

## TRATAMIENTO HORMONAL POR ESTERILIDAD ¿AUMENTA EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA? VISIÓN DEL GINECÓLOGO

Martín Vilela \*

Muchas gracias a la Dra. Noblía, a la Sociedad de Mastología; también agradezco la charla del Dr. Allemand, porque fue interesante ver el punto de vista de quien no hace reproducción y sí hace mastología.

Básicamente a modo de introducción, decir que aproximadamente el 10% de las parejas en países desarrollados sufren y consultan por infertilidad. En los últimos años hay un aumento de los tratamientos, porque la consulta ha sido más frecuente y además, porque se han incorporado técnicas de fertilidad asistida con las que afortunadamente cada vez tenemos mejores resultados; entonces, los pacientes comienzan a acercarse más. De hecho, esta experiencia dice que el 1% de los nacidos en Estados Unidos en el año 2004 fue por un tratamiento de fertilidad.

Por otra parte, no les cuento nada nuevo, si les digo que el 15% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres menores de 40 años y que es la patología maligna más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Una parte de estas mujeres puede recibir tratamiento de quimioterapia y que en una parte de esas mujeres que van a recibir tratamiento de quimioterapia, podría afectarse su función hormonal posterior. Otro grupo de pacientes quizás no reciba ese tratamiento, pero va a verse obligado a posponer la fertilidad hasta una edad donde ya la reserva ovárica no sea la misma, puede estar disminuida. También, como dijera el Dr. Allemand, tenemos otro tipo de escenario que son las pacientes a las que se les diagnostica cáncer de

mama y que antes de empezar un tratamiento, si se da la situación, podrían llegar a preservar su fertilidad futura.

Pero, en realidad, el tema de la charla de hoy es la inducción de ovulación y el riesgo de cáncer de mama. Los factores de riesgo de cáncer de mama son los antecedentes familiares, la edad (estos son los clásicamente mencionados quizás alguno de estos esté descartado o no, no lo sé), la nuliparidad y el embarazo primero en edad tardía. Clásicamente, o por lo menos en el imaginario, se ha vinculado el exceso del estímulo hormonal, que podría ser endógeno como en el caso de las pacientes con anovulación crónica o exógeno en el caso de las pacientes a las cuales nosotros les damos algún tipo de estímulo en función de la ovulación, podría llegar a constituir un factor de riesgo para el cáncer de mama. Ésa es la pregunta a la que nos convoca esta charla.

Primero, hay un factor que tenemos que tener en cuenta que podría actuar como factor confundidor entre dos variables, que es el hecho de la infertilidad. Si la infertilidad de por sí no puede ser un generador de riesgo de cáncer de mama. La realidad es (lo que se sabe al día de hoy por la literatura y por las revisiones) que los diferentes estudios de cohortes han reportado un riesgo similar de cáncer de mama en las pacientes infértiles comparadas con la población general. Si hubiera un ligero incremento podría deberse quizás también a otro factor como la nuliparidad o la edad tardía de primer embarazo.

---

\* Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER), Buenos Aires, Argentina.

Algunos reportan que quizás el riesgo esté dado mayormente en las infértiles cuya causa sea el trastorno de la ovulación.

Tenemos que recordar que tenemos diferentes causas de infertilidad. Quiero mencionarles que si nosotros tomamos las grandes causas de infertilidad, como por ejemplo, el factor tubario que se trata primariamente con cirugía; pero si la paciente después de la cirugía no tiene éxito o si la paciente tiene un factor tubario y tiene 39 o 40 años, lo más probable es que vaya a fecundación in vitro. Si vamos a una fecundación in vitro lo más probable es que vayamos a tener que estimular la ovulación.

Lo mismo pasa en las causas masculinas, donde en los casos leves quizás si están vinculados a un varicocele, se tratará quirúrgicamente o se puede dar algún tipo de medicación. Pero en los casos un poco más marcados hay que hacer inseminación intrauterina, y eso va con inducción de ovulación. En los casos severos hay que hacer ICSI, una variedad del in vitro, eso va con inducción a la ovulación para alta complejidad. En los casos con anovulación, por ejemplo polistosis, necesariamente va con inducción de ovulación; en estos casos la cirugía queda como segunda opción. Las alternativas que se utilizaban antes como la resección en cuña, hoy en día ni siquiera son segunda opción, son tercera opción. Las fallas ováricas o las pacientes cuya causa de la infertilidad es la edad, que hoy en día son la gran mayoría de las pacientes que consultan en los centros de fertilidad, necesariamente pasan por inducción a la ovulación. Es decir, es inevitable (también había mencionado el Dr. Allemand) en ese 15% de parejas que no tienen una causa conocida (o sea sin causa aparente), el tratamiento primario que en estos casos es un tratamiento empírico, es la inducción a la ovulación. Entonces, necesariamente todas estas pacientes, más tarde o más temprano van a pasar por la inducción de la ovulación, ya sea para baja o para alta complejidad.


¿Qué drogas utilizamos? Clásicamente, el

clomifeno es una droga que se utiliza desde la década del sesenta; o sea que tiene prácticamente casi 50 años de uso. Es un antiestrógeno, familiar del tamoxifeno, que estimula la producción de gonadotrofinas hipofisarias; o sea, que actúa por un mecanismo indirecto y que se sigue utilizando como primera línea de tratamiento para los cuadros anovulatorios. Se usa más que nada para la baja complejidad, para pacientes que no ovulan. Tiene como contraindicaciones generales, la hipersensibilidad, el embarazo, la disfunción hepática o sangrados uterinos de origen desconocido. En realidad tiene muy pocas contraindicaciones.


Utilizamos mucho más las gonadotrofinas; por ejemplo, la hMG que es la de orina en las menopáusicas (mitad de LH y mitad de FSH). Asimismo, desde fines de la década del setenta, se utilizan las de origen recombinante, las FSH recombinantes. Desde hace poco están las LH recombinantes (tienen apenas un poco más de 10 años) que estimulan directamente el ovario y generan niveles de estrógeno suprafisiológicos. Las contraindicaciones son prácticamente las mismas; se agregan los quistes ováricos no relacionados con ovario poliquístico y obviamente todos los carcinomas que tengan alguna relación hormono-dependiente.

Mucho menos utilizamos (aunque se incrementó en estos últimos años), el letrozole, que ustedes también lo conocen. Disminuye el nivel plasmático de estrógenos, entonces aumenta el FSH y genera un desarrollo y crecimiento folicular con menores niveles de E2 circulante. Obviamente, no lo utilizamos como primera línea y tenemos una experiencia más limitada, pero quiero mencionarlo por lo que va a venir después.

El Dr. Allemand decía que no hay gran casuística publicada, no hay gran literatura y no hay conclusiones totalmente firmes hasta el momento. En Cuadro 1 muestra un trabajo publicado en el *American Journal Epidemiology* (de epidemiólogos). Lo que hicieron en una cohorte

	American Journal of Epidemiology	Vol. 169, No. 3
	© The Author 2008. Published by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org.	DOI: 10.1093/aje/kwn318 Advance Access publication November 26, 2008
<b>Original Contribution</b>	R. Calderon-Margalit, Y. Friedlander, R. Yanetz, K. Kleinhaus, M. C. Perrin, O. Manor, S. Harlap, and O. Paltiel	
<b>Cancer Risk After Exposure to Treatments for Ovulation Induction</b>		
15.030 mujeres con partos entre 1974 - 76 (Jerusalem Perinatal Study)		
Estudio de incidencia de Cancer año 2004 usando modelo multivariado de riesgo de Cox ajustado por edad, paridad, infertilidad previa, tratamientos, etc.		
567 mujeres utilizaron drogas de inducción de ovulación		

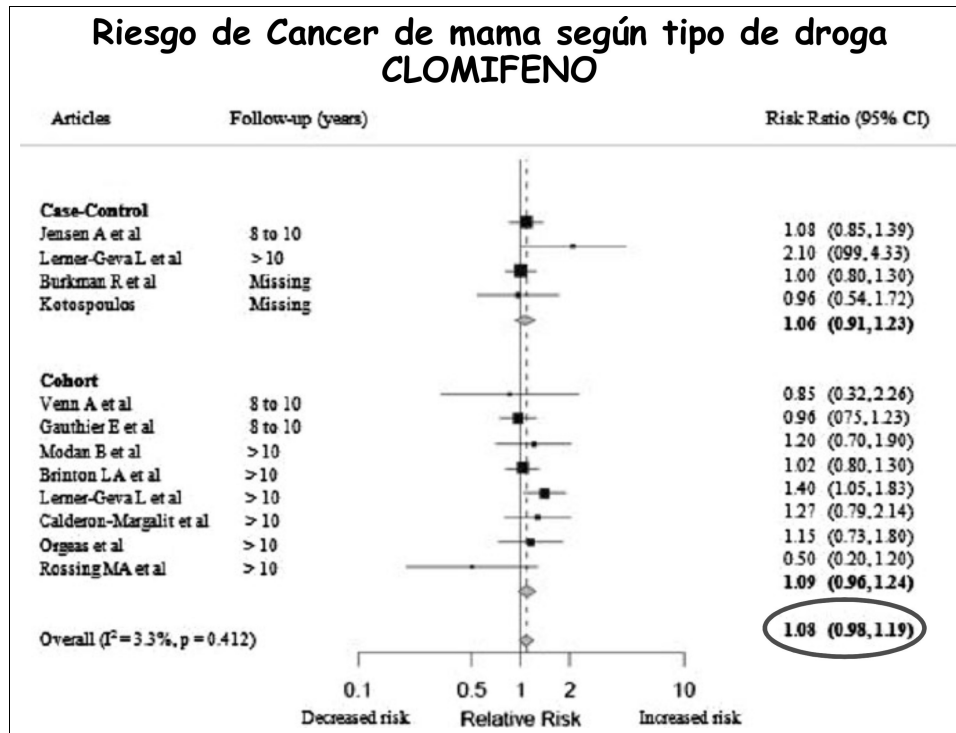
Cuadro 1

	American Journal of Epidemiology	Vol. 169, No. 3
	© The Author 2008. Published by the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oxfordjournals.org.	DOI: 10.1093/aje/kwn318 Advance Access publication November 26, 2008
<b>Original Contribution</b>	R. Calderon-Margalit, Y. Friedlander, R. Yanetz, K. Kleinhaus, M. C. Perrin, O. Manor, S. Harlap, and O. Paltiel	
<b>Cancer Risk After Exposure to Treatments for Ovulation Induction</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ? riesgo de Cancer en general (RR 1.36 IC 1.06 - 1.74) (incluye linfoma No Hodgkin y melanoma)</li> <li>• ? Ca endometrio (RR 3.39 IC 1.28 - 8.97), especialmente en tto con clomifeno</li> <li>• = riesgo de Ca ovario</li> <li>• ? borderline Ca. Mama (RR 1.42 IC 0.99 - 2.05) , mayormente en infértiles de más de 1 año</li> </ul>		
No discrimina	tipo de droga	
	dosis	
	duración de tratamiento	

Cuadro 2

de 15.000 pacientes que tuvieron los partos entre 1974 y 1976 fue estudiar una incidencia de cáncer en el año 2004, utilizando un modelo multivariado, ajustado por edad, etc. Vieron que de estas pacientes, 567 casos habían utilizado drogas de inducción de ovulación en algún momento de su vida. Cuando analizaron los resultados observaron que en general había un aumento de riesgo de cáncer, aumento relativa-

mente leve, pero aumento al fin. Incluía el linfoma no Hodgkin y el melanoma. Había un aumento en el carcinoma de endometrio mucho más marcado, no había aumento de cáncer de ovario. Con respecto al cáncer de mama había un aumento *borderline* con riesgo relativo de un 42%, pero con un intervalo de confianza que tocaba el 1%, mayormente en infértiles de más de 1 año (Cuadro 2). Es un trabajo epidemio-



Cuadro 3

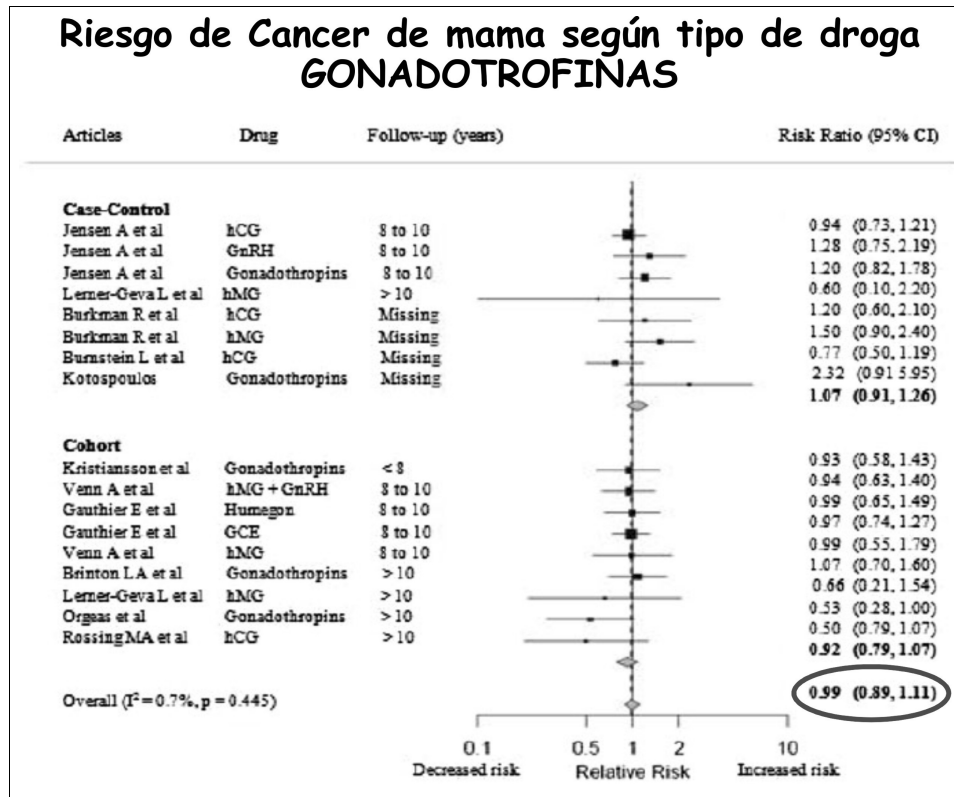
lógico, no discrimina tipo de drogas, ni dosis, ni duración de tratamiento.

Con respecto al clomifeno, que es quizás la droga más antigua, la más utilizada y con la que más posibilidad de haber hecho algún tipo de seguimiento a largo plazo, los resultados no son nada concluyentes. Hay muchos trabajos, alguno de ellos puede ser que se hayan presentado en la charla anterior. Tenemos por ejemplo, dos trabajos que dicen que aumenta el riesgo de cáncer de mama el uso de clomifeno, pero tenemos dos trabajos que dicen que disminuye y tenemos otros dos trabajos que dicen que es igual; con lo cual, no hay resultados concluyentes.

Quizás el trabajo mejor diseñado que puede dar datos un poco más certeros, es un trabajo que encontré revisando la literatura y que es reciente. Está publicado en la revista *Breast Cancer Res Treat* y es de agosto del 2010. Es un metaanálisis donde se hace una revisión de toda la literatura con respecto a la experiencia de dro-

gas de fertilidad y riesgo de cáncer. Descartaron muchos trabajos por ser viejos, con mal diseño y finalmente incluyeron 8 estudios de caso-control y 15 estudios de cohorte. Lo interesante de este trabajo es que evalúa el riesgo de cáncer de mama según qué tipo de droga, qué número de ciclos y también discriminaron el tiempo de seguimiento. Hay un comité de expertos que hace este tipo de estudios, este tipo de clasificación, para ver si la cohorte de este tipo de trabajos evaluados es representativa, cuánto fue el tiempo de seguimiento, si los casos control fueron adecuados. En base a eso se elabora un score que sirve para seleccionar los grupos de trabajos que vamos a ver.

Discriminando según el tipo de droga, en el Cuadro 3 se observan los estudios casos-control y los estudios de cohorte. En el metaanálisis muestran el tipo de gráficos donde finalmente se ve cuál es la conclusión de la suma de todos los casos. Con respecto al clomifeno básicamente la



Cuadro 4

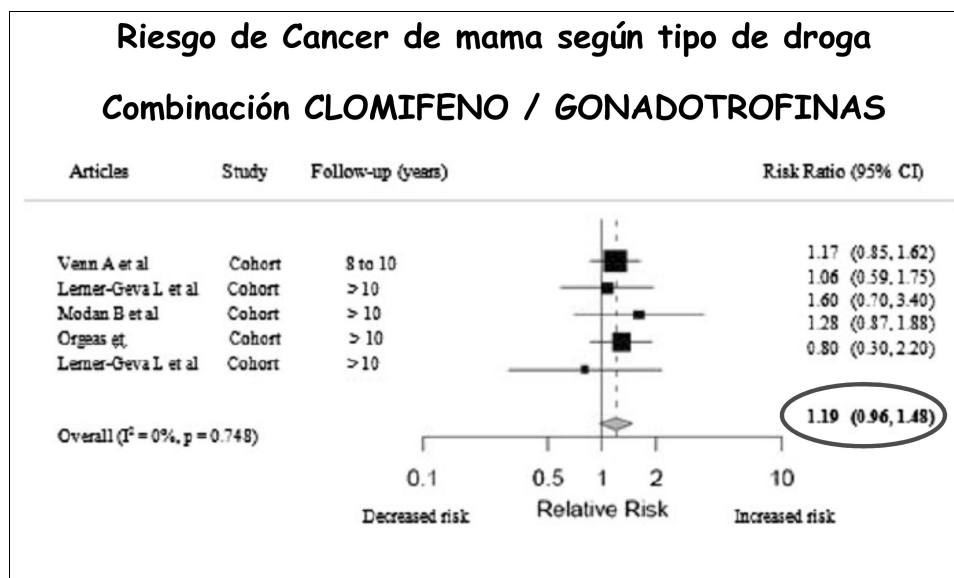
suma de estos trabajos da como resultado que no parecería aumentar el riesgo. Algunos estudios tienen seguimientos de más de 10 años. Hay una limitante en este tipo de estudios; quizás sería ideal que tuviéramos trabajos donde el seguimiento fuera a 30 años, pero los trabajos de la década del sesenta o setenta no tenían la prolijidad desde el punto de vista estadístico, como para ser incluidos en este tipo de metaanálisis y además tampoco existían otro tipo de drogas.

Con respecto a las gonadotropinas, que son las drogas que más nos levantan el estrógeno cuando hacemos la estimulación de la ovulación, son las drogas que utilizamos por ejemplo, para la fecundación in vitro. Básicamente los resultados son nuevamente no concluyentes. En el Cuadro 4 se observa que da prácticamente en el 1; el riesgo relativo no es significativamente su-

perior para el aumento de riesgo de cáncer de mama. Como es un metaanálisis están mezclados trabajos donde incluyen el hMG, pero hay trabajos donde incluyen el hCG. El hCG es la gonadotropina coriónica que es la que utilizamos para disparar la ovulación, que nos hace el pico similar LH. Hay un poco de mezcla, esas son ciertas desprolijidades que tienen los metaanálisis.

La combinación clomifeno-gonadotropina se utiliza poco, ésta es la que quizás tenga más tendencia a aumentar el riesgo. En el Cuadro 5 se observa que son muchos menos trabajos. Esta combinación se utiliza más que nada para fecundación in vitro y obviamente genera niveles de estradiol muy altos, pero aún así no llega a ser estadísticamente significativo.

Es interesante ver el trabajo donde evaluaron el riesgo de cáncer de mama según el número de ciclos (Cuadro 6). No es lo mismo la



Cuadro 5

paciente que hizo dos ciclos de inducción de ovulación con clomifeno que aquella que se pasó un año o un año y medio haciendo inducción de ovulación. Observen que ellos los discriminan de menor a mayor y tampoco ven diferencias; es más, sugiere el metaanálisis, como que hasta habría un efecto protector, si ustedes ven cómo es la tendencia, lo digo entre comillas. Básicamente, con el clomifeno no parecería que el aumento del número de ciclos aumenta el riesgo.

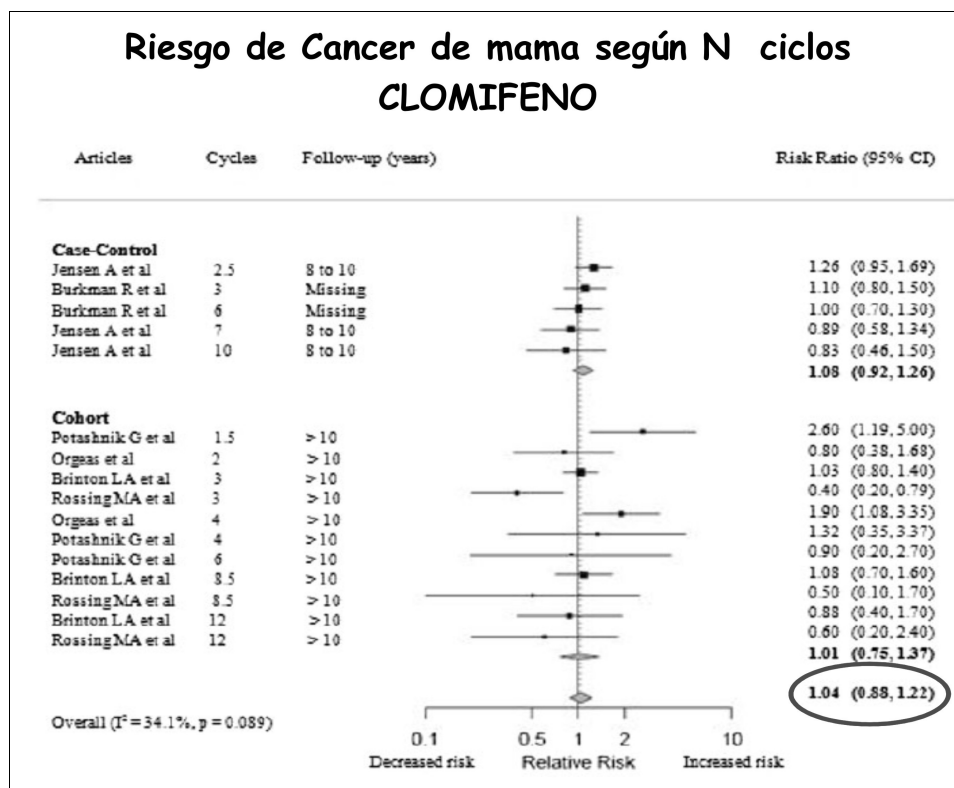
Lo mismo con las gonadotropinas, no se ve ningún tipo de diferencia. Hay algunos trabajos con seguimientos entre 8 y 10 años y algunos de hasta más de 10 años de seguimiento de pacientes.

Hay un trabajo publicado en *Breast Cancer Res Treat* 2010; 124: 13-26 que menciona en el metaanálisis a Kotsopoulos con pacientes que inclusive eran portadoras de los genes BRCA 1 y 2. En este tipo de pacientes parecería tampoco haber habido un aumento en el riesgo. Una observación que quería señalar.

Como tal, la conclusión es que los datos publicados hasta la fecha no sugieren un incremento en el riesgo de cáncer de mama, en pacientes

que han recibido drogas para tratamiento de infertilidad. De todas formas creo que tenemos que ser cautelosos, como dijo el Dr. Allemand; en este tipo de conclusiones, porque el seguimiento de pacientes es corto en el tiempo. Observen que no son mucho más de 10 años de seguimiento, como para decir certeramente que no hay riesgo. Quizá la respuesta más adecuada sería no sé.

Otra limitación es discriminar las pacientes según la causa de infertilidad (sería ideal, pero muy difícil de discriminar). No es lo mismo la infertilidad por factor tubario, que aquella que tiene anovulación crónica. No es lo mismo una paciente que es estimulada a los 30 años que si se estimula a los 40 o 45 años. No es lo mismo aquella paciente a la que le damos 75 unidades, que aquella a la que le damos 300 unidades. Hay pacientes que llegan con niveles de estrógeno altísimo y otras pacientes que apenas si superan los fisiológicos. A algunas pacientes les damos progesterona de soporte fase lútea, a otras no; no debe ser lo mismo, seguramente. Otra cosa muy importante, no está discriminada la tasa de embarazos; ¿será lo mismo la que logró embarazarse después del tratamiento que la



Cuadro 6

que no lo logró?, no lo sabemos. Son limitaciones y no tenemos respuesta todavía para eso.

Quisiera plantear el otro escenario (que quizás no es el motivo de la charla), que es la paciente que se le diagnostica el cáncer de mama y que tiene que iniciar un tratamiento. El tema preservación de la fertilidad es muy extenso, pero básicamente quisiera mencionar un par de cosas. Hoy en día la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda que tienen que ser informadas las pacientes de que existe la posibilidad de preservar la fertilidad si es que el caso clínico realmente lo permite. En algún punto en esto se necesita la colaboración del oncólogo, del mastólogo y de quien tiene el primer acercamiento con la paciente.

Sabemos que hay diferentes opciones de preservación de la fertilidad, pero que actualmente nos estamos manejando mayormente, por una cuestión de eficacia, con dos opciones,

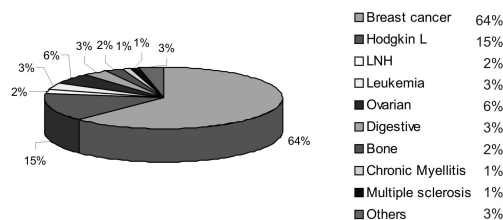
que son la criopreservación de embriones y la criopreservación de ovocitos; esta última, gracias a la vitrificación, que es una nueva técnica de congelamiento de embriones u óvulos, que permite tener resultados prácticamente casi como los que tenemos con ovocitos en fresco.

El problema, entre comillas, es que para hacer una criopreservación de embriones o una criopreservación de ovocitos, tenemos que hacer estimulación de la ovulación. Éste es el problema de la paciente a la que le acabamos de diagnosticar un cáncer de mama. La pregunta es si esto es un problema. A priori parecería ser que sí. No sería lo ideal que a una paciente a la cual le acaban de diagnosticar un tumor hormono-dependiente, hacerle una estimulación de la ovulación; pero hay alternativas con las cuales nos podemos llegar a manejar para poder hacer esto. Entonces, menciono nuevamente el letrozole, que no es nuestra primer línea de trata-

## Programa de preservación de la fertilidad del Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI) - España - año 2010

79 pacientes

Mean age	30.3 8.9 (16-42)
Mean days of stimulation	8.97
Mean E <sub>2</sub> level	1107.5 pg/ml.
Mean E <sub>2</sub> level (Letrozole cycles)	262.5 pg/ml
Total number of vitrified oocytes	598 (7.6 1.7)



Cuadro 7

miento.

Nosotros habitualmente cuando hacemos una estimulación usamos gonadotrofinas, pero si las pacientes llegan a un promedio de estradiol de 1.400 (algunas llegan a 5.000), cuando el pico de estradiol al momento de la ovulación es de 200 o 300 picogramos, con letrozole apenas si supera el límite fisiológico y logramos sacar un promedio de  $8 \pm 4$  óvulos, prácticamente lo mismo. Es una alternativa que se puede llegar a manejar, si se tiene miedo a este pico de estradiol que dura un par de días. Si es que eso pudiera influir en ese cáncer de mama, que no lo sabemos. Entonces, es una alternativa que se podría llegar a manejar.

Tenemos poca experiencia. Donde yo trabajo habremos hecho no más de 10 casos, pero en el IVI que es el instituto más importante a nivel mundial en fertilidad, en el último año se le han hecho a 79 pacientes estimulación de la ovulación para preservación de la fertilidad por diferentes cánceres (Cuadro 7). Se puede observar

que el 64% de estas pacientes son por cáncer de mama. Los niveles pico de estradiol que ellos han logrado en los ciclos que han hecho letrozole que son los de cáncer de mama, es de 262; o sea, prácticamente el mismo que el fisiológico.

Como conclusiones podemos decir:

- Existe una asociación, no totalmente demostrada, entre la inducción de ovulación y aumento de riesgo de cáncer en general .
- En el cáncer de mama que es un tumor hormono-sensible, clásicamente se han vinculado los tratamientos de infertilidad como un posible factor de riesgo.
- Sin embargo, los estudios actuales, con diseño adecuado, no han podido demostrar esta relación.
- No obstante, se necesita mayor investigación en el efecto a largo plazo de estas drogas.
- Los tratamientos para el cáncer varían en su probabilidad de producir infertilidad, dependiendo de numerosos factores.



- Las pacientes que desean preservar su fertilidad, deben considerar las diferentes opciones lo antes posible.
- Los métodos de preservación con mayor probabilidad de éxito son la criopreservación a través de la vitrificación embrionaria u ovocitaria.
- Si bien los datos son limitados, no parecería haber mayor riesgo de recurrencia de enfermedad asociado a los métodos de preservación de fertilidad o al embarazo, aun en tumores hormono-sensibles.

Muchas gracias.