

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Anticoncepción y cáncer de mama: te advierto que no quedes embarazada, pero ¿qué hago al respecto?

Dra. María Elisa Moltoni

RESUMEN

La creciente incidencia de cáncer de mama (CM) en mujeres jóvenes nos obliga a repensar la forma en como asesoramos sobre el método anticonceptivo (MAC) en estas mujeres, cuya fertilidad puede ser variablemente afectada por los tratamientos. Se les aconseja, post tratamiento, evitar la gestación temporalmente, sin embargo se observa un patrón de uso insuficiente de MAC con elección de métodos anticonceptivos poco efectivos. El objetivo de la presente revisión es indagar en la necesidad anticonceptiva de mujeres jóvenes con cáncer de mama evaluando la evidencia científica sobre qué métodos anticonceptivos pueden o no utilizar, analizando especialmente el rol del sistema intrauterino liberador de levonorgestrel y la salpingectomía de la oportunidad como cirugía anticonceptiva con potencial reducción de riesgo de cáncer de ovario en pacientes con riesgo genético. Además se pretende brindar estrategias para evitar embarazos no planificados en este grupo de pacientes.

Palabras clave

Métodos anticonceptivos. Cáncer de mama. Salpingectomía de la oportunidad. SIU. Levonorgestrel. Consejería anticonceptiva.

Médica tocoginecóloga. Staff del Htal. Británico de Buenos Aires y Halitus Instituto Médico. Secretaria general de la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción.
marumolto@yahoo.com.ar

SUMMARY

The increasing incidence of breast cancer (BC) in young women forces us to rethink the way in which we counsel on the contraceptive method (CM) in these women, whose fertility can be variably affected by the treatments. They are advised, post treatment, to avoid pregnancy temporarily, however a pattern of insufficient contraception use is observed with the choice of ineffective contraceptive methods. The objective of this review is to investigate the contraceptive need of young women with breast cancer, evaluating the scientific evidence on which contraceptive methods they can or cannot use, especially analyzing the role of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and opportunistic salpingectomy as a contraceptive surgery with potential ovarian cancer risk reduction in patients with genetic risk. It is also intended to provide strategies to avoid unplanned pregnancies in this group of patients.

Keywords

Contraceptive methods. Breast cancer. Opportunistic salpingectomy. Levonorgestrel IUS. Contraceptive counseling

INTRODUCCIÓN

1. Definiendo el problema

El cáncer de mama (CM) es uno de los tumores más frecuentes en la mujer. Si bien se asocia a priori con menopausia, una proporción considerable, del 25 al 30%, de las afectadas, son premenopáusicas¹ y en el caso de Argentina, según un reciente reporte son menores de 40 un 10,4% de las mujeres afectadas² y 13% son menores de 45 años según el Global Cancer Observatory.³

Además la incidencia en jóvenes parece ir en aumento.⁴ Si bien no es un grupo extenso de pacientes, dada la alta frecuencia de esta patología en la población general, esta situación cobra relevancia.

Algunos estudios sugieren que las sobrevivientes de cáncer, en general, usan métodos anticonceptivos menos efectivos y tendrían mayores tasas de embarazo no planificado y de aborto.⁵

En esta población de mujeres pre menopáusicas con cáncer de mama el uso de métodos anticonceptivos es heterogéneo e insuficiente, agravado por la imposibilidad de usar anticoncepción hormonal. Como consecuencia se puede observar en estas mujeres un alto

riesgo de embarazo no planificado.⁶ **A pesar de los tratamientos que realizan, un 67% de sobrevivientes jóvenes con CM siguen siendo fértiles.**⁷

El objetivo de la presente revisión es indagar en la necesidad anti-conceptiva de mujeres jóvenes con cáncer de mama evaluando la evidencia sobre qué métodos anticonceptivos pueden o no utilizar. Además se pretende brindar estrategias para evitar embarazos no planificados en este grupo de pacientes.

2. Embarazo luego del diagnóstico de cáncer de mama

Posterior al diagnóstico las pacientes tendrán, en general, contraindicado el embarazo por uno, dos años, o menos tiempo según otros autores⁸. Se aconseja evitarlo en el período con mayor recurrencia, donde además tendremos el riesgo teratogénico de los tratamientos en sí mismos, así como mayor tasa de aborto. También se aconseja diferir la gestación para la realización de la hormonoterapia adyuvante la cual se suele recomendar al menos durante 18 a 30 meses. Está on going el POSITIVE trial (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer)⁹, el cual permitirá saber si la interrupción del tamoxifeno para lograr embarazo y retomarlo luego de la lactancia es seguro a nivel de riesgo de recurrencias.^{10,11}

De todos modos, se recomienda aún luego se suspender la medicación **esperar para buscar gesta 3 meses posteriores a la finalización del tamoxifeno, así como 7 meses post finalización de trastuzumab.**¹¹

Los embarazos posteriores al CM, de todas maneras, no son muy frecuentes. Esto está dado por la gonadotoxicidad de la quimioterapia, así como por el retraso “médicamente recomendado” de la gestación. A su vez, la misma paciente puede evitar la gestación por temores propios a la enfermedad y recurrencia.

En embarazos posteriores al CM no habría compromiso de la supervivencia. Esto se explicaría más allá del descripto “healthy mother effect”, donde en realidad serían las mujeres con mejor pronóstico per se y curadas, las que se embarazan.^{12,13} **Se podría decir entonces que el embarazo post cáncer de mama sería seguro para la madre y el niño.** Frente a la proliferación de literatura sobre preservación de fertilidad en cáncer de mama, ¿será que esto eclipsó a la anticoncepción, tan importante en estas pacientes?

DESARROLLO

1. Rol del mastólogo y oncólogo en la consejería sobre anticoncepción en CM

Guth y cols. nos permiten adentrarnos en el rol del oncólogo en la consejería anticonceptiva de mujeres jóvenes con CM. En su estudio, se analizó en principio la historia de 100 pacientes con diagnóstico de CM menores de 40 años. Además se tomó una encuesta a oncólogos europeos, sobre anticoncepción en pacientes jóvenes con CM.⁶

Más del 90% de los profesionales manifiesta que la anticoncepción es un aspecto importante en mujeres jóvenes con CM y le advierten antes de comenzar el tratamiento que deben evitar el embarazo por uno o dos años. Sin embargo, sólo el 45% manifiesta “raramente” preguntar en forma activa sobre el uso de anticoncepción durante el tratamiento de quimio o radioterapia o durante el primer año post diagnóstico y sólo el 41% deriva a un ginecólogo. Esto muestra una franca discordancia entre lo que pretendemos (que la paciente “se cuide”) y lo que efectivamente hacemos (“asegurarnos el uso de una anticoncepción efectiva”). **También refleja la necesidad de trabajar en forma multidisciplinaria, porque el oncólogo o mastólogo tal vez no esté familiarizado con el asesoramiento anticonceptivo.**

Si frente al diagnóstico de CM, la paciente se encuentra utilizando un método hormonal, no debe suspenderse el método hasta que no se asegure otro método anticonceptivo efectivo (MAC). Podría ser más peligroso, que la paciente quede embarazada en un prequirúrgico o pre tratamiento, que el uso del MAC en sí.⁶

2. Fallas típicas de la anticoncepción en cáncer de mama

En otro trabajo de Güth y colaboradores, se realiza un seguimiento de una cohorte de 100 pacientes jóvenes con CM durante el primer año post diagnóstico, a fin de **descubrir fallas típicas en la anticoncepción de estas pacientes.** En esta cohorte, con un promedio de 36,5 años de edad, el porcentaje de embarazo es del 3,5%, nada despreciable en el contexto de una mujer con CM.¹⁴

¿Adónde podríamos fallar al asesorar a la paciente? En asumir una baja probabilidad de embarazo por estar esa mujer en sus últimos años de vida reproductiva; por asumir que está usando un MAC, sin cuestionarnos que éste puede ser de baja eficacia y por pensar que si está en amenorrea la mujer no puede quedar embarazada.

Con respecto a la amenorrea durante la quimioterapia se observó que un 85% de las pacientes premenopáusicas recibiendo 4 dosis de

QT (doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel) retomaron su menstruación en 12 meses, la mayoría dentro de los 6 primeros meses.¹⁵

Así como la menstruación no indica fertilidad, la amenorrea no garantiza esterilidad. A su vez, podríamos fallar en la indicación del MAC, indicando por ejemplo un método hormonal (el cual está contraindicado), como observó Hamy en su estudio, donde un 21% de profesionales indicaban un MAC hormonal post diagnóstico.¹

En otro trabajo vemos reflejada otra cuestión: **la menor eficacia del método elegido post CM.**¹⁶ Observaron embarazos no planificado en un 5% de pacientes post CM. En este grupo, de 37 años promedio, un 80% de ellas con embarazos previos, las mujeres mantuvieron actividad sexual post tratamiento, pero un 17% refirió no usar ningún MAC, sobre todo por no creer que pudieran quedar embarazadas. Muchas de las que solían utilizar un métodos hormonales pre CM, métodos muy efectivos, pasaron a utilizar preservativo, método con una eficacia real mucho menor, con 18 embarazos cada 100 mujeres/año.¹⁷ Sólo cerca de la mitad había abordado el tema anticoncepción con su médico de cabecera y pocas referían haber recibido una recomendación específica de un MAC. Esto nos lleva a pensar en la posibilidad de trabajar en equipo y dar recomendaciones más específicas.

3. MACs en la paciente con cáncer de mama actual o pasado

a. Criterios de elegibilidad

La organización mundial de la salud (OMS) presenta documentos de análisis sobre el uso de los diferentes MACs en variadas situaciones clínicas normales y patológicas. En base a ello se conforman recomendaciones, asignándole categoría 1 y 2 a aquellos métodos anticonceptivos que pueden usarse, y categoría 3 y 4 a aquellos que no se recomienda utilizar.

La OMS nos dice, en base a dichas recomendaciones que, en ausencia de estudios prospectivos, se recomienda evitar los métodos hormonales en pacientes con CM actual o pasado.¹⁸

Las opciones anticonceptivas que pueden utilizar sin restricciones las pacientes con CM actual o pasado son: preservativo, diafragma, DIU de Cobre y métodos quirúrgicos. De primera elección, deberían ser, por su mayor eficacia: el DIU de Cobre y los métodos quirúrgicos como ligadura tubaria y vasectomía. (Ver gráfico 1)

En pacientes con paridad cumplida o con riesgo genético comprobado, puede ofrecerse la salpingectomía bilateral o la salpingooforectomía bilateral de reducción de riesgo.¹⁹ (Ver apartado d.1)

Gráfico 1: opciones anticonceptivas sin restricciones en cáncer de mama

OPCIONES ANTICONCEPTIVAS SIN RESTRICCIONES EN CÁNCER DE MAMA

✓ Preservativo

✓ Diafragma

✓ DIU de Cobre

✓ Métodos quirúrgicos

primera línea

Si evaluamos los criterios de elegibilidad de diferentes organismos incluyendo la OMS (2015)¹⁸, el CDC (2016)²⁰, FSRH (UKMEC 2016)²¹ con respecto al uso de métodos hormonales en una mujer con CM actual o pasado, podemos decir que todos los métodos hormonales en CM son:

- **Categoría 4 para cáncer de mama actual** (categoría 4: usar el método es un riesgo inaceptable para la salud)
- **Categoría 3 para cáncer de mama hace más de 5 años** (categoría 3: los riesgos teóricos o comprobados del método son mayores que las ventajas)

Quando decimos métodos hormonales, vale aclarar, incluimos anticonceptivos orales combinados, anillo vaginal, anticonceptivos inyectables combinados y parches. También los métodos de solo progestágenos como las píldoras de solo progestágenos (POP), el AMPD (acetato de medroxiprogesterona de depósito), el implante de etonorgestrel y el SIU o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel. **Los métodos con progestágenos solos están también contraindicados según los criterios de elegibilidad.**

En cuanto a la OMS y al CDC, realizan al referirse a criterios, ciertas aclaraciones para una mejor comprensión. Aclaran que “El CM es hormonosensible y el pronóstico de la mujer con CM actual o reciente puede empeorar con el uso de AC combinada o de sólo progestágenos” y con respecto al SIU de levonorgestrel (SIU-LNG) manifiestan: “la preocupación por la progresión de la enfermedad puede ser menor

con el SIU que con ACH combinados o progestágenos con dosis mayores”. Sin embargo, a pesar de esta aclaración en cuanto a SIU, contraindican su uso. (Ver tablas 1 y 2)

Tabla 1. Criterios de elegibilidad de MACs de la OMS para anticoncepción hormonal combinada en CM.

Anticoncepción Hormonal Combinada (AHC)					
Criterios de elegibilidad de la OMS					
Condición	Categoría				Aclaraciones/Evidencia
	I= iniciación C= continuación				
	ACHC	P	AV	AIC	
d) Cáncer de Mama					
i) actualmente	4	4	4	4	
ii) pasado y sin evidencia de enfermedad actual por 5 años	3	3	3	3	

ACHC: anticoncepción hormonal combinada

P: parche anticonceptivo

AV: anillo vaginal

AIC: anticoncepción inyectable combinada

Tabla 2. Criterios de elegibilidad de MACs de lav OMS para anticoncepción hormonal de solo progestágenos en CM.

Anticoncepción de solo Progestágenos (POCs)				
Condición	Categoría			Aclaraciones/Evidencia
	I= iniciación, C= continuación			
	POP	DMPA/ NET-EN	LNG/ETG	
Afecciones Mamarias				Aclaración: debe procurarse evaluación tan pronto como sea posible.
a) Nódulo sin diagnosticar	2	2	2	
b) Enfermedad benigna de mama	1	1	1	
c) Historia familiar de cáncer	1	1	1	
d) Cáncer de mama				
i) actualmente	4	4	4	
ii) pasado y sin evidencia de enfermedad actual por 5 años	3	3	3	

POP: progestagen only pills, píldora de solo progestágenos

DMPA/NET-EN: acetato de medroxiprogesterona de depósito, enenatato de norestisterona

LNG/ETG: implante de levonorgestrel/ etonorgestrel

Contamos también con los Criterios de elegibilidad del Reino Unido (UK-MEC por sus siglas en inglés), de la Faculty of Sexual and Reproductive Health.²¹

En este documento la FSRH suma la categoría de “portadoras de mutación genética conocida asociada al cáncer de mama (ej. BRCA1/2)”. Ellos le asignan categoría 3 (ver tabla 3) al uso de anticonceptivos hormonales combinados (ACHC) en mujeres con mutación genética conocida. **Sí podrían, las portadoras, utilizar métodos con sólo progestágenos como píldoras, implante o SIU.**

Tabla 3. Criterios de elegibilidad de MACs de la FSRH para anticoncepción en CM y en portadoras de mutación genética asociada con CM.

Criterios de elegibilidad de métodos anticonceptivos (UK - UKMEC 2016)							
Condición	Categoría						
	I= iniciación, C= continuación						
Afecciones Mamarias	CU-IUD	LNG-IUS	IMP	DMPA	POP	CHC	
a) Nódulo sin diagnosticar	1	2	2	2	2	I 3	C 2
b) Enfermedad benigna de mama	1	1	1	1	1	1	
c) Historia familiar de cáncer	1	1	1	1	1	1	
d) Portadoras con conocimiento de mutaciones genéticas asociadas con cáncer de mama (ej: BRCA1/BRCA2)	1	2	2	2	2	3	
e) Cáncer de Mama							
i) actualmente	1	4	4	4	4	4	
ii) pasado	1	3	3	3	3	3	

Cu-IUD DIU de cobre

LNG-IUS_ sistema intrauterino liberador de levonorgestrel

IMP: implante anticonceptivo

DMPA: acetato de medroxiprogesterona de depósito

POP: progestagen only pills, píldora de solo progestágenos

CHC: ACHC: anticoncepción hormonal combinada

UKMEC también tiene un apartado de “aclaraciones y evidencia”. En el mismo hablan de “evidencia limitada sobre anticoncepción hormonal en portadoras de mutaciones o con alto riesgo familiar”, de allí probablemente la contraindicación de usarlos, tal vez más por escasez de evidencia a favor que por evidencia en contra de su uso. **Sugiere, en cuanto a población general que el riesgo de CM probablemente no se modifica con anticoncepción hormonal.** Con respecto al SIU-LNG (sistema intrauterino liberado de levonorgestrel), contraindicado en gral. con antecedente de CM, abren una posibilidad de uso diciendo que “el uso del SIU por motivos ginecológicos puede considerarse en casos individuales, de acuerdo con el equipo de oncólogos”. En cuanto a anticoncepción de emergencia en CM, lo ubican como categoría 2, es decir sin restricciones, dado que si bien es hormonal, los beneficios del uso claramente superan a los riesgos.

La OMS en sus criterios no se expide acerca de la población con mutación del BRCA, siendo un tema complejo, dado el potencial beneficio de la anticoncepción hormonal combinada (AHC), no solo en prevención de embarazo, sino en prevención del cáncer de ovario, aumentado en este grupo de pacientes.

b. Anticoncepción hormonal y cáncer de mama

Frente a la carencia de evidencia sobre ACH post CM, dijimos, se desaconseja el uso. Pero en el subgrupo especial de mujeres con mutación conocida asociada a predisposición al cáncer de mama ¿debemos tomar a ese grupo como población general? La evidencia es aún escasa. Como vimos, la OMS no se ha expedido al respecto. Probablemente deberíamos personalizar la indicación, usando preferiblemente baja dosis, y por tiempo limitados. Si bien surge de un estudio in vitro, algunos progestágenos como el nomegestrol tendrían un rol mas neutral en la mama.²² Es difícil desconocer, como dijimos antes, el beneficio de los ACH sobre el riesgo de cáncer de ovario, el cual carece de pruebas tamizaje, usualmente se diagnostica avanzado y tiene una alta mortalidad.²³⁻²⁶

Esta carencia de información sobre cómo el uso de anticoncepción con estrógenos afectaría la tasa de recurrencia de CM, es algo esperable dada la dificultad para hacer estudios controlados sobre el tema.

En cuanto a los progestágenos, si pensamos en población general, en una importante revisión que reúne 217.365 pacientes con **12.189 casos de CM, no encontraron evidencia de que las progestinas aumenten el riesgo de CM. Se incluyeron 6 artículos entre 2000 y 2015.**²⁷ De todos modos, en gral. los tamaños muestrales para progestinas son bajos respecto a los AHC, porque son poco utilizados respecto

a los combinados. En el estudio de Strom y col. en 2004 tampoco se encontró aumento de riesgo de CM en 4575 mujeres con el uso de progestágenos.²⁸

En el trabajo de Fabre²⁹ tampoco, sin embargo observaron un aumento significativo en el subgrupo de mujeres usuarias actuales de progestinas orales por más de 4,5 años de uso continuo, indicando tal vez una asociación con el tiempo de uso.

La relación entre progestágenos y tejido mamario es compleja y a veces contradictoria; si bien los estrógenos han sido considerados los “culpables” carcinogénicos sabemos que las progestinas no son capaces de efecto sobre la glándula.³⁰ El rol de las mismas en CM está poco estudiado, pero en modelos animales se ha visto, por ejemplo, que han aumentado las metástasis.^{31,32}

Este efecto es sumamente complejo y por lo tanto difícil de estudiar, ya que no todas las moléculas actuarán de la misma manera. Sabemos que las progestinas pueden tener efecto neutral, proliferativo o antiproliferativo sobre la mama. A su vez ese efecto puede variar según el tiempo de exposición y el “timing”. Los estudios en animales muestran resultados conflictivos.³³ Ruan, por ejemplo, observó como progestágenos del mismo grupo pueden ejercer efecto en diferentes receptores (receptores de andrógenos, de glucocorticoides, de mineralocorticoide, de estrógenos: RA, RGC, MC, ER). Además del RP (Receptor de progesterona clásico), pueden actuar sobre receptores de progesterona de membrana (PGRMC1).³⁴

Por lo tanto, frente a la carencia de información y la posible acción tanto de estrógenos y progestágenos en la mama, no se recomiendan estos métodos en mujeres con CM.³⁵

c. De elección: DIU de cobre

¿Qué nos queda como primera opción?

La Society of Family Planning tiene una guía de Cáncer y anticoncepción, publicada en 2012. Sugieren al **DIU de cobre como primera línea de anticoncepción en mujeres con historia de CM (Nivel A de recomendación).**¹⁹ Aunque en mujeres tratadas con tamoxifeno, el SIU de LNG podría ser preferible por efectos beneficiosos sobre endometrio, reconocen la falta de información disponible asociada al riesgo de recurrencia del CM con SIU. Tampoco recomiendan estrógenos exógenos ni progestinas. La guía aclara que no recomiendan estas últimas, si bien, en la población general, como dijimos antes, no parecerían generar aumento del CM. Esto va en línea con lo expresado en los diferentes criterios de elegibilidad.

Es el DIU, por lo tanto, uno de los métodos de elección en mujeres con antecedente de CM, reuniendo varias características que lo hacen apropiado: alta eficacia, ausencia de hormonas involucradas en su efecto anticonceptivo, posibilidad de larga duración y reversibilidad del mismo. A pesar de esas ventajas suele ser subutilizado, dado que cuenta con falsas creencias como aumento de infecciones pélvicas, baja eficacia o infertilidad.³⁶ Deseo remarcar que también podría utilizarse con absoluta tranquilidad en mujeres nulíparas o nuligestas, si éste fuera el caso de nuestra paciente.³⁷

d. De elección: Métodos quirúrgicos

Son otros de los métodos de elección en mujeres con CM, difiriendo con el DIU en cuanto a que los métodos quirúrgicos se consideran irreversibles. Sería elegible en mujeres que no deseen tener más embarazos (aunque una gesta posterior sería posible mediante fertilización *in vitro*). Es altamente efectivo, con un índice de Pearl de 0,5.¹⁷

En nuestro país, lamentablemente, es baja su difusión, a pesar de que la Ley 26.130, la ha legalizado desde el 2006 para personas capaces y mayores de edad y permitió su cobertura en el ámbito público y privado. Es requerimiento previo al procedimiento el consentimiento informado (propio). La ligadura tubaria puede ser laparoscópica o laparotómica, utilizando diferentes técnicas.³⁸

Otro método quirúrgico es la **vasectomía o ligadura de conductos deferentes, sumamente sencillo**.³⁹ La anticoncepción se ha dejado sobre las espaldas de la mujer siempre, quien en este caso está atravesando una cirugía, quimioterapia, radioterapia. Como agentes de salud, podemos tomar un rol de difusión de la vasectomía, desmitificando y estimulando su uso.

d.1. Perspectiva de reducción de riesgo asociado a ligadura tubaria o extirpación tubaria

Nos encontramos hoy con un nuevo paradigma sobre el origen del cáncer de ovario: el adenocarcinoma seroso del ovario, el “peor” subtipo histológico, tendría origen en precursores de la trompa distal. Intervendrían en su génesis distintas sustancias carcinogénicas, que actuarían por vía ascendente desde el tracto genital inferior. Se sabe que la ligadura tubaria disminuye el cáncer de ovario (CO) en un 24 al 34%, probablemente al impedir el ascenso de dichas sustancias.

Pero si extirpáramos toda la trompa, **la salpingectomía podría bajar riesgo de CO en hasta en un 49%**.^{40,41}

En pacientes con mutaciones del BRCA1 hay un riesgo de 40 a 60% para desarrollo de cáncer de ovario, siendo del 11 al 30% en el caso del BRCA2, estando recomendada la salpingooforectomía bilateral con paridad cumplida.

En ese sentido la ligadura tubaria, además de anticoncepción, proveería una herramienta de reducción de riesgo nada despreciable según las cifras con las que contamos. **Las nuevas tendencias sugieren no sólo la ligadura, si no directamente la extirpación de toda la trompa para una mayor disminución del riesgo de CO.** La "salpingectomía de la oportunidad" (es decir, en ocasión de una cirugía por otro motivo) tiene aún una aplicación heterogénea, pero que va en aumento. En el caso de anticoncepción, el sacar la trompa elimina la posibilidad de fallas, cobrando además un **rol protagónico en anticoncepción en pacientes con mutación conocida del gen BRCA que desean anticoncepción irreversible.**⁴²

De hecho, si bien falta evidencia prospectiva, se propone hoy la salpingectomía del intervalo como estrategia hasta poder realizar la salpingooforectomía en pacientes de alto riesgo ("two steps"), o en casos donde la paciente no quiera extirpar sus ovarios, proveyendo además una oportunidad para explorar la cavidad peritoneal.^{43,44}

e. Sistema uterino liberador de levonorgestrel (SIU)

Cuando hablamos de SIU hablamos de un excelente anticonceptivo de larga duración, que posee además beneficios no contraceptivos. Es un método hormonal intrauterino, con un contenido total de 52 mg del progestágeno levonorgestrel (LNG). Tiene una duración para anticoncepción de 6 años según FDA, 5 años por ANMAT.⁴⁵

Tiene como beneficio no contraceptivo la prevención de patología endometrial, el cual sería ideal en pacientes tomando tamoxifeno.⁴⁶

Sin embargo su uso al momento es controversial, dado que no hay seguridad sobre los efectos del LNG sistémico en cuanto a su acción sobre cáncer de mama. Si bien el SIU tiene un efecto predominantemente uterino, una pequeña proporción del LNG circula a nivel sistémico, probablemente a un nivel mucho más bajo que cualquier método oral, implante o inyectable, pero cuyos efectos aún desconocemos con respecto a las células del cáncer de mama.^{33,47} El SIU de 52 mg libera inicialmente 20 mcrg/día de LNG, pudiendo llevar a concentraciones plasmáticas de **150-200 pg/mL de LNG en mujeres premenopáusicas que lo utilizan.**⁴⁸

Sin embargo reportes recientes describen dosis plasmáticas más altas en algunos subgrupos de usuarias. En mujeres premenopáusicas tratadas por endometriosis se habían alcanzado luego de 3 meses de SIU- LNG concentraciones séricas de 368.2 ± 51.8 pg/mL y de 357.3 ± 53.0 pg/mL luego de 6 meses.⁴⁹

En una población de mujeres postmenopáusicas se observaron concentraciones medias de LNG de **209 pg/mL y 212 pg/mL luego de 6 y 12 meses, respectivamente**. Estas concentraciones son comparables a las alcanzadas con una minipíldora oral de 30 microgramos de LNG, en cuyo estado estacionario en plasma el LNG alcanza valores de 312 ± 211.9 pg/mL.^{50,51}

Estos estudios muestran una gran diferencia entre mujeres sobre la captación sistémica del LNG del SIU, ya que en ciertos subgrupos esta captación podría ser idéntica a la producida por una administración oral, de allí la necesidad de precaución al hablar indiscutiblemente de baja dosis. Sin embargo recordemos que según un metaanálisis, los progestágenos no aumentarían el riesgo de cáncer de mama en la población general.²⁷

Entonces cabe cuestionarnos ¿qué pasa con el SIU en pacientes con cáncer de mama? En principio hay discusión sobre si aumenta o no el cáncer de mama en la población general^{52,53} y por otro lado si afecta la recurrencia en mujeres con CM previo. Asimismo ¿es lo mismo una usuaria de SIU que desarrolla CM que una paciente con CM a la que se le coloca un SIU? ¿Afecta el progestágeno a la célula de cáncer de mama? ¿Son iguales todos los progestágenos en su acción sobre la mama? ¿La baja dosis de LNG circulante es suficiente para tener efecto negativo sobre la mama? ¿Qué pasaría en tumores con receptores hormonales negativos?

Lamentablemente son pocas las respuestas que pueden darse a estas cuestiones a la luz de la información de la que disponemos actualmente.

En 2008 se publica un trabajo belga, que involucró 6 centros.⁴⁹ El mismo fue retrospectivo y de análisis de cohorte. El objetivo fue evaluar la tasa de recurrencia de CM en pacientes que usaban SIU-LNG. Se estudiaron 79 usuarias con cáncer de mama invasor y SIU y 120 controles con cáncer de mama invasor, ambos grupos con coincidencias en edad al diagnóstico, estadio y grado tumoral y tratamientos recibidos, con una media de 40 años de edad. Se excluyeron aquellas que se retiraron el SIU. El grupo de usuarias de SIU con CM se subdividió *a posteriori* en dos:

- Subgrupo SIU y CM posterior (38 mujeres, teniendo un SIU colocado desarrollan CM)

- Subgrupo CM y posteriormente SIU (41 mujeres, tienen un CM y con posterioridad al diagnóstico se colocan un SIU, ya sea por anticoncepción, por patología endometrial o por sangrado menstrual abundante).

En este estudio, si bien con un número pequeño de mujeres, no encontraron asociación estadísticamente significativa entre SIU y mayor tasa de recurrencia. La **tasa de recurrencia fue de 21% en el grupo con SIU (17 de 79) y de 16,6% en no usuarias de SIU (20 de 120)**. El **Hazard Ratio (HR) ajustado fue de 1.86 (95% IC, 0.86–4.00)**, sin observarse diferencias significativas.

Luego del análisis inicial los autores dividen a las usuarias de SIU en los subgrupos mencionados y observan lo siguiente: si bien tomando SIU vs no SIU, no observan diferencias significativas, en el subgrupo de mujeres que durante el uso de SIU desarrollan CM (38), **sí observaron un aumento estadísticamente significativo borderline del riesgo (HR 3.39, 95% IC, 1.01–11.35)**. En este subgrupo, hubo un 47,4% (18/38) de positividad ganglionar y todas las pacientes que recurrieron tuvieron metástasis. No reportan diferencia de positividad de receptores hormonales en ambos subgrupos. Una hipótesis es que un tumor que se desarrolla durante una exposición hormonal, como en este caso al LNG, podría ser más agresivo.

Son limitaciones de este trabajo el bajo número de pacientes implicadas, el hecho de que el subanálisis en grupos surge a posteriori y la posibilidad de que haya un sesgo de prescripción de SIU en pacientes con alto riesgo previo de CM, dado que en ese tipo de mujeres escapamos a prescribir métodos hormonales combinados u orales. Por ende, se necesitan estudios adicionales, sobre todo prospectivos, así como cautela en interpretación de los resultados obtenidos.

Según Trinh y cols⁴⁹, si se tratara de una paciente ya tratada por CM podría considerarse colocar un SIU sin aumentar recurrencia. Los autores, de todos modos, recomiendan evitarlo en premenopaúsicas con castración médica y recibiendo inhibidores de la aromatasa, por existir en este grupo una hipersensibilidad a hormonas.

¿Qué hacemos con el SIU de una paciente con diagnóstico de CM? Lo que sucede en la práctica clínica actualmente, es que tenemos que retirarlo y buscar otras opciones anticonceptivas.

e.1. Utilidad del SIU para contrarrestar al tamoxifeno

En una revisión de Cochrane, cuyo objetivo primario fue determinar eficacia y seguridad del SIU en pre y post menopáusicas tomando tamoxifeno (TMX) con respecto a patología endometrial y uterina (evaluada por histeroscopia y biopsia), evaluaron como objetivos secundarios aquellos eventos relacionados al cáncer de mama.⁴⁶ Se seleccionaron 4 RCT (Chan 2000, Gardner 2007, Kesim 2008, Omar 2010)⁵⁴⁻⁵⁹ incluyendo 453 mujeres pre y post menopáusicas (273 en grupo TMX+SIU y 270 TMX). En el grupo con SIU se observó una reducción en la aparición de pólipos a 12, 24 y 60 meses con un Odds Ratio (OR) de 0,22; también una reducción en la hiperplasia de endometrio (a 24 y 60 meses un OR 0,13). En cuanto a reducción en carcinoma de endometrio los estudios no llegaron a un poder estadístico suficiente para demostrar su reducción.

El objetivo secundario del estudio es en lo que focalizamos nosotros: ¿qué sucede con las recurrencias en las mujeres con SIU? En este análisis de Cochrane las **recurrencias fueron evaluados en sólo 2 (N: 154) de los 4 RCT analizados. Las recurrencias de CM fueron 16, y las muertes por CM fueron 18, sin diferencias con el grupo control.** Las recurrencias de mujeres con SIU y TMX fueron del 14,3% vs 9,1% en grupo control de sólo TMX (OR 1,74). Las muertes fueron evaluadas en 3 de los 4 RCT analizados, con un OR 1,02 (5,8 vs 5,7% en cada grupo, con un n de 137 y 140 en cada grupo). **Sin embargo la calidad de la evidencia es moderada según el número muestral y la baja tasa de eventos.**

Luego es interesante comentar otro metaanálisis de los chinos Yun fu y Z. Zhuang,⁶⁰ con respecto al uso del SIU-LNG y sus efectos a largo plazo en usuarias de tamoxifeno. Analizan 3 RCT (Gardner 2009, Kesim 2008, Wong 2013)^{55,57,58}: el endpoint a analizar fue evaluar la eficacia del SIU para prevenir patología endometrial asociada a TMX. Suman entre estos estudios 359 pacientes. De ellas, 175 se encontraban en el grupo de TMX + SIU y 184 en el grupo control (sólo recibían TMX). Este metaanálisis **no observa un aumento de incidencia de recurrencia de CM y muerte relacionada a CM. La recurrencia observada en el grupo TMX+SIU fue de 6.3% (n=11) y en el control fue de 3.8% (n=7).** Si bien como se observa son más las recurrencias en el grupo con SIU y TMX, este valor no arroja una **diferencia estadísticamente significativa (P = 0.28, OR 1.75).** En cuanto a muertes, fueron 4.6% (8) en TMX+SIU y 3.8% (7) en el grupo control, sin diferencia significativa en este tópico tampoco (P = 0.71, OR 1.22). A pesar de estos resultados promisorios en cuanto a protección de patología endometrial, se necesitan estudios randomizados a largo plazo sobre SIU-LNG en muje-

res con CM para determinar certeramente los riesgos y beneficios en el tratamiento con TMX. Además, eran postmenopáusicas el 80% de las mujeres incluidas.

Si bien las mujeres con CM necesitan una anticoncepción altamente efectiva, y el SIU definitivamente cumple con ese requisito, los beneficios que brinda a nivel anticonceptivo y no anticonceptivo (como regulación del sangrado y protección endometrial) deben sopesarse con la falta de evidencia que descarte la acción del LNG circulante que puede provenir del SIU en cuanto a afectar una posible recurrencia del CM. Es por ello que hoy por hoy el uso del SIU no está aceptado en este grupo de pacientes, si bien en algún caso particular, por motivos ginecológicos y bajo la supervisión médica y con la decisión informada de la paciente y el oncólogo se podría llegar a utilizar en forma excepcional.⁶¹

f. Anticoncepción de emergencia

No existen contraindicaciones absolutas para la anticoncepción de emergencia. En cáncer de mama puede utilizarse sin problemas si resultara necesaria. Si bien el CM se considera hormonodependiente, en anticoncepción de emergencia los beneficios sobrepasan a los riesgos.⁶²

El más utilizado y disponible en nuestro medio es el Levonorgestrel (LNG). Vale la pena recordar que el **DIU de cobre es el método más efectivo de anticoncepción de emergencia** y puede utilizarse hasta 5 días post coito sin perder eficacia, con una tasa de falla de sólo 0.14%. En el uso de DIU como anticoncepción de emergencia el efecto prominente es pre fertilización. En pacientes con CM, puede ser útil ya que si se coloca como “emergencia” luego se puede dar continuidad al método, siendo, como vimos uno de los principales métodos recomendados en CM. El acetato de ulipristal (30 mg) y la mifepristona son categoría 2 en cáncer de mama, o sea, puede utilizarse sin problema (pero no están disponibles en Argentina).

4. Nuevas preguntas e inquietudes

Recientemente, no disponibles en Argentina, se está utilizando en anticoncepción y en terapia hormonal, un estrógeno llamado estetrol (E4). El mismo es natural, producido por el hígado fetal. Entre otras ventajas metabólicas se **ha visto que es cien veces menos potente que el Estradiol (E2) para estimular células mamarias humanas in vitro y murinas in vivo.**⁶³

Presenta baja afinidad por el receptor estrogénico (RE) y en presencia de E2 actúa como antagonista. Esto podría darnos a futuro un elemento más de “protección mamaria” asociado a la anticoncepción.

Otro interrogante, aún sin datos al respecto, es qué sucede con el SIU-LNG 13,5 (Blusiri®) a nivel mamario. Este SIU tiene una menor carga hormonal que el conocido SIU 52 mg (Mirena®).⁶⁴

Presenta entonces menor liberación diaria de LNG. Tal vez, desde el punto de vista teórico, eso implique menor efecto sistémico y mamario, pero ¿mantendría este dispositivo los efectos positivos endometriales en mujeres con tamoxifeno?

CONCLUSIÓN

La mujer joven que tiene o ha tenido cáncer de mama es una mujer con necesidades especiales en cuanto a su salud sexual y reproductiva. No sirve solo indicar “que use un método anticonceptivo”, si no preguntar acerca de qué método usa dada que su eficacia es sumamente variable, necesitando estas mujeres un método de preferencia altamente efectivo. Sería importante poder derivar si no estamos familiarizados con las diferentes opciones, dado que asimismo el mastólogo en la consulta ya cubre de por sí tantos aspectos relacionados al diagnóstico y tratamiento de la paciente.

Debemos ofrecer métodos no hormonales, preferiblemente el DIU de Cobre (por su alta eficacia, categoría 1 OMS). Podemos, además, ofrecer métodos quirúrgicos si existe preferencia por métodos irreversibles y poder incluir a la pareja masculina teniendo en cuenta la vasectomía. Sería importante detectar casos que se beneficiarían con la salpingectomía de reducción de riesgo o salpingooforectomía, como aquellas mujeres con una mutación conocida del gen BRCA. En cuanto a la anticoncepción de emergencia, recordemos que tanto el DIU de cobre, como el levonorgestrel no tienen contraindicación en CM.

Si bien el SIU previene efectivamente patología endometrial asociada al TMX y tiene baja dosis hormonal sistémica, aún no hay evidencia de que no afecte la recurrencia de la enfermedad, por ende hoy por hoy no está recomendando. Si de forma excepcional por motivos ginecológicos se llegara a utilizar, debería ser de acuerdo con el oncólogo y con la decisión informada de la paciente, dada la falta de evidencia sobre su seguridad.

REFERENCIAS

1. Hamy AS, Abuelallah H, Hocini H, et al. Contraception after breast cancer: a retrospective review of the practice among French gynecologists in the 2000's. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014; 35(2):149-53 ◀◀
2. Fabiano V, Mandó P, Rizzo M, et al. Breast Cancer in Young Women Presents With More Aggressive Pathologic Characteristics: Retrospective Analysis From an Argentine National Database. *JCO Glob Oncol.* 2020; 6:639-646 ◀
3. Global Cancer Observatory. Breast; 2018 [cited 2019 Mar 19]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. ◀
4. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, et al. ESO-ES-MO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Ann Oncol.* 2020 Mar 19;S0923-7534(20)36363-8. ◀
5. Dominick SA, McLean MR, Whitcomb BW, et al. Contraceptive practices among female cancer survivors of reproductive age. *Obstet Gynecol.* 2015;126:498-507. ◀
6. Güth U, Huang DJ, Bitzer J, et al. Contraception counseling for young breast cancer patients: A practical needs assessment and a survey among medical oncologists. *Breast.* 2016 Dec; 30:217-221 ◀◀◀
7. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Fertility and menopausal outcomes in young breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2008; 8:65-9 ◀
8. Valachis A, Tsali L, Pesce LL, 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; 65:786-793 ◀
9. Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer (POSITIV). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02308085> ◀
10. Vandenbroucke T, Verheecke M, Van Calsteren K, et al. Fetal outcome after prenatal exposure to chemotherapy and mechanisms of teratogenicity compared to alcohol and smoking. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:1653-1665 ◀
11. Sarno MA, Mancari R, Azim HA Jr, Colombo N, Peccatori FA. Are monoclonal antibodies a safe treatment for cancer during pregnancy? *Immunotherapy* 2013; 5(10):1146. ◀◀
12. Ruddy KJ, Ann H Partridge. Approach to the patient following treatment for breast cancer. Available at www.uptodate.com ◀
13. De Simone V, Pagani O. Pregnancy after breast cancer: hope after the storm. *Minerva Ginecol.* 2017; 69(6):597-607. ◀
14. Güth U, Huang DJ, Bitzer et al. Unintended pregnancy during the first year after breast cancer diagnosis. *The European Journal of Contraception & Eur J Contracept Reprod Health Care* 2016; 21(4):290-4 ◀
15. Busief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, et al. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer* 2010;116:791-798 ◀
16. Mody, S.K., Gorman, J.R., Oakley, L.P. et al. Contraceptive utilization and counseling among breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2019;13: 438-446. ◀
17. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83: 397-404. ◀◀
18. Criterios de elegibilidad de la OMS available at <http://www.who.int/reproductivehealth/es> ◀◀
19. Patel A, Schwarz EB. Society of Family Planning. Guideline #20121. Cancer and contraception. *Contraception* 2012; 86: 191-8 ◀◀
20. Criterios de elegibilidad del CDC. USMEC <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/usmec.htm> ◀
21. Criterios de elegibilidad del UK. UKMEC <https://www.fsrh.org/documents/ukmec-2016/final-book-july-2017.pdf> ◀◀
22. Del Pup L, Berretta M, Di Francia R et al. Nomegestrol acetate/estradiol hormonal oral contraceptive and breast cancer risk. *Anticancer Drugs.* 2014 Aug;25(7):745-50. ◀
23. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of Hormonal Contraception in Women With Coexisting Medical Conditions. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):e128-e150. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):1288. ◀
24. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 143(3):579-86 ◀
25. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju091. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(8):dju235 ◀

26. Gadducci A, Biglia N, Cosio S, Sismondi P, Genazzani AR. Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2010; 26(8):568-77. ◀
27. Samson M, Arp Adams S, Porter N, et al. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 155:3–12 ◀◀
28. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, et al. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception* 2004;69(5):353–360 ◀
29. Fabre A, Fournier A, Mesrine S. et a. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2007; 96(5):841–844 ◀
30. Yang Z, Hu Y, Zhang J, Xu L, Zeng R, Kang D. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2017 ;33(2):87-92. ◀
31. Liang Y, Benakanakere I, Besch-Williford C, Hyder RS, Ellersieck MR, Hyder SM. Synthetic progestins induce growth and metastasis of BT-474 human breast cancer xenografts in nude mice. *Menopause* 2010; 17: 1040–7. ◀
32. Lanari C, Molinolo AA. Progesterone receptors-- animal models and cell signalling in breast cancer. Diverse activation pathways for the progesterone receptor: possible implications for breast biology and cancer. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 240–3. ◀
33. McNaught J, Reid RL; SOGC/GOC Progesterone-only and non-hormonal contraception in the breast cancer survivor: Joint Review and Committee Opinion of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and the Society of Gynecologic Oncologists of Canada., *J Obstet Gynaecol Can.* 2006 ;28(7):616-39. ◀◀
34. Ruan X. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. *Climacteric* 2012;15: 467–472. ◀
35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713–27 ◀
36. Foran T, Butcher BE, Kovacs G, Bateson D, O'Connor V. Safety of insertion of the copper IUD and LNG-IUS in nulliparous women: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2018; 23(5):379-386. ◀
37. ACOG Committee Opinion No. 735: Adolescents and Long-Acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):e130-e139. ◀
38. De Batista, Depes D, Gomes Pereira AM, Alfredo Martins JA, Gazi Lippi U, Guedes Coelho Lopes R. Initial experience with hysteroscopic tubal occlusion (Essure®). *Einstein* 2016; 14(2):130-4. ◀
39. Silva Garretón A., Layús O., Barreiro S., Rey Valzacchi G. Vasectomía sin bisturí: revisión bibliográfica y experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires. *Revista AMAdA* 2019; 15 (1). Disponible en <http://www.amada.org.ar/index.php/revista/numeros-antiores/volumen-15-n-1-2019/313-vasectomia-sin-bisturi-revision-bibliografica-y-experiencia-en-el-hospital-italiano-de-buenos-aires>. ◀
40. Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016;55:38-46. ◀
41. Callahan RL, Kopf GS, Strauss JF, Tworoger SS. Tubal contraception and ovarian cancer risk: a global view. *Contraception* 2017; 95(3):223-226. ◀
42. Westberg J, Scott , Creinin MD. Safety outcomes of female sterilization by salpingectomy and tubal occlusion. *Contraception* 2017; 95(5):505-508 ◀
43. Long Roche KC, Abu-Rustum NR, Nourmoussavi M, Zivanovic O. Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic. *Cancer.* 2017;123(10):1714-1720. ◀
44. ACOG Committee Opinion No. 774: Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. *Obstet Gynecol.* 2019;133(4):e279-e284 ◀
45. Highlights of prescribing information: Mirena. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021225s040lbl.pdf ◀
46. Dominick S, Hickey M, Chin J, Su HI. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD007245. ◀◀
47. Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Landes JV et al. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;167(1):257-262. ◀

48. Sturridge F, Guillebaud J. A risk-benefit assessment of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Drug Saf* 1996 Dec;15 (6):430-40 ◀
49. Trinh Xuan Bich, Buytaert G, Tjalma WAA, Weyler J, Makar AP, van Dam PA. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. *Fertil Steril* 2008; 90:17-22. ◀◀◀
50. Haimov-Kochman R, Amsalem H, Adoni A, Lavy Y, Spitz IM. Management of a perforated levonorgestrel-medicated intrauterine device - a pharmacokinetic study: case report. *Hum Reprod* 2003; 18:1231-3. ◀
51. Pakarinen P, Lahteenmaki P, Rutanen EM. The effect of intrauterine and oral levonorgestrel administration on serum concentrations of sex hormone-binding globulin, insulin and insulin-like growth factor binding protein-1. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:423-8. ◀
52. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 813-817. ◀
53. Siegelmann-Danieli N, Katzir I, Landes JV et al. Does levonorgestrel-releasing intrauterine system increase breast cancer risk in peri-menopausal women? An HMO perspective. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(1):257-262. ◀
54. Chan SSC, Tam WH, Yeo W, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen treated women. *BJOG* 2007;114 (12):1510- ◀
55. Wong AWY, Chan SSC, Yeo W, Yu MY, Tam WH. Prophylactic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with breast cancer treated with tamoxifen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 121(5):943-50. ◀
56. Gardner FJE, Konje JC, Abrams KR, et al. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356 (9243):1711-7. ◀
57. Gardner FJE, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJ, Taylor DJ, Habiba M. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using levonorgestrel releasing intrauterine system: Long-term follow-up of a randomized control trial. *Gynecologic Oncology* 2009; 114(3):452-6. ◀
58. Kesim MD, Aydin Y, Atis A, Mandiraci G. Long-term effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on serum lipids and the endometrium in breast cancer patients taking tamoxifen. *Climacteric* 2008; 11(3):252-7. ◀
59. Omar H, Elkhayat W, Aboulkasem M. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in prevention of endometrial pathology in women with breast cancer treated with tamoxifen. *The International Journal of Medicine* 2010; 3(1):327-330. ◀
60. Yun Fu, Zhigang Zhuang. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(10): 6419-6429 ◀
61. Gompel A, Ramirez I, Bitzer J; European Society of Contraception Expert Group on Hormonal Contraception. Contraception in cancer survivors - an expert review Part I. Breast and gynaecological cancers. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(3):167-174. ◀
62. Koyama A, Hagopian L, Linden J. Emerging Options for Emergency Contraception. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2013; 7: 23-35. ◀
63. Gerard. C. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol* 2015; 224: 85-95. ◀
64. Gemzell-Danielsson K, Buhling KJ, Dermoutet SM et al. A Phase III, single-arm study of LNG-IUS 8, a low-dose levonorgestrel intrauterine contraceptive system (total content 13.5 mg) in postmenarcheal adolescents. *Contraception* 2016; 93: 507-512 ◀