

## Cáncer de mama y embarazo subsiguiente. Infertilidad, riesgo de muerte y supervivencia

Nicolás Ramírez-Torres,\* Agustín Germán Robles-Robles,\*\* Víctor Hugo Villafaña-Vázquez,\*\*\*  
Marcelino Hernández-Valencia\*

Nivel de evidencia: II-3

### RESUMEN

**Antecedentes:** los esquemas de quimioterapia indicados para el tratamiento del cáncer suelen afectar la fertilidad y ocasionar insuficiencia ovárica prematura. En consecuencia, el embarazo subsiguiente al cáncer de mama no es habitual.

**Objetivo:** identificar los efectos de la quimioterapia en la reproducción femenina, evaluar la frecuencia de mujeres con embarazo posterior al tratamiento del cáncer de mama y los efectos del embarazo subsiguiente al cáncer.

**Material y método:** estudio retrospectivo efectuado de marzo de 1994 a junio de 2008 en 14 pacientes con cáncer de mama, con embarazo subsiguiente. Se identificaron variables demográficas, presentación clínica, datos histopatológicos, procedimientos diagnósticos, tratamientos y resultados del embarazo.

**Resultados:** la edad media de las mujeres embarazadas fue de  $31.5 \pm 5.2$  años; 83.3% de ellas recibieron quimioterapia coadyuvante con antraciclinas; las pacientes con enfermedad regional ( $> 4 N+$ ) y enfermedad avanzada tuvieron un pronóstico adverso. La recidiva sistémica y la progresión se manifestaron en 42.8% de los casos. En 50% de los casos el embarazo llegó a término en los primeros dos años y en una tercera parte luego de dos años de finalizado el tratamiento oncológico. En 14 pacientes con cáncer de mama se registraron 16 embarazos: 9 fueron de término, 3 de pretérmino y 4 abortos.

**Conclusiones:** los hallazgos del estudio se basan en una serie de casos que no sugieren que el embarazo después del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama tenga algún efecto adverso en la supervivencia, por lo que las pacientes pueden concebir después del tratamiento oncológico. Sin embargo, en este estudio se observó que el efecto de la etapa avanzada y los ganglios axilares positivos (más de 4) influyen en las recidivas.

**Palabras clave:** cáncer de mama, embarazo subsiguiente, infertilidad, supervivencia.

### ABSTRACT

**Background:** The chemotherapy commonly used for the treatment of breast cancer affect the fertility and could cause premature ovarian failure. The subsequent pregnancy to the breast cancer therefore it is not habitual.

**Objective:** The purpose of this study was to identify the effects of the chemotherapy in the women reproductive life; to evaluate the frequency of the women that experienced a later pregnancy after treatment of cancer, as well as the effects of the subsequent pregnancy on the breast cancer. We report our experience in the 14 year period.

**Material and method:** As retrospective design, of 14 cases with breast cancer and subsequent pregnancy, from March 1994 to June 2008; demographic variables, clinical presentation, histopathological data, diagnostic procedures, treatments and results of the pregnancy were identified.

**Results:** The mean ( $M \pm SD$ ) age of gestational women was of  $31.5 \pm 5.2$  years; the 83.3% women received adyuvant chemotherapy with antraciclines; the patients with regional illness ( $> 4 N+$ ) and advanced illness had an adverse presage; the systemic relapse and progression showed in 42.8% of the cases. The pregnancy to term was presented in half of the cases in the first two years and in a third part, later to the 2 years of having concluded the oncological treatment; of the fourteen patients with breast cancer presented a total of 16 pregnancies: 9 were of term, 3 of preterm and 4 abortions.

**Conclusions:** The study finds are based on a series of cases, which do not suggest that the pregnancy after the diagnosis and treatment of breast cancer has some adverse effect in the patients survival, for what the patients can conceive later to the oncological treatment. However, in this study it was observed that the effect of the advanced stage and positive axillary ganglion ( $> 4$ ) influence in the relapses.

**Key words:** Breast cancer, subsequent pregnancy, infertility, survival.

### RÉSUMÉ

**Antécédents:** Les régimes de chimiothérapie indiqué pour le traitement du cancer affectent généralement la fertilité et provoquer une insuffisance ovarienne prématûrée. En conséquence le cancer, la grossesse à la suite de sein est rare.

**Objectif:** Identifier les effets de la chimiothérapie sur la reproduction des femelles d'évaluer la fréquence des femmes ayant une grossesse après un traitement contre le cancer du sein et de l'impact de la grossesse après cancer.

**Matériel et méthodes:** Étude rétrospective à partir de Mars 1994 à Juin 2008 à 14 patients atteints de cancer du sein, avec une grossesse ultérieure. Nous avons identifié les variables démographiques, la présentation clinique, les données histopathologiques, des procédures de diagnostic, les traitements et les résultats de la grossesse.

**Résultats:** L'âge moyen des femmes enceintes était de  $31,5 \pm 5,2$  ans, 83,3% d'entre eux ont reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines et les patients présentant une maladie régionale ( $> 4$  N+) et avancée de la maladie a eu un mauvais pronostic. Réurrence systémique et la progression a été démontrée dans 42,8% des cas. Dans 50% des cas, la grossesse a été achevée dans les deux premières années et un tiers après deux ans de traitement du cancer est terminée. Chez 14 patients atteints de cancer du sein étaient de 16 grossesses: 9 ont été mis en place, 3 prématurés et 4 avortements.

**Conclusions:** Les conclusions de l'étude sont basées sur une série de cas qui ne suggère pas que la grossesse après le diagnostic et le traitement du cancer du sein a un effet délétère sur la survie, de sorte que les patients peuvent développer après le traitement du cancer. Toutefois, cette étude a montré que l'effet du stade avancé et les ganglions lymphatiques positifs ( $> 4$ ) la réapparition influence.

**Mots-clés:** Cancer du sein, les grossesses ultérieures, la survie de l'infertilité.

## RESUMO

**Antecedentes:** Os regimes de quimioterapia indicada para o tratamento do câncer geralmente afetam a fertilidade e causar insuficiência prematura do ovário. Conseqüentemente, após a câncer da mama gravidez é rara.

**Objetivo:** Identificar os efeitos da quimioterapia sobre a reprodução feminina para avaliar a freqüência de mulheres com a gravidez após o tratamento do cancro da mama e do impacto da gravidez subseqüente ao câncer.

**Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo efetuado de Março de 1994 a Junho de 2008 em 14 pacientes com câncer de mama, com gravidez subseqüente. Nós identificamos as variáveis demográficas, a apresentação clínica, os dados histopatológicos, diagnósticos, tratamentos e resultados da gravidez.

**Resultados:** A idade média das gestantes foi  $31,5 \pm 5,2$  anos, 83,3% deles receberam quimioterapia adjuvante com antraciclinas, e os pacientes com doença regional ( $> 4$  N+) e doença avançada tiveram um prognóstico pobre. Recorrência sistêmica e progressão foi demonstrada em 42,8% dos casos. Em 50% dos casos, a gravidez foi terminada nos primeiros dois anos e um terceiro, após dois anos de tratamento contra o cancro está concluída. Em 14 pacientes com câncer de mama foi de 16 gestações: 9 estavam no local, 3 e 4 abortos prematuros.

**Conclusões:** Os resultados do estudo são baseados em uma série de casos que não sugerem que a gravidez após o diagnóstico e tratamento do cancro da mama tem qualquer efeito negativo sobre a sobrevivência, para que os pacientes podem desenvolver após tratamento de câncer. No entanto, este estudo encontrou que o efeito do estágio avançado e linfonodos positivos ( $> 4$ ) reincidência influência.

**Palavras-chave:** Câncer de mama, gravidez subseqüente, a sobrevivência da infertilidade.

**L**os esquemas de quimioterapia empleados para tratar el cáncer de mama comúnmente afectan la fertilidad debido a que causan insuficiencia ovárica temporal o permanente, y lo que en muchos casos se establece como insuficiencia ovárica prematura ha originado que la mujer tratada con medicamentos citostáticos sea

menos fértil que la mujer que no ha recibido quimioterapia.<sup>1-6</sup> Por tanto, el embarazo de término subseqüente al cáncer de mama tratado con quimioterapia no es común, ya que sucede en 8% de las mujeres menores de 35 años y es factible en 3% de las mujeres mayores de 45 años.<sup>2,7-11</sup> Sin embargo, la quimioterapia hace blanco en las células que se dividen rápidamente y lesiona también células sanas –como las del ovario–, pero no inhibe totalmente la función ovárica en las pacientes jóvenes.<sup>12-14</sup>

El propósito de este estudio es evaluar los efectos de la quimioterapia en la vida reproductiva de la mujer con cáncer de mama, identificar la proporción de mujeres que experimentaron un embarazo posterior al cáncer de mama tratado y pronosticar los efectos del cáncer en el embarazo subseqüente. En este estudio reportamos nuestra experiencia de 14 años en el seguimiento de los casos de esas pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODO

Análisis retrospectivo de 14 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y embarazo subseqüente, efectuado de

\* Cirujano oncólogo.

\*\* Médico ginecoobstetra.

Servicio de Ginecología Oncológica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-obstetricia Núm. 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.

\*\*\* Investigador, Sistema Nacional de Investigadores, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinias, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, DF.

Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández Valencia. Correo electrónico: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx  
Recibido: agosto, 2009. Aprobado: septiembre, 2009.

Este artículo debe citarse como: Ramírez-Torres N, Robles-Robles AG, Villafaña-Vázquez VH, Hernández-Valencia M. Cáncer de mama y embarazo subseqüente. Infertilidad, riesgo de muerte y supervivencia. Ginecol Obstet Mex 2010;78(2):85-93.

La versión completa de este artículo también está disponible en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

marzo de 1994 a junio del 2008 en el servicio de Ginecología Oncológica de la Unidad Médica de Alta Especialidad en Gineco-Obstetricia Núm. 3, del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social. El embarazo que sigue al diagnóstico de cáncer mamario se define como “embarazo subsiguiente al cáncer de mama”; el término *subsecuente* en la bibliografía médica se conoce también como “subsiguiente” o “posterior”.

El estudio analiza las características demográficas, la presentación clínica, los métodos de diagnóstico, los procedimientos terapéuticos (cirugía, radioterapia y quimioterapia), los datos histopatológicos, el resultado del embarazo subsiguiente (edad al diagnóstico del embarazo, evolución gestacional, condición fetal, tiempo de diagnóstico entre el embarazo y la fecha en que terminó el tratamiento), la supervivencia global y la libre de recurrencia.

El diagnóstico de carcinoma ductal invasor se confirmó con escisión del tumor o con biopsia inscional (aguja trucut). A cada paciente se le realizaron examen mamario y obstétrico, análisis bioquímico de laboratorio, radiografía de tórax y ultrasonido pélvico para control perinatal, y de acuerdo con su etapa clínica se les practicaron una serie ósea metastásica y un ultrasonido hepático.

El tratamiento se administró en forma habitual por el médico en turno; se estableció tratamiento multimodal que consistió en quimioterapia neoadyuvante para la EIII y en quimioterapia adyuvante para EII y EIII, así como tratamiento locoregional combinado (radioterapia y cirugía). El esquema de quimioterapia neoadyuvante y adyuvante más usado fue el de 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclosfamida, a dosis de 500 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup> y 500 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente. Se estableció un número fijo de ciclos; para la quimioterapia neoadyuvante fue de 4 ciclos y para la quimioterapia adyuvante varió de 4 a 6 ciclos.

Se realizó mastectomía radical modificada tipo Patey; la radioterapia consistió en 50 Gy en 25 fracciones con incremento para un total de 65 Gy. La supervivencia libre de recurrencia se calculó desde el inicio de la quimioterapia coadyuvante hasta la fecha de la primera recurrencia a distancia o fecha del último seguimiento, y la supervivencia global, desde el diagnóstico histopatológico inicial hasta la fecha de muerte o último control.

#### Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo. El análisis univariado incluyó frecuencias simples, y el análisis bivariado com-

prendió  $\chi^2$  y prueba exacta de Fisher, que se aplicó según la variable. En el modelo las variables consideradas fueron: edad, etapa, tamaño del tumor, ganglios linfáticos, tiempo de concepción (menos de 12 meses, 13-24 meses y más de 25 meses). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático *Statistical Package for Social Sciences* versión 12 (SPSS 12).

## RESULTADOS

Todas las pacientes fueron susceptibles de elección para evaluar la evolución gestacional y del cáncer mamario posterior al embarazo; la edad promedio de las mujeres con diagnóstico de cáncer mamario fue de  $30.1 \pm 5.2$  años de edad (límites 24-40). De acuerdo con sus características familiares y reproductivas, este grupo de pacientes en 35.7% (n = 5) de los casos tuvo un embarazo previo antes del diagnóstico de cáncer. El 64.2% (n = 9) eran nulíparas al momento del diagnóstico de cáncer de mama y 50% había retardado su primer embarazo (más de 30 años); 64.2% (n = 9) eran nulíparas al momento del diagnóstico de cáncer de mama, de ese grupo, cuatro eran mayores de 30 años; una tuvo antecedente de cáncer de mama familiar en primer grado y dos lo tuvieron en segundo grado.

La duración media del cuadro clínico fue de 6.4 meses (límites 3-12); los datos clínicos más frecuentes fueron el tumor palpable (100%) y las adenopatías axilares (66.6%). El tamaño medio del tumor fue de  $4.05 \pm 1.9$  cm (límites 2.5-8); la mayor parte de los casos (78.5%) tuvo un tumor menor de 5 cm; de éstos, un caso correspondía a etapa avanzada y otro tenía lesión en la piel y en 28.5% (n = 4) de ellos se manifestó permeación vascular y linfática.

En 11 casos (78.5%) el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma ductal infiltrante; otros tipos histológicos fueron: carcinoma lobular (n = 2) y carcinoma medular (n = 1); el tumor moderadamente diferenciado fue el más frecuente (78.5%); la distribución por etapa mostró que 71.4% de los tumores correspondía a EII (5 con EIIA y 5 con EIIB), y 28.5%, a EIII (3 con EIIIA y 1 con EIIIB). (Cuadro 1)

La cirugía inicial consistió en: cuadrantectomía con disección axilar (n = 3) y en tumorectomía (n = 2); en 11 casos se agregó radioterapia después de la cirugía. De los 12 casos con vaciamiento axilar, sólo seis tuvieron ganglios positivos, y de éstos, sólo dos tuvieron enfermedad

**Cuadro 1.** Cáncer de mama: tratamiento oncológico y supervivencia

Caso	Edad	Etapa	Cirugía	Quimio-terapia neoadyuvante	Radio-terapia	Quimio-terapia adyuvante	Recidiva locorregional	Sitio de recidiva a distancia	Supervivencia global (meses)	Supervivencia libre de recurrencia (meses)	Estado actual
1	40	IIA	MRMi	-	No	-	No	No	56	56	VSAT
2	38	IIA	MRMi	-	No	-	No	No	78	78	VSAT
3	29	IIIB	Tru-cut	4FEC	Sí	4FEC	No	No	53	37	VSAT
4	31	IIB	MRMr	-	Sí	4FEC	No	Múltiple	49	15	MCAT
5	35	IIA	QUA-DA	-	Sí	8FAC	Sí	v-SNC	108	54	MCAT
6	24	IIB	MRMi	-	Sí	6FEC	No	Pulmón	43	9	MCAT
7	32	IIB	MRMi	-	Sí	6CMF	Sí	Múltiple	34	17	MCAT
8	28	IIIA	Tum	4FEC	No	4Doc	No	Múltiple	27	10	MCAT
9	27	IIB	QUA-DA	-	Sí	4FEC	Sí	Múltiple	66	21	MCAT
10	26	IIA	Tum	-	Sí	4FEC	Sí	No	89	66	VSAT
11	26	IIA	QUA-DA	-	Sí	6FAC	No	No	54	54	VSAT
12	26	IIIA	Tru-cut	4FEC	Sí	4FEC	No	No	95	68	VSAT
13	24	IIIA	Tru-cut	4FEC	Sí	4FEC	Sí	No	93	56	VSAT
14	36	IIB	MRM-R	-	Sí	6FEC	No	No	38	38	VSAT

MRMi: mastectomía radical modificada de inicio; QUA-DA: cuadrantectomía-disección axilar; MRM-R: mastectomía radical modificada-reconstrucción; FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; FAC: 5-fluorouracilo, adriamicina, ciclofosfamida; CMF: ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo; Doc: docetaxel.

extensiva (más de 10 ganglios), los cuales posteriormente mostraron recidiva sistémica y progresión.

En 28.5% de los casos el cáncer de mama avanzado fue tratado con quimioterapia neoadyuvante de cuatro ciclos de 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; 85.7% (n = 12) de las pacientes recibieron quimioterapia adyuvante de 4 a 6 ciclos y la mayoría recibió una antraciclina (66.6% tomó epirrubicina, y 16.6%, doxorubicina).

La recidiva local se manifestó en 50% de las pacientes tratadas con cirugía conservadora, las cuales se rescataron con mastectomía y quimioterapia de segunda línea; las recidivas sistémicas se manifestaron en 42.8% (n = 6); la recidiva sistémica múltiple (ósea y pulmonar) predominó en 66.6% de las pacientes. Otros sitios con lesión fueron el pulmón (n = 1) y el sistema nervioso central (n = 1); las pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad, que se describe en la recurrencia a distancia en del cuadro 1.

El seguimiento se estableció de marzo de 1994 a junio de 2008; el promedio del seguimiento para la supervivencia global fue de  $63 \pm 25.4$  meses (límites 27-108); la media de seguimiento para la supervivencia libre de recurrencia fue de  $41.3 \pm 23.4$  meses (límites 9-78).

Al término de este estudio murieron seis pacientes por progresión de la enfermedad y ocho estaban vivas sin enfermedad neoplásica.

Al analizar la gestación se encontró que en 50% de los casos el embarazo de término se dio en los primeros dos años, y en una tercera parte fue posterior a los dos años de finalizado el tratamiento oncológico. La edad media de las mujeres que concibieron después del diagnóstico de cáncer fue de  $31.5 \pm 5$  años (límites 27-41). En 14 pacientes con cáncer de mama tratadas hubo 16 embarazos (9 fueron de término; 3, de pretérmino, y 4, abortos). El tiempo medio del diagnóstico del primer embarazo subsecuente al cáncer fue de  $21.4 \pm 11.9$  meses (límites 9-48).

*Diagnóstico gestacional.* En cinco casos (35.7%) en el año de tratamiento, en cuatro casos (28.5%) después del año de tratamiento y en cinco casos (35.7%) después de dos años de tratamiento oncológico. Los controles perinatales fueron satisfactorios.

Hubo una amenaza de aborto (caso 3) y la evolución de la gestación culminó por vía vaginal con un embarazo de término por vía vaginal. Las mujeres con menos de 20 semanas de gestación (n = 3) tuvieron cuatro abortos,

pues una tuvo dos eventos obstétricos. La gestación de término de 37 a 40 semanas se dio en ocho casos (57.1%) y la interrupción del embarazo fue por operación cesárea (siete casos) y por parto eutóxico (en un caso). El peso medio de los neonatos de término fue de 3,045 g (límites 2,050-3,800). Las mujeres con gestación de pretérmino de 30 a 34 semanas (n = 3) tuvieron a su hijo con parto eutóxico (n = 2) y a la paciente con preeclampsia severa (caso 10) se le interrumpió el embarazo por vía abdominal. Los neonatos recibieron apoyo en la terapia neonatal, pero hubo una pérdida fetal por inmadurez y bajo peso. (Cuadro 2)

Sólo 14.2% de las mujeres tuvieron más de un embarazo (casos 5 y 11); en ambas había antecedentes de nuliparidad. No hubo malformaciones fenotípicas aparentes ni alteraciones neurofisiológicas en los recién nacidos. De las ocho pacientes con cirugía conservadora inicial, la lactancia con la mama tratada fue posible solamente en una paciente (caso 12), durante tres semanas, en forma irregular.

La principal limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra y los pocos embarazos subsiguientes de

las pacientes con cáncer de mama tratadas; las muertes observadas resultaron con baja fuerza estadística, sobre todo para establecer diferencias en subgrupos.

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama asociado con el embarazo a menudo se diagnostica en forma tardía, por lo que el pronóstico es adverso, particularmente en mujeres menores de 30 años;<sup>15-18</sup> en cambio, el pronóstico de cáncer de mama con embarazo subsiguiente es bueno debido a que el diagnóstico se realiza oportunamente en etapa temprana;<sup>19-24</sup> en nuestro estudio predominó la etapa II (71.4%).

La tasa de embarazo posterior a la quimioterapia es baja (3-8%),<sup>7,9,11</sup> esto se debe a la insuficiencia ovárica que ocurre después de la quimioterapia, sobre todo se da en las mujeres mayores de 40 años;<sup>1,25</sup> por eso existe mayor riesgo de pérdida de embarazos espontáneos (10-29%), que ocurren sobre todo en las primeras 20 semanas.<sup>9,11,22,24</sup> En este estudio hubo una tasa de 14.2% de abortos espontáneos, que ocurrieron en el primer año postratamiento. La

**Cuadro 2.** Reproducción: evolución del embarazo subsiguiente

Caso	Edad	Embarazo previo	Diagnóstico del embarazo postratamiento (meses)	Total de semanas de gestación	Resultado del embarazo	Peso del neonato (gramos)	Apgar	Condición neonatal	Observación
1	41	G0	10	9	A	-	-	-	-
2	39	G0	17	37	T-C	2,300	7-8	Sana	-
3	29	G3	9	38	T-V	2,750	8-9	Sana	Amenaza de aborto
4	32	G1	12	32	P-V	1,860	6-7	Sano	-
5	38	G0	38	11, 9	A	-	-	-	2 abortos
6	26	G0	30	39	T-C	3,750	8-9	Sano	Sufrimiento fetal
7	32	G1	11	10	A	-	-	-	-
8	29	G1	14	34	P-V	1,350	7-8	Sano	UCI: muerte del neonato
9	27	G0	10	37	T-C	2,050	8-9	Sano	-
10	28	G4	26	30	P-C	1,800	8-9	Sana	Preeclampsia severa
11	27	G0	15	40, 39	T-C	2,975	7-8	Sano	2º embarazo, 2008
12	30	G0	48	39	T-C	3,780	8-9	Sano	Lac: 3 semanas
13	27	G0	39	39	T-C	3,200	8-9	Sana	-
14	37	G0	21	40	T-C	3,800	8-9	Sana	-

T: término; P: pretérmino; V: vaginal; C: cesárea.

restauración de la menstruación (22-56%) no confirma la fertilidad, pero es más favorable en la mujer joven menor de 35 años.<sup>2,25</sup>

La mayoría de las mujeres tienen períodos menstruales normales y el riesgo de menopausia prematura está en función de la edad, del tipo de medicamento citostático y de la dosis total administrada.<sup>1-3,10,26-29</sup> La amenorrea posquimioterapia depende primordialmente de la edad: las mujeres menores de 30 años a menudo no la padecen, en las menores de 40 años ocurre en 22-61% y en las mayores de 40 años aparece en 61-100%.<sup>1,2,10,11,27</sup>

En cuanto al medicamento citostático, la insuficiencia ovárica prematura la producen principalmente los agentes alquilantes;<sup>26,30,31</sup> quienes reciben ciclofosfamida tienen de 4 a 9.3 veces más riesgo de padecer insuficiencia ovárica prematura;<sup>2,32</sup> cuando las pacientes reciben seis ciclos o más de ciclofosfamida,<sup>10,25,33,34</sup> la amenorrea es más frecuente (68-100%) en las mayores de 40 años y es menos frecuente (22-40%) en las menores de 39 años,<sup>11</sup> pero a menudo es irreversible cuando la ciclofosfamida se suministra en grandes dosis, porque esto causa atrofia ovárica;<sup>1,2,25,26,35</sup> pero si cuando se suprime la ciclofosfamida y se emplea solamente metotrexato y 5-fluorouracilo, la insuficiencia ovárica inducida muestra tasa baja de amenorrea (9%).<sup>2</sup>

La amenorrea iatrogénica condicionada por antraciclinas depende de la dosis acumulativa, tiene incidencia muy variable (0-60%)<sup>5,33,36-40</sup> y se incrementa con la edad (96 a 100%);<sup>1,11,33</sup> desafortunadamente, casi todos los esquemas se acompañan de ciclofosfamida (AC,CEF,FAC, FEC, TAC).

Los esquemas con taxanes tienen incidencia variable de amenorrea de 15 a 62%.<sup>5,39,41,42</sup> El tratamiento hormonal con tamoxifeno condiciona riesgo de menopausia de aproximadamente 10%.<sup>2,43,44</sup>

La hormona luteinizante y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas inducen la supresión de la función ovárica, por lo que la amenorrea es temporal, pero se restaura al suspenderlos, lo que favorece en 90% a la mujer joven menor de 40 años y en 70% a la mujer de mayor edad.<sup>29,45-47</sup>

Cuando con fines terapéuticos se induce la supresión de ovario con fines terapéuticos con receptores hormonales positivos (RE+) en mujeres premenopáusicas, los resultados señalan que la paciente menor de 40 años con RE+ y con amenorrea inducida por quimioterapia tiene

una supervivencia libre de enfermedad y más prolongada, y el pronóstico es favorable para las mujeres con cáncer de mama temprano, aunque es controversial en varios estudios debido a la preferencia por este tipo de evaluaciones; los resultados deben interpretarse con cautela; la amenorrea debe tener su propio efecto terapéutico, más allá de la acción citotóxica de la quimioterapia.<sup>47-50</sup>

A la fecha no hay evidencia de que cualquier fármaco citostático u hormonal usado antes del embarazo produzca un aumento significativo de efectos adversos en el desarrollo fetal o de abortos espontáneos,<sup>12,51-53</sup> pero la incidencia de infertilidad y de insuficiencia ovárica es extremadamente alta. Si la mujer es más joven o prepúber, el ovario es más resistente y la capacidad de reserva de oocitos se restablece mejor después de la quimioterapia, y si las pacientes son menores de 35 años, la posibilidad de fertilidad es factible en la mayoría de ellas.<sup>54</sup> En nuestro grupo evaluado fue factible el embarazo en 78.5% de las mujeres menores de 35 años; la tasa de nacidos vivos fue de 81.8% y la pérdida de embarazo espontáneo fue de 18.1%.

Las mujeres embarazadas con marcadores de buen pronóstico y con pocos ganglios positivos que experimentan un embarazo están destinadas a tener un resultado más saludable y pueden tener ligero efecto benéfico, éste es poco entendido y no refleja la conducta biológica de la neoplasia.<sup>9,55-57</sup>

En las pacientes menores de 35 años, de este estudio, que experimentaron un embarazo subsecuente al diagnóstico de cáncer, prevaleció la enfermedad regional (> 4 N+) en 36.3% de los casos (n = 4) y la etapa avanzada en 36.3% (n = 4); 45.4% (n = 5) de las pacientes concibieron en los primeros dos años posttratamiento.

Los datos actuales establecen que el embarazo subsecuente al tratamiento de cáncer de mama no se asocia con incremento del riesgo de muerte o recurrencia de la enfermedad.<sup>9,19-24,36,55,58-67</sup> Existen reportes similares de casos y controles en los que la mayoría observó un riesgo disminuido de muerte para mujeres que concibieron después del cáncer de mama tratado en comparación con grupos control;<sup>9,20,22-24,36,66</sup> incluso, en dos estudios se observó un ligero efecto protector en mujeres saludables.<sup>24,55</sup>

Aunque se establece que las recurrencias aparecen en los primeros dos años, ésta es más evidente en la etapa avanzada, ya que es significativa en la tasa de supervivencia libre de recurrencia.<sup>9,17,65</sup> En nuestra casuística las

recurrencias sistémicas ocurrieron en 42.8% de los casos en los dos años posteriores al tratamiento y sólo en un caso después de cinco años; nuestras pacientes con enfermedad regional ( $> 4 N+$ ) y enfermedad avanzada tuvieron pronóstico adverso en comparación con las pacientes que tenían enfermedad local o con pocos ganglios positivos (menos de 3).

En general, se establece que los embarazos subsiguientes no son lesivos, a pesar de las cifras elevadas de estrógenos circulantes en este periodo, ya que no se observa una diferencia en la supervivencia o recurrencia en mujeres que se embarazaron después del diagnóstico de cáncer mamario tratado, en comparación con el grupo control, por lo que el embarazo subsiguiente no afecta adversamente la tasa de supervivencia libre de recurrencia o supervivencia global.<sup>24,36,55,60,61,63-65</sup>

El intervalo ideal posterior al tratamiento de cáncer de mama y al embarazo subsecuente se desconoce, pero a las mujeres con cáncer de mama con bajo riesgo de recurrencia a menudo se les informa que deben retardar su embarazo dos años después del tratamiento antes de intentar la concepción,<sup>64,68</sup> aunque en la mujer de mayor edad (más de 40 años) se reduce la posibilidad de embarazo.

Las mujeres con una tasa de supervivencia escasa deben retardar su embarazo al menos tres años. Las mujeres en etapa III deben aplazar el embarazo por lo menos cinco años y las pacientes con recurrencias en cualquier etapa no deben intentar la concepción debido a la intensidad del tratamiento requerido y al pronóstico desfavorable.<sup>11,69,70</sup> Se ha establecido<sup>24</sup> que la concepción temprana es posible, después de seis meses de haber finalizado el tratamiento, en mujeres con enfermedad local o con buen pronóstico, sin que haya efecto adverso en la supervivencia.

Varios estudios señalan que existe diferencia estadística significativa en la supervivencia cuando se retrasa en dos años el embarazo posterior, en comparación con las que concibieron en los dos años postratamiento.<sup>20,24,36,62,70</sup>

A medida que la mujer retarda su embarazo, la incidencia de infertilidad e insuficiencia ovárica prematura es notoria y extremadamente alta después de la quimioterapia.<sup>12,28</sup> Esto afecta el estado psicológico de muchas mujeres jóvenes, ya que no reciben información respecto de la repercusión que tiene el tratamiento de cáncer de mama en la fertilidad; por lo que las mujeres jóvenes con paridad no satisfecha, con interés en preservar su fertilidad y con esperanza de tener hijos después del tratamiento de

cáncer, deben delinejar su fertilidad con su pareja y con el médico, pero la información disponible respecto a factores clínicos, sociodemográficos, familiares y psicológicos es poca.<sup>56,71-75</sup>

## CONCLUSIONES

La amenorrea iatrogénica después de la quimioterapia depende de la edad y del medicamento citostático; aunque la tasa de embarazos es baja en los primeros dos años postratamiento, la paciente puede concebir después del tratamiento oncológico. El grupo con riesgo intermedio requiere una selección individual minuciosa para establecer un plan terapéutico de fertilidad futura que beneficie a la madre y al feto.

Los hallazgos del estudio se basan en una muestra pequeña de casos y en un número reducido de muertes, pero no sugiere que el embarazo después del diagnóstico y del tratamiento de cáncer mamario cause un efecto adverso en la supervivencia. En este estudio, el efecto de la etapa avanzada y los ganglios axilares positivos (más de 4) influyeron en las recidivas, por lo que puede decirse que esta variable tiene el mismo pronóstico que en la mujer joven con cáncer de mama.

## Agradecimientos

Por el apoyo invaluable en la recopilación de la información agradecemos al personal de Trabajo Social, Biblioteca y Servicio de Patología, así como a todo el personal del servicio de Ginecología Oncológica de la UMAE del Hospital de Gineco-obstetricia Núm. 3, Centro Médico Nacional La Raza.

## REFERENCIAS

1. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Marcus CE, Smith TL. Immediate and long term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials of MD Anderson Hospital and Tumor Institute. NCI Monogr 1986;1:105-109.
2. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:1718-1729.
3. Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, Rosso R. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. Breast Cancer Res Treat 1997;43(2):183-190.
4. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil che-

- motherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2651-2658.
5. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, et al. 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):1575-1579.
  6. Thewes B, Meiser B, Taylor A, et al. Fertility and menopause related information needs of younger women with a diagnosis of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(22):5155-5165.
  7. Mueller BA, Simen MS, Deapen D, et al. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer* 2003;98:1131-1140.
  8. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, et al. Breast cancer in younger women: Reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol* 2003;21:4181-4193.
  9. Blakely LI, Buzdar AU, Lozada JA, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;100(3):465-469.
  10. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-2370.
  11. Del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer: Current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2006;32:417-422.
  12. Byrne J, Fears TR, Gail MH, et al. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(3):788-793.
  13. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: ovarian ablation: in early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1996;348:1189.
  14. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, et al. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003;18(11):2368-2374.
  15. Guinea VF, Olson H, Moller T, et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. *Lancet* 1994;343:1587-1589.
  16. Anderson BO, Petrek JA, Byrd DR, et al. Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger. *Ann Surg Oncol* 1996;3:204-211.
  17. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2738-2746.
  18. Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, et al. Parity, age at first childbirth and the prognosis of primary breast cancer. *Br J Cancer* 1998;78:1529-1533.
  19. Harvey JC, Rosen PP, Ashikari R, et al. The effect of pregnancy on the prognosis of carcinoma of the breast following radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153(5):723-725.
  20. Von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutquist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13:430-434.
  21. Kroman N, Wohlfahrt J, Andersen KW, et al. Time since childbirth and prognosis in primary breast cancer: population based study. *BMJ* 1997;315:851-855.
  22. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, et al. Pregnancy after breast carcinoma: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85:2424-2432.
  23. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. International Breast Cancer Study Group. Effect of pregnancy on overall survival after diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1671-1675.
  24. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334:194-198.
  25. Bonadonna G, Valagussa P. Adjuvant systemic therapy for resectable breast cancer: *J Clin Oncol* 1985;3:259-275.
  26. Shalet SM. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function of patients. *Cancer Treat Rev* 1980;7:141-152.
  27. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998;16:93-100.
  28. Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, et al. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation and chemotherapy treated in childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5307-5314.
  29. Sonmezler M, Oktay K. Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *The Oncologist* 2006;11:422-434.
  30. Warne GL, Fairley KE, Hobbs JB, Martin FIR. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med* 1973;289:1159-1162.
  31. Kayama H, Wada T, Nishizawa Y, Aoki Y. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977;39:1403-1409.
  32. Meirow D, Epstein M, Lewis H, et al. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum Reprod* 2001;16:632-637.
  33. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group. *Ann Oncol* 1990;1:183-188.
  34. Di Cosimo S, Alimonti A, Ferretti G, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea depending on the timing of treatment by menstrual cycle phase in women with early breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1065-1071.
  35. Schmidt KLT, Andersen Y, Loft, A, et al. Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Human Reprod* 2005;20:3539-3546.
  36. Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy and offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847-850.
  37. Hensley ML, Reichman BS. Fertility and pregnancy after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;28:121-128.
  38. Levine M, Eisen A. Anthracycline adjuvant chemotherapy: how much is enough? *J Clin Oncol* 2001;19:599-560.
  39. Nabholz JM, Pienkowski T, Mackey J, et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (5-fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 001 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;44:21-36.
  40. Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1724-1733.

41. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-2313.
42. Oktay K, Libertella B, Oktem O, et al. The impact of paclitaxel on menstrual function. *Breast Cancer Res Treat* 2005;94:27-29.
43. Oktay K, Buyuk E, Davis O, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003;18:90-95.
44. Goodwin PJ, Okay KH, Lobo RA. Options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005;353(13):1418-1420.
45. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002;20:4628-4635.
46. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005;23:4347-4353.
47. Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:74-78.
48. Vanhuyse M, Fournier C, Bonneterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005;16:1283-1288.
49. Arriagada R, Le MG, Spielmann M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2005;16:389-396.
50. Thewes B, Meiser B, Duric V, et al. What survival benefits do premenopausal patients with early breast cancer need to make endocrine therapy worthwhile? *Lancet Oncology* 2005;6:581-588.
51. Andrieu JM, Ochoa-Molina ME. Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;52:435-438.
52. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbo JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337-346.
53. Garber JE. Long-term follow-up of children exposed in utero to antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1989;16:427-429.
54. Lentz RD, Bergstein J, Steffes MW, et al. Postpuberal evaluation of gonadal function following cyclophosphamide therapy before and during puberty. *J Pediatr* 1977;91:385-394.
55. Sankila R, Heinävaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "Healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:818-823.
56. Dow KH. Having children after breast cancer. *Cancer Pract* 1994;2:407-413.
57. Burstein HJ, Winer EP. Primary care for survivors of breast cancer. *N Eng J Med* 2000;343:1086-1094.
58. Cooper DR, Butterfield J. Pregnancy subsequent to mastectomy for cancer of the breast. *Ann Surg* 1970;171:429-433.
59. Donegan WL. Breast cancer and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1977;50:244-252.
60. Ariel IM, Kempner R. The prognosis of patients who become pregnant after mastectomy for breast cancer. *Int Surg* 1989;74:185-187.
61. Mignot L, Morvan F, Berdah J, et al. Pregnancy after treated breast cancer. Results of a case-control study. *Presse Med* 1986;15:1961-1964.
62. Clark RM, Chua T. Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol* 1989;1:11-18.
63. Danforth DN. How subsequent pregnancy affects outcome in women with a prior breast cancer. *Oncology* 1991;5:23-30.
64. Petrek JA. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer* 1994;74:528-531.
65. Malamos NA, Stathopoulos GP, Keramopoulos A, et al. Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology* 1996;53:471-475.
66. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, et al. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000;320:474-479.
67. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg* 2003;138:91-98.
68. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology* 2001;15:39-46.
69. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pregnancy and breast cancer. Guideline No. 12; Jan 2004 <<http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=529>>.
70. Averette HE, Mirhashemi R, Moffert FL. Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer* 1999;85:2301-2304.
71. Wright J, D'Uchene C, Sabourin S, et al. Psychosocial distress and infertility: Men and women respond differently. *Fertil Steril* 1991;55:100-108.
72. Litt MD, Tennen H, Affleck G, Klock S. Coping and cognitive factors of fertility issues in vitro fertilization failure. *J Behav Med* 1992;15:171-187.
73. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psycho-oncology* 2004;13:295-308.
74. Partridge AH, Winer EP. Fertility after breast cancer: Questions abound. *J Clin Oncol* 2005;23:4259-4261.
75. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Fertility and menopausal outcomes in young breast cancer survivors. *Clinical Breast Cancer* 2008;8:65-69.