensible para estimar el número de folículos, es el principal parámetro utilizado para predecir la respuesta a estimulación ovárica y se ha visto que cae tras la administración de quimioterapia (32, 33). Algunos estudios han demostrado que pacientes que desarrollaron un fallo ovárico precoz tras tratamiento tenían valores de hormona antimülleriana pretratamiento menores (33). Sin embargo, estas publicaciones analizan pacientes con una edad media por encima de los 40 años. Otras publicaciones en mujeres menores de 40 años no han mostrado diferencias respecto a la hormona antimülleriana pretratamiento en mujeres con o sin amenorrea posttratamiento (34-36). Así, Ter Welle-Butalid et al., concluyen que la medición de hormona antimülleriana es útil para la valoración de una posible res-

puesta a estimulación, mientras que su determinación pre y postratamiento no tiene gran valor para predecir la infertilidad (11).

– Radioterapia

En los protocolos rutinarios de radiación de mama y axila la dispersión interna puede suponer que a los ovarios lleguen en torno a 2,1-7,6 Gy. Esta dosis es relativamente baja, por lo que este tratamiento no debería influir en la fertilidad de la paciente (37). No obstante, la dosis de radiación fraccionada que puede determinar un fallo ovárico decrece a medida que aumenta la edad de la paciente (38) por lo que se recomienda valorar la colocación de un protector pélvico para minimizar el riesgo de toxicidad (39).

– Hormonoterapia

El tratamiento estándar en mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos es el tamoxifeno durante 5 años, aunque estudios posteriores han demostrado beneficios adicionales en mantener durante 10 años dicha terapia (40, 41). Esto afecta de manera importante al deseo gestacional, pues, aunque no aumente el riesgo de fallo ovárico prematuro, la menstruación si puede estar ausente y dicho fármaco está contraindicado en la gestación (42). Por ello, alrededor del 40 % de mujeres jóvenes con cáncer de mama desean su suspensión para buscar embarazo (43, 44). El ensayo clínico POSITIVE, actualmente en marcha, tiene como objetivo determinar la seguridad y los resultados gestacionales tras la interrupción del tamoxifeno para dichos fines. El protocolo propuesto es tratar con hormonoterapia durante 18 a 30 meses, seguido de 3 meses de lavado para metabolización del agente y una ventana de 2 años para buscar embarazo y reanudar posteriormente el fármaco (45).

TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

– Criopreservación de ovocitos o de embriones

La estimulación ovárica controlada con posterior criopreservación de ovocitos o embriones es una técnica ampliamente conocida y el gold estándar en cuanto a la preservación de la fertilidad (2, 11, 41, 46). Sus principales inconvenientes serían que puede retrasar el inicio del tratamiento oncológico y que dicha estimulación generaría un estado hiperestrogénico que podría favorecer el crecimiento y la diseminación de tumores con receptores hormonales positivos (46). Sin embargo, los protocolos propuestos en la actualidad combinan la estimulación con gonadotropinas con el uso de inhibidores de la aromatasas como el letrozol, obteniendo concentraciones de estradiol similares a aquellas

de los ciclos naturales, sin empeoramiento en el número de ovocitos o embriones recuperados. (2, 47, 48). Azim et al., evaluaron prospectivamente a 215 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama y con deseo de preservación de la fertilidad. De ellas, en 79 se realizó una estimulación ovárica con letrozol. El tiempo hasta la cirugía mamaria fue mínimamente más largo, una media de 45 días, frente a los 32 días de aquellas sometidas a otra técnica. Respecto a las recurrencias en los 23 meses posteriores de seguimiento, fueron del 3,8 % en pacientes del grupo de estimulación frente al 8,1 % en el otro grupo, sin diferencias significativa en el intervalo libre de enfermedad (47). En 2017, se publicó una revisión sistemática sobre el uso de letrozol en protocolos de estimulación que determinó una adecuada obtención de ovocitos, niveles de estrógeno bajos y ausencia de efectos en la recurrencia del cáncer de mama (48).

Existen publicaciones que muestran como la propia enfermedad oncológica, y especialmente cuando está en un estadio avanzado, tiene un efecto negativo sobre la respuesta a la estimulación ovárica y, por tanto, a los resultados de la preservación de la fertilidad (49-53). En estas pacientes, la evidencia actual determina que las técnicas pueden comenzar en cualquier momento del ciclo (“random start”), sin efecto negativo en el número de ovocitos recuperados (39, 46, 54). Se recomienda realizarla tras la cirugía en el caso de tumores hormonodependientes y, en el caso de receptores negativos, se puede realizar antes o después del tratamiento neoadyuvante, existiendo escasa evidencia al respecto. (47, 48, 55). La cancelación de ciclo por baja respuesta se debe evitar dado el tiempo restringido para realizar el procedimiento (54).

Respecto a los resultados tras criopreservación, los datos en pacientes con cáncer de mama son limitados. Sí existen series de criopreservación de embriones por indicaciones oncológicas en general (56-59). En ellas, el número medio de ovocitos extraídos tras estimulación fue de 11,1 y el número medio de embriones criopreservados fue 5,8. La tasa de solicitud de descongelamiento descrita es baja, alrededor del 23 %. Posibles explicaciones son que la mayoría de los estudios son publicados entre 1 y 4 años tras la criopreservación, momento en el cual algunas mujeres quizás no han podido aún buscar gestación o que la tasa de mantenimiento de la función ovárica sea mayor de la esperada y muchas pacientes no necesiten requerir del material criopreservado. No obstante, es de esperar que, en periodos de observación más largos, dicha tasa sea mayor. En el 11 % de los embriones descongelados se obtuvo un recién nacido vivo. De aquellos embriones que llegaron a transferirse, en el 40 % se consiguió un recién nacido vivo. La tasa de gestaciones gemelares fue del 39 %, generalmente debido a la transferencia de varios embriones. Balalya et al., publicaron en

2020 un estudio que analiza los resultados de la estimulación ovárica en el contexto de preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama, en función del subtipo inmunohistoquímico del tumor mamario. Utilizaron como resultado principal el número de ovocitos maduros y concluyeron que los tumores triple negativo tienen un efecto nocivo sobre la fertilidad al obtener un menor número de ovocitos maduros, siendo las diferencias significativas (60).

Respecto a si se deben criopreservar ovocitos o embriones, teniendo en cuenta que los resultados reproductivos son similares (tasas de recién nacido vivo del 25 y 25,1 % respectivamente) (61, 62), sería de elección la criopreservación de ovocitos por cuestiones éticas y legales de custodia de los embriones en el caso de ruptura de la pareja o deceso de alguno de los progenitores (11, 39).

- Análogos GnRH

Estos deca péptidos tienen una estructura molecular similar a la GnRH, por lo que se unen al receptores GnRH y provocan una secreción de gonadotropina continua (no pulsátil), tras el efecto “flare up” inicial. Posteriormente, mediante un mecanismo de desensibilización, se produce la disminución de los niveles de FSH y LH circulante, y subsecuentemente, la caída del reclutamiento de folículos primordiales. La inhibición del crecimiento folicular hace que los ovocitos en desarrollo tengan menor actividad replicativa y, por tanto, sean menos sensibles a la toxicidad de la quimioterapia (63). Estos análogos deben ser administrados al menos 1 semana antes del inicio del tratamiento (2). Entre sus ventajas destacan que no requieren estimulación ovárica, pareja masculina y que no determinan un retraso en el inicio del tratamiento oncológico (2, 11). Han sido utilizados tradicionalmente como técnica experimental pues no se han demostrado resultados consistentes respecto a la preservación de la fertilidad (2, 46). En un reciente metaanálisis, Lambertini et al., analizan 5 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 873 pacientes con una media de seguimiento de 1,6-7,3 años. El 14 % de las pacientes con análogos GnRH desarrollaron un fallo ovárico frente al 31 % del grupo control. El fallo ovárico se definió por la ausencia de menstruación tras 1-2 años del inicio de la quimioterapia. Dos tercios de las pacientes realizaban adyuvancia con tamoxifeno, por lo que las tasas de fallo ovárico podrían ser menores. Respecto a la tasa de gestación posterior, fue del 10,3 % en análogos GnRH frente al 5,5 % en el grupo control (64). El ensayo clínico POEMS encontró una tasa de embarazo del 23,1 % tras el uso de análogos de GnRH frente a un 12,2 % en el grupo control en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos. Además, el intervalo libre de enfermedad era mayor (65). El estudio PROMISE tenía los mismos objetivos, pero estudiaba tanto

a pacientes con tumores con receptores hormonales positivos como negativos. Observaron el doble de embarazos y una mayor probabilidad de recuperar la menstruación en las pacientes que realizaron tratamiento con agonistas. En este caso no se observaron diferencias respecto al tiempo libre de enfermedad (64). Estos estudios muestran una potencial eficacia de dicha terapia, si bien hay que tener en cuenta que los datos deben interpretarse con precaución pues no se realiza un ajuste de la tasa gestacional respecto al deseo de las pacientes (11). Así, son necesarios más estudios y un periodo de seguimiento mayor.

Por todo ello, las guías de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) determinan que dicha técnica solo deberá ser ofertada para la preservación de la fertilidad si el resto de las técnicas no son posibles, advirtiendo de su controversia respecto a esta indicación. Sí que estaría recomendado si el efecto deseado es evitar el fallo ovárico precoz (54).

- Criopreservación de tejido ovárico

Consiste en, previo al inicio de la quimioterapia, extirpar quirúrgicamente parte o todo el ovario y criopreservar una porción del tejido. Posteriormente, este tejido es descongelado y se realiza un autotrasplante ortotópico (en el ovario restante) o heterotópico (en el antebrazo, pared abdominal o pared torácica) (46). La literatura indica que se produce el reinicio de los ciclos menstruales entre los 4 y 9 meses del trasplante. La supervivencia del injerto es variable y depende de la cantidad de tejido trasplantado, la edad y la reserva ovárica previa. La mayor longevidad descrita ha sido de 7 años (66). La principal indicación sería en pacientes que no pueden retrasar el tratamiento oncológico hasta realizar un ciclo de estimulación o pacientes prepúberes (2, 46). En 2018, Gellert et al., publicaron una revisión de toda la evidencia disponible, presentando los resultados de trasplante de tejido ovárico en 318 mujeres en 21 países diferentes. De estas, el 24 % eran pacientes con cáncer de mama. 69 mujeres consiguieron recién nacido vivo, siendo la mitad de ellos embarazos espontáneos. De estas mujeres, el 84 % estaban menopaúsicas en el momento del trasplante. Hasta el momento, solo se han descrito embarazos tras trasplante ortotópico (67). Respecto a los inconvenientes de la técnica, destaca que se trata de un procedimiento más invasivo y que presenta un riesgo de reimplantar células malignas, si bien los resultados al respecto son tranquilizadores hasta el momento. Además, los tumores con receptores hormonales positivos no se beneficiarían de la supresión ovárica y las tasas de recién nacido vivos son similares a las de criopreservación de ovocitos o embriones (2, 39, 46). Por tanto, podemos concluir que se trata de una técnica prometedora, que actualmente solo se realiza en centros seleccionados y que son necesarios más datos acerca de su indicación en pacientes con cáncer de mama.

- Maduración in vitro de ovocitos

Consiste en la maduración en laboratorio de ovocitos inmaduros para la criopreservación de ovocitos maduros o su fertilización y criopreservación posterior en forma de embriones (39). El primer embarazo con esta técnica se consiguió en 2014, pero no se han reportado recién nacidos vivos. Aún sigue siendo una técnica experimental, pero evitaría la estimulación ovárica, la realización de múltiples cirugías y el riesgo de implantar células malignas (68, 69).

- Hidrogeles

Técnica experimental en la que los folículos inmaduros se encapsulan en hidrogeles, realizándose posteriormente un trasplante heterotópico del mismo, permitiendo una maduración folicular en vivo (70, 71). Estudios en modelos murinos han mostrado la supervivencia de múltiples folículos con mínima evidencia de células tumorales residuales (72). La indicación sería para mujeres prepúberes o con imposibilidad de realizar una estimulación ovárica (39).

PORTADORAS DE MUTACIÓN BRCA

Las pacientes con mutación BRCA1 o BRCA2 suponen un 12 % de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 45 años y en ellas son necesarias consideraciones especiales (73). El gen BRCA1 parece contribuir a la reparación del ADN y su mutación podría determinar una reserva ovárica disminuida, aunque según los estudios más recientes las diferencias parecen ser mínimas como para tener su expresión en la práctica clínica (74). En estas pacientes, la recomendación de salpingooforectomía profiláctica a los 35-40 o 40-45 años, respectivamente, en función de la mutación en gen BRCA1 o BRCA2, puede determinar la necesidad de preservación de la fertilidad incluso en mujeres sanas (75). Además, la preocupación respecto a la seguridad de un tratamiento de preservación de la fertilidad puede ser aún mayor. Aunque el riesgo de estimulación ovárica en estas pacientes ha sido escasamente estudiado, la literatura publicada muestra como la incidencia de cáncer de mama en pacientes BRCA sometidas o no a una FIV es similar, concluyendo así que se trata de una técnica segura (76, 77). Se debe tener en cuenta la posibilidad de diagnóstico preimplantacional y de solo transferir embriones libres de mutación, otra razón por la que este perfil de pacientes puede decidir realizar técnicas de reproducción asistida (39).

EMBARAZO TRAS CÁNCER DE MAMA

El embarazo no empeora el pronóstico del cáncer de mama (25). No existen estudios aleatorizados respecto a esta cuestión y la mayoría de evidencia disponible corresponde a es-

tudios retrospectivos de cohortes. La literatura publicada al respecto muestra como una gestación posterior en pacientes supervivientes a un cáncer de mama no empeora los resultados en cuanto a esperanza de vida y mortalidad, incluso se vislumbra un efecto protector (78, 79). Azim et al., publicaron un metaanálisis que analizaba 14 estudios sobre la seguridad de un embarazo en supervivientes. Incluía 1244 casos y 18145 controles, con un riesgo relativo combinado del 0,59 (95 % IC: 0,50-0,70). Sugieren la posibilidad de la existencia de un sesgo “madre sana”, de manera que solo aquellas mujeres que estaban en buen estado de salud buscaron embarazo. Sin embargo, el análisis de subgrupos utilizando como controles solo las mujeres que estuvieran sin enfermedad, siguió siendo favorable, con mejores resultados en cuanto a supervivencia en las pacientes con embarazo posterior tras cáncer de mama (78). La revisión sistemática publicada por Valachis et al., muestra resultados similares a los descritos previamente, con un cociente de riesgo (hazard ratio) combinado de 0,51, favorable para aquellas supervivientes que tuvieron una gestación posterior al diagnóstico (79). Un estudio multicéntrico europeo no encuentra diferencias significativas en periodo libre de enfermedad entre supervivientes gestantes y no gestantes. De hecho, el grupo de gestantes mostró una tasa de supervivencia global superior, independientemente de la inmunohistoquímica del tumor (80).

Respecto al momento ideal para la gestación, la evidencia disponible muestra que cuanto más alejado sea el embarazo de la fecha del diagnóstico del cáncer de mama, mayor es la significancia estadística respecto a la reducción del riesgo de muerte (81). Así, autores como Mueller et al., determinan que la gestación en los primeros 3 meses tras el diagnóstico supone un mayor riesgo de muerte respecto al no embarazo, igualándose dicho riesgo a los 4 y 12 meses del diagnóstico y haciéndose favorable a partir de los 2-3 años del diagnóstico (82). Las recomendaciones actuales son completar la terapia sistémica y esperar al menos 10-12 meses, si bien lo ideal sería retrasar 2 años la gestación, pues es cuando se ha demostrado una disminución del riesgo de muerte. No obstante, se debe individualizar en función del tipo de cáncer, estadio y edad de la mujer (25, 39).

Solo entre el 3-7 % de las mujeres supervivientes de cáncer de mama tienen embarazo posterior al diagnóstico (9). Dicha tasa empeora con la edad y la extensión del cáncer. Las tasas de embarazo en paciente con tumores con receptores estrogénicos positivos son peores en los primeros 8 años de seguimiento, igualándose a la del resto de fenotipos a partir de los 10 años (83). Seguramente esto se ve influenciado por la recomendación de uso de tamoxifeno durante 5-10 años en este perfil de tumores, fármaco contraindicado en la gestación. Respecto a los resultados perinatales de

estos embarazos, los estudios existentes muestran un aumento de riesgo de hasta el 50 % de parto pretérmino y bajo peso del feto al nacimiento, en comparación con la población general (9, 11). Dichos resultados son peores en pacientes a las que se les administró quimioterapia y en las que el parto fue en los dos primeros años tras el diagnóstico (84-86).

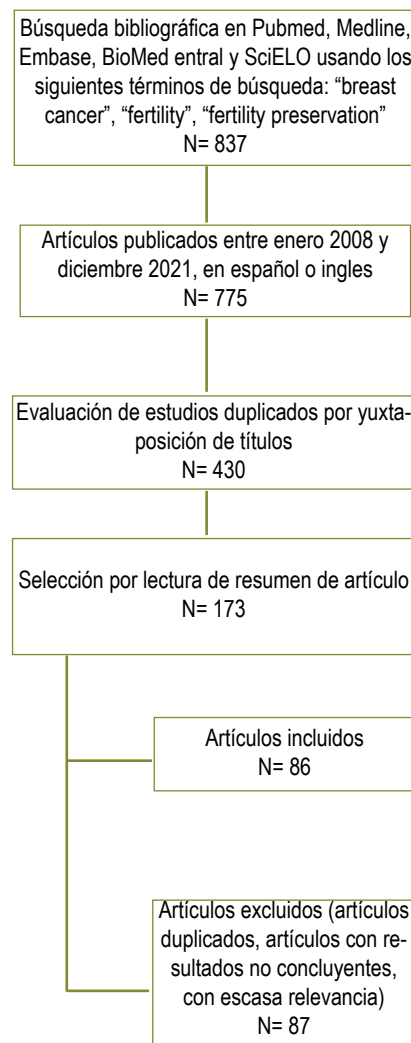
CONCLUSIONES

El diagnóstico de cáncer de mama en mujeres con deseo ge-

nésico no cumplido tiene una clara indicación de derivación precoz a Unidades de Reproducción para asesoramiento de los posibles efectos sobre la fertilidad de los tratamientos sistémicos y para plantear una técnica de preservación de la fertilidad. Actualmente, el gold estándar es la criopreservación de ovocitos o embriones, si bien otras técnicas están demostrando resultados muy prometedores. Ni las técnicas de estimulación ni el embarazo posterior han mostrado un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad, sugiriendo algunas publicaciones un efecto protector del embarazo tras un cáncer de mama.

FIGURA 1

Diagrama flujo con los criterios de selección de la presente revisión bibliográfica



BIBLIOGRAFÍA

1. **Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio, IT et al.** Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Onco.* 2019; 30(8):1194-1220. doi: 10.1093/annonc/mdz173.
2. **Silvestris E, Dellino M, Cafforio P, Paradiso AV, Cormio G, D'Oronzo E.** Breast cancer: an update on treatment-related infertility. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(3):647-657. doi: 10.1007/s00432-020-03136-7.
3. **Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A.** Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol.* 2009;36(3):237-49. doi: 10.1053/j.seminoncol.2009.03.001.
4. **Lund MJ, Trivers KF, Porter PL, Coates RJ, Leyland-Jones B, Brawley OW, et al.** Race and triple negative threats to breast cancer survival: a population-based study in Atlanta, GA. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113(2):357-70. doi: 10.1007/s10549-008-9926-3.
5. **Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW.** Early-onset breast cancer—histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer.* 1997;75(9):1318-23. doi: 10.1038/bjc.1997.223
6. **Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C et al.** European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(5):781-787. doi: 10.1093/annonc/mdz051.
7. **Partridge AH.** Fertility preservation: a vital survivorship issue for young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2612-3. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1976
8. **Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M et al.** Webbased survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(4):4174-83. doi: 10.1200/JCO.2004.01.159
9. **Litton J.** Breast cancer and fertility. *Curr Treat Options Oncol* 2012 Jun;13(2):137-45. doi: 10.1007/s11864-012-0185-5.
10. **Meirow D, Nugent D.** The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2019;7(6):535. doi: 10.1093/humupd/7.6.535
11. **Ter Welle-Butalid MEE, Vriens JHI, Derhaag JGJ, Leter EME, De Die-Smulders CEC, Smidt MM et al.** Counseling young women with early breast cancer on fertility preservation. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(12):2593-2604. doi:10.1007/s10815-019-01615-6
12. **Dinas K.** Impact of Breast Cancer Treatment on Fertility. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:175-179. doi: 10.1007/978-3-030-41596-9_24.
13. **Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C.** Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer.* 2005;104(8):1575-9. doi: 10.1002/cncr.21385
14. **Soleimani R, Heytens E, Darzynkiewicz Z, Oktay K.** Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging.* 2011;3(8):782-93. doi: 10.18632/aging.100363.
15. **Minton SE, Munster PN.** Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control.* 2002;9(6):466-72. doi: 10.1177/107327480200900603.
16. **Bar-Joseph H, Stemmer SM, Tsarfaty I, Shalgi R, Ben-Aharon I.** Chemotherapy-induced vascular toxicity—real-time in vivo imaging of vessel impairment. *J Vis Exp.* 2015;95:e51650. <https://doi.org/10.3791/51650>.
17. **Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH.** The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer.* 2010;116(4):791-8. doi:10.1002/cncr.24835.
18. **Narmadha MP, Malaikkal V, Rajendran NN.** Assessment of chemotherapy induced amenorrhea (CIA) in hormone receptor positive premenopausal women with breast cancer. *Res J Pharmaceut Biol Chem Sci.* 2012;3(4):97-106. doi: 10.1007/s12282-017-0764-1
19. **Berliere M, Dalenc F, Malingret N, Vindevogel A, Piette P, Roche H, et al.** Incidence of reversible amenorrhea in women with breast cancer undergoing adjuvant anthracycline-based chemotherapy with or without docetaxel. *BMC Cancer.* 2008;8:56. doi:10.1186/1471-2407-8-56.
20. **Han HS, Ro J, Lee KS, Nam BH, Seo JA, Lee DH, et al.** Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;115(2):335-42. doi:10.1007/s10549-008-0071-9.
21. **Okanami Y, Ito Y, Watanabe C, Iijima K, Iwase T, Tokudome N et al.** Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane. *Breast Cancer.* 2011;18(3):182-8. doi:10.1007/s12282-011-0256-7.
22. **Waks AG, Partridge AH.** Fertility preservation in patients with breast cancer: necessity, methods, and safety. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;14(3):355-363. doi: 10.6004/jnccn.2016.0038
23. **Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Papadimitriou CA, Dimopoulos MA, Bartsch R.** Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(2):349-57. doi: 10.1007/s10549-012-2368-y
24. **Lambertini M, Anserini P, Levaggi A, Poggio F, Del Mastro.** Fertility counseling of young breast cancer patients. *J Thorac Dis.* 2013 ;5 Suppl 1(Suppl 1):S68-80. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.05.22.
25. **Busnelli A, Vitagliano A, Mensi L, Acerboni S, Bulfoni A, Filippi F et al.** Fertility in female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2020 ;41(1):96-112. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.02.008.
26. **Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N.** Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2365-70. doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2365
27. **Partridge A, Gelber S, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Winer E.** Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. *Eur J Cancer.* 2007;43(11):1646-53. doi:10.1016/j.ejca.2007.04.006
28. **Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meer M et al.** Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril.* 2010; 94(2):638-44. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.03.045
29. **Anders C, Marcom PK, Peterson B, Gu L, Unruhe S, Welch R, et al.** A pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer Invest.* 2008;26(3):286-95. doi:10.1080/0735790070182777.
30. **Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA.** The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2583-92. doi:10.1093/humrep/del201.
31. **Henry NL, Xia R, Schott AF, McConnell D, Banerjee M, Hayes DF.** Prediction of postchemotherapy ovarian function using markers of ovarian reserve. *Oncologist.* 2014;19(1):68-74. doi:10.1634/theoncologist.2013-0145.
32. **Vriens IJ, De Bie AJ, Aarts MJ, de Boer M, van Hellemont IE, Roijen JH, et al.** The correlation of age with chemotherapy-induced ovarian function failure in breast cancer patients. *Oncotarget.* 2017;8(7):11372-9. doi:10.18632/oncotarget.14532
33. **Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA.** Pretreatment anti-Mullerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3404-11. doi:10.1016/j.ejca.2013.07.014.
34. **Yu B, Douglas N, Ferin MJ, Nakhuda GS, Crew K, Lobo RA, et al.** Changes in markers of ovarian reserve and endocrine function in

- young women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2010;116(9):2099–105. <https://doi.org/10.1002/cncr.25037>.
35. **Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, et al.** Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer*. 2007;96(12):1808–16. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603814>.
 36. **Rosendahl M, Andersen CY, La Cour FN, Juul A, Lossl K, Andersen AN.** Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril*. 2010;94(1):156–66. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.043>.
 37. **Stroud JS, Mutch D, Rader J, Powell M, Thaker PH, Grigsby PW.** Effects of cancer treatment on ovarian function. *Fertil Steril*. 2009;92(2):417–27. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.07.1714.
 38. **Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW** (2005) Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005; 62(3):738–744
 39. **Shah NM, Scott DM, Kandagatla P, Moravek MB, Cobain EF, Burness ML, Jeruss JS.** Ann. Young Women with Breast Cancer Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer. *cSurg Oncol*. 2019;26(5):1214–1224. doi:10.1245/s10434-019-07156-7.
 40. **Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al.** Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9869):805–16. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1.
 41. **Gray RG, Rea D, Handley K, Bowden SJ, Perry P, Earl HM.** aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(18_suppl):5. doi:10.1200/jco.2013.31.18_suppl.5.
 42. **Braems G, Denys H, DeWever O, Cocquyt V, Van den Broecke R.** Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist*. 2011; 16(11):1547–51. doi:10.1634/theoncologist.2011-0121.
 43. **Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, et al.** Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016;14:1. doi:10.1186/s12916-015-0545-7.
 44. **Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, Saunders C, Peccatori F, Cardoso F et al.** Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast*. 2015;24(3):201–7. doi:10.1016/j.breast.2015.01.005.
 45. **IBCSG 48-14 POSITIVE Trial.** Consultado 18 oct 2021 en http://www.ibcsg.org/Public/Health_Professionals/Open_Trials/ibcsg_48-14_positive/Pages/IBCSG48-14POSITIVE.aspx
 46. **Constance ES, Moravek MB, Jeruss JS.** Strategies to Maintain Fertility in Young Breast Cancer Patients. *Cancer Treat Res*. 2018;173:1–13. doi:10.1007/978-3-319-70197-4_1.
 47. **Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K.** Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2630–5. doi:10.1200/JCO.2007.14.8700
 48. **Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger W, Friedlander M et al.** The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1033–45. doi:10.1093/humrep/dex027.
 49. **Decanter C, Robin G, Mailliez A, Sigala J, Morschhauser F, Ramdane N, et al.** Prospective assessment of follicular growth and the oocyte cohort after ovarian stimulation for fertility preservation in 90 cancer patients versus 180 matched controls. *Reprod BioMed Online*. 2018;36:543–51. doi:10.1016/j.rbmo.2018.01.016
 50. **Anderson RA, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, Kelsey TW, et al.** The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Hum Reprod*. 2018;33(7):1281–90. doi:10.1093/humrep/dey216
 51. **Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Razieli A, Ron-El R.** Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97(1):125–33. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.10.014
 52. **Domingo J, Guillen V, Ayllon Y, Martínez M, Muñoz E, Pellicer A, et al.** Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertil Steril*. 2012;97(4):930–4. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.01.093
 53. **Tulandi T, Holzer H.** Effects of malignancies on the gonadal function. *Fertil Steril*. 2012;98 (4):813–5. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.05.010
 54. **Oktay K, Harvey BE, Partridge A, Quinn G, Reinecke J, Taylor HS, et al.** Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;1-8. doi:10.1200/JCO10.1200/JCO.2018.
 55. **Shapira M, Raanani H, Meirou D.** IVF for fertility preservation in breast cancer patients—efficacy and safety issues. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(8):1171–8. doi:10.1007/s10815-015-0519-x.
 56. **Courbiere B, Decanter C, Bringer-Deutsch S, Rives N, Mirallie S, Pech JC, et al.** Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2381–8. doi:10.1093/humrep/det268.
 57. **Dolmans MM, Hollanders de Ouderaen S, Demylle D, Pirard C.** Utilization rates and results of long-term embryo cryopreservation before gonadotoxic treatment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2015;32(8):1233–7. doi:10.1007/s10815-015-0533-z.
 58. **Oktay K, Turan V, Bedoschi G, Pacheco FS, Moy F.** Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(22):2424–9. Doi:10.1200/jco.2014.59.3723.
 59. **Hammarberg K, Kirkman M, Stern C, McLachlan RI, Clarke G, Agresta F, et al.** Survey of reproductive experiences and outcomes of cancer survivors who stored reproductive material before treatment. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2423–30. doi:10.1093/humrep/dex314.
 60. **Balayla J, Tulandi T, Buckett W, Holzer H, Steiner N, Shrem G et al.** J Outcomes of ovarian stimulation and fertility preservation in breast cancer patients with different hormonal receptor profiles. *Assist Reprod Genet*. 2020;37(4):913–921. doi:10.1007/s10815-020-01730-9.
 61. **Ho JR, Woo I, Louie K, Salem W, Jabara S, Bendikso K et al.** A comparison of live birth rates and perinatal outcomes between cryopreserved oocytes and cryopreserved embryos. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34 (10):1359–66. doi:10.1007/s10815-017-0995-2
 62. **Barcroft J, Dayoub N, Thong KJ.** Fifteen year follow-up of embryos cryopreserved in cancer patients for fertility preservation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2013;30(11):1407–13. doi:10.1007/s10815-013-0024-z.
 63. **Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori F, Azim H, Ugolini D et al.** Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. *Ann Oncol*. 2015;26(12):mdv374. doi:10.1093/annonc/mdv374
 64. **Lambertini M, Moore HC, Leonard RCF, Loibl S, Munster PN, Bruzzone M et al.** Abstract GS4-01: pooled analysis of five randomized trials investigating temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function and fertility in premenopausal early breast cancer patients. *Cancer Res*. 2018; 78 (4 Supplement). doi:10.1158/1538-7445.SABCS17-GS4-01.

65. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015;372(10):923–32. doi: 10.1056/NEJMoa1413204.
66. Practice Committee of American Society for Reproductive. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014; 101(5):1237–1243. 10.1016/j.fertnstert.2014.02.052
67. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update un worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Repr Genet*. 2018;35(4):561–70. doi:10.1007/s10815-018-1144-2.
68. Practice Committee of American Society for Reproductive (2013) Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 100(5):1214–1223. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.08.012
69. Prasath EB, Chan ML, Wong WH, Lim CJ, Tharmalingam MD, Hendricks M et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Hum Reprod*. 2014;29(2):276–278. doi: 10.1093/humrep/det420
70. Xu M, Kreeger PK, Shea LD, Woodruff TK. Tissue-engineered follicles produce live, fertile offspring. *Tissue Eng*. 2006;12:2739–46. doi: 10.1089/ten.2006.12.2739
71. Laronda MM, Duncan FE, Hornick JE, Xu M, Pahnke J, Whelan K. Alginate encapsulation supports the growth and differentiation of human primordial follicles within ovarian cortical tissue. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(8):1013–28. doi: 10.1007/s10815-014-0252-x
72. Rios PD, Kniazeva E, Lee HC, Xiao S, Oakes RS, Saito Eiji et al. Retrieval hydrogels for ovarian follicle transplantation and oocyte collection. *Biotechnol Bioeng*. 2018; 115(8):2075-2086. doi: 10.1002/bit.26721
73. Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, et al. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases. *Cancer*. 2000;88(6):1393–402.
74. Derks-Smeets IAP, van Tilborg TC, van Montfoort A, Smits L, Torrance HL, Meijer-Hoogveen M, et al. BRCA1 mutation carriers have a lower number of mature oocytes after ovarian stimulation for IVF/PGD. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(11):1475–82. doi:10.1007/s10815-017-1014-3.
75. Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *European Journal of Cancer*. 2002;38:15–7. doi: 10.1016/s0959-8049(02)00269-1
76. Derks-Smeets I, Schrijver LH, De Die-Smulders CE, Tjan-Heijnen VC, Van Golde R, Smits L, et al. Ovarian stimulation for IVF and risk of primary breast cancer in BRCA1/2 mutation carriers. *Br J Cancer*. 2018;1:357–63. doi:10.1038/s41416-018-0139-1.
77. Kotsopoulos J, Librach C, Lubinski J, Gronwald J, Kim-Sing C, Ghadirian P et al. Infertility, treatment of infertility, and the risk of breastcancer among women with BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2008; 19(10):1111–1119. doi: 10.1007/s10552-008-9175-0
78. Azim Jr HA, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: A meta-analysis of 14 studies. *European Journal of Cancer*. 2011;47 (1):74–83. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.007
79. Valachis A, Tsali L, Pesce L, Polizos NK, Dimitriadis C, Tsalis K et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv*. 2010; 65(12):786–93. doi:10.1097/OGX.0b013e31821285bf
80. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameje L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):73–9. doi:10.1200/JCO.2012. 44.2285.
81. Verkooijen HM, Lim GH, Czene K, Bhalla V, Chow KY, Yap KLP et al. Effect of childbirth after treatment on long-term survival from breast cancer. *Br J Surg*. 2010. 97 (8):1253– 1259, doi: 10.1002/bjs.7131
82. Mueller B, Simon M, Deapen D, Kaminen A, Malone K, Daling JD. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer*. 2003;98(6):1131–40. doi: 10.1002/cncr.11634
83. Velentgas P, Daling J, Malone K, Weiss N, Williams M, Self S et al. Pregnancy after breast carcinoma. *Cancer*. 1999;85(11):2424–32. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990601)85:11<2424::aid-cncr17>3.0.co; 2-4
84. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer—a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med*. 2006;3(9):e336. doi:10. 1371/journal.pmed. 0030336.
85. Langagergaard V. Birth outcome in women with breast cancer, cutaneous malignant melanoma, or Hodgkin's disease: a review. *Clin Epidemiol*. 2010;3:7–19. doi:10.2147/CLEP.S12190
86. Black KZ, Nichols HB, Eng E, Rowley DL. Prevalence of preterm, low birthweight, and small for gestational age delivery after breast cancer diagnosis: a population-based study. *Breast Cancer Res*. 2017;19(11):1–8. doi:10.1186/s13058-017-0803-z.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores niegan la existencia de algún conflicto de intereses.