

## SESIÓN CIENTÍFICA

# Impacto de la estimulación ovárica para preservación de la fertilidad sobre el riesgo de recidiva de cáncer de mama.

María Belén Iriarte<sup>1</sup>, María Florencia Calvo<sup>1</sup>, Carola Allemand<sup>1</sup>, Ana Vinacur<sup>2</sup>, Romina Pesce<sup>2</sup>, Sebastián Marciano<sup>3</sup>, Francisco Corrao<sup>1</sup>

## RESUMEN

### Introducción

La preservación de la fertilidad en pacientes jóvenes con cáncer de mama se realiza con agentes antiestrógenicos. El objetivo de este trabajo es evaluar si la estimulación ovárica controlada con letrozol aumenta la tasa de recaída de la enfermedad en estas pacientes, comparado con pacientes no estimuladas.

### Materiales y método

Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 270 pacientes con cáncer de mama EI - III. 49 pacientes se sometieron a estimulación ovárica con letrozol y gonadotrofinas, y 212 pacientes funcionaron como grupo control. Las pacientes fueron tratadas entre el 1 de enero de 2009 y 31 de diciembre de 2022. Para calcular la tasa de recaída, el punto de partida fue la cirugía. El seguimiento se realizó hasta los 8 años.

1. Sección de Mastología, Servicio de Ginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

2. Sección Reproducción, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

3. Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

Mail de contacto: mariabiriarte@gmail.com

## Resultados

Se constataron 58 recaídas de la enfermedad, 11 en el grupo de pacientes estimuladas y 47 en el grupo control. La incidencia de recaída de toda la población fue de 30,2% a 8 años. No se encontraron diferencias significativas en las cohortes comparadas. La recaída en el grupo de pacientes estimuladas fue de 24,2% (IC 95%= 13,6%- 40,6%), mientras que en las pacientes no estimuladas fue de 30,8% (IC 95%= 23,5 – 39,6) ( $p= 0,64$ ).

## Conclusiones

La estimulación ovárica con gonadotrofinas y letrozol, con el fin de preservar la fertilidad, no parecería aumentar el riesgo de recaída del cáncer de mama.

## Palabras Clave

Cáncer de mama; Preservación de fertilidad; Letrozol; Recaída.

## Abreviaturas

- FSH: hormona folículo estimulante
- HMG: gonadotrofina menopáusica humana

## ABSTRACT

### Introduction

Fertility preservation in young breast cancer patients is carried out with antiestrogenic agents. The objective of this study is to evaluate whether controlled ovarian stimulation with letrozole increases the relapse rate of the disease in these patients compared to non-stimulated patients.

### Materials and method

Retrospective cohort study that included 270 patients with stage I - III breast cancer. Forty-nine patients underwent ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins, and 212 patients served as the con-

trol group. The patients were treated between January 1, 2009, and December 31, 2022. To calculate the relapse rate, the starting point was surgery. Follow-up was conducted for up to 8 years.

## Results

There were 58 disease relapses observed, 11 in the group of stimulated patients and 47 in the control group. The overall relapse incidence in the entire population was 30.2% at 8 years. No significant differences were found between the compared cohorts. The relapse incidence in the group of stimulated patients was 24.2% (95% CI, 13.6% - 40.6%), while in the non-stimulated patients was 30.8% (95% CI, 23.5% - 39.6%) ( $p = 0.64$ ).

## Conclusions

Ovarian stimulation with gonadotropins and letrozole, aimed at preserving fertility, does not seem to increase the risk of breast cancer relapse.

## Key words

Breast cancer; Fertility preservation; Letrozole; Recurrence

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres en edad reproductiva.<sup>1</sup> Tal es así, que una de cada cinco mujeres tiene menos de 45 años al momento del diagnóstico. Las mejoras sustanciales en el tratamiento de estos tumores han aumentado notablemente la sobrevida en este grupo de pacientes.<sup>2</sup>

El cáncer de mama en las mujeres jóvenes tiene características pronósticas desfavorables: la edad temprana y la detección en estadios avanzados al momento del diagnóstico, la mayor tasa de tumores triple negativos y Her2 positivos y las mayores tasas de recaída, independientemente del estadio.<sup>3</sup>

Por estos motivos, la mayoría de estas pacientes son candidatas a un tratamiento agresivo multimodal, que suele incluir quimioterapia, con alta probabilidad de toxicidad ovárica e infertilidad después del tratamiento.<sup>4</sup> Una mujer que ha completado su tratamiento oncológico por un cáncer de mama tiene 70% menos de probabilidades de

quedar embarazada, en comparación con mujeres sanas de la misma edad.<sup>5</sup>

El retraso actual en la maternidad, las altas tasas de sobrevivencia y el creciente énfasis en la calidad de vida de las pacientes que sobreviven a un cáncer, ha generado cada vez más interés en el tema de preservación de la fertilidad.<sup>6</sup> Tal es así que los datos muestran que el 50% de las mujeres jóvenes con cáncer de mama están preocupadas por su fertilidad futura, pero solo un 10% utiliza estrategias de preservación de la fertilidad.<sup>7,8</sup> La criopreservación de embriones y ovocitos son los métodos más utilizados. Ambos enfoques requieren de una estimulación ovárica que conlleva un aumento en los niveles séricos de estradiol, aproximadamente entre 10 a 20 veces por encima de los niveles observados en los ciclos naturales.<sup>9,10</sup>

Dada la gran cantidad de datos que asocian a los estrógenos con el cáncer de mama, los mastólogos y oncólogos desaconsejan el uso de regímenes de estimulación ovárica que conlleven un aumento en los niveles séricos de estradiol.<sup>9</sup> Por este motivo, se han introducido protocolos alternativos para pacientes con cáncer de mama, que implica el uso de gonadotrofinas y agentes antiestrogénicos, como el letrozol, que permite mantener bajos los niveles de estrógenos circulantes, sin afectar los resultados de la recuperación ovocitaria.<sup>10</sup> Según los datos publicados en la literatura, el uso de estas drogas no aumentaría el riesgo de recaída del cáncer de mama.<sup>2,9,10,11</sup>

El objetivo del presente estudio es evaluar si las pacientes con cáncer de mama que utilizaron el letrozol para preservación de la fertilidad en nuestra institución tienen mayor riesgo de recaída de la enfermedad que aquellas que no lo utilizaron. Como objetivo secundario, evaluaremos la demora para iniciar los tratamientos oncológicos en aquellas pacientes que se someten a preservación de la fertilidad.

## MATERIALES Y MÉTODO

Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con cáncer de mama diagnosticadas y tratadas en el Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre el 1 de enero de 2009 y 31 de diciembre de 2022. Se incluyeron pacientes entre 18 y 45 años, con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de mama y estadio I a III al momento del diagnóstico, expuestas a estimulación ovárica controlada con gonadotrofinas (FSH/HMG) y letrozol durante el período de estudio. Como grupo control, se incluyeron pacientes con las mismas características, que no recibieron estímulo alguno para preservación de la fertilidad.

Las pacientes fueron excluidas si tenían antecedente de quimioterapia o radioterapia previa por otra enfermedad oncológica.

### Mediciones y recopilación de datos

Se recopilaron datos clínicos y anatomopatológicos de todas las pacientes. La exposición primaria de interés fue la estimulación ovárica con letrozol y gonadotrofinas (FSH/HMG) en pacientes con cáncer de mama, estadio I a III.

La variable de resultado fue la recaída del cáncer de mama, definida como la detección de tumor locorregional, carcinoma contralateral o metástasis a distancia durante el período de seguimiento. El tiempo a la recaída se calculó desde la fecha de la cirugía.

Además, en las pacientes estimuladas, se evaluó el intervalo en días entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento (lo que ocurriese primero, ya fuera la cirugía o el inicio de la quimioterapia).

El seguimiento se definió como control clínico semestral y/o imágenes mamarias (mamografía y/o ecografía mamaria), ya sea por el equipo de mastología o de oncología clínica. El seguimiento de todas las pacientes se realizó hasta el 31 de diciembre de 2022.

Los siguientes datos se obtuvieron de la historia clínica y registros médicos:

- Características demográficas de la población: edad al diagnóstico.
- Anatomía patológica del tumor primario: tamaño tumoral inicial, grado histológico, invasión linfovascular, compromiso axilar y estadio tumoral.
- Inmunohistoquímica del tumor: estado del receptor de estrógeno y progesterona, sobreexpresión del Her 2, y Ki 67.
- Tratamientos oncológicos instaurados: quimioterapia, radioterapia y/o hormonoterapia.
- Consulta de asesoramiento genético. Mutación BRCA y otras mutaciones genéticas.

Todos los procedimientos realizados estuvieron bajo los estándares éticos de la experimentación humana y la Declaración de Helsinki de 1975. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas, se solicitó al comité de ética una dispensación del consentimiento informado.

### Análisis estadístico

Las variables numéricas fueron descriptas usando su mediana y rangos intercuartílicos (percentilos 25%-75%), y las variables categóricas, con números absolutos y promedios.

Las características de las pacientes expuestas y no expuestas fueron comparadas con modelos logísticos bivariados.

Para estimar la incidencia de recaída a distintos puntos del seguimiento se aplicó el método de Kaplan Meier, y se reportaron intervalos de confianza del 95%. La incidencia de recaída en pacientes expuestas y no expuestas fueron comparadas a través de los intervalos de confianza.

Se evaluó el efecto de potenciales confundidores mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

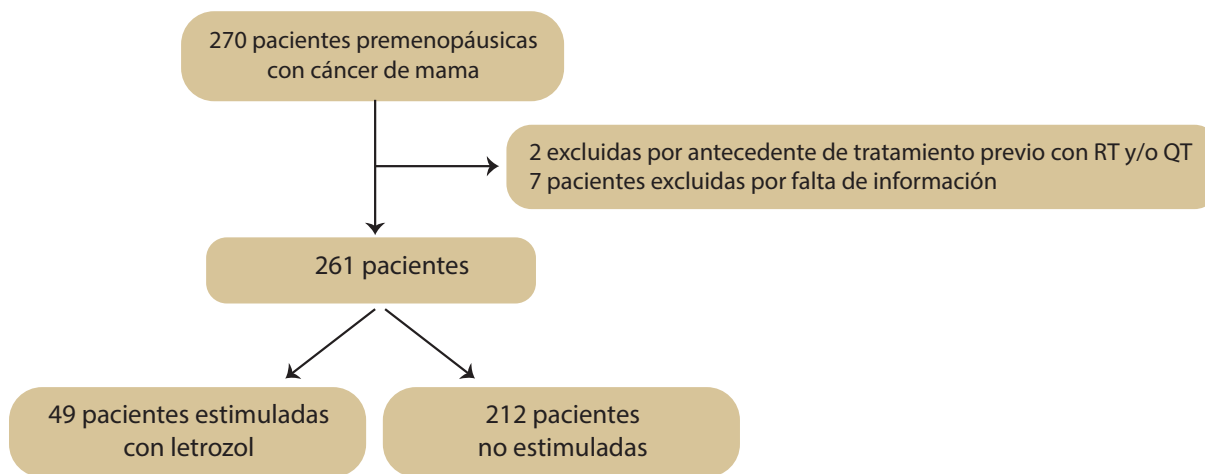
Todos los tests fueron realizados a dos colas. Se declara una significancia estadística para un valor de p menor a 0,05. Se realizaron todos los análisis utilizando el software Stata versión 14.

## RESULTADOS

**Figura 1.** Diagrama de flujo del estudio. De las 270 pacientes evaluadas inicialmente, un total de 261 fueron elegidas para el estudio. De ellas, 49 pacientes utilizaron técnicas de preservación de la fertilidad, mientras que 212 sirvieron como controles.

### Población del estudio

Se incluyeron un total de 270 mujeres: 49 pacientes en el grupo que recibió estimulación ovárica con letrozol y 212 en el grupo control (Figura 1).



En la Tabla 1 se muestran las características de toda la población, según fueron estimuladas. Resumidamente, la mediana de edad de todas las pacientes al momento del diagnóstico fue 37 años y la mediana de tamaño tumoral fue de 17 mm. Respecto al grado histológico, la mayoría de los tumores fueron grado 2 o 3, distribuidos en partes iguales y menos del 10% fueron grado 1. Aproximadamente, entre el 35-40% de las pacientes tenían axila positiva. La mayoría tenían tumores luminales, alrededor de un 20% tumores Her 2 positivos y entre 8-18%, tumores triple negativos. Más del 60% de las pacientes realizaron un tratamiento multimodal, que incluyó cirugía, quimioterapia, radioterapia y posterior hormonoterapia.

**Tabla 1.** Características de toda la población de estudio y comparaciones según si las pacientes recibieron estimulación ovárica con letrozol o no, del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2022.

| Variable, num (%)                    | Todas las pacientes<br>N = 261 | Sin estimulación<br>ovárica<br>N = 212 | Con estimulación<br>ovárica<br>N = 49 | HR (95% CI)        | p       |
|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|--------------------|---------|
| Edad (años),<br>Mediana (IQR)        | 37 (34 - 42)                   | 39 (35,5 - 42,5)                       | 32 (30 - 36)                          | 0,96 (0,91 - 1,01) | 0,171   |
| Tamaño tumoral (mm)<br>Mediana (IQR) | 17 (12 - 26)                   | 16 (11,5 - 25)                         | 20 (12 - 30)                          | 1,02 (1,01 - 1,03) | < 0,001 |
| Grado histológico (%)                |                                |                                        |                                       |                    |         |
| I                                    | 24 (9,2)                       | 23 (10,8)                              | 1 (2)                                 | -                  | -       |
| II                                   | 118 (45,2)                     | 95 (44,8)                              | 23 (46,9)                             | 1,68 (1,20 - 2,98) | < 0,001 |
| III                                  | 119 (45,5)                     | 94 (44,3)                              | 25 (51)                               | 2,21 (1,18 - 4,32) | 0,004   |
| ILV (%)                              | 124 (47,5)                     | 102 (48,1)                             | 22 (44,9)                             | 3,36 (1,85 - 6,07) | < 0,001 |
| Ganglios positivos (%)               | 104 (39,8)                     | 86 (40,5)                              | 18 (36,7)                             | 2,71 (1,58 - 4,63) | < 0,001 |
| Estadio (%)                          |                                |                                        |                                       |                    |         |
| I                                    | 112 (42,9)                     | 94 (44,3)                              | 18 (36,7)                             | -                  | -       |
| II                                   | 82 (31,4)                      | 64 (30,1)                              | 18 (36,7)                             | 2,58 (1,30 - 5,13) | 0,006   |
| III                                  | 67 (25,6)                      | 54 (25,4)                              | 13 (26,5)                             | 3,36 (1,72 - 6,58) | < 0,001 |
| RH positivos (%)                     | 218 (83,5)                     | 180 (84,9)                             | 38 (77,5)                             | 0,34 (0,19 - 0,63) | 0,001   |
| Her 2 neu positivo (%)               | 54 (20,6)                      | 42 (19,8)                              | 12 (24,4)                             | 0,61 (0,28 - 1,29) | 0,20    |
| Ki-67 alto (%)                       | 158 (60,5)                     | 122 (57,5)                             | 36 (73,4)                             | 2,64 (1,42 - 4,92) | 0,002   |
| Quimioterapia (%)                    | 170 (65,1)                     | 134 (63,2)                             | 36 (73,4)                             | 3,23 (1,58 - 6,60) | 0,001   |
| Radioterapia (%)                     | 204 (78,1)                     | 166 (78,3)                             | 38 (77,5)                             | 0,93 (0,49 - 1,76) | 0,8     |
| Hormonoterapia (%)                   | 216 (82,7)                     | 178 (83,9)                             | 38 (77,5)                             | 0,33 (0,18 - 0,60) | < 0,001 |
| BRCA positivo (%)                    | 24 (9,2)                       | 15 (7)                                 | 9 (18,3)                              | 0,74 (0,28 - 2,19) | 0,65    |

Los dos grupos fueron similares en términos de edad al momento del diagnóstico, en prevalencia de mutaciones BRCA y en la sobreexpresión del Her 2, así como también en el uso de radioterapia como tratamiento adyuvante.

Sin embargo, las pacientes estimuladas tuvieron tumores de mayor tamaño y mayor estadio al momento del diagnóstico. También se ob-

servó mayor porcentaje de Ki 67 elevado. En cuanto a los tratamientos, si comparamos ambos grupos, se observa una mayor tendencia a recibir quimioterapia en este grupo de pacientes y menos hormonoterapia. Como contrapartida, tuvieron un porcentaje levemente menor de axilas positivas que las pacientes no estimuladas.

### Recaída de la enfermedad

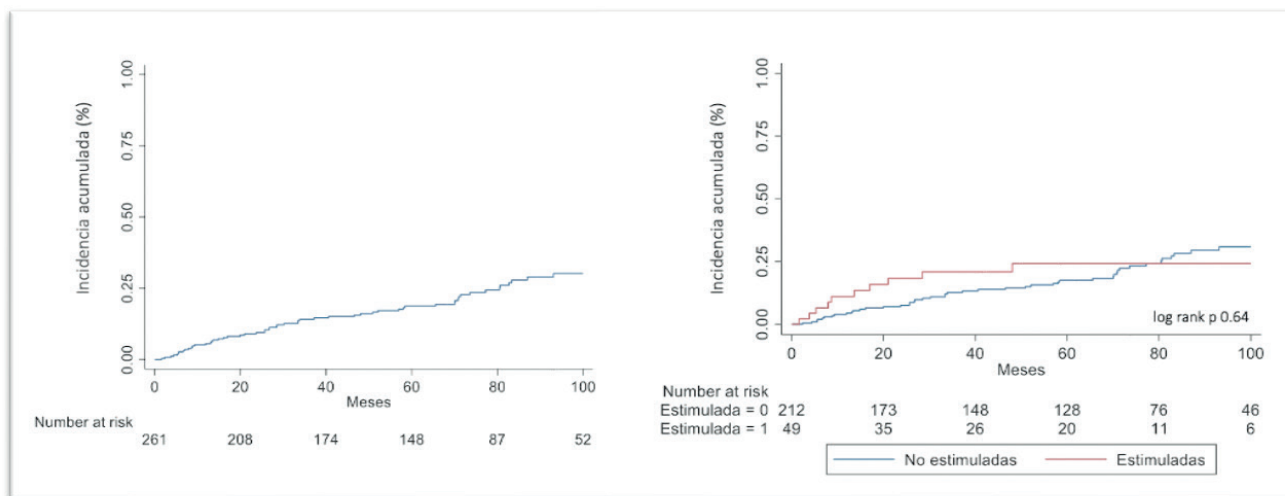
La mediana de seguimiento de toda la población fue de 67,8 meses (IQR: 26,7-87,8). Más del 75% de las pacientes completaron el seguimiento (75,5% en el grupo de pacientes estimuladas y 81,6% en el grupo control).

El tiempo entre el diagnóstico y el primer tratamiento (ya sea cirugía o neoadyuvancia) fue de 25 días (IQR 25-35) en toda la cohorte, siendo 4 días más para el grupo de pacientes estimuladas (28 días para el grupo de pacientes estimuladas versus 24 días para el grupo control).

En total, 58 pacientes presentaron una recaída de la enfermedad, 11 en el grupo de pacientes estimuladas y 47 en el grupo de pacientes no estimuladas.

La incidencia de recaída a 8 años en toda la población fue del 30,2% (IC 95%= 23,6%-38,1%). Puntualmente, en la cohorte de pacientes estimuladas, la incidencia de recaída a 8 años fue del 24,2% (IC 95%= 13,6%-40,6%), mientras que en la cohorte de pacientes no estimuladas fue del 30,8% (IC 95%= 23,5-39,6) ( $p=0.64$ ) (Figura 2).

**Figura 2.** Incidencia acumulada de recaída en meses. a) En toda la población. b) En pacientes con estimulación ovárica y grupo control.  $p=0,64$ .



El HR crudo de recaída de las mujeres que recibieron letrozol fue de 1,75 (IC 95%= 0,59-2,33,  $p=0.643$ ). El HR ajustado por factores de riesgo, como edad, tamaño tumoral inicial, ganglios positivos y estadio tumoral fue de 1,32 (IC 95%= 0,61-2,88,  $p=0.477$ ).

## DISCUSIÓN

La preservación de la fertilidad es, hoy por hoy, una prioridad para las mujeres jóvenes con cáncer de mama. La amenaza a la posibilidad de un hijo biológico puede generar importantes consecuencias psicosociales en las pacientes, convirtiéndose en una experiencia devastadora, motivo por el cual las estrategias de preservación de fertilidad han cobrado tanto interés.<sup>6</sup>

En el contexto de un cáncer de mama y para mantener los estrógenos en valores fisiológicos durante la estimulación, se utiliza un protocolo que combina letrozol y gonadotrofinas. El letrozol es un inhibidor de la aromatasas de tercera generación, enzima que convierte la androstenediona en estrona y la testosterona en estradiol.<sup>6</sup> Se sabe que estos protocolos generan números similares de ovocitos y embriones, en comparación con los ciclos de estimulación estándar, y al mismo tiempo, reducen significativamente los niveles de estradiol.<sup>12</sup>

En este estudio de cohorte, se demostró que la estimulación con el uso simultáneo de letrozol y gonadotrofinas no se asoció a una mayor tasa de recaída de la enfermedad en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama, después de un seguimiento de aproximadamente 8 años. Así mismo, no se observó una mayor tasa de recaída cuando se ajustó por factores de riesgo (edad, tamaño tumoral inicial, ganglios positivos y estadio tumoral).

El efecto potencial que podría tener el uso del letrozol sobre el riesgo de recaída del cáncer de mama ya ha sido analizado en estudios previos, pero muchos de los datos de eficacia y seguridad derivan de estudios retrospectivos, de un solo centro o con un tamaño de muestra limitado.<sup>13</sup> Los dos estudios de cohorte prospectivos de mayor envergadura que analizaron el efecto del letrozol como agente antiestrogénico para preservación de la fertilidad encontraron que el mismo no afectó la sobrevida de las pacientes.<sup>8,9</sup>

Azim y colaboradores publicaron en el año 2008 el primer estudio con 215 pacientes, de entre 18 y 45 años, con cáncer de mama confirmado histológicamente, con un estadio al diagnóstico igual o menor a III. Un total de 79 pacientes se sometieron a preservación de fertilidad mediante criopreservación de embriones u ovocitos después de una estimulación ovárica controlada con letrozol y gonadotrofinas. Se constataron 3 recaídas de la enfermedad o cáncer de mama contralateral (3,8%) en el grupo que recibió letrozol y 11 (8,1%) en el grupo de control. No hubo diferencias significativas en la sobrevida libre de recaída entre los grupos tras 2 años de seguimiento.<sup>9</sup>

En el año 2016, se publicó otro estudio controlado prospectivo no aleatorizado, con un total de 337 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, similares al estudio previamente mencionado. Del total, 120 pacientes fueron sometidas a estimulación ovárica para preservación de la fertilidad, mientras que 217 no se sometieron a ningún procedimiento y sirvieron como grupo control, con una mediana de seguimiento de 7 años después del diagnóstico. No hubo diferencias significativas entre los grupos en sobrevida libre de recaída del cáncer de mama. Ni las características del tumor ni la realización de la preservación antes o después de la cirugía mamaria afectaron los resultados de sobrevida.<sup>8</sup> También en este trabajo se comparó la tasa de recaída de acuerdo al estado de la mutación BRCA. 188 pacientes se sometieron a una evaluación genética, de las cuales 47 fueron BRCA positivas. En este grupo, 26 pacientes realizaron la estimulación ovárica con letrozol y 21 no lo hicieron. Se constató una sola recaída en el subgrupo de pacientes BRCA mutadas con estimulación ovárica y 2 recaídas en el grupo control, sin diferencias significativas en la sobrevida libre de recaída.<sup>8</sup>

Rodgers y colaboradores publicaron un metaanálisis en el año 2017, que incluyó un total de 4 estudios y 464 mujeres con cáncer de mama, el cual muestra que la coadministración de gonadotrofinas con letrozol no conduce a un deterioro a corto - mediano plazo en el pronóstico del cáncer de mama, proporcionando a las mujeres una seguridad desde el punto de vista oncológico cuando consideran la preservación de la fertilidad.<sup>2</sup>

En el año 2022, se publica otro metaanálisis con 15 estudios, de los cuales 11 informan sobre los resultados de pacientes que se sometieron a estimulación ovárica para preservar la fertilidad. Cabe destacar que solo se incluyeron 2 estudios prospectivos, los dos previamente mencionados, y que en algunos estudios retrospectivos se utilizó tamoxifeno en lugar de letrozol. Se incluyeron un total de 4.643 pacientes con cáncer de mama, de los cuales 1.594 se sometieron a una estimulación para preservar la fertilidad y 2.386 no lo hicieron. El riesgo de recaída fue entre 8,6% y 16,2% en cada grupo, respectivamente, con un seguimiento de entre 23 y 79 meses. No se observó ningún efecto perjudicial de la estimulación ovárica en términos de sobrevida libre de eventos. Por otro lado, las pacientes expuestas a estimulación ovárica tuvieron menor riesgo de morir, con 40 muertes (5,5%) versus 132 (10,9%) entre las pacientes no expuestas.<sup>14</sup>

Otra de las preocupaciones es el posible retraso en el inicio de los tratamientos cuando se realizan protocolos de estimulación ovárica. En nuestro estudio, la demora en días desde el diagnóstico hasta el primer tratamiento instaurado fue de 25 días, que se prolongó 3 días más

en el grupo de pacientes estimuladas, demora clínicamente aceptable. En el metaanálisis previamente mencionado, se observó un retraso de 6 días en el inicio de la quimioterapia en pacientes que realizaron estimulación ovárica.<sup>14</sup> Sin embargo, y dado que se sabe que un protocolo de estimulación requiere como mínimo entre 2 a 3 semanas, es imperativo garantizar una demanda precoz a los especialistas en fertilidad, para que la paciente joven tenga la oportunidad de completar su planificación familiar después del diagnóstico y antes de comenzar el tratamiento.<sup>15</sup>

El presente estudio proporciona un seguimiento a largo plazo de 8 años, con el 75% de las pacientes seguidas hasta la actualidad. El beneficio de contar con un centro que dispone de Unidad de Mastología y de Reproducción disminuiría la posibilidad de pérdida de pacientes y mejoraría la calidad de recolección de datos, así como también optimiza los tiempos y las intervenciones dirigidas a preservar la fertilidad.

Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo no aleatorizado, por lo cual no fue posible controlar todos los factores que podrían haber influido en los resultados. Tal es así, que en los grupos de estudio y control se observan algunas diferencias en parámetros pronósticos del cáncer de mama, por lo que estos resultados deben considerarse cuidadosamente. Por otro lado, aspectos adicionales del estilo de vida de las pacientes no constituyeron parte de los criterios y, por lo tanto, no fueron incluidos en el estudio. Por este motivo, no se pueden descartar factores de confusión residuales como resultado de diferencias.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, el tratamiento del cáncer de mama puede mejorar el pronóstico de las pacientes, pero afectando negativamente su reserva ovárica. Por este motivo, nuestro estudio aporta evidencia adicional que respalda el uso del letrozol como una herramienta efectiva y segura para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer de mama. En situaciones tan desafiantes, esta información representa un paso más en la mejora de la atención médica de las pacientes y en la consideración de sus necesidades. La comunidad médica puede y debe esforzarse por brindar información precisa y asistencia psicosocial, y apoyar la investigación médica continua en la evaluación de estrategias de preservación de la fertilidad para optimizar tanto la supervivencia como la calidad de vida de nuestras pacientes.

## REFERENCIAS

1. Dahhan T, Balkenende EME, Beerendonk CCM, et al. Stimulation of the ovaries in women with breast cancer undergoing fertility preservation: Alternative versus standard stimulation protocols; the study protocol of the STIM-trial. *Contemp Clin Trials*. 2017;61:96-100. ◀
2. Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod*. 2017;32(5):1033-1045.◀◀◀
3. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women: an overview. *Updates Surg*. 2017;69(3):313-317. ◀
4. Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, Lissmats A, Bergh J, Liljegren A. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):761-769. ◀
5. Corey B, Smania MA, Spotts H, Andersen M. Young Women With Breast Cancer: Treatment, Care, and Nursing Implications. *Clin J Oncol Nurs*. 2020;24(2):139-147. ◀
6. El Hachem H, Atallah D, Grynberg M. Fertility preservation in breast cancer patients. *Future Oncol*. 2014;10(10):1767-1777. ◀◀
7. Moragón S, Di Liello R, Bermejo B, et al. Fertility and breast cancer: A literature review of counseling, preservation options and outcomes. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;166:103461. ◀
8. Vuković P, Kasum M, Raguž J, et al. Fertility Preservation in Young Women with Early-Stage Breast Cancer. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):147-156. ◀◀◀
9. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1364-1371. ◀◀
10. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2630-2635. ◀
11. Balkenende EME, Dahhan T, Beerendonk CCM, et al. Fertility preservation for women with breast cancer: a multicentre randomized controlled trial on various ovarian stimulation protocols. *Hum Reprod*. 2022;37(8):1786-1794. ◀
12. Taylan E, Oktay KH. Current state and controversies in fertility preservation in women with breast cancer. *World J Clin Oncol*. 2017;8(3):241-248. ◀
13. Soldato D, Arecco L, Agostinetti E, et al. The Future of Breast Cancer Research in the Survivorship Field. *Oncol Ther*. 2023;11(2):199-229. ◀
14. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anti-cancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2022;37(5):954-968. ◀◀
15. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1664-1678. ◀

## DEBATE

**Dr. Terrier:** Muy bien, muchas gracias. Comentamos el trabajo de la Dra. Iriarte. ¿Alguien desea hacer algún aporte o una opinión?

**Dr. Fuleston:** Felicitaciones por la presentación. Hago una reflexión/pregunta. Esta cuestión de la preservación de la fertilidad me parece que, como bien dijiste, está muy en boga y hoy creo que muchos van a eso o queremos ir a eso, pero en realidad termina siendo como un endpoint blando porque el endpoint duro termina siendo verdaderamente qué tasa de pacientes que realizan esa preservación de la fertilidad terminan teniendo familia. Terminan verdaderamente en el endpoint duro que es la fertilidad. ¿Determinaron qué porcentaje de pacientes verdaderamente quedaron embarazadas o tuvieron hijos?

**Dra. Iriarte:** No.

**Dr. Terrier:** Evidentemente en el trabajo esos resultados no están.

**Dra. Iriarte:** No, ni siquiera estaba incluido en la base de datos que analizamos, ni incluimos qué pacientes se embarazaron y qué pacientes no.

**Dr. Terrier:** Sería interesante poder tenerlo, pero en este trabajo es evidente que no está y es un poco la debilidad porque, como dice él, se sabe que no es tan alta, pero también eso es otro tema. Pero el verdadero hecho sería las que las requieren usarlo que ahí tenga la tasa de éxito con embarazo positivo.

**Dra. Iriarte:** Posiblemente lo busquemos en algún momento, pero igual lo que sabemos en la actualidad es que muy pocas deciden la fertilidad, aparte de que tiene que pasar más tiempo. Si bien el tiempo es a 2 o 3 años la búsqueda de embarazo, muchas veces prefieren continuar su tratamiento y hacerlo posterior. La realidad es que son pocas.

**Dr. Terrier:** Muchas pueden no recurrir a la conservación, lo pueden lograr naturalmente.

**Dra. Iriarte:** Por ahí una paciente ha recurrido y no le es suficiente. Tiene todavía su falla el tema de la criopreservación porque muchas veces son mujeres también grandes y lo que criopreservan son 10 ovocitos y eso muchas veces no llega a ser suficiente para quedar embarazadas posteriormente.

**Dr. Fuleston:** Sí, yo no te pregunté justamente por eso, porque lo que se observa, no solo en mama, sino en endometrio y en ovario es eso, realizan la preservación y luego no siguen adelante con el tema del embarazo. Es como que desde el punto de vista psicológico es algo que la fortalece y bueno, ya sea uno de los tipos de prevención terciaria, rehabilitación, es importante. Es verdad que muchas pacientes luego no lo utilizan. Así que es difícil de medir. En el Hospital de Clínicas se midió en endometrio, tuve una tasa aceptable de embarazo, después más la evolución de las pacientes, pero bueno, es más o menos como comentó la doctora, por lo menos en lo que yo tengo estudiado.

**Dr. Terrier:** Creo que los dos objetivos que vos planteás al comienzo están bien establecidos. Las recidivas entre un grupo y otro y sobre todo la demora del inicio, o mejor dicho, la no demora, que siempre es uno de los temores y en el caso de ustedes lo demuestran claramente.

**Dr. Billingham:** Uno ve que los resultados casi que andan mejor las que fueron estimuladas, que las que no fueron estimuladas. ¿A qué creen ustedes que se debe eso, al uso de letrozol, que también es parte de los tratamientos posteriores a las menopáusicas, acá se actúa si tiene algún beneficio, porque en realidad no tendría por qué? ¿A qué creen que se atribuye ese beneficio?

**Dra. Iriarte:** No te sabría responder, nosotros en su momento cuando hicimos el estudio también hicimos la curva de mortalidad y nos dio algo parecido. No lo presenté porque no era el objetivo del trabajo, pero también nos dio algo parecido a lo que mostré.

**Dra. Azar:** Si lo estudiaron en este caso a veces está lo que se llama el sesgo de la madre saludable, que las que hicieron estimulación eran de estadios más iniciales, casos que a lo mejor les iba a ir mejor con o sin estimulación, porque cuando uno ve cáncer de mama y embarazo a las que tuvieron hijos, les fue mejor también en sobrevida y eso tiene que ver con el sesgo de que las que se embarazaron eran las que tenían estadios más iniciales o hicieron tratamientos menos agresivos o les iba a ir mejor de todas maneras.

**Dr. Terrier:** Esa era otra pregunta que tenía acá para hacerte. ¿Ustedes para indicar o para que la paciente, si lo desea, acceda a la preservación, no discriminan por estadios? Porque hay estadios 1 hasta estadios 3 sin ningún problema.

**Dra. Iriarte:** Exacto. Creo que una cosa que por ahí sirve para pensar o responder esa pregunta tiene también que ver con cuántas de las pacientes a las que se les propone la consejería en fertilidad y la preservación, después la realiza. Si eso hace una diferencia en términos del pronóstico, porque por ahí la paciente que no necesita hacer la estimulación, que no es estimulada porque tiene un tumor en estadio inicial, que está en el grupo control con el que vos estás comparando, es una paciente que no hace la estimulación y quizás la paciente de todo el universo de pacientes a las que se les propone la estimulación, tal vez se seleccionan las pacientes que quizás tienen mejor pronóstico o hay que ver también de todas a las que les proponemos, cuántas realmente después hacen todo el recorrido. Puede también que ver con cómo se selecciona a la paciente.

**Dr. Terrier:** Hay muchos sesgos y desvíos posibles. Bueno, te felicito de nuevo, entonces si no hay ningún comentario más cerramos la sesión de hoy.