

GUÍA PRÁCTICA DE SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA Y CÁNCER




SEC

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE CONTRACEPCIÓN







**Nuestro agradecimiento al Dr. José Ramón Serrano, Expresidente de la SEC,
que durante su mandato presidencial promocionó e impulsó la realización de esta Guía.**

ISBN: 978-84-09-57523-7

Edición 2024

Maquetación: Dpto. Diseño Secretaría Técnica GEYSECO (geyseco.com)

* Las referencias a personas o colectivos figuran en la presente Guía en género masculino como género gramatical no marcado. Cuando proceda, será válida la cita de los preceptos correspondientes en género femenino.



ÍNDICE

	Pág.
1. PARTICIPANTES	
2. PRÓLOGO	
PRÓLOGO FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CONTRACEPCIÓN	
BIENVIVENCIA	
3. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DE LA GUÍA	
4. CAPÍTULOS:	
1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA	
1.1. Epidemiología del cáncer en edad reproductiva.	
2. IMPLICACIONES DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA	
2.1. Implicaciones psicosociales del cáncer en edad reproductiva.	
2.2. Implicaciones sexuales del cáncer en edad reproductiva.	
3. CÁNCER GENÉTICO Y FAMILIAR EN EDAD REPRODUCTIVA	
3.1. Cáncer genético y familiar en edad reproductiva.	
4. CÁNCER EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA	
4.1. Cáncer en la infancia y adolescencia de las mujeres.	
4.2. Cáncer en la infancia y adolescencia de los hombres.	
5. FERTILIDAD Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS	
5.1. Cirugía.....	
5.2. Quimioterapia en tumores no hematológicos.	
5.3. Inmunoterapia en tumores no hematológicos.	
5.4. Hormonoterapia en tumores no hematológicos.	
5.5. Radioterapia en tumores no hematológicos.	
5.6. Quimioterapia en tumores hematológicos.	
5.7. Radioterapia en tumores hematológicos.	
6. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD	
6.1. Preservación de la fertilidad en mujeres.	
6.2. Preservación de la fertilidad en hombres.	
7. ANTICONCEPCIÓN , EMBARAZO Y CÁNCER	
7.1. Anticoncepción y cáncer.	
7.2. Embarazo y cáncer.	
8. CÁNCER EN LA PERIMENOPAUSIA Y MENOPAUSIA	
8.1. Cáncer en la perimenopausia y menopausia.	
5. RECOMENDACIONES	
1. RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES	
2. RECOMENDACIONES PARA PACIENTES	



1

PARTICIPANTES Autores/as

COORDINADORES/AS DE LA GUÍA

Marta Correa Rancel.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario de Canarias. Unidad de Reproducción Humana.
Universidad de La Laguna. Profesora asociada.
La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

José Gutierrez Ales.

Presidente Fundación Española de Contracepción.
Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla.

AUTORES/AS DE LA GUÍA

Lluís Bassas Arnau.

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Endocrinología y Andrología. Laboratorio de Andrología y Banco de Semen. Director. Fundación Puigvert. Servicio de Andrología. Facultativo adjunto. Barcelona.

María Brichette Uncal.

Licenciada en Psicología. Especialidad Clínica (PIR). Instituto Europeo de Fertilidad (IEF); Suplente Psicólogo de Emergencias del SUMMA 112. Consulta privada de Reproducción y Psiquiatría-psicología. Madrid.

Carolina De Bonis Braun.

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario de Canarias. San Cristobal de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

Javier Domingo Del Pozo.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología y en Medicina Reproductiva. Clínica IVI Las Palmas. Director. Las Palmas de Gran Canaria.

Beatriz Domínguez Eguizábal.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital San Pedro. Logroño.

Guillermo González Antón.

Médico y Sexólogo. Experto en Bioética y Derecho. Valladolid.

José Vicente González Navarro.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Lozano Blesa. Ginecólogo. Zaragoza.

Plácido Llanea Coto.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Universidad de Oviedo. Catedrático de Universidad. Dpto de Obstetricia y Ginecología. Oviedo.

Paloma Lobo Abascal.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Universidad Europea. Profesora asociada. Madrid.

Braulio Martín Calero.

Médico Especialista en Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Universidad de Granada. Catedrático de Universidad. Dpto de Obstetricia y Ginecología.
Granada.

Minerva Montalvo Saavedra.

Médico Residente de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitario de Canarias.
San Cristobal de la Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

Núria Parera Junyent.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Instituto Universitario Dexeus Salut de la Dona. Área de Ginecología de la Infancia y la Adolescencia.
Barcelona.

José Gilberto Peñate González.

Médico Especialista en Oncología Radioterápica.
Hospital Universitario de Canarias. Director Médico.
La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

Modesto Rey Novoa.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario de Burgos. Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Burgos.

Natalia Rubio Arribas.

Psicóloga, Sexóloga y Pedagoga. Experta en Enfoque de Género e Igualdad.
Valladolid.

Cristina Salvador Alarcón.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitari Sant Joan de Déu.
Coordinadora asistencial en ginecología. Unidad de ginecología de la Infancia y la Adolescencia.
Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Rafael Sánchez Borrego.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Clínica Diatros de Atención a la Mujer. Director Médico.
Gavá. Barcelona.

Manuel Sánchez-Prieto.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Clínica Diatros de Atención a la Mujer.
Gavá. Barcelona.

Xavier Vendrell Montón.

Doctor en Ciencias Biológicas, acreditado AEGH en Genética Humana. Especialista en Genética Reproductiva.
Unidad de Genética Reproductiva, Sistemas Genómicos-Synlab. Responsable de la Unidad de Genética Reproductiva.
Paterna. Valencia.

GRUPO REVISOR EXTERNO. JUNTA DIRECTIVA SEC.

Eva Ibeas Martínez.

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Unidad de Salud Sexual y Reproductiva Alfaz del Pi y Nucía.
Alicante.

Isabel Lahoz Pascual.

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Zaragoza.

Fátima León Larios.

Doctora por la Universidad de Sevilla. Enfermera especialista en obstetricia y ginecología (matrona).
Universidad de Sevilla. Profesora Titular.
Sevilla.

Cassia Naranjo Ratia.

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Doctor Tolosa Latour.
Chipiona. Cádiz.

María José Puente Martínez.

Doctora en Medicina y Cirugía. Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia.
Hospital San Pedro. Jefa de Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Logroño.

Jose C. Quílez Conde.

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia.
Hospital Universitario de Basurto.
Centro Ginecológico y Medicina Fetal – CEGyMF.
Bilbao.

Abel Renuncio Roba.

Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario de Burgos. Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Unidad de Atención a la Mujer.
Burgos.

Isabel Silva Reus.

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia.
Centro de Salud Sexual y Reproductiva de Villena.
Villena. Alicante.





2

PRÓLOGO

Los/as profesionales de la salud debemos proporcionar una gestión integral de su enfermedad, a las mujeres y hombres que reciben el diagnóstico, tratamiento y alta por padecer un cáncer, antes, o durante su edad reproductiva. En esta guía encontrará el lector una actualizada descripción de las técnicas de preservación de la fertilidad, de la repercusión de los tratamientos antitumorales actuales tanto físicos como farmacológicos, en la salud sexual y reproductiva, así como la contracepción, etc. Se trata por tanto, de una visión multidisciplinar y actualizada desde la perspectiva de expertos en todas las áreas de la salud física, psicológica, y social, implicadas en la gestión de estos casos.

Me consta que todos los/las profesionales que han participado en la redacción de los diferentes temas, han querido aportar sus conocimientos en favor de las niñas y niños, mujeres y hombres afectados por una enfermedad, que cada vez diagnosticamos antes, más, y mejor en todas las especialidades, y a la que cada vez tratamos con más acierto, lo que favorece la supervivencia.

Estoy convencido que no solo nos va a ayudar a concretar algunas cuestiones relacionadas con la enfermedad, sino también, que su lectura y consulta favorecerá nuestra aportación al bienestar físico y emocional de nuestras/os pacientes, evitando de paso la poco deseable variabilidad.

Jose Gutiérrez Ales

Presidente de la Fundación Española de Contracepción (FEC).



BIENVIVENCIA.

Cuando la palabra cáncer aparece, tu vida se siente amenazada. Todo tú eres fragilidad. Pacientes, sanitarios, familia y amigos tienen como objetivo único la supervivencia. Además, todos queremos resolver pronto y de la mejor manera la enfermedad que nos acecha.

Durante el siglo XX se consiguió que las tasas de supervivencia fueran cada vez mayores. Esta ha sido la buena noticia de los tratamientos contra el cáncer, una enfermedad cada vez más frecuente.

Ahora, en el siglo XXI debemos dar un paso más. Las consecuencias de los tratamientos suelen quedar en un segundo plano. La salud sexual de las mujeres con cáncer se ve afectada. Los posibles efectos son muy variados. Dependen del tipo de tumor, el órgano al que afecten, la extensión del mismo, y los cambios duraderos de algunos de los tratamientos. Así surgió la idea de la «bienvivencia» una palabra inventada, que quiere expresar la búsqueda de la calidad de vida tras haber pasado un cáncer. Ojalá se vuelva oficial de tanto usarla.

Esta guía es un ejemplo claro de sanitarios implicados en este objetivo, dando un paso al frente para mejorar la vida de tantas mujeres.

(La palabra bienvivencia está registrada como marca comercial, por lo que no se puede hacer un uso comercial de la misma).

Mercedes Herrero Conde
MD, PhD
Ginecóloga, sexóloga y divulgadora.





3

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS DE LA GUÍA

Marta Correa Rancel.
Modesto Rey Novoa.

1. Importancia del cáncer

En términos absolutos, el cáncer fue la segunda causa de muerte en España en el año 2021¹ con un total de 112.745 fallecimientos (22,8%). Por sexos, en los hombres constituyó la primera causa de muerte, lo que supuso una tasa bruta de 289,8 por 100.000 habitantes; en las mujeres se situó como segunda causa de muerte con una tasa bruta de 188,4 por 100.000 habitantes. El número de fallecimientos por esta causa descendió un 1,0% entre los hombres, mientras que aumentó un 0,9% en las mujeres.²

El número de cánceres diagnosticados en España en 2023, según los cálculos de Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), se estima que alcanzará los 279.260 diagnósticos nuevos al año, lo que supone una estabilización con respecto al año anterior. Si bien, en 2040, se calcula que España podría llegar a una incidencia de 341.000 casos. En comparación con la incidencia global del cáncer en el mundo, España presenta cifras similares a los países de nuestro entorno más directo.³ Se estima que se ha duplicado en los últimos 40 años y es probable que, aunque lentamente, continúe aumentando en los próximos años. Sin embargo, aunque ha aumentado su incidencia, la mortalidad en España ha experimentado un descenso que podría deberse a actividades preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, los avances terapéuticos, y en varones, la disminución del tabaquismo.

En España, globalmente, la supervivencia a 5 años es mayor en mujeres (61,7%) que en varones (55,3%).⁴ y se estima que la incidencia real sería de unos 500 casos al año.⁵ Globalmente los tumores que presentan supervivencias a 5 y 10 años por encima del 70% son prácticamente los mismos que en EEUU y Europa: labio, mama, próstata, melanoma, cérvix, útero, testículo, Hodgkin, y tiroides (pero no colorrectal y vejiga). Entre 2011 y 2017, el 84,7 % de los niños y el 85,9 % de los adolescentes diagnosticados con cáncer sobrevivieron al menos 5 años.⁶ Los resultados de España de supervivencia a los 5 años resultan equiparables a los países que se encuentran en cabeza, y son de 28% para cáncer gástrico; 63% para colorrectal; 15 % pulmón; 85 % mama; 89 % próstata, la mejor de Europa; 65 % riñón; y 65 % linfoma no Hodgkin.³

Los problemas específicos del superviviente con cáncer son:

- Seguimiento para detectar recaídas curables.
- Valoración de la susceptibilidad genética para el cáncer en el paciente y familiar para algunos tipos de cáncer.
- Detección de segundas neoplasias primarias.
 - Monitorización de complicaciones del tratamiento y de necesidades específicas que ayuden a mejorar la salud física, psíquica, sexual y reproductiva.
 - Prevención y tratamiento precoz de alteraciones del estado psicológico secundarias al cáncer o a su tratamiento.
 - Proporcionar soporte psicosocial.

2. Importancia de la detección y atención de las necesidades en Salud Sexual y Reproductiva (SSR) de las pacientes oncológicas.

Los avances en los tratamientos oncológicos han producido un aumento significativo en las tasas de supervivencia, pero en ocasiones llevan asociadas complicaciones que van a afectar a la salud y a la calidad de vida en general, y de manera especial a la SSR de mujeres y hombres supervivientes del cáncer.

La monitorización de las complicaciones del tratamiento es, como hemos visto, uno de los aspectos importantes y específicos a considerar en las personas supervivientes con cáncer. Dentro de los tratamientos hay que tener en cuenta unas consideraciones ocasionadas por el tratamiento oncológico:

2.1 Preservación de la fertilidad:

Aproximadamente el 10% de los pacientes diagnosticados de cáncer son menores de 45 años, y 1% son menores de 20 años. Los tumores más frecuentes en pacientes jóvenes son leucemias, cáncer de mama, linfomas y melanomas. Los avances en el diagnóstico precoz y el tratamiento de las enfermedades neoplásicas están produciendo un aumento significativo en las tasas de supervivencia, especialmente en la población infantil, en la que el índice medio de curación es cercano al 70%. La tasa de supervivencia relativa a 5 años en menores de 50 años, llega casi del 80%.

La toxicidad gonadal representa una de las principales consecuencias a largo plazo del tratamiento del cáncer, afectando tanto a hombres como a mujeres. Además, el hecho de que en los países desarrollados se esté retrasando la edad de procreación, 32,6 años de media en España en el 2021,⁷ hace que un número mayor de pacientes no hayan cumplido sus deseos de tener descendencia y deseen preservar la fertilidad cuando se diagnostican de cáncer.

Se estima que aproximadamente tres cuartas partes de los/as pacientes menores de 35 años, sin descendencia en el momento del diagnóstico, desean tener hijos en el futuro.^{8,9} Por otro lado, también se muestra que entre los/as adolescentes con neoplasias, el 81% y el 93% de sus progenitores están interesados/as en preservación de la fertilidad.^{10,11}

La preservación de la fertilidad en pacientes oncológicos supone un estímulo y una mejoría de su calidad de vida una vez superada la enfermedad, siendo un problema de salud cuyo abordaje es posible hoy en día.¹² Antes del inicio del tratamiento oncológico, se recomienda un correcto asesoramiento de los pacientes, avalado por el trabajo conjunto de un equipo multidisciplinar de oncología, ginecología, biología, genética y más profesionales que permita el desarrollo de protocolos que faciliten el acceso de los pacientes a estos servicios, ofreciendo además un abordaje individualizado en cada paciente.

Para facilitar la aplicación de estos métodos es necesaria una mayor divulgación y una accesibilidad generalizada, por lo que sería de utilidad la creación de programas nacionales, que permitan un acceso sencillo, rápido y universal a los pacientes con cáncer. Las principales Sociedades Oncológicas recomiendan comentar con los pacientes la posibilidad de aparición de esta toxicidad, incluso en periodos tardíos, así como las opciones disponibles para preservar su fertilidad. El desarrollo de protocolos multidisciplinares permitirá un mayor conocimiento de las técnicas disponibles, así como un acceso de los pacientes a estos nuevos tratamientos.^{13,14}

2.2 Anticoncepción:

Muchas personas diagnosticadas de cáncer en edad reproductiva mantienen prácticas sexuales y no desean gestación necesitando métodos anticonceptivos seguros y eficaces que eviten el embarazo no deseado en las diferentes fases: tras el diagnóstico, durante el tratamiento o tras el mismo.

Hasta un 25% de mujeres renuncian a mantener prácticas sexuales o usan métodos anticonceptivos de baja eficacia, como el coitus interruptus, espermicidas...¹⁵⁻¹⁷ por temor y desconocimiento de las posibilidades anticonceptivas en su situación, es decir por la falta de consejo contraceptivo adecuado.

Se ha descrito que las mujeres que reciben consejo contraceptivo adecuado usan hasta siete veces más métodos reversibles de larga duración, Long-Acting Reversible Contraceptive (LARC),¹⁸⁻²⁰ que las mujeres que no recibieron información durante el tratamiento. En este mismo estudio el 81% de las mujeres consideraban que la información sobre anticoncepción les parecía muy importante tras el diagnóstico y durante el tratamiento.

Se ha producido un aumento de la sensibilización entre los/as profesionales sobre la necesidad de informar de la gonadotoxicidad y la importancia de la preservación de la fertilidad antes de iniciar los tratamientos oncológicos, pero apenas se ha hecho nada en relación con las necesidades anticonceptivas de las personas con cáncer siendo un elemento muy importante, en la mejora de la calidad de vida, el mantenimiento de prácticas sexuales seguras.

3. Pérdida de masa ósea. Osteoporosis.

La osteoporosis y la pérdida de masa ósea son problemas muy prevalentes en los pacientes oncológicos y en los/as supervivientes de cáncer²¹ y, si bien no están relacionados directamente con la SSR, muchos tratamientos hormonales utilizados en el cáncer van a tener una repercusión importante en la densidad mineral ósea.

La osteoporosis y la pérdida de masa ósea están asociadas con una disminución de la expectativa de vida, con un riesgo aumentado de fracturas, dolor y deterioro funcional con una grave repercusión en la calidad de vida. Estos problemas irán en aumento a medida que la población superviviente de cáncer se incrementa y aumenta la prevalencia de pacientes con cáncer en edades avanzadas.

Las dos poblaciones más importantes de largos supervivientes de cáncer son las diagnosticadas de cáncer de mama y cáncer de próstata (86% y 90% de supervivencia a 5 años, respectivamente, en España),³ ambas sometidas, habitualmente, a tratamiento hormonal con repercusión, como decíamos, en la densidad mineral ósea. Por todo ello, es importante conocer las medidas de evaluación clínica periódica en estos grupos de pacientes para poder descartar la presencia de osteoporosis y/o iniciar tratamientos adecuados cuando esté indicado.

4. Ausencia de una guía sobre cáncer y SSR.

Existen documentos que han estudiado las necesidades físicas, psicológicas y de aspectos relacionados con la SSR de las personas con cáncer y sus familiares en las diferentes fases de la enfermedad, pero no existe un documento específico que sirva de guía a los/as profesionales sanitarios y a pacientes sobre los cuidados integrales relacionados con la SSR tras el diagnóstico del cáncer, durante el tratamiento y en supervivientes.

5. Necesidad y contenidos de la guía.

Abordar de manera sistemática e integral todos los aspectos relacionados con la SSR de las personas con cáncer va a ayudar a mejorar la salud general y la SSR en particular, así como su calidad de vida, además de evitar complicaciones importantes como embarazos no deseados, pérdida de la capacidad reproductiva, aumento de las dificultades sexuales, etc.

El propósito de esta guía es establecer recomendaciones, basadas en las mejores evidencias científicas, para la evaluación de las necesidades y el tratamiento de las complicaciones de la SSR ayudará a los/as profesionales que tratan con las personas con cáncer a ese abordaje sistemático e integral desde el principio de la enfermedad, además de facilitar la sensibilización ante estas necesidades muchas veces olvidadas y no tratadas.



BIBLIOGRAFÍA INTRODUCCIÓN.

- ¹INE. Defunciones según causa de muerte. Madrid. 2022.
Disponible en : <https://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?padre=8084&capse=809>
- ²INE. Defunciones según causa de muerte. Madrid. 2021.
Disponible en: <https://www.ine.es/dynt3/inebase/index.htm?padre=8084&capse=809>
- ³ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN). Las Cifras del Cáncer en España. Madrid: SEOM; 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
- ⁴ La prevalencia del cáncer en España. Madrid: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2021
Disponible en: <https://redecn.org/es/proyectos/10/la-prevalencia-del-cancer-en-espana-a-31-12-2020>
- ⁵ Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barrera Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2022 (Edición preliminar)
Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/03bbd262-0977-407a-b9ae-a0741e86f870.pdf>
- ⁶Howlader NN. Seer cancer statistics review, 1975-2008, national cancer institute, Bethesda, md. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site. 2011.
- ⁷INE.Indicadores de fertilidad. Edad Media a la Maternidad por orden del nacimiento según nacionalidad (española/extranjera) de la madre. Madrid. 2023.
Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1579&L=0>
- ⁸Gonçalves V, Sehovic I, Quinn G. Childbearing attitudes and decisions of young breast cancer survivors: A systematic review. Human Reproduction Update. 2013.
- ⁹Salem WH, Letourneau JM, Chan J, Chan SW, Cedars M, Rosen MP. Women with gynecologic cancers are suboptimally counseled about post treatment reproductive health outcomes. Fertility and Sterility. 2013; 3(100): S65.
- ¹⁰Stein DM, Victorson DE, Choy JT, Waimey KE, Pearman TP, Smith K, et al. Fertility preservation preferences and perspectives among adult Male survivors of pediatric cancer and their parents. J Adolesc Young Adult Oncol 2014; 3(2):75–82.
- ¹¹Nahata L, Caltabellotta NM, Yeager ND, Lehmann V, Whiteside SL, O'Brien SH, et al.. Fertility perspectives and priorities among male adolescents and young adults in cancer survivorship. Pediatr Blood Cancer 2018; 65(7):e27019.
- ¹²Chen L, Dong Z and Chen X. Fertility preservation in pediatric healthcare: a review. Front. Endocrinol. 2023; 14:1147898.
- ¹³Su HI, Lee YT, Barr R. Oncofertility: Meeting the fertility goals of adolescents and young adults with cancer. Cancer J. 2018; 24(6): 328–335
- ¹⁴Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med. 2016 Jan 4;14:1.
- ¹⁵Lindsay SF, Woodhams EJ, White KO, Drainoni ML, Johnson NL, Yinusa-Nyahkoon L. Understanding Barriers to Contraception Screening and Referral in Female Adolescents and Young Adults with Cancer. Journal of

adolescent and Young adult oncology 2020; 9 (1): 63-71.

¹⁶Britton LE. Unintended Pregnancies: A Systematic Review of Contraception and Women with Cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2017; 21(2): 189–196.

¹⁷Hadnott TN, Stark SS, Medica A, Dietz AC, Martinez ME, Whitcomb BW, Su HI. Perceived infertility and contraceptive use in the female, reproductive-age cancer survivor. *Fertility and sterility*. 2019 Apr 1;111(4):763-71.

¹⁸Harries J, Constant D, Cairncross L, Moodley J. Contraceptive needs and fertility intentions of women with breast cancer in Cape Town, South Africa: a qualitative study. *BMC Women's Health*. 2020 Dec;20(1):1-8.

¹⁹Medica A, Stark SS, Hadnott T, Dietz AD, Romero S, Natarajan L, Martinez E, Whitcomb B, Su I. Use of Emergency Contraception Among Female Young Adult Cancer Survivors. *Fertil Steril*. 2018; 109(6): 1114–1120

²⁰Han SN, Van Peer S, Peccatori F, Gziri MM, Amant F. Contraception is as important as fertility preservation in Young women with cancer. International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy. *Lancet*. 2015;385 (9967):508

²¹ Barnadas Molins A, Algara López M, Córdoba Cardona O, Casas Fernández de Tejerina A, Gonzalez Béjar M, López Fernández T, Marzo Castillejo M, Montero Luis A, Muñoz Mateu M, Ruiz Simón A, Santolaya Sardinero F. Recomendaciones para supervivientes de cáncer de mama [Internet]. Madrid: SEOM; 2017. Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Recomendaciones_Seguimiento_Mujeres_Supervivientes_Cancer_de_Mama.pdf

²²Chou YJ, Shih CM. 270 sexual outcomes of gynecologic cancer survivors. *J Sexual Med* 2018; 15: S231.

²³Lindau ST, Abramsohn EM, Matthews AC. A manifesto on the preservation of sexual function in women and girls with cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 166-174.

²⁴Ferguson SE, Panzarella T, Lau S, et al.. Prospective cohort study comparing quality of life and sexual health outcomes between women undergoing robotic, laparoscopic and open surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2018; 149: 476-483.

²⁵Nowosielski K, Pałka A. Couples' sexual health after gynaecological cancer diagnosis - an unexplored area for further research. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2023;27(1):47-56.

²⁶ Logue CA, Pugh J, Jayson G. Psychosexual morbidity in women with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020; 30: 1983-1989.

²⁷Fischer OJ, Marguerie M, Brotto LA. Sexual function, quality of life, and experiences of women with ovarian cancer: a mixed-methods study. *Sex Med* 2019; 7: 530-539.

²⁸Smedsland SK, Vandraas KF, Bøhn SK, Dahl AA, Kiserud CE, Brekke M, Falk RS, Reinertsen KV. Sexual activity and functioning in long-term breast cancer survivors; exploring associated factors in a nationwide survey. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 May;193(1):139-149.

²⁹Seav SM, Dominick SA, Stepanyuk B, Gorman JR, Chingos DT, Ehren JL, Krychman ML, Su HI. Management of sexual dysfunction in breast cancer survivors: a systematic review. *Womens Midlife Health*. 2015 Nov 2;1:9.

³⁰Cherven B, Sampson A, Bober SL, Bingen K, Frederick N, Freyer DR, Quinn GP. Sexual health among adolescent and young adult cancer survivors: A scoping review from the Children's Oncology Group Adolescent and Young Adult Oncology Discipline Committee. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):250-263

4

CAPÍTULO 1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA

Paloma Lobo Abascal

1.1 . EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA.

¿Cuál es la prevalencia del cáncer en España? ¿Y su supervivencia?

La prevalencia se define como la proporción de sujetos con una determinada enfermedad, en un momento o periodo.

$$P = \frac{\text{Número de personas diagnosticadas de cáncer}}{\text{Total de la población}}$$

Se trata de una medida estática. Una fotografía dónde se refleja la magnitud de un problema en una población en un momento dado. Normalmente se utiliza la prevalencia puntual, cuando se hace referencia a un momento concreto. La prevalencia de periodo hace referencia a las personas que en algún momento del periodo correspondiente estuvieron enfermas.¹

La prevalencia del cáncer es la proporción de personas de una población a quienes en algún momento de su vida se les ha diagnosticado cáncer independientemente de la fecha del diagnóstico. Incluye a todas las personas vivas que han sido diagnosticadas de esta enfermedad en el pasado (reciente o lejano) estén curadas o no.²

La prevalencia está muy relacionada con la supervivencia, ya que los cánceres con una supervivencia mayor, como por ejemplo el cáncer de mama en mujeres, serán más prevalentes que aquellos que aun diagnosticándose con frecuencia tengan una menor supervivencia, como sucede con cáncer de pulmón.²

Los casos de cáncer prevalente incluyen a un grupo heterogéneo de personas, que en general requieren de mayor atención por parte de los Servicios Sanitarios, pero su estado de salud puede variar desde las curadas y dadas de alta o aquellas libres de enfermedad que siguen revisiones, a otras que están en tratamiento o que presentan importantes secuelas derivadas de su enfermedad.²

Las siguientes figuras muestran la prevalencia del cáncer en hombres y mujeres en 2020 según los últimos datos publicados por la REDECAN, que agrupa los datos provenientes de 13 registros españoles (Asturias, Castellón, Ciudad Real, Cuenca, País Vasco, Girona, Canarias, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona y Tenerife).²

El número estimado de casos prevalentes totales en España a 31 de diciembre de 2020 es de 2.265.151 correspondiendo 1.198.193 a cánceres en mujeres y 1.066.959 a cánceres en hombres (*Figura 1*).

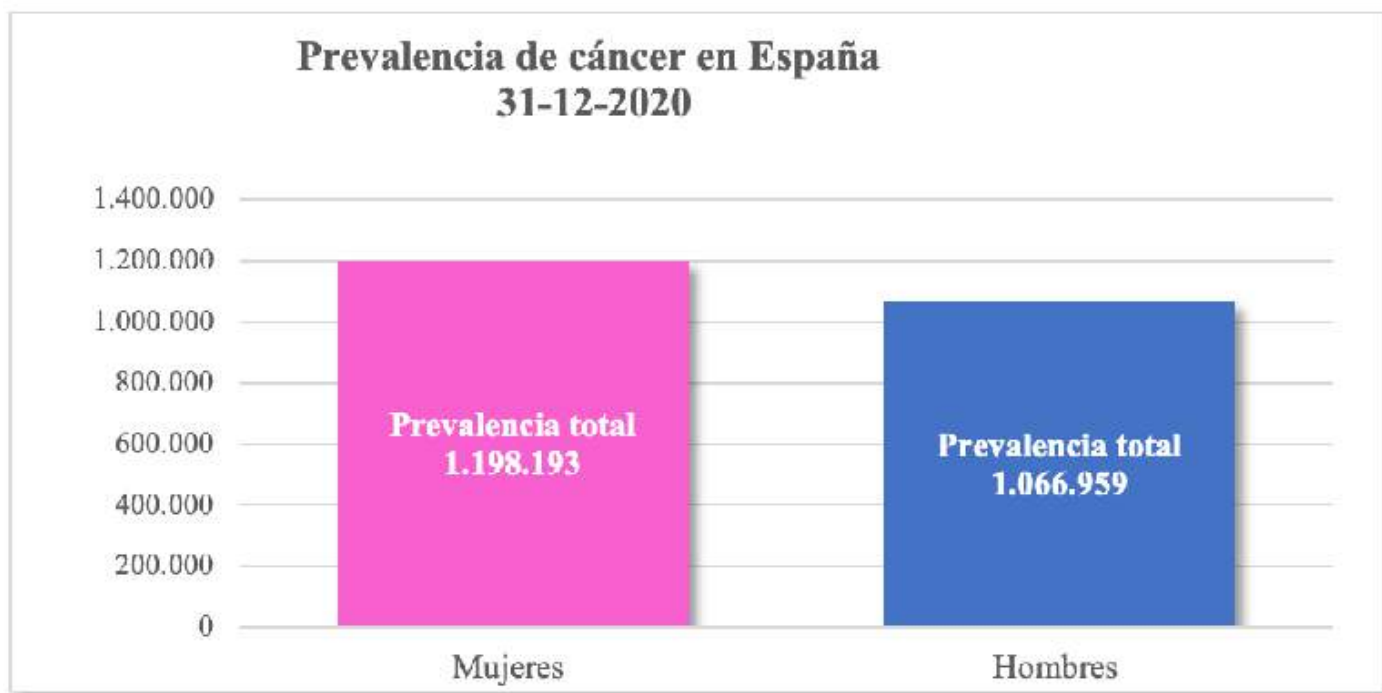


Figura 1. Prevalencia de cáncer en España 2020

Esto representa una tasa de prevalencia de 4.961 casos por cada 100.000 habitantes en mujeres y de 4.611 casos por cada 100.000 habitantes en hombres.

Los cánceres más prevalentes en mujeres son los de mama, colon y cuerpo uterino (*Figura 2*). En los hombres los cánceres más prevalentes son los de próstata, vejiga y colon (*Figura 3*). Entre las mujeres un 32,1% de los casos son prevalentes a menos de 5 años del diagnóstico (384.080) y un 42,8% en el caso de los hombres (456.366 casos).² (*Figuras 4 y 5*)

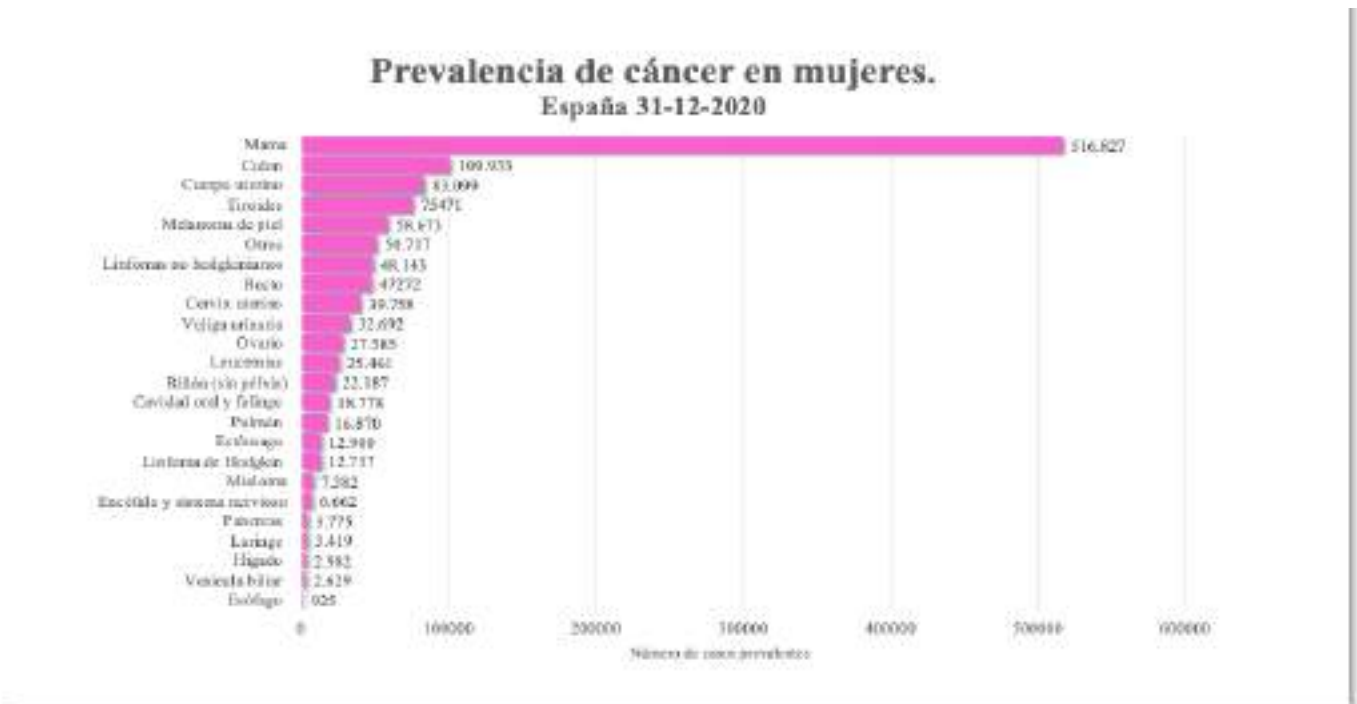


Figura 2. Prevalencia de cáncer en mujeres en España 2020

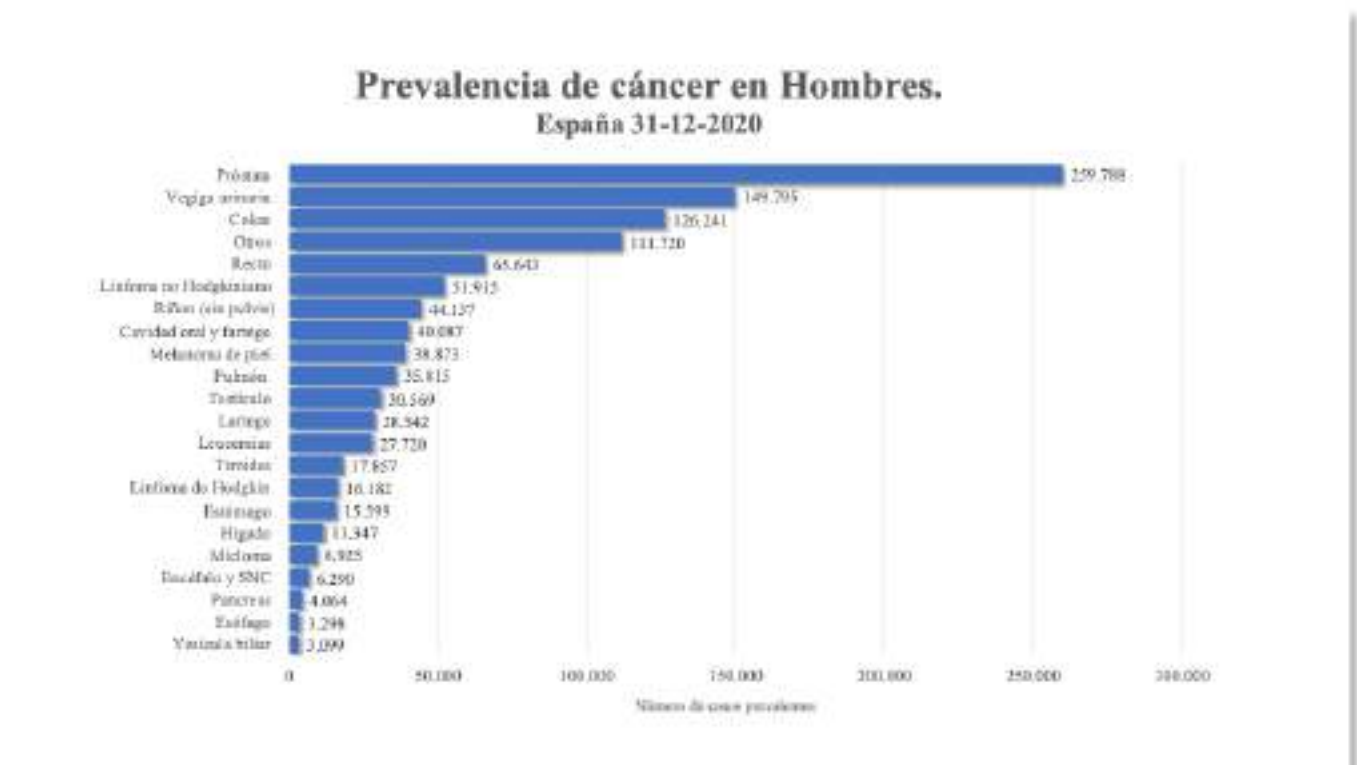


Figura 3. Prevalencia de cáncer en hombres en España 2020

Prevalencia de cáncer en mujeres a 5 años del diagnóstico (n=384.080) España 31-12-2020

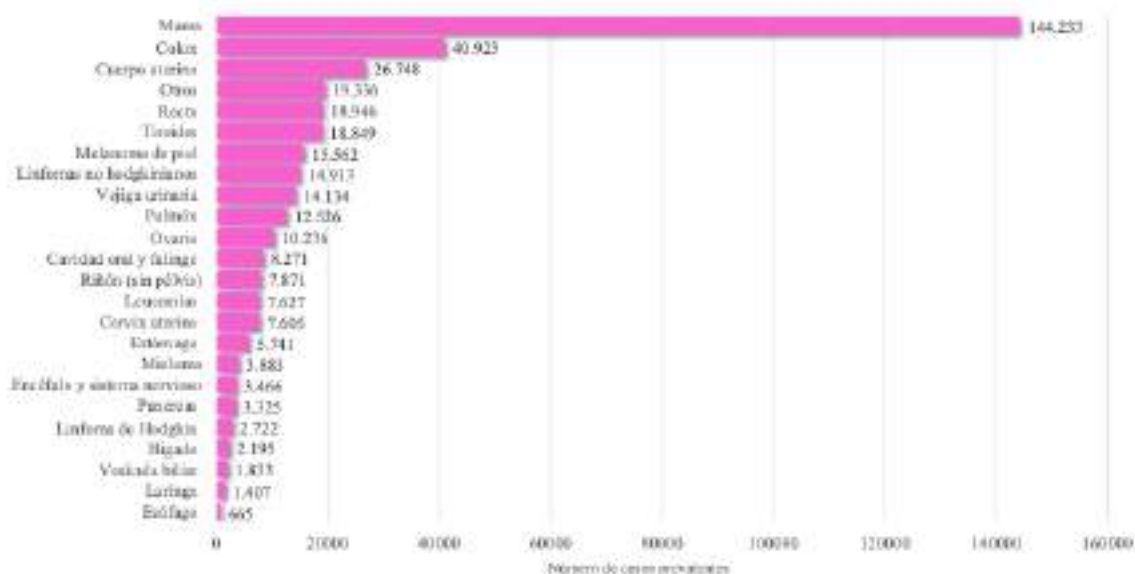


Figura 4. Prevalencia de cáncer en mujeres a 5 años de diagnóstico. España 2020

Prevalencia total de cáncer en Hombres (n=1.066.959) España 31-12-2020

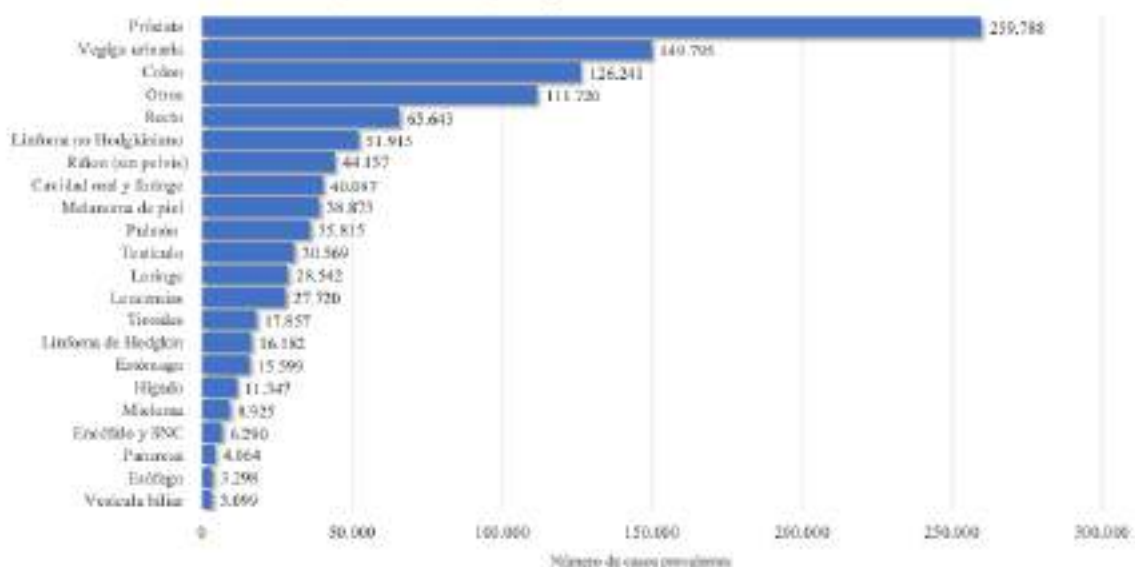


Figura 5. Prevalencia de cáncer en hombres a 5 años de diagnóstico. España 2020

Supervivencia

Se distinguen dos conceptos:³

- **Supervivencia observada:** representa la probabilidad de sobrevivir tras un tiempo dado desde el diagnóstico, independientemente de la causa de defunción.
- **Supervivencia neta:** representa la probabilidad de sobrevivir tras un tiempo dado desde el diagnóstico, en ausencia de otras causas de muerte. Es un indicador estándar para comparar la supervivencia de cáncer en estudios poblacionales.

En un estudio recientemente publicado por REDECAN, se evalúa la supervivencia de los distintos cánceres en España entre 2002 y 2013 y se compara la supervivencia en dos periodos de tiempo: entre 2002-2007 y entre 2008-2013.⁴ (Tabla 1).

Tabla 1. Supervivencia neta a 5 años estandarizada por edad (SNEE) en hombres y mujeres diagnosticados en España en 2002-2008 y 2008-2013 y cambio absoluto entre periodos.

Supervivencia neta a 5 años estandarizada por edad (SNEE) en hombres y mujeres diagnosticados de cáncer en España en 2002-2007 y 2008-2013 y cambio absoluto entre periodos						
Tipo de Cáncer	Hombres			Mujeres		
	Supervivencia neta estandarizada por edad		Cambio absoluto	Supervivencia neta estandarizada por edad		Cambio absoluto
	2002-2007	2008-2013		2002-2007	2008-2013	
Cavidad oral y faringe	37,4	38,2	0,9	51,6	57,2	5,6
Esófago	9,7	13,1	3,4	17,3	16,5	-0,8
Estómago	24,6	26,0	1,4	30,6	30,3	-0,3
Colon	57,5	63,1	5,6	59,8	63,9	4,1
Recto	55,8	60,4	4,6	58,1	62,7	4,6
Hígado	15,2	17,9	2,8	16,4	16,2	-0,2
Vesícula y vías biliales	18,7	22,3	3,6	18,1	19,2	1,1
Páncreas	5,7	7,2	1,5	7,3	10,0	2,7
Laringe	60,6	60,0	-0,5	68,5	66,1	-2,4
Bronquios y pulmón	11,2	12,7	1,6	16,2	17,6	1,4
Melanoma cutáneo	79,1	82,3	3,2	88,6	88,9	0,3
Mama				83,2	85,5	2,3
Cuello uterino				64,4	65,5	1,1
Cuerpo uterino				74,6	74,0	-0,6
Ovario y anejos				37,5	40,9	3,5
Próstata	87,8	89,6	1,7			
Testículo	85,2	89,4	4,2			
Riñón	59,8	64,8	5,0	61,4	65,8	4,4
Vejiga urinaria	72,3	73,8	1,6	72,9	75,9	3,0
Encéfalo	19,3	20,8	1,5	21,2	24,2	3,1
Tiroides	78,3	86,1	7,8	88,8	93,1	4,3
Linfoma de Hodgkin	80,0	80,6	0,6	83,3	82,6	-0,7
Linfomas no hodgkinianos	57,2	62,4	5,2	63,0	68,4	5,4
Mieloma múltiple	40,1	44,8	4,6	42,5	51,2	8,7
Leucemia linfoide aguda	35,1	41,6	6,5	37,1	80,7	2,9
Leucemia linfoide crónica	78,8	77,7	-1,1	80,7	24,9	-0,0
Leucemia mieloide aguda	17,0	19,2	2,2	19,8	24,9	5,1
Leucemia mieloide crónica	59,2	68,8	9,6	67,5		5,5
Todos excepto piel no melanoma	52,0	55,3	3,3	59,2	61,7	2,5

La supervivencia neta a 5 años del diagnóstico en los pacientes diagnosticados en el periodo 2008-2013 en España fue del 55,3% en los hombres y del 61,7% en las mujeres. Estas diferencias en la supervivencia se deben probablemente a que algunos tumores son más frecuentes en un sexo que en otro, ya que el tipo tumoral junto con el estadio en el momento del diagnóstico son los factores más importantes para la supervivencia.

Los tumores que presentaron mayor supervivencia en los hombres fueron los de próstata y testículo

(90%), seguidos por el de tiroides (86%), mientras que los que tuvieron menor supervivencia fueron los de páncreas (7%), pulmón (12%), esófago (13%) e hígado (18%) (Tabla 2).

En la mujer el cáncer de tiroides tuvo una supervivencia neta del 93%, el melanoma cutáneo del 89% y el cáncer de mama del 86%, mientras que los cánceres con menor supervivencia fueron los de páncreas (10%), hígado y esófago (16%) y pulmón (18%) (Tabla 2).

La supervivencia de los pacientes con cáncer en España es similar a la de los países de nuestro entorno. Se ha duplicado en los últimos 40 años y probablemente seguirá aumentando lentamente en los próximos años.³

Tabla 2. Supervivencia observada y neta a 5 años según sexos en pacientes adultos diagnosticados de cáncer en España entre 2008 y 2013.

Tipo de Cáncer	Hombres		Mujeres	
	Supervivencia observada	Supervivencia neta	Supervivencia observada	Supervivencia neta
Cavidad oral y faringe	37,2	40,5	53,1	57,6
Esófago	11,5	12,7	13,8	14,6
Estómago	20,8	24,0	23,3	26,1
Colon	51,2	60,5	53,3	60,2
Recto	51,2	59,0	53,9	59,7
Hígado	16,1	17,6	10,3	11,2
Vesícula y vías biliares	14,8	17,2	12,0	14,2
Páncreas	5,7	6,2	6,3	6,9
Laringe	55,2	61,5	64,7	68,0
Bronquios y pulmón	10,9	12,1	17,3	18,0
Melanoma cutáneo	70,9	80,3	81,4	87,5
Mama (mujer)			82,0	87,3
Cuello uterino			65,8	67,6
Cuerpo uterino			70,2	75,1
Ovario y anejos			43,0	44,7
Próstata	78,0	90,0		
Testículo	95,1	95,9		
Riñón	58,5	65,4	59,6	64,1
Vejiga urinaria	60,3	70,8	61,6	70,7
Encéfalo	13,5	13,9	14,0	14,3
Tiroides	84,8	88,9	93,0	95,3
Linfoma de Hodgkin	78,5	81,1	82,4	83,5
Linfomas no hodgkinianos	57,6	63,8	62,2	66,7
Mieloma múltiple	35,1	40,2	41,2	45,0
Leucemia linfoide aguda	36,5	38,0	31,1	32,7
Leucemia linfoide crónica	61,4	73,1	64,1	74,2
Leucemia mieloide aguda	19,3	20,1	25,9	26,3
Leucemia mieloide crónica	69,9	75,1	70,3	74,2
Todos excepto piel no melanoma	47,4	54,3	57,4	62,0

¿Cuál es la epidemiología del cáncer en la adolescencia?

El cáncer en la adolescencia presenta diferencias marcadas respecto al que ocurre en otras épocas de la vida. Los tipos de cánceres más frecuentes a esta edad difieren de los observados en niños o adultos, y con frecuencia sus características y su pronóstico son también distintos. Por otra parte, la adolescencia constituye un momento de profundos cambios a nivel físico, psicológico y de los roles sociales de las personas; estos cambios deben ser tenidos en cuenta para proporcionar junto a la atención sanitaria necesaria un apoyo psicosocial adecuado, que es especialmente importante en esta etapa de la vida.⁵

Los datos epidemiológicos del cáncer en la adolescencia tardía (15-19 años) son difíciles de encontrar y existe controversia sobre la incidencia real. Se trata de una población que queda, a menudo y en muchos aspectos, "perdida" entre los niños y los adultos, ya que algunos casos se tratan en unidades pediátricas mientras que otros lo hacen en unidades de adultos.⁶

Según la fundación Josep Carreras, en España la incidencia de cáncer en la población adolescente es de 200 casos por millón de adolescentes al año (más de 9.000 casos al año entre tumores sólidos y líquidos). Aunque el cáncer adolescente representa apenas un 1% del total y es la segunda causa de mortalidad en estas edades.⁶

Según el último informe de Registro español de tumores infantiles de la Sociedad Española de Hepatología y Oncología Pediátricas RETI-SEHOP de 2022 que recoge los casos notificados entre 2010 y 2021, el número de casos no es representativo del cáncer de adolescentes en España, ya que sólo se incluyen los casos notificados, pero se estima que la incidencia real sería de unos 500 casos al año.⁷ En la *tabla 3* se recogen los casos notificados en los últimos 11 años clasificados según tipo de tumor y sexo.

Tabla 3. RETI-SEHOP. Casos de cáncer registrados por grupo diagnóstico y sexo, 15-19 años, 2010-2021.

RETI-SEHOP* Casos de cáncer registrados por grupo diagnóstico y sexo, en adolescentes entre 15-19 años, 2010-2021						
Grupos diagnósticos**	Sexo				Total	
	Niños		Niñas		n	%
	n	%	n	%		
I. Leucemias	116	59,8	78	40,2	194	17,9
II. Linfomas	140	51,3	133	48,7	273	25,2
III. SNC	85	51,5	80	48,5	165	15,2
IV. Neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas	4	66,7	2	33,3	6	0,6
V. Retinoblastomas	1	0,0	0	0,0	1	0,1
VI. Tumores Renales	4	57,1	3	42,9	7	0,6
VII. Tumores Hepáticos	2	40,0	3	60,0	5	0,5
VIII. Tumores Óseos	111	63,4	64	36,6	175	16,2
IX. Sarcomas de tejidos blandos y otros extraóseos	69	66,3	35	33,7	104	9,6
X. Tumores de Células germinales, trofoblásticos y neoplasias goniales	55	76,4	17	23,6	72	6,7
XI. Melanomas malignos y otras neoplasias epiteliales malignas	42	54,5	35	45,5	77	7,1
XII. Otros y no especificados	3	100,0	0	0,0	3	0,3
Total tumores	632	58,4	450	41,6	1.082	100,0

*El Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP), es un proyecto científico desde 1980 en colaboración entre la Universidad de Valencia (UV) y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP)

** Clasificación Internacional para Cáncer Infantil (ICC-3.11)

El cáncer es más frecuente en adolescentes hombres (58,4%) que en mujeres (41,6%). Los cánceres más frecuentes en adolescentes son los linfomas, seguidos por las leucemias, los tumores óseos y los del sistema nervioso central (SNC).

¿Cuál es la epidemiología del cáncer en edad fértil en ambos sexos?

Los casos prevalentes de cáncer en edad fértil incluyen a los supervivientes de un cáncer en la infancia y adolescencia y a los que son diagnosticados de cáncer en esta etapa de la vida.

Desde el punto de vista epidemiológico, la población con cáncer en edad fértil se incluye dentro de la denominación "adolescentes y adultos jóvenes (AAJ)". Existe controversia en la literatura sobre el grupo etario que debe incluirse bajo este término, aunque la definición más aceptada es la del National Cancer Institute de Estados Unidos, que engloba a las personas entre 15 y 39 años.⁸

Los cánceres en adolescentes y adultos jóvenes presentan unas características que los diferencian de los que ocurren en otros momentos de la vida por la distribución de los distintos tipos de cáncer, por los factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos, por la biología tumoral, por el pronóstico y por la supervivencia.⁸

El cáncer entre los 15 y los 39 años es 4 veces más frecuente que durante los primeros 14 años de vida y representa el 2-4 % de todos los cánceres invasivos en Europa y según una publicación de 2017 se estimaba una incidencia de 50.000-70.000 pacientes cada año.⁹

La incidencia de cáncer en AAJ está aumentando tanto para hombres como para mujeres y en todos los quintiles de edad entre 15 y 39 años.⁹ Analizando los últimos datos disponibles de GLOBOCAN, la incidencia en Europa en 2020 se estima en 159.300 casos y supone un 3,6% de todos los cánceres.¹⁰ La distribución de tipos de cáncer entre los AAJ difiere de la de adultos mayores y los niños.

En el conjunto de personas de 15 a 39 años, los cánceres más frecuentes en Europa en 2020 fueron el carcinoma de mama (20,6 %), cáncer de tiroides (11,8%), melanoma (10,2 %), cáncer de testículo (9,2 %), cáncer de cérvix (8,4%), y linfomas de Hodgkin y no Hodgkin (5,1% y 4,4%, respectivamente).¹⁰ En España, la incidencia estimada en 2020 es de 8.385 casos, que representa un 2,96% de todos los cánceres. Son más frecuentes en mujeres (64,5%) que en hombres (35,4%)¹¹ Los cánceres más frecuentes en mujeres son los de mama, tiroides, melanoma y cérvix y en hombres el cáncer de testículo, los linfomas y los del sistema nervioso central.¹¹ (Figura 6).

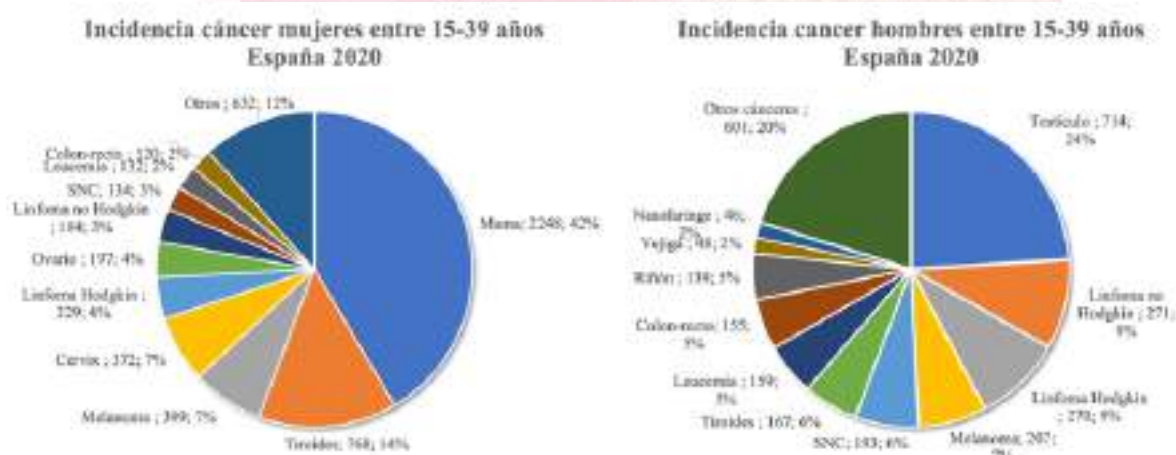


Figura 6. Incidencia de cáncer en mujeres y hombres entre 15 y 39 años. España 2020

La incidencia de los distintos cánceres varía en función de la edad; en los más jóvenes predominan los linfomas, los cánceres de células germinales y leucemia y en los más mayores los cánceres epiteliales; en concreto el cáncer de mama y cérvix en mujeres, el de tiroides y el de colon-recto, así como el melanoma.¹¹ (Figura 7).

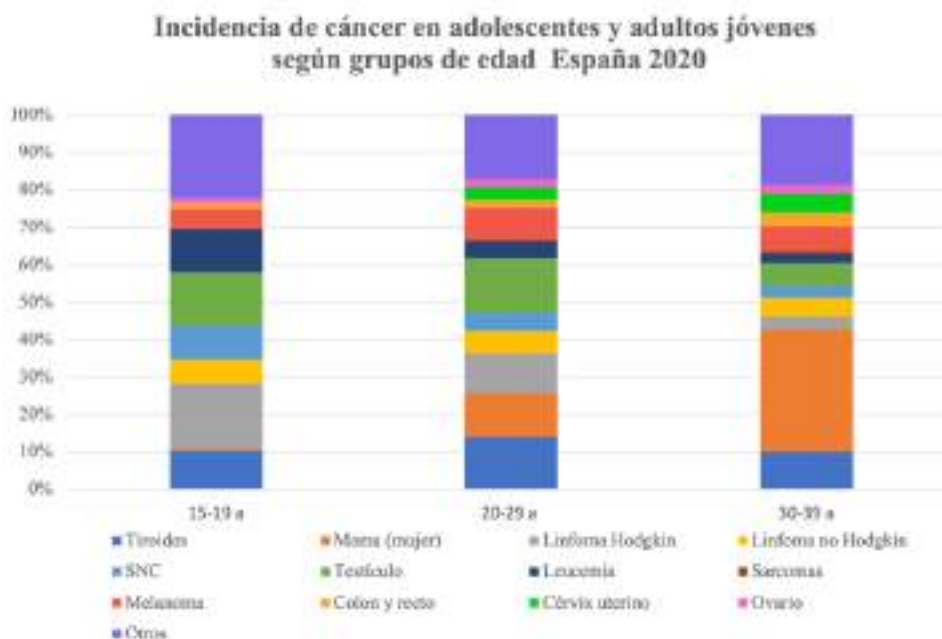


Figura 7. Incidencia de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes según grupos de edad. España 2020

Una revisión epidemiológica reciente muestra un aumento en la incidencia de diversos tipos de cáncer, en concreto colorrectal, mama, riñón, páncreas y útero en adolescentes y adultos jóvenes.¹²

Los AAJ son más propensos que los pacientes mayores con cáncer a experimentar retrasos en el diagnóstico de algunos tipos de cáncer debido a la falta de métodos rentables de detección temprana, la rareza del cáncer a esta edad, y por la menor accesibilidad a los seguros médicos de las personas jóvenes en algunos países.¹³

Las tasas de supervivencia para AAJ no han mejorado en la medida en que lo han hecho para las poblaciones con cáncer de niños más pequeños o adultos mayores, aunque datos recientes muestran que la brecha se está reduciendo. Los resultados más deficientes en AAJ (particularmente aquellos con cáncer de colon o de mama) pueden estar en parte relacionado con su biología, incluido el diferente riesgo genómico, la histopatología del tumor, la activación de la vía oncogénica y la sensibilidad a la quimioterapia.⁹ Otra causa que afecta a la supervivencia es la menor inclusión en ensayos clínicos de este grupo de población respecto a otros segmentos de edad, que oscila en las series publicadas entre un 5 y un 34%.¹⁴

En comparación con los pacientes mayores con cáncer, los AAJ tienen un mayor riesgo de efectos tardíos y a largo plazo, que incluyen infertilidad, disfunción sexual, enfermedad cardiovascular y futuros cánceres, mientras que, en comparación con los supervivientes de cáncer infantil, el riesgo de efectos tardíos graves es menor.¹⁵

¿Cuál es la epidemiología del cáncer en la perimenopausia?

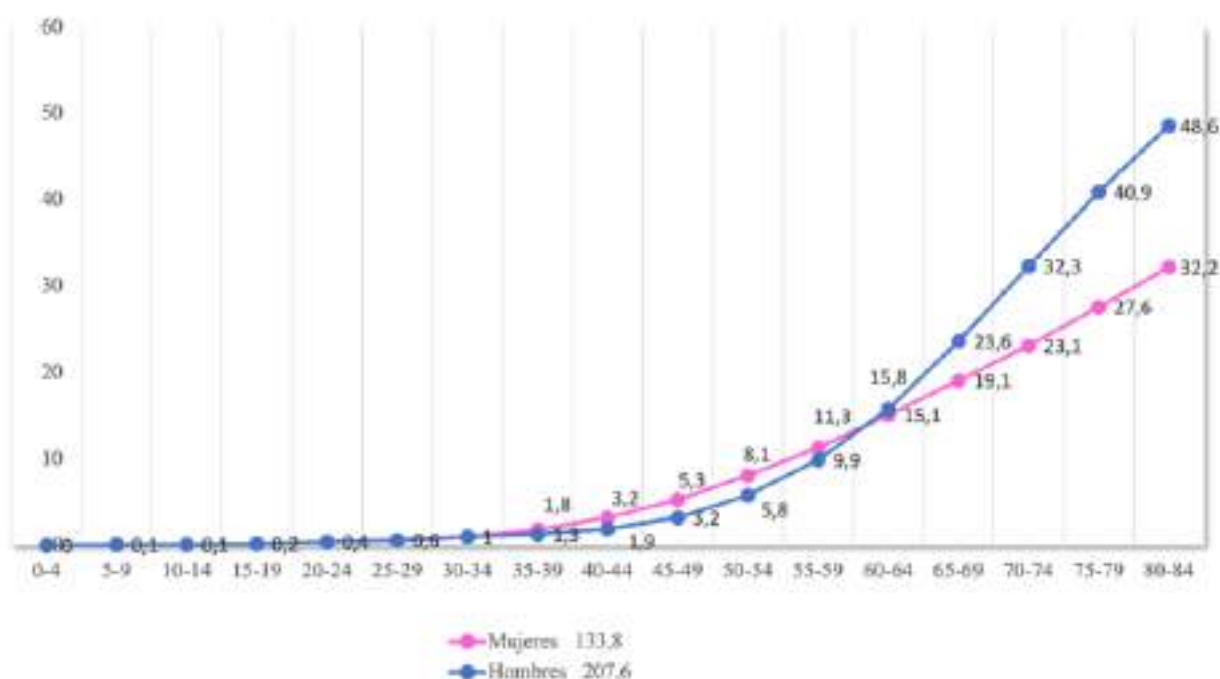
Se define perimenopausia como un periodo impreciso en la vida de la mujer comprendido entre el momento en que aparecen las primeras alteraciones en el ciclo menstrual y el año siguiente al cese definitivo de la menstruación (menopausia). La edad media de la menopausia en España se cifra en 51,4 años. El periodo

de perimenopausia es difícil de establecer, ya que se inicia entre los 47 y los 48 años, con una duración variable, entre los 2 y los 5 años.¹⁶

Tras realizar una búsqueda exhaustiva no se han identificado artículos que traten específicamente sobre la epidemiología del cáncer en la perimenopausia en España.

Los datos de REDECAN correspondientes a 2013 muestran que el riesgo de desarrollar cualquier tipo de cáncer (excepto cáncer de piel no melanoma) desde el nacimiento es ligeramente mayor en mujeres que en hombres hasta los 59 años (11,3 vs. 9,9%). A partir de esta edad, el riesgo es mayor en los hombres y la diferencia es progresivamente mayor. Para las edades entre 45 y 49 años este riesgo se estima en 5,3% para mujeres y 3,2 % para hombres y entre los 50 y 54 años en 8,1% para mujeres frente a 5,8% en hombres (Figura 8).

Probabilidad de desarrollar un cáncer (incluidos los tumores cutáneos no melanomas) por sexos en España el año 2021



Fuente: Red española de registros de cáncer REDECAN

Figura 8. Probabilidad de desarrollar un cáncer (incluidos los tumores cutáneos no melanomas) por sexos en España el año 2021



Entre los 45 y los 54 años, el cáncer con mayor incidencia en la mujer es el cáncer de mama, seguido por el de colon y recto, tiroides, pulmón, y cuerpo de útero. La incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad, representando en el intervalo entre 50 y 54 años un 49% de los cánceres en mujeres.¹⁷ (Figura 9).

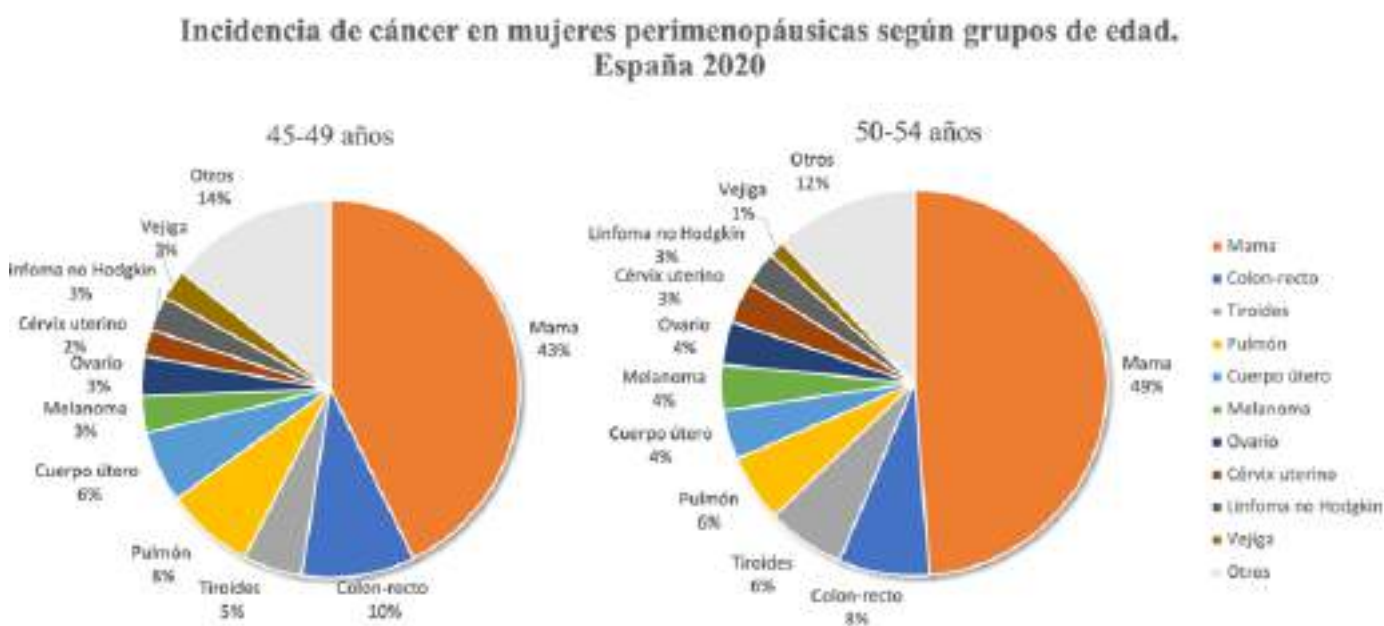


Figura 9. Incidenca de cáncer en mujeres peri menopáusicas en España según grupos de edad.
España 2020



BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 1.

1.1.EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA.

- ¹ Royo MA, Damian J et al. Método epidemiológico. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-ISCIII; 2020. Disponible en: <https://www.conprueba.es/sites/default/files/informes/2020-05/glosario-terminos-epidemiologicos.pdf>
- ² La prevalencia del cáncer en España. Madrid: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2021. Disponible en: <https://redecn.org/es/proyectos/10/la-prevalencia-del-cancer-en-espana-a-31-12-2020>
- ³ Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Red Española de Registros del Cáncer (REDECAN). Las Cifras del Cáncer en España. Madrid: SEOM; 2023. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
- ⁴ Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque MD, Rodríguez Camblor M, Alemán A, Rojas D, Vizcaíno Batllés A, Chico M. Cancer survival in adults in Spain: A population-based study of the Spanish network of cancer registries (REDECAN). *Cancers*. 2022 May 15;14(10):2441.
- ⁵ Sociedad de Oncología médica, hematología y oncología pediátrica, hematología y hemoterapia y oncología radioterápica. Manifiesto a favor de las unidades de adolescentes con cáncer. Madrid: SEOM,HEHOP,SE-HH,SEOR; 2018. Disponible en: https://seom.org/images/NdP_Unidades_de_adolescentes_con_cancer.pdf
- ⁶ Fundación Josep Carreras [Internet]. El cáncer en la adolescencia. Madrid: Fundación Josep Carreras; 2023. Recuperado a partir de: <https://www.fcarreras.org/es/blog/adolescentesycancer>
- ⁷ Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP). Valencia: Universitat de València, 2022 (Edición preliminar) Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/03bbd262-0977-407a-b9ae-a0741e86f870.pdf>
- ⁸ Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, LiveStrong Young Adult Alliance. Closing the gap: research and care imperatives for adolescents and young adults with cancer: a report of the Adolescent and Young Adult Oncology Progress Review Group. Bethesda; 2006. Disponible en: https://www.livestrong.org/sites/default/files/what-we-do/reports/ayao_prg_report_2006_final.pdf
- ⁹ Saloustros E, Stark DP, Michailidou K, Mountzios G, Brugieres L, Peccatori FA, Jezdic S, Essiaf S, Douillard JY, Bielack S. The care of adolescents and young adults with cancer: results of the ESMO/SIOPE survey. *ESMO open*. 2017 Jan 1;2(4):e000252.
- ¹⁰ World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Lyon:GLOBOCAN 2020; 2023. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=908&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=3&ages_group%5B%5D=7&nb_items=15&group
- ¹¹ World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Lyon:GLOBOCAN 2020; 2023. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=724&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=3&ages_group%5B%5D=7&nb_items=7&group

¹²di Martino E, Smith L, Bradley SH, Hemphill S, Wright J, Renzi C, Bergin R, Emery J, Neal RD. Incidence trends for twelve cancers in younger adults—A rapid review. *British journal of cancer*. 2022 Jun 1;126(10):1374-86.

¹³Miller KD, Fidler-Benaoudia M, Keegan TH, Hipp HS, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for adolescents and young adults, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(6):443-459.

¹⁴Ferrari A, Stark D, Peccatori FA, Fern L, Laurence V, Gaspar N, Bozovic-Spasojevic I, Smith O, De Munter J, Derwich K, Hjorth L. Adolescents and young adults (AYA) with cancer: a position paper from the AYA Working Group of the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the European Society for Paediatric Oncology (SIOPE). *ESMO open*. 2021 Apr 1;6(2):100096.

¹⁵Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, Nathan PC, Ford JS, Freyer DR, McNeer JL, Stock W, Stovall M, Krull KR, Sklar CA. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *The Lancet Oncology*. 2020 Mar 1;21(3):421-35.

¹⁶Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, Elorriaga MA, Díaz T, González JV, Lete I, Lobo P. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause. *Maturitas*. 2013 Mar 1;74(3):283-90.

¹⁷World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today*. Lyon:GLOBOCAN 2020; 2023. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=724&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=9&ages_group%5B%5D=10&nb_items=7&group_can





4

CAPÍTULO 2 IMPLICACIONES DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA

María Brichette Uncal

2.1. IMPLICACIONES PSICOSOCIALES DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA.

¿Cuáles son las estrategias de afrontamiento frente al cáncer y la maternidad?

Cada vez son más los casos de mujeres que son diagnosticadas de cáncer en edad reproductiva,^{1,2} viéndose obligadas a decidir en muy poco tiempo acerca de su maternidad.³ Una "solución" serían las técnicas de preservación de la fertilidad,⁴ correcto, pero ¿cómo asimilan, asumen, y procesan esta nueva situación las pacientes? Es aquí donde se hace indispensable la intervención psicológica, para evitar posibles trastornos mentales y conseguir una adecuada adaptación psicológica.

El diagnóstico de cáncer supone un fuerte impacto emocional, que dependiendo de las estrategias de afrontamiento de la paciente, cada una lo irá asumiendo acorde a su idiosincrasia. Conocer su estilo de afrontamiento (*Tabla 1*), nos proporcionará información sobre sus posibles actuaciones a lo largo del proceso y así nos ayudará a intervenir en caso necesario.

Tabla 1. Esquema de supervivencia

	Espíritu de lucha	Evitación/ Negación	Fatalismo/ Aceptación estóica	Desamparo/ Desesperanza	Preocupación ansiosa
<i>Diagnóstico</i>	Reto	Sin amenaza	Poca amenaza	Gran amenaza	Gran amenaza
<i>Control</i>	Moderado	No se plantea	Sin control	Sin control	Incertidumbre
<i>Pronóstico</i>	Optimista	Optimista	Aceptación de desenlace	Pesimista	Incertidumbre
<i>Afrontamiento</i>	Búsqueda de información	Minimización	Aceptación pasiva	Rendición	Búsqueda de seguridad
<i>Respuesta Emocional</i>	Poca ansiedad	Poca ansiedad	Poca ansiedad	Depresión	Ansiedad

Muchos profesionales no comprenden por qué una paciente le pregunta reiteradamente, y sus numerosas explicaciones no logran solucionar sus dudas. La causa está en que la paciente aún no ha asimilado el diagnóstico y lo que ello conlleva; lo asume, pero necesita más tiempo para asimilarlo.

Podríamos compararlo como si fuese un duelo en el sentido de "pérdida de la salud" por lo que necesariamente tendrá que ir superando las fases del mismo:⁵

- 1ª Insensibilidad -Aturdimiento
- 2º Negación – Anhelos de lo perdido
- 3º Desesperanza - Desorganización
- 4º Recuperación -Reorganización

Lamentablemente muchas veces no hay tiempo para finalizar este proceso y la intervención es inmediata. En este momento es aconsejable asesorarles sobre la preservación de la fertilidad con dos objetivos: centrar su atención en la posible descendencia, con lo que estamos asumiendo la cura - actitud positiva hacia el tratamiento oncológico -, y presentar una opción alternativa para paliar el temor a otra posible "perdida", la de la maternidad.

Acabo de superar un cáncer y me siento incapaz de continuar con otro proceso que también me genera incertidumbre y nadie me asegura a "mi hijo/a", y no puedo demorarlo porque tengo la edad límite. ¿Qué hago?

Es recomendable diferenciar que, en el proceso del tratamiento de cáncer, no había opciones alternativas y se ha superado, a diferencia del proceso reproductivo que debe enfocarse como una oportunidad a la maternidad que la ciencia nos ofrece, es una opción a un modelo de vida que tiene otras alternativas.

Recalcamos la diferencia entre un proceso vital, inevitable, impuesto por nuestra salud y no por nuestra elección -proceso de cáncer-, con otro proceso en el cual la elección es nuestra, somos libres de entrar en el proceso o no, el objetivo es "ganar" o quedarte igual, con la seguridad de haberlo intentado. Se trata de desbloquear los pensamientos irracionales basados en la experiencia que está viviendo, por otros realistas y que le ayuden a salir de ese bucle.

Las escasas investigaciones sobre el estado psicológico de la mujer en este aspecto, hacen difícil poder comparar las intervenciones, por lo que nos limitaremos a plantear los objetivos hacia las pacientes y hacia los profesionales. Según Urteaga, serían los siguientes:⁶

Los objetivos hacia las pacientes:

- Mejorar su calidad de vida; disminución del estrés.
- Acogimiento y empatía.
- Fomentar la sensación de control; infundir esperanza.
- Mejorar sus habilidades de comunicación; clarificación de dudas.
- Asegurarnos de que la comprensión es correcta.
- El objetivo final es proveer de información, facilitar el proceso de toma de decisiones discutiendo las posibles opciones y apoyar la decisión finalmente tomada.

Los objetivos hacia los profesionales:

- Ayudarles para que su trabajo de comunicación con la paciente sea más eficaz al estar en mejores condiciones emocionales.
- Orientar en caso de que sea un paciente con grave alteración psicológica.
- Mejorar adherencia a los tratamientos (oncológicos y de preservación).

“Un paciente que se siente acogido y seguro siente menos amenazante el proceso con lo que se facilita el trabajo”.⁶ (Urteaga, R. 2019)

Tras el cáncer ¿quién asumirá las tareas, responsabilidades, que antes eran mías?

Estas preguntas hay que interpretarlas ya que son un reflejo de los temores encubiertos que la paciente no es capaz de reconocer. Obviamente cuando pregunta “quién asumirá...” es que cuenta con alguien; y cuando expresa que “todos esperan...”, evidentemente es un deseo de todos, pero principalmente de ella que no se permite un tiempo de recuperación psicológico/emocional y lo proyecta en los demás.

Intervendremos parafraseando sus preguntas para hacerla consciente de qué es realmente lo que le preocupa. Debe ser ella misma la que haga este trabajo y se dé una respuesta.

Podría darse el caso en el que el entorno de la paciente, familiares, amistades, trabajo...no sean capaces de ver las secuelas del cáncer y le exijan a la paciente su pronta incorporación a su vida normal. En este caso, habría que trabajar con su entorno y, de no ser posible, hacerle ver a la paciente dónde está el verdadero conflicto y tratar de liberarla de la responsabilidad y el sentimiento de culpa que probablemente su entorno le estaría creando.

Después de llevar a cabo los tratamientos necesarios para superar el cáncer y encontrarte libre de enfermedad, ¿cómo te encuentras en estos momentos y cómo te definirías?

El dar por hecho que se encuentra “libre de enfermedad”, conlleva dos aspectos. Por un lado, existe la probabilidad de una posible metástasis; esto es algo que se plantea la paciente. Mientras se le informa de todos los controles que posteriormente debe realizar, le estamos tranquilizando al mostrarle que le seguimos cuidando por si lo necesitase. Pero si le comentamos que ya está “libre de enfermedad” sin más, puede sentir que no le comprendemos y encontrarse sola. De ahí reforzar la importancia de seguir con los controles.

Por otro lado, dicha afirmación hace referencia a una enfermedad orgánica, minimizando las secuelas psicológicas que acompañan al proceso.^{7,8} El no hacer referencia a los aspectos psicológicos por parte del profesional, pueden crear en la paciente la sensación de que no es “normal” lo que está padeciendo, ya que no se le menciona.

La pregunta de ¿cómo te encuentras en estos momentos? es una pregunta abierta, perfecta para que la paciente pueda exponer libremente su estado presente. El ¿cómo te definirías? es una pregunta que implica reflexión. Debemos de ser cautos y conocer si está preparada para hacer un análisis que, en cierto modo, etiqueta su persona; si se encuentra segura de cómo lo está llevando, puede reafirmar su actuación, pero si la definición le lleva a recapacitar y surgen sus temores para definirse, estaríamos sacando a la luz aspectos que sería necesario abordar. Hemos de respetar el momento en el que se encuentra la paciente y no es aconsejable plantearle aspectos que ha de trabajar, a los que ella no ha hecho alusión. Deberíamos valorar hasta dónde está preparada para medir así la intervención -tanto en tiempo como en contenido-.

¿Cuáles son las necesidades de la persona tras superar el cáncer?

Aquí le podemos ofrecer un amplio abanico de propuestas, pero ha de ser la propia paciente la que exprese lo que para ella es más necesario. Independientemente que veamos que se está centrando en algo que podemos considerar "poco relevante", es su deseo y ha de respetarse.

En las últimas décadas la Psicoterapia Positiva ha demostrado ser una herramienta muy eficaz en pacientes con cáncer.⁹ La siguiente *Tabla 2* describe la psicoterapia en grupo.

Tabla 2. Descripción de la Psicoterapia Positiva en cáncer

FASES INICIALES: FAVORECER PROCESO ASIMILACIÓN	
Objetivo	Sesiones/Elementos terapéuticos
<i>Promover actitudes que faciliten el crecimiento en la enfermedad</i>	1. Promover curiosidad vital, universalidad grupal y apertura al cambio. 2. "La intención positiva del síntoma". Trabajo con emociones negativas y positivas: conciencia somática, simbolización y resignificación emocional adaptativa.
<i>Favorecer Expresión/ Procesamiento Emocional</i>	
<i>Regulación emocional y Afrontamiento</i>	3. Conciencia y balance emocional. 4. Horizontes de cambio positivo y estilos de vida saludables. 5. Trabajo con fortalezas y mecanismos de éxito en el afrontamiento de otros hechos adversos.
FASES INTERMEDIAS Y FINALES: FAVORECER PROCESOS DE ACOMODACIÓN	
Objetivo	Sesiones/Elementos terapéuticos
<i>Facilitación del crecimiento Postraumático</i>	6. Dar significado a la experiencia: trabajo con memorias autobiográficas positivas recientes y remotas. 7. Dar significado a la experiencia: pauta personal de realización e intervenciones, basadas en la esperanza. 8. Crecimiento relacional: fomentar o despertar el interés por los otros, y trabajo con modelos positivos en la adversidad. 9. Crecimiento relacional: intervenciones basadas en el agradecimiento y perdón.
<i>Aspectos existenciales y espirituales</i> <i>Terminación del grupo</i>	10. Anticipar recaída y aumento de conciencia mortalidad y transitoriedad y abordaje. Anestesia emocional. 11. Transcendencia y arrepentimiento como vía constructiva. 12. Carta de despedida y repaso de la experiencia grupal.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 2.**2.1. IMPLICACIONES DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA.**

¹Cortiñas, P. Oncofertilidad como una nueva tendencia. Intervalolibre. Ginecología oncológica y Mastología en tiempo libre. 2013.

Recuperado a partir de: <https://www.bibguru.com/es/g/cita-vancouver-publicacion-de-blog/>

²Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. Journal of clinical oncology. 2013 Jul 7;31(19):2500.

³González Sánchez P. Preservación de la fertilidad en la paciente oncológica [TFG]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2018. Recuperado a partir de: <https://gredos.usal.es/handle/10366/137599>

⁴De Pedro M, Otero B, Martín B. Fertility preservation and breast cancer: a review. ecancermedicallscience. 2015;9.

Disponible en: <https://ecancer.org/journal/9/pdf/503-es-fertility-preservation-and-breastcancer-a-review.php>

⁵Worden JW, Aparicio Á, Barberán GS. El tratamiento del duelo: asesoramiento psicológico y terapia. Barcelona: Paidós; 2013.

⁶Urteaga R. Protocolo de Intervención Psicológica en Preservación de Fertilidad por Causa Oncológica. Dentro del Manual de protocolos de intervención psicológica con pacientes con problemas reproductivos. SEF, Diego Marín, ISBN 978-84-17901-79-0, 2019, 153-173.

⁷Gil Moncayo FL, Costa Requena G, Pérez FJ, Salamero M, Sánchez N, Sirgo A. Adaptación psicológica y prevalencia de trastornos mentales en pacientes con cáncer [Psychological adjustment and prevalence of psychiatric disorders in cancer patients]. Med Clin (Barc). 2008;130(3):90-92.

⁸Vicente Pardo JM, López-Guillén García A. Problemas y factores psicológicos en el retorno al trabajo tras incapacidad temporal prolongada por cáncer de mama. Medicina y Seguridad del Trabajo. 2017 Sep;63(248):245-59.

⁹Arnedo CO, Casellas-Grau A. El cambio vital positivo tras un cáncer: ingredientes, claves para facilitarlos y efectos sobre el bienestar. Papeles del psicólogo. 2017;38(1):1-1.



4

CAPÍTULO 2 IMPLICACIONES DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA

Natalia Rubio Arribas.
 Guillermo González Antón.

2.2. IMPLICACIONES SEXUALES DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA.

IMPLICACIONES ERÓTICAS.

Cáncer y sexualidad casan mal. Mejor diremos que Eros y Tánatos, el amor y la muerte, viven un permanente divorcio más allá de esfuerzos poéticos por acercarlos. A pesar de las victorias parciales, aunque rotundas, sobre Tánatos, sabemos que la muerte acabara ganando. Es por ello por lo que cuando la muerte asoma como una posibilidad más cercana a lo que se podía prever, el mundo de los placeres y la vida pasan a un segundo plano. Esta es la razón fundamental por la que son insignificantes y con escaso valor desde la evidencia científica y/o empírica y la metodología de investigación, los estudios y publicaciones sobre sexualidad y **cáncer**.¹⁰

A pesar de ello se va abriendo paso una incipiente dedicación que unos denominan ONCOSEXOLOGÍA y otros SEXOLOGÍA ONCOLÓGICA. No, no son sinónimos, ni esta denominación es del todo "inocente". Quien sustantiva la salud (oncosexología), sobre el adjetivo sexual, parece poner su punto de atención en un sistema asistencial. Por supuesto, clínico e intervencionista. Para quien lo sustantivo es la raíz de lo sexual y lo adjetivo, la salud (sexología oncológica), la mirada parece ser más existencial, con un grado mayor de reflexión y una demora y prudente espera para la **intervención**.^{11,12}

Obviamente, cuando nos referimos a implicaciones sexuales, estamos haciendo referencia sin duda a "**implicaciones eróticas**" que es la dimensión sexual que tristemente languidece o muere ante el peso de la palabra CÁNCER. No podemos dejar de ser **seres sexuales**, pero sí podemos dejar de ser **seres eróticos**, deseantes y deseables, amados y amantes. La erótica es una dimensión muy valiosa de la persona, tan valiosa que puede formar parte de las posibilidades de felicidad de los seres humanos; lo contrario puede limitar la vida a lo funcional y previsible, una vida buena para algunas personas, pero que va en detrimento de lo experimental y lúdico que la vida puede ofrecer, para otras.

De una u otra manera, las batallas ganadas por las personas profesionales de la salud al cáncer, han hecho que muchas y muchos pacientes, cada vez antes, lo que era impensable hace un tiempo, comiencen a preocuparse por lo que será de su vida erótica ante la confirmación del diagnóstico y sus tratamientos. Ya no se demora la incertidumbre hasta verse como supervivientes, también ahora se interpela en el proceso diagnóstico y la consecuencia en esa dimensión de su sexualidad ante los tratamientos **propuestos**.¹³ Tampoco es excepcional mostrar la preferencia por uno u otro tratamiento, fundamentalmente quirúrgico, ante la repercusión secundaria que pueda tener con su vida erótica y reproductiva. No debemos perpetuar la creencia que tras el cáncer y, afortunadamente, su superación, no hay solución para las dificultades relacionales que se hayan producido. Además, el asesoramiento preciso y puntual de algunos aspectos del comportamiento sexual pueden evitar la intervención más especializada.

Y ante este escenario de las vivencias de las personas que ven sus vidas “secuestradas” por el cáncer, ¿cuál es la posición y posibilidades de actuación de profesionales de la salud?

Si los y las pacientes tienen un gran pudor a preguntar, asumiendo que sus dificultades eróticas son consecuencia inevitable de su enfermedad y/o sus tratamientos. Además, consideran que sus personas proveedoras en salud no deben ser “molestadas” por algo tan frívolo tras la energía puesta en vencer al cáncer. Gran parte de los equipos profesionales, demasiados, consideran que no son quienes deben hacerse cargo de esa problemática. Tanto es así que en ocasiones ni siquiera preguntan por esta faceta de la vida de sus pacientes a sabiendas qué diagnóstico y tratamientos van a influir de forma inevitable en la esfera de sus vidas y sus biografías sexuales. Ante esto, el camino es concienciar a las personas afectas, no esperen la pregunta de profesionales del ámbito sanitario y se anticipen a plantear abiertamente sus **dudas**.¹⁴

Cuando de forma coherente toman partido por estas cuestiones, se encuentran con falta de formación en sexualidad humana y con un hándicap que parece insalvable como es el tiempo y la excesiva presión asistencial. Ante falta de formación y falta de tiempo, ¿quién abre la caja de Pandora de la sexualidad y erótica? Así, dos silencios sumados, el de pacientes por pudor y el de profesionales por temor, provocan que la sinfonía de la buena comunicación no supere los primeros compases y/o se interrumpa en un momento fundamental del proceso. Sin una óptima comunicación, el fracaso terapéutico es una posibilidad predecible.

Ante este conjunto de dificultades y en tanto se asume la responsabilidad por parte de quien debe asumirla, resultaría muy razonable y útil la creación y presencia de profesionales con formación y experiencia a tratar con naturalidad la sexualidad humana. No debiera resultar difícil en centros hospitalarios en general y oncología en **particular**.^{15,16}

Y todo lo desarrollado hasta aquí por una razón poderosa, la **PREVALENCIA** de las dificultades sexuales en personas con cáncer, sin poder acudir a estudios amplios, cuantitativos y/o cualitativos, se estima entre el **30 % y el 90%**. Si este porcentaje lo cruzamos con la previsión de personas que serán diagnosticadas de cáncer y que la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) que, para 2022 data en 280.101 hombres y mujeres, comprobaremos que la cifra es muy importante. Estas cifras son exponentes de la falta de empatía (cuando no negligencia) que supone desatender las preocupaciones sexuales y eróticas de las personas diagnosticadas con enfermedades y tratadas de cáncer. Y no solo los cánceres de localización gineco-pélvica, pues las consecuencias para la sexualidad no son anatómicos dependientes exclusivamente. Secundarismos de tratamientos, autoimagen, autoestima y alteraciones en el estado anímico, son muy importantes en estas **dificultades**.^{17,18}

HISTORIA PSICO-SEXUAL. EVALUACIÓN Y CONSIDERACIONES.¹⁹

1. No dejar de preguntar sobre la sexualidad en el contexto general de la evaluación diagnóstica. Suele ser habitual que las personas pacientes no tomen la iniciativa porque pueden relativizar sus problemas, negarlos o, simplemente, porque son motivo de sentimiento de vergüenza. No anticipar que sus vivencias y las nuestras deben de ser compartidas y no dar por sentada ninguna característica identitaria sexual,

ni de orientación de su deseo. Estas suposiciones, que son frecuentes, pueden suponer la pérdida de confianza de las personas pacientes. Identificar el nivel de conocimientos de la persona en relación con su salud sexual y reproductiva. Se trata de detectar una posible falta de información, así como la influencia de la educación sexual recibida. Averiguar el grado de conocimiento de la persona sobre el funcionamiento y la percepción del propio cuerpo.

2. Analizar la vivencia y expresión de la sexualidad de la persona. Permite conocer cómo la persona siente y manifiesta su sexualidad, si es de forma satisfactoria, o bien, si existe algún aspecto de ésta que angustia su vivencia. Respeto a los valores de pacientes (educación, moral, religiosa...)

3. Establecer un patrón base de conductas sexuales antes, durante y después del diagnóstico y tratamiento del cáncer. Valorar las necesidades específicas. Valorar la aparición o presencia de dificultades habituales en los procesos oncológicos (intervenciones quirúrgicas, quimioterapia, radioterapia, hormonales...) –implicaciones farmacológicas y psicofarmacológicas (angustia, depresión, ansiedad...) Preguntar por efectos secundarios de los tratamientos.

4. Planificar la intervención. Discriminar si las implicaciones sexuales- eróticas- son originadas por una falta de información o bien por un problema afectivo o incluso orgánico. La intervención a seguir se inicia para conseguir motivar a la persona hacia el autocuidado y la responsabilidad consigo misma y con el resto de personas. Establecer el estado de la relación, si existe, de pareja.

5. Promover la salud sexual y ofrecer educación sexual. Ofreciendo educación sexual o, si se presenta algún problema más grave, derivaciones profesionales.

PROPUESTA DE INTERVENCIÓN

Existe una tendencia a valorar la influencia del cáncer, tanto en su patogenia, como en sus tratamientos, sobre el ciclo de **RESPUESTA SEXUAL HUMANA** en sus fases de: **deseo, excitación, orgasmo, resolución y satisfacción**.²⁰ Siempre referido a conductas eróticas y no a lo que fundamentalmente debieran ser las experiencias personales significativas en esta dimensión sexual. No olvidemos que esto es la erótica, una dimensión del hecho de ser seres sexuados y sexuales, con un componente hedónico importante, pero también con una significación trascendente en la emotividad humana.

1. Diagnóstico y pronóstico

En esta primera fase del proceso la afectación mayor suele ser anímica, afectando fundamentalmente al **DESEO**. La supervivencia es el sentimiento que centraliza toda la ocupación y preocupación.

2. Tratamiento.

Tanto la cirugía como la radioterapia y quimioterapia (incluida la analgesia y tratamientos antidepresivos y ansiolíticos) tienen una capacidad de afectar a más fases de la respuesta sexual.

El **deseo** suele seguir disminuido a lo que se suman dolor en la zona de intervención, máxime si es en zona gineco-pélvica.

Los tratamientos hormonales, fundamentalmente, pueden producir **disfunción eréctil** en las personas con penes y testículos y **sequedad vaginal** en las personas con vulvas y/o vaginas. (menopausia precoz).

Los cambios en la estética afectan a la autoimagen, así como a la autoestima, lo que no favorece el escenario seductivo ni de encuentro.

3. Postratamiento

Si el tratamiento no consigue el éxito, no significa el abandono de la faceta sexual y erótica de pacientes. Tanto en procesos de tratamiento paliativo e incluso en un estado terminal, vale la pena poner en valor

lo que la erótica tiene de conexión con emociones y sentimientos vinculares que nos facilitan el tránsito por el dolor y la angustia. Por supuesto que en ninguno de los momentos del proceso se trata de imponer ningún tipo de comportamiento erótico, se trata más bien de dejar la puerta abierta a esa posibilidad si así se desea. No en pocas ocasiones, de existir pareja, es con esa pareja con quien se debe realizar un trabajo que la libere del temor a ese acercamiento con la parte paciente de la misma. El temor a molestar, tanto como la aparición de la muerte en un momento de intimidad, atenazan esa complicidad y buena predisposición a compartir.

Si que como es deseable el tratamiento es exitoso, no es garantía de que desaparezcan alteraciones en la respuesta sexual, todas o algunas. Suelen ir mejorando con el tiempo y algunas pueden durar años.

Simplificando un poco podríamos decir que los tratamientos suelen afectar a la respuesta sexual mediada por mecanismos anatomo-fisiológicos, como erección, eyaculación y orgasmo. Mientras, el impacto emocional, anímico y autoimagen, afectan más a las fases con un componente más psíquico como el deseo y **orgasmo**.²¹

¿Y LA(S) PAREJA(S)?

Si no se tiene pareja y es una de las expectativas de la persona con o superviviente de cáncer, será necesario la intervención para devolverle la seguridad en sí misma, además de superar sus dificultades en la respuesta sexual.

El caso más frecuente, por razón de edad y biografía, es que exista una pareja (o más). En este caso debemos incorporar al proceso a esta persona para que se vea implicada en la recuperación y sea parte de la solución y no se generen malos entendidos y resistencia a trabajar sinérgicamente con la persona paciente y profesionales de la salud. En ocasiones puede resultar preciso la consulta individualizada de cada parte de la pareja para matizar sin "censuras" aspectos importantes de su vida en **común**.²²

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 2.

2.2. IMPLICACIONES SEXUALES DEL CÁNCER EN EDAD REPRODUCTIVA

- ¹ United Nations. Universal Declaration of Human Rights. Paris: UN General Assembly; 1948.
- ² World Health Organization. Cancer [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 Feb 3.
- ³ Congreso Mundial de Sexología. Declaración Universal de los Derechos Sexuales: Declaración de Valencia. [Valencia (España)]: XIII Congreso Mundial de Sexología; 1997.
- ⁴ World Health Organization. Sexual health [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2006
- ⁵ Schalock RL, Keith KD, Verdugo MA, et al. Quality of life model development and use in the field of intellectual disability. In: Kober R, editor. Quality of Life: Theory and Implementation. New York: Sage; 2010. p. 17-32.
- ⁶ United Nations. Universal Declaration of Human Rights. Paris: UN General Assembly; 1948. Artículo 25
- ⁷ Aspectos reconocidos en la Declaración de los Derechos Sexuales y Derechos Reproductivos desde una perspectiva de igualdad y no discriminación. (XIII Congreso Mundial de Sexología, 1997; Valencia (España).
- ⁸ Asociación Mundial de Sexología (WAS). Declaración del 13º Congreso Mundial de Sexología; 1997; Valencia, España. Revisada y aprobada por la Asamblea General de la WAS el 26 de agosto de 1999, en el 14º Congreso Mundial de Sexología; Hong Kong, República Popular China.
- ⁹ Asamblea General de las Naciones Unidas. Declaración Universal de los Derechos Humanos. Resolución 217 A (III) de la Asamblea General. París: Naciones Unidas; 1948.
- ¹⁰ Hordern A. Intimacy and sexuality after cancer: a critical review of the literature. *Cancer Nurs.* 2008 Mar-Apr;31(2):E9-17.
- ¹¹ Mulhall JP, Incrocci L, Goldstein I, Rosen R. Oncosexology: Sexual Issues in the Male Cancer Survivor. *Urol Clin North Am.* 2021 Nov;48(4):519-531. doi: 10.1016/j.ucl.2021.07.001.
- ¹² Ussher JM, Perz J, Gilbert E. Sexual health in cancer: the results of a survey exploring practices, barriers, and training needs among cancer care professionals. *Sex Relatsh Ther.* 2019;34(4):422-439. doi: 10.1080/14681994.2019.1587523.
- ¹³ Morreale MK. The impact of cancer on sexual function. *Adv Psychosom Med.* 2011;31:72-82. doi: 10.1159/000328809
- ¹⁴ Goldfarb S, Mulhall J, Nelson C, Kelvin J, Dickler M, Carter J. Sexual and reproductive health in cancer survivors. *Semin Oncol.* 2013 Dec;40(6):726-44. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.09.002.
- ¹⁵ Davis OG, Weaver RH. Educational training for healthcare professionals about sexual health and behaviour in later life: a scoping review. *Sex Relatsh Ther.* 2021;36(4):674-690. doi: 10.1080/14681811.2021.2002138
- ¹⁶ Quinn GP, Stearsman DK, Campo-Engelstein L, Murphy D. Health care professionals' training in addressing the sexual health needs of adolescents with cancer. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2011 Jun;1(2):86-91. doi: 10.1089/jayao.2011.0003.
- ¹⁷ Esmat Hosseini S, Ilkhani M, Rohani C, Nikbakht Nasrabadi A, Ghanei Gheshlagh R, Moini A. Prevalence of sexual dysfunction in women with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2022 Feb 18;20(1):1-12. doi: 10.18502/ijrm.v20i1.10403.

¹⁸ Las cifras del cáncer en España: 280.000 nuevos casos en 2022. RTVE. Disponible en: <https://www.rtve.es/noticias/20220201/perspectivas-del-cancer-espana-280000-nuevos-casos-2022-riesgo-empeore-supervivencia/2276901.shtml>

¹⁹ Gardiner L. Psychosexual history-taking in the 21st century: new terminology, new technology and new risks. *BJPsych Advances*. 2019 May;25(3):166-176. doi: 10.1192/bja.2018.65

²⁰ Masters WH, Johnson VE. *Human Sexual Response*. Toronto; New York: Bantam Books; 1966

²¹ American Cancer Society. How Cancer and Cancer Treatment Can Affect Sexuality. [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/physical-side-effects/fertility-and-sexual-side-effects/how-cancer-treatments-affect-sexuality.html>

²² Shaffer KM, Kennedy E, Glazer JV, Clayton AH, Cohn W, Reese JB, Millard TA, Ingersoll KS, Ritterband LM, Showalter S. Including partners in discussions of sexual side effects from breast cancer: a qualitative study of survivors, partners, and providers. *Support Care Cancer*. 2022 Jun;30(6):4935-4944. doi: 10.1007/s00520-022-06917-7.



4

CAPÍTULO 3 CÁNCER GENÉTICO Y FAMILIAR EN EDAD REPRODUCTIVA

Xavier Vendrell Montón

3.1. CÁNCER HEREDITARIO Y FAMILIAR EN EDAD REPRODUCTIVA. ASESORAMIENTO GENÉTICO.

¿Qué es el "riesgo genético"?

En el contexto del cáncer hereditario y familiar entendemos el riesgo genético como la probabilidad de que un paciente sufra o desarrolle un síndrome de cáncer basado en su historia familiar.¹

¿Cómo podemos definir el riesgo de desarrollar un cáncer hereditario en función de nuestra constitución genética? (Concepto de "susceptibilidad/predisposición genética")

Las características genéticas de una persona impactan sobre la probabilidad de desarrollar determinados tipos de cáncer. En este sentido, nos referimos al cáncer hereditario o familiar como aquel tipo de neoplasia cuya etiología se asocia a la presencia de determinadas variantes patogénicas ("mutaciones") en genes concretos y que afectan a miembros de una misma familia. Las variantes están presentes en el paciente a nivel sistémico y, por lo tanto, también en sus células germinales. En consecuencia, pueden transmitirse de una generación a la siguiente dando los típicos cuadros de agregación familiar.² En sentido general, se estima que la condición hereditaria está presente en un 5-10% de los todos los tipos de cáncer.

En el contexto del cáncer hereditario y familiar, los pacientes con antecedentes familiares presentan susceptibilidad genética, entendida como la probabilidad incrementada de desarrollar un cáncer comparado con el riesgo que tiene la población general.³ El elemento clave de la susceptibilidad genética es la vulnerabilidad, es decir, la incapacidad de resistirse al efecto adverso. En consecuencia, estas personas son más sensibles a determinados factores biológicos y externos o ambientales.

Este concepto se asocia íntimamente con el de predisposición genética, entendida como la cualidad intrínseca que tienen ciertas personas de promover la aparición de determinados tipos de cáncer debido al efecto promotor/generador de una o más variantes patogénicas en genes concretos.

En el ámbito del cáncer hereditario, la predisposición genética se entiende como un rasgo heredado y es independiente de otros factores ambientales. Ambos conceptos se suelen utilizar indistintamente para expresar el riesgo aumentado de desarrollar un tipo de cáncer.

Recomendación: para establecer el riesgo de una persona de desarrollar un cáncer hereditario es recomendable realizar una anamnesis dirigida que debe incluir los siguientes elementos: edad de la/el paciente, la historia de cáncer personal (tipo de cáncer primario diagnosticado), casos de cáncer en familiares de primer grado (hermano/as, padre, madre, hijo/as) y de segundo grado (abuelo/as, tío/as, nieto/as, sobrino/as y medio-hermano/as), la edad de inicio del cáncer (en cada persona de la familia), rama familiar de los casos de cáncer (materna/paterna), referencia al grupo étnico de origen y exposiciones a elementos ambientales. Es importante tener en cuenta las siguientes evidencias clínicas en la familia:

- Aparición de neoplasias en edades tempranas (infancia, juventud). Antes de los 50 años en casos de cáncer de mama, ovario o colon.
- Diferentes tipos de cáncer en la misma persona.
- Existencia de tumores primarios en el mismo órgano de una persona.
- Existencia de varios familiares con el mismo o distintos tipos de cáncer, especialmente en la misma rama familiar.
- Presentación anómala de un tipo de cáncer en concreto en algún familiar (p.ej cáncer de mama en varones).
- Repetición de condiciones benignas (p.ej anomalías esqueléticas, alteraciones de la piel, quistes, etc.) asociadas a determinados tipos de cáncer familiar conocido.
- Aparición de síntomas claros conocidos de cáncer familiar (mama, ovario, colon, endometrio, hueso, etc).
- Régimen de tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia, otros).

¿Todos los afectados del mismo tipo de cáncer hereditario manifiestan los mismos síntomas? (concepto de "expresividad").

Los trastornos de origen genético suelen tener una manifestación a nivel del fenotipo del paciente. Esto es claramente detectable en las enfermedades hereditarias y en muchas ocasiones permite definir los rasgos clínicos. No obstante, las manifestaciones clínicas no siempre son homogéneas. En este sentido, conviene atender a la expresividad del rasgo. Entendemos la expresividad como el grado de afectación de un paciente, teniendo en cuenta el nivel de severidad de los signos clínicos que presenta. En el caso del cáncer hereditario es habitual identificar diferentes grados en la manifestación clínica del trastorno en diferentes pacientes de una misma familia, de manera que no es extraño detectar una gradación que puede ir desde formas suaves a formas muy graves, incluso en portadores de la misma variante patogénica. En estos casos, hablamos de expresividad variable.⁶ El grado de manifestación de un síndrome de cáncer familiar depende de elementos modificadores tanto biológicos (composición del genoma, eventual mosaicismo somático, edad, sexo, etc.) como ambientales.⁷

¿Si heredamos una mutación de predisposición a un cáncer hereditario sufriremos el cáncer? (Concepto de "penetrancia").

El establecimiento del estatus de portador de un paciente respecto a una variante patogénica de predisposición a un cáncer hereditario no significa que el paciente desarrolle el cáncer con toda seguridad. Esto depende del grado de penetrancia. Entendemos la penetrancia como la proporción de las personas (expresada en porcentaje) que poseen un genotipo particular y exhiben los síntomas clínicos de un trastorno

en concreto. En este sentido, la penetrancia es una medida de la relación entre el genotipo y el fenotipo. En casos de penetrancia completa, todas las personas de una población que son portadoras de un genotipo concreto expresan el fenotipo asociado. Por el contrario, en las enfermedades con penetrancia incompleta menos del 100% de las personas con un genotipo particular expresan el fenotipo correspondiente. Es muy importante destacar que la penetrancia únicamente describe si las personas expresan un rasgo, o no. Este término no se utiliza para describir el grado (severidad) de los síntomas clínicos. El grado de penetrancia varía entre los diferentes síndromes de cáncer hereditario no es en absoluto uniforme y se actualiza en función de los hallazgos poblacionales.

¿Toda la descendencia de una pareja con un miembro portador o afectado de un cáncer hereditario heredará la enfermedad? (Patrones de herencia)

La gran mayoría de los casos de cáncer hereditario presentan una herencia autosómica dominante, es decir, la variante causal se encuentra en un gen concreto (son enfermedades monogénicas) de un cromosoma autosómico concreto (cromosoma del par 1 al 23) no en los cromosomas sexuales (X,Y). Siguiendo este patrón (*Figura 1*), el 50% de la descendencia de una persona portador heredará la variante patogénica, independientemente del sexo, y tendrá riesgo de padecer el trastorno en función de su penetrancia. Existen casos muy poco comunes con un patrón autosómico recesivo o ligado al cromosoma X.

En los casos de herencia autosómica recesiva, únicamente existe riesgo para la descendencia cuando los dos miembros de la pareja son portadores de una variante patogénica cada uno. Estos portadores se conocen como heterocigotos. Estas variantes se encuentran en un gen concreto de un cromosoma autosómico concreto. En este caso, el 25% de la descendencia heredará las dos variantes (una de cada progenitor) y, por tanto, tendrá riesgo de padecer el trastorno en función de su penetrancia. El 50% heredará una variante de cada progenitor (serán portadores heterocigotos) y el otro 25% no heredará ninguna de las dos, independientemente del sexo. En sentido general, las personas portadoras no manifiestan ningún síntoma (*Figura1*).

En los casos de herencia ligada al cromosoma X, existe riesgo para la descendencia si la mujer de la pareja es portadora de una variante patogénica en uno de los cromosomas del par X. En este caso, el 50% de la descendencia masculina heredará la variante y tendrá riesgo de padecer el trastorno en función de su penetrancia, el otro 50% de la descendencia masculina no heredará la variante y estará libre del trastorno. Respecto a la descendencia femenina, el 50% heredará la variante y será portadora (como la madre) y el otro 50% no heredará la variante y estará libre del trastorno. En la mayoría de los casos, las mujeres portadoras son asintomáticas, es lo que conocemos como herencia ligada al X recesiva. No obstante, en casos muy raros de cáncer podría ocurrir que la mujer portadora manifestara síntomas. En este caso estaríamos frente a una forma ligada al X dominante (*Figura 1*).

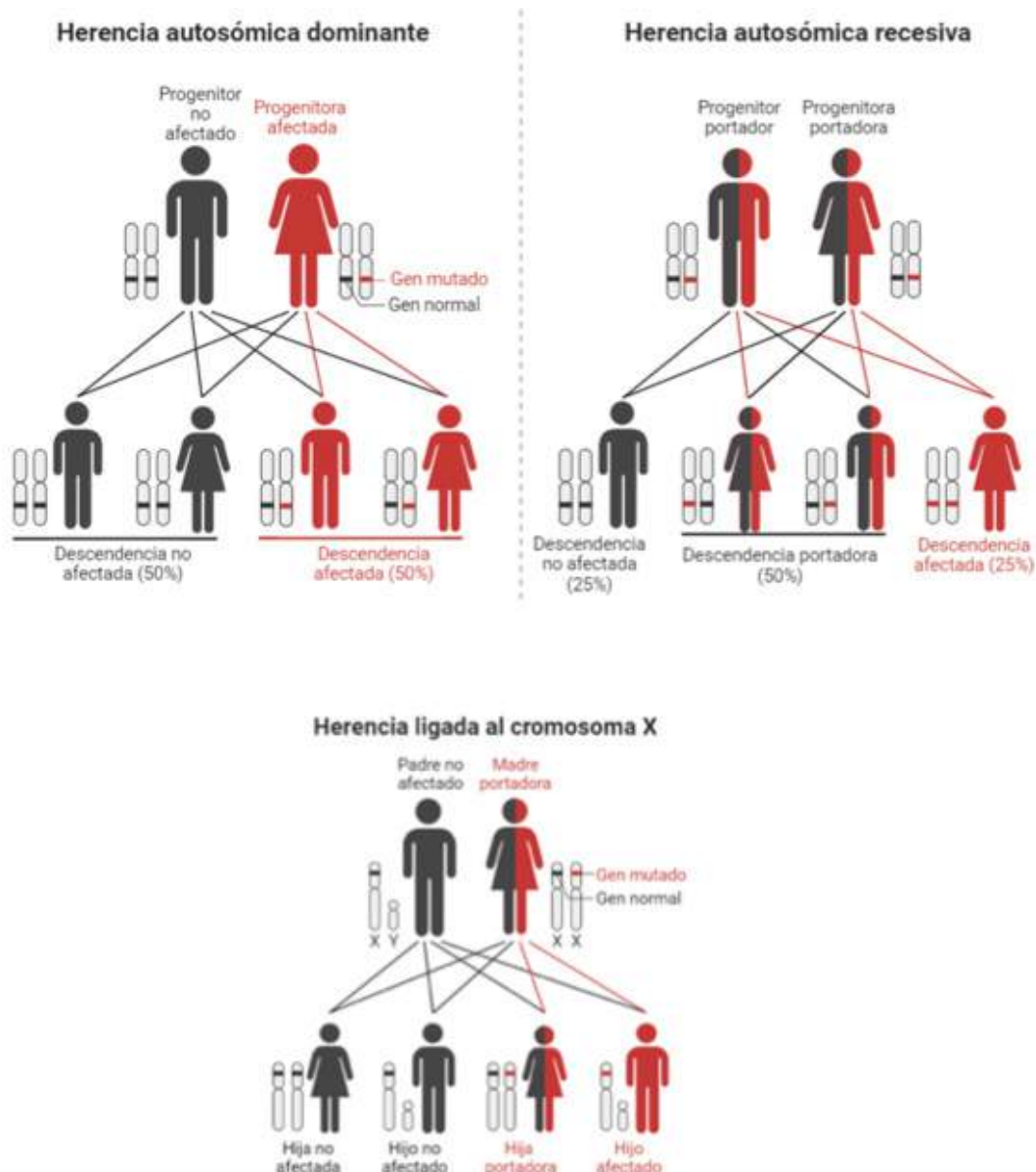


Figura 1. Representación esquemática de los principales patrones de herencia relacionados con los casos de cáncer familiar.

¿Cuándo acudir a una sesión de asesoramiento genético en casos de cáncer hereditario? (Concepto de “asesoramiento genético”, preestudio y postestudio, el consentimiento informado).

Las personas con antecedentes familiares de casos de cáncer con una fuerte agregación familiar pueden beneficiarse del asesoramiento y estudio genéticos. No se recomienda a toda la población en sentido general. Asimismo, con el objeto de garantizar la toma de decisiones autónoma e informada no se recomienda ofrecer el asesoramiento y estudio genéticos a menores, excepto en situaciones particulares en las que el dato genético puede ofrecer información especialmente relevante y beneficiosa para el menor. Es importante destacar que los criterios de remisión a una consulta específica de asesoramiento genético dependen de cada tipo de cáncer hereditario.⁴ En sentido general, cuando se sospecha de una predisposición genética a un cáncer hereditario se recomienda derivar al paciente y a sus familiares a una consulta de asesoramiento genético especializada para evaluar el riesgo y ofrecer los estudios genéticos adecuados a cada caso.

El asesoramiento genético (AG) es uno de los componentes principales de la consulta genética. En particular, es un proceso a través del cual la persona, pareja o familia, participa en una sesión en la que se tratan aspectos clínicos respecto al diagnóstico de sospecha, incluyendo los síntomas, el patrón de herencia, la identificación de familiares con riesgo y la discusión acerca de los beneficios, riesgos y limitaciones de realizar un estudio genético y las alternativas a no estudiarse. En la sesión se ayuda, de forma no dirigida, a que el/los paciente/s pueda tomar decisiones informadas considerando sus necesidades, preferencias y valores.² El AG se divide en pre y postestudio genético.

El asesoramiento genético preestudio incluye tres elementos:

a) Asesoramiento:

- i) revisión de la historia personal y familiar.
- ii) percepción del riesgo y disposición para el estudio genético.

b) Educación:

- i) explicación de las bases genéticas del trastorno y patrón de herencia.
- ii) genética del cáncer y manifestación clínica (penetrancia, expresividad, recidivancia, etc.).

c) Discusión:

- i) beneficio potencial del estudio, riesgos asociados y limitaciones.
- ii) procedimiento de estudio.
- iii) opciones de manejo clínico (vigilancia, seguimiento, medidas preventivas, tratamiento).
- iv) aspectos psicológicos.

Es preceptivo ofrecer a la/el paciente un modelo de consentimiento informado que incluya todos los aspectos tratados.^{4,8.}

El asesoramiento genético postestudio incluye:

- a) Traslado del resultado del estudio genético a la/el paciente.
- b) Interpretación de los resultados (positivo, negativo, no concluyente).
- c) Recomendaciones: cribado, prevención, predicción (implicaciones para otros familiares).
- d) Opciones reproductivas .
- e) Otras dimensiones a tratar en base a los resultados: aspectos psicológicos, éticos, legales y sociales.

¿Qué opciones reproductivas existen para una pareja con un miembro portador o afectado de un cáncer hereditario?

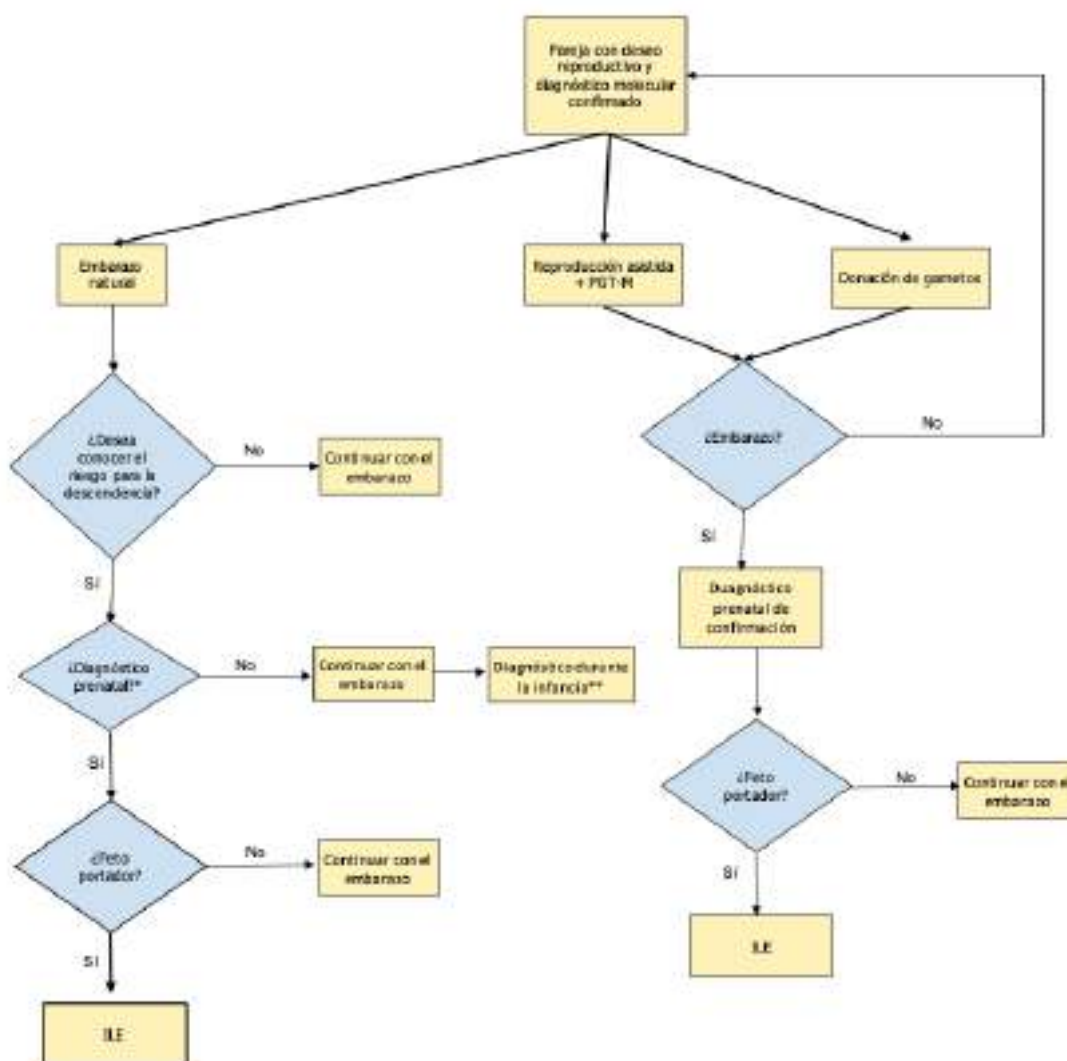
Las parejas con la confirmación molecular de cáncer hereditario y deseo genésico pueden optar por las siguientes opciones reproductivas (*Figura 2*):

1. Asumir el riesgo de transmisión de la variante/s patogénica/s a la descendencia según el patrón de herencia establecido en cada caso.

2. Intentar una gestación natural y el diagnóstico genético prenatal en caso de embarazo, contemplando la opción de la interrupción legal del embarazo en caso de resultado positivo en el feto. Esta opción se contempla en casos de elevada penetrancia.

3. Acudir a las técnicas de fecundación in vitro con donación de gametos (ovocitos o espermatozoides) procedentes de un donante seleccionado con bajo riesgo de cáncer familiar.

4. Acudir a las técnicas de fecundación in vitro con gametos propios en combinación con el diagnóstico genético preimplantación (PGT-M: preimplantation genetic testing for monogenic disorders) de los embriones generados y transferencia selectiva de los embriones libres de la variante/s causal/es. Esta opción requiere en muchos casos de la autorización expresa al centro de reproducción asistida por parte de las autoridades sanitarias (ver: <https://cnrha.sanidad.gob.es/>).



* Casos de elevada penetrancia

** Discutido en menores, solamente en casos de elevada penetrancia y beneficio para el menor (consultar guías)

Figura 2. Diagrama de flujo que representa las diferentes decisiones en función de las opciones reproductivas contempladas.

¿Es necesario hacer un seguimiento de los nacidos en función de la opción reproductiva elegida?

En función de la opción reproductiva seleccionada es posible realizar un seguimiento de los nacidos o del estatus fetal de los embarazos en curso, en su caso. En particular, en el caso de optar por la reproducción natural sin diagnóstico genético prenatal, existe la probabilidad de transmisión del trastorno en función del patrón de herencia del caso particular. En este escenario, es habitual consultar por el estudio genético de los recién nacidos. Es importante destacar que los estudios genéticos en menores pueden ayudar a anticipar las acciones preventivas (estrategias de reducción del riesgo) y de seguimiento. No obstante, el estudio genético de susceptibilidad en menores únicamente se recomienda en casos de cáncer de debut temprano (durante la infancia) y con una elevada penetrancia y siempre que exista una ventaja clara para el/la menor.⁹

Por otra parte, en el caso de optar por las técnicas de fecundación in vitro combinadas con el diagnóstico genético preimplantación de los embriones, las guías de buenas prácticas establecen la recomendación de seguimiento de los embarazos obtenidos. Estas técnicas de selección embrionaria no están exentas de error y se han descrito falsos negativos en aproximadamente 1/200 casos.¹⁰ Además, el estudio prenatal por imagen no permite identificar eventuales falsos negativos en estos casos.¹¹ En consecuencia, se recomienda el estudio genético prenatal aplicando técnicas moleculares en muestra de líquido amniótico o de vellosidades coriales. Este estudio prenatal tendrá un propósito confirmatorio del resultado del diagnóstico previo obtenido en los embriones en estadio preimplantación.

Finalmente, en el caso de optar por la donación de gametos la selección del donante se realiza siguiendo las guías de buenas prácticas en las que se recomienda interrogar a los/as donantes candidatos sobre la existencia de cáncer en la familia, en caso afirmativo se excluyen de los programas.¹² No se recomienda la realización de estudios genéticos de exclusión del riesgo de cáncer en los donantes en sentido general, por lo que en caso de embarazo procedente de una donación de gametos el riesgo para la descendencia se iguala al de la población general asociada a casos sin antecedentes. El seguimiento de la descendencia en este escenario no se recomienda de forma expresa.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 3.

3.1. CÁNCER GENÉTICO Y FAMILIAR EN EDAD REPRODUCTIVA.

¹Zhu M, Wang T, Huang Y, Zhao X, Ding Y, Zhu M, Ji M, Wang C, Dai J, Yin R, Xu L. Genetic risk for overall cancer and the benefit of adherence to a healthy lifestyle. *Cancer research*. 2021 Sep 1;81(17):4618-27.

²Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL; Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med*. 2015;17(1):70-87.

³Maloy S, Hughes K, editors. *Brenner's encyclopedia of genetics*. Academic Press; 2013 Mar 3.

⁴Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, Callif-Daley F, Grumet SC, Hunt KS, Nagy RS, McKinnon WC. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling*. 2012 Apr;21:151-61.

⁵Hereditary cancer syndromes and risk assessment. ACOG Committee Opinion No. 793. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2019;134: e143-9.

⁶Taeubner J, Wieczorek D, Yasin L, Brozou T, Borkhardt A, Kuhlen M. Penetrance and expressivity in inherited cancer predisposing syndromes. *Trends in cancer*. 2018 Nov 1;4(11):718-28.

⁷Kingdom, R., & Wright, C. F. Incomplete Penetrance and Variable Expressivity: From Clinical Studies to Population Cohorts. *Frontiers in genetics* 2022; 13: 920390. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.920390>.
Wright CF. Incomplete penetrance and variable expressivity: from clinical studies to population cohorts. *Frontiers in Genetics*. 2022 Jul 25;13:920390.

⁸Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3660-3667.

⁹Kesserwan C, Friedman Ross L, Bradbury AR, Nichols KE. The advantages and challenges of testing children for heritable predisposition to cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2016 Jan 1;36:251-69.

¹⁰Hardy T. The role of prenatal diagnosis following preimplantation genetic testing for single gene conditions: a historical overview of evolving technologies and clinical practice. *Prenatal diagnosis*. 2020 May;40(6):647-51.

¹¹ESHRE PGT-M Working Group, Carvalho F, Moutou C, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(3):hoaa018. Published 2020 May 29.

¹²Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology. Electronic address: ASRM@asrm.org. Guidance regarding gamete and embryo donation. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1395-1410

4

CAPÍTULO 4 CÁNCER EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Núria Parera Junyent.
Cristina Salvador Alarcón.

4.1. CÁNCER EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA Y SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA EN MUJERES.

INTRODUCCIÓN

En España se diagnostican anualmente 1.100 nuevos casos de cáncer en edades entre 0 y 14 años, y 450 casos entre los 15 a los 19 años. La supervivencia de los niños menores de 14 años con cáncer en España es del 80% según el Registro Español de Tumores Infantiles.¹

Los tumores malignos más frecuentes entre las niñas menores de 14 años son: leucemias, en especial la leucemia linfoblástica aguda (30%), tumores del sistema nervioso central (SNC 20%), linfomas (15%), sarcomas y tumores de la cresta neural (10%).

¿Qué efectos tiene el tratamiento del cáncer sobre la salud sexual y reproductiva en niñas o adolescentes?

Los tratamientos en Oncología Pediátrica (OP) suelen ser de alta intensidad y pueden interferir sobre el eje gonadal, de forma precoz o tardía y a su vez de forma transitoria o permanente. Cualquier agresión sobre el eje hipotálamo (HT)-hipófisis (HF)-ovario-útero puede alterar el desarrollo puberal (tanto retrasándolo como avanzándolo) y la capacidad reproductiva en la edad adulta.

Las consecuencias sobre el eje gonadal van a depender de la edad, estatus puberal al debut, reserva ovárica, tipo de tratamiento y dosis recibidas.

- 1.El **daño sobre el HT o la HF** puede provocar retraso o interrupción en el desarrollo puberal produciendo un hipogonadismo hipogonadotropo (radioterapia craneal).
- 2.El **daño ovárico** puede reducir significativamente tanto el pool de folículos en crecimiento (daño agudo por efecto directo), como los folículos primordiales (daño crónico), comprometiendo en ocasiones la

fertilidad futura, incluso producir un fallo ovárico prematuro (agentes alquilantes y radioterapia pélvica) con hipogonadismo hipergonadotropo. Si ya se ha producido la menarquia, puede provocar una amenorrea inmediata que habitualmente se revierte al finalizar el tratamiento.

3. El **daño en la vascularización** uterina producida sobre todo por la radioterapia puede provocar problemas de implantación, pérdidas gestacionales precoces, prematuridad, enfermedades hipertensivas del embarazo y alteraciones del crecimiento intrauterino.² La lesión sobre el útero es inversamente proporcional a la edad de la niña/adolescente, cuanto más joven más probabilidad de daño (radioterapia pélvica).

En cuanto al tipo de tratamiento, los **agentes alquilantes** son los más gonadotóxicos y se utilizan de forma muy generalizada en OP. Las altas dosis de ciclofosfamida (CFM) o ifosfamida o el uso de busulfan o tiotepa en el acondicionamiento de TPH (Trasplante de Precursores Hematopoyéticos) son los agentes que más se asocian en la edad adulta a un problema de fertilidad.

Los efectos adversos de la **radioterapia (RT)** en niñas dependen de la dosis, la edad, el campo de irradiación y del esquema de fraccionamiento aplicado. La radioterapia pélvica es la que en mayor frecuencia va a dar lugar a un fallo gonadal. La radioterapia craneal, utilizada en los tumores del SNC puede provocar tanto una pubertad precoz central (por activación prematura de la GnRH), como un hipogonadismo hipergonadotropo con retraso puberal. Existe una correlación positiva entre la edad de inicio de la pubertad y la edad en el momento de la RT craneal, de modo que las niñas irradiadas a una edad más temprana tienden a un desarrollo sexual más precoz. Su diagnóstico y manejo es fundamental para la normalización de los caracteres sexuales secundarios, las implicaciones en la velocidad de crecimiento y el pronóstico de talla final.

A pesar de todo ello, el fallo ovárico prematuro global en mujeres tras un tratamiento oncológico en la infancia o adolescencia es de un 8-15%. En casos de TPH, RT corporal total (IRT) o agentes alquilantes a altas dosis las tasas de fallo ovárico se elevan a un **70-90%**.³ Este tema se tratará más en profundidad en el capítulo 6, Tabla I, página 118.

¿Cómo podemos valorar la reserva ovárica en niñas y adolescentes?

La valoración del daño gonadal debido a los tratamientos oncológicos no difiere de lo que se hace en la mujer adulta, se realiza mediante ecografía, determinaciones hormonales (FSH, estradiol y hormona antimulleriana (HAM)). El recuento de folículos antrales mediante ecografía abdominal es difícil de valorar en niñas y adolescentes, y no están establecidos sus rangos de normalidad. La HAM alcanza su pico máximo en la veintena, por lo que sus niveles son más difíciles de interpretar en niñas y adolescentes. A pesar de ello, existen publicaciones que avalan la HAM como marcador de gonadotoxicidad en el seguimiento de pacientes pediátricas con cáncer.⁴ La HAM es detectable ya antes de la pubertad, y sus niveles descienden de forma brusca poco después del inicio del tratamiento oncológico tanto en prepúberes como en postpúberes. Los niveles se recuperan al finalizar el tratamiento en pacientes de bajo-mediano riesgo gonadotóxico, mientras que no lo hacen en aquellas de alto riesgo, pudiendo indicar entonces una peor función ovárica futura, con lo cual nos ayuda en el seguimiento.

¿A partir de qué edad se pueden proponer técnicas de criopreservación?

La valoración exhaustiva del riesgo del daño gonadal es de suma importancia a la hora de indicar una técnica de preservación de la fertilidad (PF), evitando así una posible yatrogenia. Debe plantearse cuando el riesgo gonadal estimado es mayor al 50%.⁵

Los criterios de Edimburgo, creados para la selección de pacientes tributarios de criopreservación de tejido gonadal, siguen siendo válidos tras más de 7 años, pero no deja clara cuál es la edad límite inferior para realizar dicha técnica de PF. Hay muy pocos datos en la literatura por debajo de los 5 años.⁵

Criopreservación de corteza ovárica. Única opción en pacientes prepuberales, también indicada en pacientes postpuberales que no puedan o no quieran retrasar el tratamiento oncológico.

La ooforectomía parcial o la decortización vía laparoscópica son de elección en niñas más mayores, mientras que la ooforectomía unilateral se reserva a edades muy tempranas dado el pequeño tamaño del ovario o cuando el riesgo de daño es muy elevado. Habitualmente se aprovecha el mismo acto quirúrgico para realizar la extracción del ovario y la colocación del catéter central para la administración de los quimioterápicos.

En algunos casos, en niñas se contempla la criopreservación tras haber recibido alguna dosis de quimioterapia que no sea de alto riesgo. La criopreservación de tejido ovárico para su futuro reimplante, a pesar de tener más de 200 recién nacidos vivos constatados, a día de hoy, sigue considerándose por muchas sociedades científicas en Europa como una técnica experimental, sobre todo en población pediátrica.⁶

Vitrificación de ovocitos en adolescentes. La estimulación ovárica es posible desde el momento de la menarquía, pero en la práctica se realiza a partir de los 15-16 años.⁷ Actualmente existen evidencias sobre la eficacia de esta técnica en cuanto a la tasa de recuperación ovocitaria, similar a la de la mujer adulta.⁸

En algunas ocasiones, la vitrificación de ovocitos se plantea de forma secundaria, tras haber superado el cáncer, sobre todo en casos en donde no se pudo realizar una preservación de tejido por la urgencia o la contraindicación (Leucemia Linfoblástica Aguda) o bien en los que en el seguimiento se detecta una disminución de la reserva ovárica.

Agonistas GnRH. Es una técnica experimental, de la que se desconoce el posible mecanismo protector. Las principales sociedades médicas no avalan su uso dada la insuficiente evidencia en cuanto a su efectividad. En niñas y adolescentes la única indicación es para evitar las discrasias hematológicas secundarias a ciertos tratamientos en OP.

Maduración in vitro de ovocitos (MIV). Es un procedimiento experimental que evita la estimulación ovárica y no demora el inicio del tratamiento oncológico. Existen pocos datos en la literatura sobre nacidos vivos por esta técnica. Este tema se desarrolla más ampliamente en el capítulo "Preservación de la fertilidad".

Transposición ovárica. Para evitar el riesgo de Insuficiencia Ovárica (IO) producido por la irradiación pélvica. No todas las guías de actuación están de acuerdo en que haya demostrado un efecto protector. Sólo se contemplaría en caso de RT pélvica sin quimioterapia.

En la tabla se describen las principales técnicas de preservación en función del estatus puberal.

	Criopreservación ovocitos maduros	Maduración in vitro de ovocitos	Criopreservación tejido ovárico	Transposición ovárica
Prepúber	No	Sí sobre tejido	Sí	Si radioterapia pélvica
Postpúber	Sí	Sí	Sí	Si radioterapia pélvica

¿Qué aspectos éticos deberemos tener en consideración a la hora de indicar una técnica de preservación de la fertilidad?

Todas las pacientes con cáncer y sus familias tienen derecho a ser informadas sobre el potencial riesgo de esterilidad, IO prematura o ambos. Un problema añadido a los métodos de preservación de fertilidad en niñas y adolescentes jóvenes es que la realización de los procedimientos, debido a su edad, en ocasiones no pueden ser comprendidos por ellas y los padres o representantes legales tienen que tomar la decisión asumiendo los futuros deseos de la joven.⁸ También se debe informar sobre la logística de los diferentes procedimientos y valorar implicaciones éticas, ya que pueden existir barreras religiosas, culturales o psicosociales que confronten con la preservación de fertilidad. Hay que dejar abierto el mensaje de la posibilidad de otras alternativas reproductivas en caso de que las técnicas fallen o no sean posibles: la recepción de ovocitos/embriones y la adopción.

¿Cuándo está indicado el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en pacientes prepuberales con fallo ovárico por tratamiento oncológico: inducción de la pubertad?

Los objetivos de la inducción puberal son: corregir las alteraciones hormonales, conseguir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y la menarquia, inducir la maduración de los órganos genitales internos, optimizar la talla, proteger la masa ósea, prevenir las alteraciones cardiovasculares y reducir los problemas psicológicos; en definitiva es intentar conseguir la misma evolución puberal que las otras personas de su edad, o lo más parecida posible. Se recomienda iniciar el tratamiento alrededor de los 11 años. El estrógeno recomendado para la inducción puberal según las guías clínicas es el 17 beta estradiol, es el único que se puede monitorizar. El tratamiento del hipogonadismo se puede realizar oral o transdérmico. Se recomienda terapia estrogénica escalonada (estrógeno natural como primera elección) con aumento progresivo, alrededor de un año, y después introducir progesterona (o antes si se produce la menarquia). Una vez se ha inducido el desarrollo puberal hay que establecer tratamiento de larga duración lo más cómodo posible para la paciente.⁷

THS en pacientes postpuberales con fallo ovárico por tratamiento oncológico.

Los objetivos en este caso son: corregir las alteraciones hormonales, mantener el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y las menstruaciones, mantener la maduración de los órganos genitales internos (pensando en una posible recepción de ovocitos/embriones futura), mantener la masa ósea, prevenir las alteraciones cardiovasculares, reducir los problemas psicológicos y sexuales. Se establecerá tratamiento de larga duración lo más cómodo posible para la paciente con estro-progestágenos anticonceptivos o no. Hay que recordar que en ocasiones las alteraciones pueden ser temporales y recuperarse la función gonadal posteriormente.

¿Qué efectos tiene el cáncer en la adolescencia sobre su salud sexual y reproductiva?

Las necesidades de los adolescentes después de un tratamiento oncológico son, en primer lugar, estar bien física y emocionalmente, sentirse «normal» socialmente, hacer un buen seguimiento de la enfermedad, establecer y desarrollar unos hábitos de vida saludables y, por último, la necesidad de que algunos tratamientos sean financiados económicamente. Una de las cuestiones que les preocupa es el hecho de que el propio tratamiento oncológico afecte a la fertilidad y a la sexualidad.

La salud sexual tras un cáncer es un tema poco estudiado en las adolescentes. La función sexual óptima es compleja y requiere de la interacción de múltiples factores, el desarrollo psicosexual, la fisiología, la existencia de pareja, la imagen corporal y el deseo. Para los adolescentes supervivientes de cáncer el riesgo de disfunción sexual es alto debido a las consecuencias físicas y psicológicas tanto del cáncer como de los tratamientos recibidos.

A pesar de la prevalencia de la disfunción sexual en este grupo de población, carecemos de guías clínicas para poder abordar el problema de forma sistematizada en las visitas de seguimiento tras la enfermedad.

La mujer reporta con mayor frecuencia problemas de disfunción respecto a los hombres, probablemente motivado por mayores secuelas emocionales (depresión, estrés post-traumático, no sentirse deseada, falta de atractivo, problemas de comunicación...) y también por secuelas físicas como la sequedad vaginal y la dispareunia. Todo ello contribuye a tener un bajo deseo e insatisfacción sexual.⁹

Las pacientes adolescentes con cáncer son más vulnerables a las complicaciones de embarazos no deseados e infecciones de transmisión sexual. Es frecuente que cuando se produce el diagnóstico no se piense en sus necesidades contraceptivas, pero no debemos olvidarlas. Incluso puede ocurrir que ante el diagnóstico del cáncer una adolescente aumente sus riesgos sexuales para ser "lo más normal posible" o tener ciertas experiencias antes de una hipotética muerte. Los profesionales de la salud deberemos hacer educación sanitaria al respecto.



BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 4.

4.1. CÁNCER EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA Y SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA.

¹Cañete Nieto A, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Valero Poveda S, Porta Cebolla S, Barreda Reines MS, Peris Bonet R. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2021. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) Universitat de València Valencia, mayo de 2022.

²Moravek MB, Confino R, Lawson AK, et al. Predictors and outcomes in breast cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;186(2):429-437

³Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *The Lancet Oncology.* 2014 Sep 1;15(10):1129-36.

⁴Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre-and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012 Jun 1;97(6):2059-67.

⁵Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? [published correction appears in *Lancet Oncol.* 2005 Dec;6(12):922]. *Lancet Oncol.* 2005;6(4):209-218.

⁶ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(4):hoaa052

⁷van Santen HM, Van den Heuvel-Eibrink MM, van de Wetering MD, Wallace WH. Hypogonadism in children with a previous history of cancer: endocrine management and follow-up. *Hormone Research in Paediatrics.* 2019 Jun 28;91(2):93-103.

⁸Hipp HS, Shandley LM, Schirmer DA, McKenzie L, Kawwass JF. Oocyte Cryopreservation in Adolescent Women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(4):377-382. doi:10.1016/j.jpag.2019.03.001

⁹Cherven B., Sampson A., Bober S., Bingen K., Frederick N., Freyer D., Gwendolyn Q. Sexual Health among adolescent and young adult cancer survivors: a scoping review from the Children's Oncology Group Adolescent and Young Adult Oncology Discipline Committee. *Ca Cancer J Clin* 2021;71:250-263.

4

CAPÍTULO 4 CÁNCER EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Lluís Bassas Arnau

4.2. CÁNCER EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA Y SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA EN HOMBRES.

¿Qué efectos tiene el tratamiento del cáncer sobre la salud sexual y reproductiva en hombres, adolescentes y niños?

La toxicidad gonadal depende del tipo de tratamiento quimioterápico, de las dosis acumuladas, de la administración combinada con otros quimioterápicos o con radioterapia, del estado de la gónada y de la edad al diagnóstico (*Tabla 1*).

Tabla 1. Riesgo de gonadotoxicidad testicular en función del tratamiento¹⁻³

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; RT: radioterapia; BEACOPP: bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona; MVPP: mustina, vinblastina, procarbazona, prednisolona; MOPP: clormetina, vincristina, procarbazona y prednisona; COPP: ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona; BEP: bleomicina, etopósido, platino; ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina; CHOP: ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; BEP: bleomicina, etopósido, platino.

RIESGO	TIPO DE TRATAMIENTO GONADOTÓXICO
Alto riesgo (>75% de azoospermia o infertilidad)	<ul style="list-style-type: none"> • Regímenes con Ciclofosfamida a dosis altas (>10 g/m²) • Regímenes acondicionamiento para TPH con ciclofosfamida y/o radiación corporal total en cáncer hematológico (adulto e infantil) • RT testicular (>6 Gy) cuerpo entero (>10 Gy) o craneal (>24 Gy) • BEACOPP, MVPP, MOPP (≥6 ciclos) COPP (>4 ciclos) • Ifosfamida (>60 g/m²) + cisplatino (>600 mg/m²) • Clormetina, clorambucil, melfalan, camustina, procarbazona (>4 g/m²)
Riesgo intermedio (25-75% de azoospermia o infertilidad)	<ul style="list-style-type: none"> • Regímenes con alquilantes: ciclofosfamida (>7.4 g/m²), ifosfamida (<50 mg/m²), cisplatino (<500 mg/m²) • BEP (4 ciclos) en tumores germinales • Dacarbazina, dactinomicina, bleomicina, daunorrubicina • Tiotepa, busulfan
Riesgo bajo (<25% de azoospermia o infertilidad)	<ul style="list-style-type: none"> • ABVD, CHOP, MOPP (≤3 ciclos) • Regímenes con ciclofosfamida a dosis bajas (<7.4 g/m²) • Lindadenectomía retroperitoneal • I131 (>1 Gy) en cáncer de tiroides • BEP/EP (3 ciclos) en tumores germinales • Mercaptopurina, azatioprina, fludarabina, etopósido • Metotrexate, 5-fluorouracilo (como agente único) • Braquiterapia
Riesgo desconocido	<ul style="list-style-type: none"> • Agentes antidiaria (Ac monoclonales o moléculas inhibitoras de la tirosin kinasa) • Agentes inmunomoduladores.

Las células germinales en fase de división meióticas son especialmente sensibles a los efectos de la quimioterapia o la irradiación directa. Las espermátides son más resistentes, pero no disponen de mecanismos de reparación del ADN. La lesión tubular se refleja en la elevación de la FSH sérica y se acompaña de una reducción del volumen y la consistencia testicular por la depleción germinal. La fertilidad suele recuperarse tras la exposición a los regímenes con drogas menos agresivas, pero el grado de afectación no puede predecirse totalmente, ya que depende del daño testicular que la propia enfermedad de base haya causado en cada paciente, y a factores individuales. En conjunto, entre el 15 y el 30% de los hombres curados de cáncer permanecen azoospermicos de forma irreversible.⁴

El testículo prepuberal es muy sensible a los efectos de la quimioterapia. La fertilidad entre los supervivientes de cáncer infantil está reducida al llegar a la edad adulta, y se asocia a la severidad de los tratamientos gonadotóxicos administrados.⁵ La quimioterapia también puede lesionar las células de Leydig y producir, tanto en la infancia como en la edad adulta, disminución transitoria o permanente de la capacidad esteroidogénica, que se puede manifestar con síntomas de hipogonadismo, elevación de los niveles de LH y niveles bajos de testosterona.⁶ El examen combinado del volumen testicular, el seminograma y las concentraciones de hormonas sexuales son las herramientas más útiles para evaluar el grado de lesión testicular asociado a la quimioterapia y otros tratamientos gonadotóxicos.

La radioterapia afecta al epitelio germinal testicular, a las células de Sertoli, y en menor grado a las células de Leydig, pudiéndose alterar la espermatogénesis. Dosis >1,2 Gy se asocian a azoospermia, y puede ser permanente con dosis >6 Gy.⁷ La irradiación craneal no afecta directamente al testículo, pero ocasiona

hipogonadismo hipogonadotrópico que puede ser tratado con éxito mediante la administración de gonadotropinas, tanto si el daño se ha producido en la infancia como en la edad adulta.⁸ La terapia ablativa con I131 puede ser necesaria para el tratamiento del cáncer de tiroides. La administración de una dosis única ablativa de I131 (3 GBq, equivalente a una dosis testicular <0,1 Gy) tiene efectos transitorios sobre la espermatogénesis o la fertilidad masculina. Sin embargo, el daño gonadal puede ser acumulativo cuando se realizan múltiples administraciones. Por lo tanto, se recomienda la criopreservación en pacientes masculinos con metástasis o afectación pélvica, que puedan recibir hasta 1 Gy.⁹

Las cirugías necesarias para el tratamiento de algunos tumores pueden comprometer los órganos reproductores, disminuyendo la fertilidad de estos pacientes.¹⁰ Las cirugías de cáncer colorrectal, y también la linfadenectomía retroperitoneal en tumores testiculares suelen comprometer la función eyaculatoria en adultos, aunque suelen respetar la producción de espermatozoides. En los tumores testiculares, la orquiectomía unilateral puede producir cierto grado de hipogonadismo, habitualmente compensado, aunque la producción espermática global suele recuperarse a medio plazo, incluso después de recibir quimioterapia adyuvante.¹¹ Obviamente, la orquiectomía bilateral por tumores sincrónicos o metacrónicos produce hipogonadismo y esterilidad irreversible. En niños, la cirugía más frecuente suele ser la que afecta la hipófisis por tumores cerebrales, ocasionando un hipogonadismo hipogonadotrópico.

Los datos disponibles sobre el riesgo de infertilidad de los tratamientos biológicos de inmunoterapia son heterogéneos y escasos. Según las guías de preservación de la fertilidad de la Sociedad Europea de Reproducción Humana,¹² estas terapias se sitúan en el riesgo bajo o desconocido (ver *tabla 2*). De todos modos, las sustancias con acción anti-antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) pueden producir hipofisitis, y se ha descrito riesgo de azoospermia o reducción de la fertilidad por algunos anticuerpos monoclonales como ipilimumab, o con inhibidores de la tirosina cinasa como crizotinib y sunitinib.¹³

¿A partir de qué edad se pueden proponer técnicas de criopreservación en hombres, adolescentes y niños?

La criopreservación de células espermáticas primordiales antes del inicio de la pubertad debe considerarse como experimental. Aunque se han obtenido resultados esperanzadores en modelos animales, actualmente no es posible restablecer con éxito la producción espermática en humanos.¹⁴

Con carácter general, todos los pacientes con cáncer y sus familias tienen derecho a ser informados sobre el riesgo de infertilidad, que puede variar en función de la enfermedad de base y la pauta de tratamiento específico prevista.¹⁵

En jóvenes que han iniciado la pubertad y presentan un estadio de Tanner de 2 o más, es posible encontrar espermatozoides maduros en semen y en el tejido testicular. En la mayoría de los estudios con población caucásica esto ocurre después de los 12 años, y la posibilidad de obtener eyaculado con espermatozoides aumenta rápidamente a partir de esta edad.^{16,17} Se ha propuesto que el 80% de los jóvenes pueden masturbarse 1,5 años después de iniciar la pubertad.¹⁸ Sin embargo, la incapacidad de producir eyaculado, especialmente en el grupo de adolescentes, es una de las causas más frecuentes de fracaso en la criopreservación de semen. El examen de la orina nocturna en busca de espermatozoides (espermatúria) puede usarse como indicador de la madurez sexual de un modo no invasivo.¹⁹ Si no es posible la obtención de eyaculado y el examen sugiere que el desarrollo puberal está avanzado, puede realizarse vibroestimulación, electroeyaculación o biopsia testicular para reserva de espermatozoides.²⁰⁻²²

Cuando existe riesgo significativo de infertilidad por tratamientos gonadotóxicos, se recomienda proponer la criopreservación de semen en adolescentes a partir de los 12 años que hayan iniciado la pubertad y presenten un estadio de Tanner de 2 o superior.

Cuando el examen físico sugiere que la espermatogénesis se ha iniciado, pero no es posible la obtención de eyaculado, puede intentarse la obtención y criopreservación de espermatozoides por medio de vibroestimulación, electroeyaculación o biopsia testicular.

¿Qué efectos tiene sobre la sexualidad en hombres, adolescentes y niños el cáncer?

La orquiectomía, la quimioterapia y la irradiación (craneal o infradiafragmática) se asocian a hipogonadismo en un tercio de los varones supervivientes de cáncer. La deficiencia de testosterona debe ser investigada rutinariamente en estos pacientes, atendiendo a la posible aparición de síntomas y signos compatibles, y monitorizando a largo plazo las concentraciones de testosterona y gonadotropinas.²³

La terapia de deprivación androgénica con hormonoterapia en varones puede producir disfunción sexual como consecuencia del hipogonadismo ocasionado. Además de las manifestaciones específicamente sexuales, el hipogonadismo contribuye a la disregulación metabólica, y produce osteopenia, obesidad y aumento del riesgo cardiovascular.²⁴

Los tratamientos gonadotóxicos y la radioterapia (craneal, corporal o testicular) pueden ocasionar hipogonadismo en niños y adolescentes, que se manifestará en forma de retraso o interrupción de la pubertad.²⁵

¿Cuándo está indicado el tratamiento sustitutivo en niños y adolescentes con cáncer?

Aunque no está indicado el tratamiento en niños, los adolescentes supervivientes de cáncer deben ser evaluados durante el desarrollo puberal, y se beneficiarán de sustitución androgénica a partir de los 13-14 años si se confirma hipogonadismo no compensado. En el hipogonadismo primario deben administrarse dosis crecientes de testosterona para imitar el desarrollo fisiológico. El hipogonadismo hipogonadotrópico puede tratarse también con gonadotropinas, que facilitarán la maduración testicular si el tratamiento antineoplásico no ha dañado totalmente la capacidad espermatogénica.²⁵

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 4.

4.2. CÁNCER EN LA ADOLESCENCIA EN HOMBRES.

- ¹Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, Stief CG. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol.* 2007; 52(2):355-67.
- ²Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, Manley PE, Ginsburg ES, Laufer MR, LaCasce AS, Diller LR, Partridge AH. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr.* 2019; 3(1):pkz008.
- ³Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(2):227-243.
- ⁴Cheng J, Ko EY. Etiology of cancer-induced male infertility. En: Majzoub A, Agarwal A (eds). *The complete guide to male fertility preservation.* Springer Nature, Cham (Switzerland) 2018; capítulo 1. pp 3-18.
- ⁵Cargnelutti F, Di Nisio A, Pallotti F, Spaziani M, Tarsitano MG, Paoli D, Foresta C, Talent Group. Risk factors on testicular function in adolescents. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2022 Sep;45(9):1625-39.
- ⁶Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Nervo A, Biasin E, Ciccone G, Fagioli F, Corrias A. Gonadal status in long-term male survivors of childhood cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2016 May;142:1127-32.
- ⁷Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, Boekhout A, Borgmann-Staudt A, Brown MC, Cohn R, Dirksen U. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *The Lancet Oncology.* 2017 Feb 1;18(2):e75-90.
- ⁸Chemaitilly W, Li Z, Huang S, Ness KK, Clark KL, Green DM, Barnes N, Armstrong GT, Krasin MJ, Srivastava DK, Pui CH. Anterior hypopituitarism in adult survivors of childhood cancers treated with cranial radiotherapy: a report from the St Jude Lifetime Cohort study. *Journal of Clinical Oncology.* 2015 Feb 2;33(5):492.
- ⁹Krassas GE, Pontikides N. Gonadal effect of radiation from ¹³¹I in male patients with thyroid carcinoma. *Archives of andrology.* 2005 Jan 1;51(3):171-5.
- ¹⁰Levine JM. Preserving fertility in children and adolescents with cancer. *Children.* 2014 Aug 26;1(2):166-85.
- ¹¹Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertil Steril.* 2013;100(3):673-680.
- ¹²Martinez F, Andersen CY, Barri PN, Brannigan R, Cobo A, Donnez J, Dolmans MM, Evers JH, Feki A, Goddijn M, Gracia C. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertility and sterility.* 2017 Sep 1;108(3):407-15.
- ¹³Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(2):227-243.
- ¹⁴Medrano JV, Luján S, del Mar Andrés M, Pellicer A. Estado actual de la criopreservación de la fertilidad en varones prepúberes. *Revista Internacional de Andrología.* 2020 Jan 1;18(1):27-34.
- ¹⁵Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, Loeffen EAH, Hudson MM, Loonen J, Yu R, Ginsberg JP, Mitchell RT, Byrne J, Skinner R, Anazodo A, Constine LS, de Vries A, Jahnukainen K, Lorenzo A, Meissner A, Nahata L,

Dinkelman-Smit M, Tournaye H, Haupt R, van den Heuvel-Eibrink MM, van Santen HM, van Pelt AMM, Dirksen U, den Hartogh J, van Dulmen-den Broeder E, Wallace WH, Levine J, Tissing WJE, Kremer LCM, Kenney LB, van de Wetering MD; PanCareLIFE Consortium. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021; 22(2): e57-e67

¹⁶Daudin M, Rives N, Walschaerts M, Drouineaud V, Szerman E, Koscinski I, Eustache F, Saïas-Magnan J, Papaxanthos-Roche A, Cabry-Goubet R, Brugnon F. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). *Fertility and sterility.* 2015 Feb 1;103(2):478-86 from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):e57-e67.

¹⁷Vásquez F, Soler C, Camps P, Valverde A, García-Molina A. Spermogram and sperm head morphometry assessed by multivariate cluster analysis results during adolescence (12-18 years) and the effect of varicocele. *Asian journal of andrology.* 2016 Nov;18(6):824.

¹⁸Dabaja AA, Wosnitzer MS, Bolyakov A, Schlegel PN, Paduch DA. When to ask male adolescents to provide semen sample for fertility preservation?. *Translational Andrology and Urology.* 2014 Mar;3(1):2.

¹⁹Schaefer F, Marr J, Seidel C, Tilgen W, Schärer K. Assessment of gonadal maturation by evaluation of spermaturia. *Archives of Disease in Childhood.* 1990 Nov 1;65(11):1205-7.

²⁰Sønksen J, Ohl DA. Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction 1. *International journal of andrology.* 2002 Dec;25(6):324-32

²¹Adank MC, van Dorp W, Smit M, et al. Electroejaculation as a method of fertility preservation in boys diagnosed with cancer: a single-center experience and review of the literature. *Fertil Steril.* 2014;102(1):199-205.e1.

²²Berookhim BM, Mulhall JP. Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment. *Fertility and sterility.* 2014 Mar 1;101(3):805-11.

²³Bandak M, Jørgensen N, Juul A, Vogelius IR, Lauritsen J, Kier MG, Mortensen MS, Glovinski P, Daugaard G. Testosterone deficiency in testicular cancer survivors—a systematic review and meta analysis. *Andrology.* 2016 May;4(3):382-8.

²⁴Bargiota A, Oeconomou A, Zachos I, Samarinas M, Pisters LL, Tzortzis V. Adverse effects of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Focus on muscle and bone health. *J buon.* 2020 May 1;25(3):1286-94

²⁵van Santen HM, van den Heuvel-Eibrink MM, van de Wetering MD, Wallace WH. Hypogonadism in Children with a Previous History of Cancer: Endocrine Management and Follow-Up. *Horm Res Paediatr.* 2019;91(2):93-103.

4

CAPÍTULO 5 FERTILIDAD Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Beatriz Domínguez Eguizábal

5.1. TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS Y FERTILIDAD. CIRUGÍA.

El tratamiento quirúrgico estándar en la mayoría de los cánceres ginecológicos, y en la mayoría de sus estadios compromete la función ovárica y/o integridad uterina de las pacientes, dando lugar a infertilidad y/o menopausia precoz.¹

Los llamados procedimientos quirúrgicos conservadores tienen como finalidad conservar la capacidad reproductiva lo suficiente como para lograr el embarazo de forma espontánea o mediante Técnicas de Reproducción Asistida (TRA.) Una estrategia personalizada con un enfoque multidisciplinar que incluya a cirugía ginecológica, oncología, especialista en reproducción, así como a especialistas en medicina materno-fetal es crucial para brindar la mejor opción de tratamiento a la paciente.²

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS EN CÁNCERES GINECOLÓGICOS.

Cáncer de Endometrio (CE)

El tratamiento quirúrgico estándar para el tratamiento del Cáncer de endometrio es la histerectomía y la salpingooforectomía bilateral.³

La vía mínimamente invasiva ha demostrado ser factible con menor morbilidad y similares resultados oncológicos que la vía abierta.⁴ La biopsia del ganglio centinela se ha introducido como una alternativa a la disección de los ganglios linfáticos para la estadificación, y, si se realiza de acuerdo con los principios más avanzados, se acepta un ganglio centinela negativo para confirmar pNO.⁴

Cáncer de ovario epitelial

La mayoría de los tumores malignos de ovario (95%) se derivan de las células epiteliales; el resto surge de otros tipos de células ováricas (tumores de células germinales, tumores del estroma de los cordones sexuales).

El tratamiento del cáncer de ovario se basa en la cirugía y/o el tratamiento con quimioterapia.⁸ El tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario epitelial (COE) en estadio aparentemente inicial tiene un doble objetivo: la resección completa del tumor y valorar la extensión de la enfermedad. Se recomienda, tras la exploración completa de la cavidad abdominal, la realización de una toma para citología (líquido ascítico/lavado peritoneal), histerectomía, anexectomía bilateral, omentectomía infracólica, biopsias peritoneales (en 4 cuadrantes) y linfadenectomía (pélvica y paraaórtica).⁹

La vía de abordaje de elección es la laparotomía. Esta permite la exploración completa de la cavidad abdominal y disminuye el riesgo de ruptura iatrogénica de la masa tumoral.¹⁰ Estudios recientes no concluyen que la vía mínimamente invasiva sea inferior a la laparotómica en términos oncológicos por lo que sí puede considerarse la vía laparoscópica para cirugía de estadificación y restadificación.^{11,12} En estadios avanzados la cirugía de citorreducción (CCR) o debulking tiene una finalidad terapéutica demostrada. El objetivo de la CCR ha de ser la exéresis completa (R0) de cualquier tumor visible sin dejar enfermedad residual macroscópica (R0) (13). Los casos con CEO en los que la CCR primaria no esté indicada pueden beneficiarse de un tratamiento neoadyuvante de manera previa a la valoración de una cirugía de intervalo, con la misma finalidad de citorreducción completa y con los mismos criterios de resecabilidad.^{14,15}

Cáncer de cérvix

Los tipos histológicos más comunes de cáncer de cuello uterino son las células escamosas (70 -75% de los cánceres de cuello uterino) y el adenocarcinoma (25 %). La planificación del tratamiento debe realizarse de forma multidisciplinar en un comité de tumores y basada en el conocimiento exhaustivo de los factores pronósticos la morbilidad y la calidad de vida.¹⁶

El tratamiento en el cáncer de cérvix depende del estadio de la enfermedad según la clasificación FIGO y TNM.^{17,18} Los tumores o estadios precoces (corresponden a estadios T1a, T1b1 y T2a1 y siempre NO MO): inicialmente son candidatos a tratamiento quirúrgico. Tumores o estadios localmente avanzados (corresponden a estadios T1b2 y T2a2 o superiores o cualquier T con afectación ganglionar): indicación de tratamiento con radio-quimioterapia.¹⁶

Manejo quirúrgico según estadios.¹⁶⁻¹⁹

• Tratamiento del carcinoma de cuello de útero microinvasivo (IA DE LA FIGO)

T1a1: La conización puede considerarse un tratamiento definitivo. En mujeres con deseo genésico cumplido se puede ofrecer una histerectomía simple (considerar en estadio T1a1 con invasión linfovascular estadificación ganglionar. La biopsia del ganglio centinela es un método aceptable de estadificación ganglionar).

T1a2: La conización o la histerectomía simple son un tratamiento adecuado. Se puede considerar la estadificación ganglionar en pacientes sin invasión linfovascular, pero debe realizarse en pacientes con invasión linfovascular.

• Manejo del estadio T1b1/T2a1 FIGO IB1/IIA1

La histerectomía radical con disección de ganglios linfáticos bilaterales (con o sin GC) es el tratamiento estándar. Debe ofrecerse preservación ovárica a pacientes premenopáusicas con carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma de tipo usual (relacionado con el virus del papiloma humano (VPH)) con el fin de mantener la función ovárica en la mujer premenopáusica (considerar salpinguectomía bilateral).

Se debe evitar la combinación de cirugía radical y radioterapia debido a la mayor morbilidad después del tratamiento combinado

Tratamiento quirúrgico de otros cánceres ginecológicos menos frecuentes

Cáncer de vulva

El manejo quirúrgico del cáncer de vulva debe ser individualizado y se debe realizar la operación más conservadora que resulte en la curación de la enfermedad.²⁰ El tratamiento quirúrgico es la piedra angular de la mayoría de los cánceres de vulva e incluye la resección conservadora y radical del tumor vulvar primario y la estadificación de los ganglios linfáticos locales (Mediante BSGC o Linfadenectomía inguino-femoral).²¹⁻²³

Sarcomas uterinos

-Leiomiomas: El tratamiento quirúrgico se basa en la histerectomía total con doble anexectomía. La preservación ovárica no se asocia con una peor supervivencia global o una alta tasa de recurrencia. Se puede considerar para mujeres premenopáusicas con enfermedad en etapa temprana (Estadio I).²⁴ No se recomiendan los procedimientos de preservación de la fertilidad.²⁵

Sarcomas del estroma endometrial (ESS): El tratamiento estándar quirúrgico en estadios iniciales es la histerectomía total y la salpingooforectomía bilateral (TH/BSO).²⁶

La preservación de los ovarios en mujeres premenopáusicas con sarcoma del estroma endometrial de bajo grado (LGEES) es controvertida.²⁷

Las cirugías conservadoras de la fertilidad (polipectomía y terapia hormonal adyuvante) podrían considerarse una opción en pacientes jóvenes con LGEES en estadio I. La experiencia es limitada y todavía falta un consenso sobre la seguridad y la eficacia de la cirugía conservadora de la fertilidad.²⁸

Cáncer de vagina.

El tratamiento quirúrgico se puede considerar en lesiones en estadio I. Enfermedad vaginal superior: Histerectomía con vaginectomía superior y disección de ganglios linfáticos.²⁹⁻³⁰

Enfermedad vaginal inferior: Se puede ofrecer una escisión local amplia radical con márgenes de 1 cm, además de la disección bilateral de los ganglios inguinales.³¹ Para las mujeres jóvenes con cáncer de vagina que requieren radiación como tratamiento primario.

¿EN QUE TIPO DE CÁNCERES GINECOLÓGICOS SE PUEDE VALORAR CIRUGÍA PRESERVADORA DE LA FERTILIDAD O TRATAMIENTOS CONSERVADORES DE LA FERTILIDAD?

CÁNCER DE ENDOMETRIO (CE).

El tratamiento conservador de la fertilidad en el CE implica intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Los más utilizados son la progesterona oral: el acetato de medroxiprogesterona (ACMP) o el acetato de megestrol (MA), otros tratamientos son los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa), el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) así como la resección histeroscópica seguida de terapia hormonal. También hay estudios con metformina más progesterona).^{3,31-34}

El tratamiento conservador de la fertilidad en mujeres con cáncer en etapa temprana o hiperplasia endometrial con atipia (AH/EIN) se asocia con una buena respuesta general a la terapia, buenas posibilidades de lograr el embarazo y una buena tasa de nacidos vivos.^{35,36}

Tabla 1. Indicaciones para el tratamiento preservador de la fertilidad en el Cáncer de Endometrio.^{3,34}

Manejo de las pacientes que se someten un tratamiento preservador de la fertilidad en el cáncer de endometrio.

-Se puede valorar la resección histeroscópica antes de la terapia con progestágenos.^{3,34,46,47}

-El tratamiento recomendado es acetato de medroxiprogesterona (400 a 600 mg/día) o acetato de megestrol (160 a 320 mg/día). También se puede considerar el tratamiento con un dispositivo intrauterino de levonorgestrel en combinación con progestágenos orales con o sin análogos de la hormona liberadora de gonadotropina.^{3,34,48-50.}

- AH/EIN o Adenocarcinoma endometrial de tipo endometroide confirmado histológicamente (preferible biopsia guiada por histeroscopia.)³⁷⁻³⁹
- Sin factores de riesgo genético
- Tumor bien diferenciado. Enfermedad confinada al endometrio (Estadio IA) *
- Sin evidencia de invasión miometrial en el estudio de imagen**
- Sin evidencia clínica de enfermedad extrauterina
- Fuerte deseo de preservar la fertilidad.
- Sin contraindicaciones al tratamiento médico***
- Consentimiento informado, ampliando que este no es un tratamiento estándar y conlleva un mayor riesgo de recurrencia.

*Hay muy pocos datos publicados que avalen la preservación de la fertilidad sobre pacientes con carcinoma endometrioide de grado 2 en estadio IA sin invasión miometrial / o con infiltración miometrial leve que recibieron tratamiento conservador de la fertilidad.⁴⁰⁻⁴²

** El examen se realizará mediante RMN o mediante un examen de ultrasonido con ecografista experto que puede sustituir la resonancia magnética pélvica.^{3,34,43,44}

*** El uso de la terapia basada en progestágenos debe considerarse cuidadosamente en el contexto de otros factores específicos de la paciente, incluidas las contraindicaciones como el cáncer de mama, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda y el tabaquismo.⁴⁵

-Para evaluar la respuesta se debe realizar biopsia guiada por histeroscopia y pruebas de imagen a los 3-4 y 6 meses.³

-Si no se logra respuesta después de 6 meses, se recomienda el tratamiento quirúrgico estándar.³

-Se debe considerar el tratamiento hormonal continuo en las respondedoras que deseen retrasar el embarazo.³

En estos casos se recomienda vigilancia estricta cada 6 meses con ecografía transvaginal (TV) y examen físico. Durante el seguimiento, se debe realizar biopsia histeroscópica y endometrial solo en caso de

sangrado uterino anormal o hallazgos ecográficos atípicos.

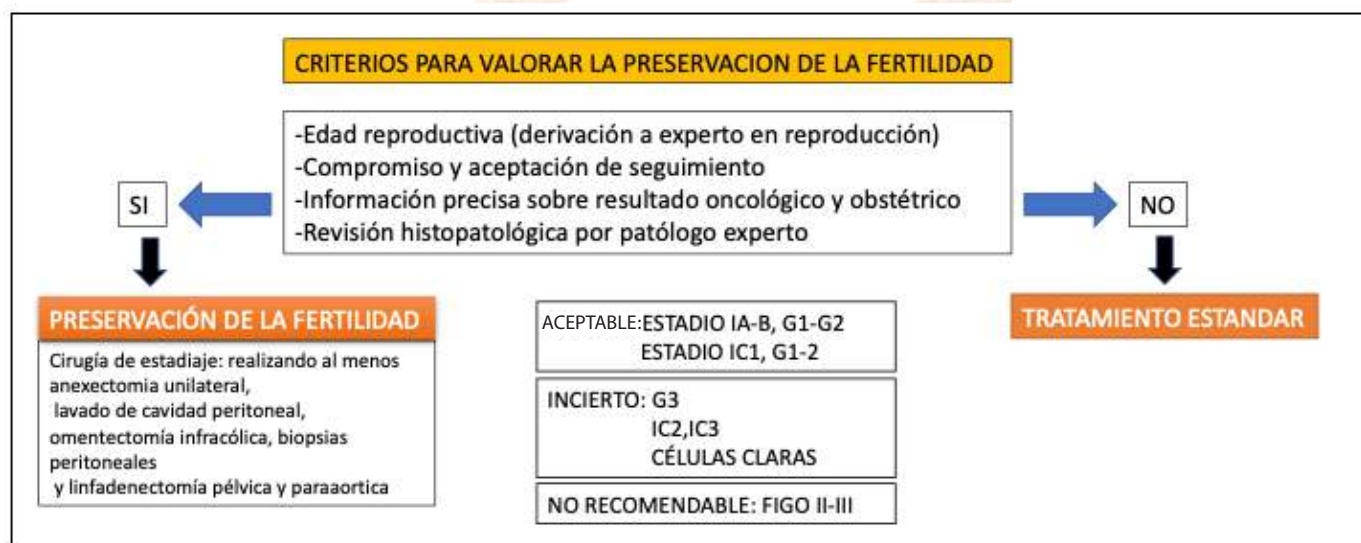
-Se recomienda la histerectomía y la salpingooforectomía bilateral después del embarazo debido a la alta tasa de recurrencia.³

Se puede considerar la preservación de los ovarios según la edad y los factores de riesgo genéticos (en mujeres jóvenes y premenopáusicas con carcinoma de endometrio en etapa temprana).^{3,51-53} No se recomienda la preservación de ovario en pacientes con antecedentes familiares de cáncer que impliquen riesgo de cáncer de ovario (p. ej., mutación BRCA, síndrome de Lynch, etc.)

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN CÁNCER DE OVARIO

La cirugía conservadora de la fertilidad en el cáncer de ovario, tiene como finalidad preservar tejido ovárico suficiente para permitir la ovulación cíclica o, al menos, conservar el útero para la realización posterior de técnicas de reproducción asistida (TRA)⁵⁴. Esta posibilidad puede considerarse en pacientes seleccionadas en edad reproductiva y deseo genésico tras haber recibido información precisa.

Tabla 2. Algoritmo de preservación de fertilidad en cáncer epitelial de ovario (CEO) en aparente estadio inicial. (Oncoguía SEGO cáncer de ovario 2022).



La tasa de recidiva global tras preservación de fertilidad es del 11% en estadios iniciales.⁵⁵ La anexectomía del ovario afecto es el procedimiento recomendado. El riesgo de recaída es mayor en tumores G3 vs. G1-2, siendo esta más frecuente en localización extraovárica, asociándose a mayor mortalidad.^{56,57}

En estadios FIGO IC1 (G1-2) el tratamiento de preservación de fertilidad es aceptable con una tasa de recidiva algo mayor, siendo en su mayoría ováricas y por tanto rescatables quirúrgicamente.⁵⁰ La preservación de fertilidad tiene un peor pronóstico oncológico en caso de tumores G3 y/o citología positiva (IC3). En los tumores de células claras no es recomendable esta opción por tener mayor incidencia de recurrencias extraováricas. Existe una falta de evidencia del tratamiento de preservación de fertilidad en estadio FIGO II-III.^{50,55}

TUMORES DE OVARIO NO EPITELIALES

Los tumores de ovario no epiteliales representan aproximadamente el 10 % de todos los cánceres de ovario. Los tumores malignos de células germinales (TCG) ocurren principalmente en mujeres jóvenes, mientras que el tipo más común de tumores del estroma de los cordones sexuales (SCST), es decir, el tumor de células de la granulosa, ocurre con mayor frecuencia en mujeres de mediana edad y posmenopáusicas.⁵⁸

Los TCG malignos representan el 5 % de todos los cánceres de ovario y el 80 % de los tumores de ovario malignos preadolescentes. La salpingooforectomía unilateral con preservación del ovario contralateral y el útero se considera el tratamiento quirúrgico estándar para pacientes jóvenes con tumores de células germinales. Este manejo conservador debe considerarse incluso en el caso de enfermedad avanzada debido a la sensibilidad del tumor a la terapia con quimioterapia.⁵⁹

Los tumores del estroma de los cordones sexuales son neoplasias raras que representan aproximadamente del 3% al 5% de las neoplasias malignas de ovario. En estos tumores la preservación del útero y el ovario contralateral parece ser segura en la enfermedad macroscópica en estadio IA, pero no debe llevarse a cabo en estadios > I.⁶⁰

En el caso de los tumores de células de la granulosa juveniles, la seguridad de este enfoque de manejo en la enfermedad en estadio IC sigue siendo controvertida, particularmente en la enfermedad en estadio IC2 o IC3. En caso de tratamiento conservador, se debe realizar un estudio endometrial para descartar cánceres uterinos concomitantes en pacientes con tumor de células de la granulosa.⁵⁹

TUMORES OVÁRICOS BORDERLINE (TOB)

Los tumores ováricos borderline son neoplasias ováricas caracterizadas por proliferación epitelial, atipia nuclear variable y sin evidencia de invasión estromal destructiva. Representan aproximadamente el 15 % de todos los cánceres epiteliales de ovario. La cirugía de preservación de la fertilidad para los TOB es factible y no parece influir negativamente en la supervivencia a largo plazo de las pacientes, aunque se han informado tasas más altas de recurrencia de la enfermedad. La extensión de la cirugía debe individualizarse según las características de la paciente, el estadio del tumor y la histología. Las mujeres con un diagnóstico de TOB deben ser remitidas a un centro de oncofertilidad antes de realizar una cirugía de preservación de la fertilidad para evaluar el estado reproductivo y planificar futuros embarazos posteriores al tratamiento.^{9,13,55,61-63}

TRATAMIENTO PRESERVADOR DE LA FERTILIDAD EN EL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Se puede valorar en pacientes seleccionadas en estadios iniciales con deseo genésico.⁶⁴⁻⁶⁷

- Antes de comenzar el tratamiento de preservación de la fertilidad (PF) se recomienda la valoración en un centro de fertilidad.^{2,16,17}

- No debe recomendarse para los subtipos histológicos poco frecuentes de cáncer de cérvix, incluidos los carcinomas neuroendocrinos y los adenocarcinomas no relacionados con el VPH.^{16,17}
- La no afectación tumoral de los sistemas ganglionares pélvico es la condición previa para cualquier tratamiento de PF.^{16,17}
- Estadio T1a1 y T1a2: La conización o la traquelectomía simple son procedimientos adecuados para PF (con ganglios linfáticos negativos y sin invasión del espacio linfovascular);^{16,17} con invasión del espacio linfovascular, se puede considerar una traquelectomía radical (La conización o la traquelectomía simple son una opción).^{16,17}
- Estadio T1b1 \leq 2 cm de diámetro mayor, ganglios linfáticos negativos, con o sin invasión linfovascular, debe realizarse una traquelectomía radical (tipo B). La traquelectomía se puede realizar por vía abdominal abierta, vaginal o mínimamente invasiva.^{16,17} *Se debe realizar la inserción intraoperatoria de un cerclaje permanente durante la traquelectomía simple o radical.
- La cirugía de preservación de fertilidad en pacientes con tumores > 2 cm se considera un abordaje experimental.^{68,69}
- Cualquier embarazo después de cirugía de PF debe considerarse como un embarazo de alto riesgo⁷⁰ y el parto debe realizarse en un centro de referencia perinatal. Después de la traquelectomía simple o radical con la consecuente colocación de un cerclaje permanente, el parto solo puede realizarse por cesárea.
- La histerectomía de forma sistemática después de cumplir los deseos genésicos no es necesaria.



BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 5.

5.1. CIRUGÍA

¹Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers. *Gynecologic oncology*. 2019 Dec 1;155(3):522-9.

²Stewart K, Campbell S, Frumovitz M, Ramirez PT, McKenzie LJ. Fertility considerations prior to conservative management of gynecologic cancers. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021 Mar 1;31(3).

³Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.

⁴Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Mar 3;30(7):695.

⁵Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168]. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484

⁶Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet (London, England)*. 2008 Dec 16;373(9658):125-36.

⁷Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008 Dec 3;100(23):1707-16.

⁸Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, Varela MQ, Rubio MJ, Barretina-Ginesta MP, González-Martín A. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021 May;23:961-8.

⁹Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, Morice P, Pignata S, Ray-Coquard I, Vergote I, Baert T. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2019 May 1;30(5):672-705.

¹⁰Falchetta FS, Lawrie TA, Medeiros LR, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, Zelmanowicz A, Moraes AB, Zanini RR, Rosa DD, Platt J. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(10).

¹¹Knisely A, Gamble CR, Clair CM, Hou JY, Khoury-Collado F, Gockley AA, Wright JD, Melamed A. The role of minimally invasive surgery in the care of women with ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2021 Mar 1;28(3):537-43.

¹²Melamed A, Keating NL, Clemmer JT, Bregar AJ, Wright JD, Boruta DM, Schorge JO, Del Carmen MG, Rauh-Hain JA. Laparoscopic staging for apparent stage I epithelial ovarian cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017 Jan 1;216(1):50-e1.

¹³del Pozo SD, Leal VL, Martín PJ, García ÁT, Mancebo G, Moreno JL, Pérez MJ, Hernández DA, González A, Martín LS, de Santiago García10 J. Cáncer de ovario 2022. *Progresos de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*. 2022;65(3):90-131.

- ¹⁴Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, Aletti G, Carinelli S, Creutzberg C, Davidson B, Harter P. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017 Sep 1;27(7).
- ¹⁵Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Pérez-Fidalgo JA, Varela MQ, Rubio MJ, Barretina-Ginesta MP, Gonzalez-Martin A. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*. 2021 May;23:961-8.
- ¹⁶Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie-Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer. *Virchows Archiv*. 2018 Jun;472:919-36.
- ¹⁷Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Oct;155:28-44.
- ¹⁸ Oncoguía SE. Cáncer de Cuello Uterino 2008. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. Madrid 2008
- ¹⁹Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, Bradley K, Campos SM, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Damast S, Fisher CM. NCCN guidelines insights: cervical cancer, version 1.2020: featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020 Jun 1;18(6):660-6.
- ²⁰Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Oct;155:7-18.
- ²¹Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical management of vulvar cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017 Jan 1;15(1):121-8.
- ²²Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):884-889.
- ²³Oonk MH, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, Mahner S, Mahantshetty U, Mirza M, Petersen C, Querleu D. European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017 May 1;27(4).
- ²⁴Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey M, Holcomb K. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with stage I uterine sarcoma. *Journal of gynecologic oncology*. 2017 Jul 1;28(4).
- ²⁵Dondi G, Porcu E, De Palma A, Damiano G, De Crescenzo E, Cipriani L, Dirodi M, Ravegnini G, De Leo A, Nannini M, Ferioli M. Uterine preservation treatments in sarcomas: oncological problems and reproductive results: a systematic review. *Cancers*. 2021 Nov 19;13(22):5808.
- ²⁶Kostov S, Kornovski Y, Ivanova V, Dzhenkov D, Metodiev D, Watrowski R, Ivanova Y, Slavchev S, Mitev D, Yordanov A. New aspects of sarcomas of uterine corpus—a brief narrative review. *Clinics and Practice*. 2021 Nov 22;11(4):878-900.
- ²⁷Nasioudis D, Mastroyannis SA, Latif NA, Ko EM, Haggerty AF, Kim SH, Morgan MA, Giuntoli 2nd RL. Effect of bilateral salpingo-oophorectomy on the overall survival of premenopausal patients with stage I low-grade endometrial stromal sarcoma; a National Cancer Database analysis. *Gynecologic oncology*. 2020 Jun 1;157(3):634-8.

- ²⁸Laurelli G, Falcone F, Scaffa C, Messalli EM, Del Giudice M, Losito S, Greggi S. Fertility-sparing management of low-grade endometrial stromal sarcoma: analysis of an institutional series and review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015 Dec 1;195:61-6.
- ²⁹Xie W, Cao D, Yang J, Jiang X, Shen K, Pan L, Huang H, Lang J, You Y, Chen J. Fertility-sparing surgery for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. *Oncotarget*. 2017 Feb 2;8(6):10602.
- ³⁰Dondi G, Porcu E, De Palma A, Damiano G, De Crescenzo E, Cipriani L, Dirodi M, Ravegnini G, De Leo A, Nannini M, Ferioli M. Uterine preservation treatments in sarcomas: oncological problems and reproductive results: a systematic review. *Cancers*. 2021 Nov 19;13(22):5808.
- ³¹Adams TS, Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021 Oct;155:19-27.
- ³²Greenwald ZR, Huang LN, Wissing MD, Franco EL, Gotlieb WH. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early stage endometrial cancer?. *Cancer*. 2017 May 1;123(9):1545-54.
- ³³Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, Julià C, Fernández-Montolí ME. Fertility-sparing approaches in atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients: current evidence and future directions. *International journal of molecular sciences*. 2022 Feb 25;23(5):2531.
- ³⁴National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms Version 1.2022 — November 4, 2021; National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf.
- ³⁵De Rocco S, Buca D, Oronzii L, Petrillo M, Fanfani F, Nappi L, Liberati M, D'Antonio F, Scambia G, Leombroni M, Dessole M. Reproductive and pregnancy outcomes of fertility-sparing treatments for early-stage endometrial cancer or atypical hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022 Jun 1;273:90-7.
- ³⁶Wei J, Zhang W, Feng L, Gao W. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. *Medicine*. 2017 Sep;96(37).
- ³⁷Dong H, Wang Y, Zhang M, Sun M, Yue Y. Whether preoperative hysteroscopy increases the dissemination of endometrial cancer cells: A systematic review and meta analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021 Sep;47(9):2969-77.
- ³⁸Guillon S, Popescu N, Phelippeau J, Koskas M. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2019 Sep;146(3):277-88.
- ³⁹Lago V, Martin B, Ballesteros E, Cárdenas-Rebollo JM, Minig L. Tumor grade correlation between preoperative biopsy and final surgical specimen in endometrial cancer: the use of different diagnostic methods and analysis of associated factors. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2018 Sep 1;28(7).
- ⁴⁰Hwang JY, Bae HS, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ, Shin E, Kim MK. Combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system treatment for women with grade 2 stage IA endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017 May 1;27(4).
- ⁴¹Falcone F, Maggiore UL, Di Donato V, Perrone AM, Frigerio L, Bifulco G, Polterauer S, Casadio P, Cormio G, Masciullo V, Malzoni M. Fertility-sparing treatment for intramucous, moderately differentiated, endometrioid endometrial cancer: a Gynecologic Cancer Inter-Group (GFIG) study. *Journal of gynecologic oncology*. 2020

Sep;31(5).

⁴²Ruiz MP, Huang Y, Hou JY, Tergas AI, Burke WM, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, Wright JD. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017 Dec 1;217(6):669-e1.

⁴³Alcázar JL, Gastón B, Navarro B, Salas R, Aranda J, Guerriero S. Transvaginal ultrasound versus magnetic resonance imaging for preoperative assessment of myometrial infiltration in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of gynecologic oncology*. 2017 Nov 1;28(6).

⁴⁴Education and Practical Standards Committee. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany)*. 2006 Feb;27(1):79-105.

⁴⁵Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, Chon HS, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Damast S. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018 Feb 1;16(2):170-99.

⁴⁶Fan Z, Li H, Hu R, Liu Y, Liu X, Gu L. Fertility-preserving treatment in young women with grade 1 presumed stage IA endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2018 Feb 1;28(2).

⁴⁷Lucchini SM, Esteban A, Nigra MA, Palacios AT, Alzate-Granados JP, Borla HF. Updates on conservative management of endometrial cancer in patients younger than 45 years. *Gynecologic Oncology*. 2021 Jun 1;161(3):802-9.

⁴⁸Marnach ML, Butler KA, Henry MR, Hutz CE, Langstraat CL, Lohse CM, Casey PM. Oral progestogens versus levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of endometrial intraepithelial neoplasia. *Journal of Women's Health*. 2017 Apr 1;26(4):368-73.

⁴⁹Maggiore UL, Martinelli F, Dondi G, Bogani G, Chiappa V, Evangelista MT, Liberale V, Ditto A, Ferrero S, Raspagliesi F. Efficacy and fertility outcomes of levonorgestrel-releasing intra-uterine system treatment for patients with atypical complex hyperplasia or endometrial cancer: A retrospective study. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2019 Jul 1;30(4).

⁵⁰Lago V, Marina T, Laseca Modrego M, Gil-Ibañez B, Rodríguez JR, Domingo J, Minig L, Padilla-Iserte P, Arencibia Sánchez O, Sala Ferichola M, Munmanny M. Fertility sparing treatment in patients with endometrial cancer (FERT-ENC): a multicentric retrospective study from the Spanish Investigational Network Gynecologic Oncology Group (SPAIN-GOG). *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2022 Sep;306(3):821-8.

⁵¹Gu H, Li J, Gu Y, Tu H, Zhou Y, Liu J. Survival impact of ovarian preservation on women with early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017 Jan 1;27(1).

⁵²Kinjyo Y, Kudaka W, Ooyama T, Inamine M, Nagai Y, Aoki Y. Ovarian preservation in young women with endometrial cancer of endometrioid histology. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015 Apr;94(4):430-4.

⁵³Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, Zhou B, Zhu T, Wei J, Weng D, Ma D. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2013 Sep 1;100(3):782-7.

⁵⁴Villatoro AR, López MM, Garrido MP. Manejo terapéutico quirúrgico para la preservación de la fertilidad en las pacientes con cáncer de cérvix, endometrio y ovario. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2021 Jul 1;48(3):100656.

- ⁵⁵Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, Morice P. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Annals of Oncology*. 2016 Nov 1;27(11):1994-2004.
- ⁵⁶Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, Yamaguchi S, Ochiai K, Takano M, Yokota H, Kawakami Y. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1727-32.
- ⁵⁷Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, Franchi D, Cantù MG, Bonazzi CM, Milani R, Mangioni C. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Annals of oncology*. 2013 Jan 1;24(1):138-44.
- ⁵⁸Gatta G, van Der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, Otter R, Licitra L, Mallone S, Tavilla A, Trama A. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *European journal of cancer*. 2011 Nov 1;47(17):2493-511.
- ⁵⁹Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, Colombo N. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018 Oct 1;29:iv1-8.
- ⁶⁰Bergamini A, Cormio G, Ferrandina G, Lorusso D, Giorda G, Scarfone G, Bocciolone L, Raspagliesi F, Tateo S, Cassani C, Savarese A. Conservative surgery in stage I adult type granulosa cells tumors of the ovary: results from the MITO-9 study. *Gynecologic Oncology*. 2019 Aug 1;154(2):323-7.
- ⁶¹von Wolff M, Montag M, Dittrich R, Denschlag D, Nawroth F, Lawrenz B. Fertility preservation in women—a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011 Aug;284:427-35.
- ⁶²Falcone F, Malzoni M, Carnelli M, Cormio G, De Iaco P, Di Donato V, Ferrandina G, Raspagliesi F, Sorio R, Losito NS, Greggi S. Fertility-sparing treatment for serous borderline ovarian tumors with extra-ovarian invasive implants: Analysis from the MITO14 study database. *Gynecologic Oncology*. 2022 May 1;165(2):302-8.
- ⁶³Raimondo D, Raffone A, Zakhari A, Maletta M, Vizzielli G, Restaino S, Travaglino A, Krishnamurthy S, Mabrouk M, Casadio P, Mollo A. The impact of hysterectomy on oncological outcomes in patients with borderline ovarian tumors: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*. 2022 Apr 1;165(1):184-91
- ⁶⁴Schmeler KM, Pareja R, Blanco AL, Fregnani JH, Lopes A, Perrotta M, Tsunoda AT, Cantú-de-León DF, Ramondetta LM, Manchana T, Crotzer DR. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021 Oct 1;31(10).
- ⁶⁵Prodromidou A, Iavazzo C, Fotiou A, Psomiadou V, Douligeris A, Vorgias G, Kalinoglou N. Short-and long term outcomes after abdominal radical trachelectomy versus radical hysterectomy for early stage cervical cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2019 Jul 1;300:25-31.
- ⁶⁶Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple vaginal trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in early-stage cervical cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017 Jun 1;27(5).
- ⁶⁷Lucchini SM, Ferreyra HD, Landeros J, Esteban A, Donetch G, Goldsman MG, Borla HF, Heredia F. Conization and lymph node evaluation in low-risk cervical cancer. Is it time to avoid radical surgery? Retrospective series and literature review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021

Nov 1;266:163-8.

⁶⁸Plante M, van Trommel N, Lheureux S, Oza AM, Wang L, Sikorska K, Ferguson SE, Han K, Amant F. FIGO 2018 stage IB2 (2–4 cm) cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by fertility sparing surgery (CONTESSA); neo-adjuvant chemotherapy and conservative surgery in cervical cancer to preserve fertility (NEOCON-F). A pMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenter study. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019 Jun 1;29(5).

⁶⁹Viveros-Carreño D, Rodriguez J, Pereira GJ, Slama J, Halaska MJ, Robova H, Pareja R. Fertility-sparing surgery after neo-adjuvant chemotherapy in women with cervical cancer larger than 4 cm: a systematic review. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2022 Apr 1;32(4).

⁷⁰Nitecki R, Floyd J, Lamiman K, Clapp MA, Fu S, Jorgensen K, Melamed A, Brady PC, Kaimal A, Del Carmen MG, Woodard TL. Outcomes of the first pregnancy after fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2021 Oct 1;138(4):565-73.





4

CAPÍTULO 5 FERTILIDAD Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Braulio Martín

5.2. QUIMIOTERAPIA (EN TUMORES NO HEMATOLÓGICOS).

Agentes quimioterápicos que afectan la fertilidad en tumores no hematológicos.

La quimioterapia puede afectar la fertilidad tanto en hombres como en mujeres¹. En el caso de los hombres, puede disminuir la cantidad y calidad del esperma, así como también disminuir la producción de hormonas masculinas². En el caso de las mujeres, puede causar la interrupción de la ovulación y la disminución en la cantidad y calidad de los óvulos³. Algunos de los agentes quimioterápicos que pueden tener un impacto en la fertilidad incluyen: alquilantes, como la ciclofosfamida, el busulfán y el clorambucilo, que pueden dañar las células de la línea germinal⁴; agentes antimitóticos, como el docetaxel y la vincristina, que pueden dañar los óvulos y reducir la cantidad de hormonas femeninas producidas⁵; agentes antiandrógenos, como el bicalutamida, que pueden disminuir la producción de testosterona en los hombres y afectar la calidad del esperma⁶. Es importante tener en cuenta que no todos los pacientes experimentarán una disminución en la fertilidad después de la quimioterapia y que la cantidad y el tipo de agente quimioterápico administrado pueden tener un impacto en el riesgo de daño a la fertilidad⁷. Los pacientes que estén preocupados por su fertilidad después de la quimioterapia deben hablar con su médico sobre sus opciones de preservación de la fertilidad antes de comenzar el tratamiento⁸.

Quimioterapia durante el embarazo en tumores no hematológicos. Seguridad. Finalizar gestación

La quimioterapia durante el embarazo es un tema delicado y complejo que requiere una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios tanto para la madre como para el feto⁹. En general, la quimioterapia se considera contraindicada durante el primer trimestre del embarazo debido al mayor riesgo de malformaciones congénitas¹⁰. Sin embargo, en algunos casos, se puede considerar la quimioterapia después del primer trimestre si el beneficio potencial para la madre supera el riesgo potencial para el feto¹¹.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los agentes quimioterápicos pueden atravesar la barrera placentaria y pueden tener efectos negativos en el desarrollo fetal¹². La quimioterapia también puede aumentar el riesgo de parto prematuro y complicaciones obstétricas¹³.

En algunos casos, se puede considerar la finalización del embarazo para permitir la administración segura de la quimioterapia. Sin embargo, esta es una decisión difícil y debe tomarse en consulta con un equipo médico experimentado en el tratamiento del cáncer durante el embarazo¹⁴.

En resumen, la quimioterapia durante el embarazo es un tema complejo y debe evaluarse cuidadosamente en cada caso individual. Las pacientes embarazadas que requieren tratamiento con quimioterapia deben trabajar estrechamente con su equipo médico para determinar la mejor opción para su situación¹⁵.

¿Cuánto tiempo hay que esperar tras quimioterapia en tumores no hematológicos para intentar embarazo?

Las mujeres en edad reproductiva, generalmente definidas como aquellas entre 18 y 45 años de edad, son las que tienen mayor interés en concebir después de la quimioterapia¹⁶. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la edad materna avanzada puede aumentar el riesgo de complicaciones en el embarazo y el desarrollo fetal, independientemente de la exposición previa a la quimioterapia¹⁷. Es importante tener en cuenta que el estadio de la enfermedad y la respuesta al tratamiento pueden afectar el pronóstico y la supervivencia a largo plazo, lo que puede influir en la decisión de posponer o no el embarazo¹⁸. Las comorbilidades, como la diabetes, la hipertensión o las enfermedades autoinmunitarias, pueden afectar tanto la fertilidad como el embarazo¹⁹. Por lo tanto, es importante tener en cuenta las comorbilidades al considerar el tiempo de espera después de la quimioterapia²⁰. El riesgo de toxicidad de la quimioterapia en la fertilidad puede variar según el tipo de cáncer, los agentes quimioterapéuticos utilizados y la dosis recibida²¹. Por lo tanto, es importante tener en cuenta el nivel de riesgo individual al evaluar el tiempo de espera después de la quimioterapia²². Algunas pacientes pueden preferir esperar más tiempo para asegurarse de que su salud es estable antes de intentar concebir, mientras que otras pueden sentir que el tiempo es un factor crítico debido a la edad o a otros factores personales o sociales²³.

Este período de espera se refiere al tiempo que se debe esperar después de que un paciente ha recibido quimioterapia para un tumor no hematológico antes de intentar quedar embarazada²⁴. Es importante tener en cuenta que diferentes agentes quimioterapéuticos pueden tener diferentes efectos sobre la fertilidad, y el tiempo de espera puede variar en función del tipo de quimioterapia que se haya recibido²⁵. El objetivo de la espera es permitir que el cuerpo de la paciente elimine los agentes quimioterapéuticos y que la fertilidad se recupere antes de intentar un embarazo²⁶. En general, se recomienda que las pacientes esperen 1 año (cita bibliográfica ESHRE 2020. Female fertility preservation guideline development group) después de la finalización de la quimioterapia antes de intentar el embarazo²⁷. Sin embargo, esta recomendación puede variar dependiendo del tipo de quimioterapia, la edad de la paciente y otros factores individuales²⁸.

Los desenlaces de interés para esta pregunta clínica incluyen la probabilidad de concebir un embarazo viable, la tasa de aborto espontáneo, las malformaciones congénitas y otros eventos adversos relacionados con el embarazo²⁹. Algunos estudios también pueden evaluar la tasa de éxito de la fertilidad después de la quimioterapia³⁰.

¿Se pueden realizar Técnica Reproducción Asistida tras la quimioterapia en tumores no hematológicos?

La población objetivo de esta pregunta son pacientes que hayan recibido quimioterapia para el tratamiento de tumores no hematológicos y que estén interesados en la realización de técnicas de reproducción asistida para lograr un embarazo³¹. La intervención a evaluar es la realización de técnicas de reproducción asistida, como la fertilización in vitro, después de la quimioterapia³². Las técnicas de reproducción asistida implican la manipulación de óvulos, espermatozoides y embriones, y pueden incluir la estimulación ovárica, la aspiración folicular, la fertilización in vitro y la transferencia de embriones³³.

En cuanto a la comparación entre técnicas de reproducción asistida (TRA), se pueden considerar diferentes técnicas como la inseminación artificial (IA), la fecundación in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)³⁴. Se podría comparar la efectividad de cada técnica en pacientes que han recibido quimioterapia, teniendo en cuenta factores como la tasa de embarazo, la tasa de éxito en el primer ciclo y la tasa de embarazo múltiple, entre otros³⁵. Con respecto al empleo de técnicas de reproducción asistida para conseguir un embarazo tras haber recibido quimioterapia, se pueden considerar si la enfermedad se encuentra en fase de remisión completa, para evitar en la medida de lo posible la recaída/progresión. El asesoramiento previo a la concepción y la vigilancia obstétrica adecuada son recomendados en mujeres que desean quedar embarazadas después de tratamientos gonadotóxicos. "Si la paciente enfrenta un tumor hormono-dependiente (habitualmente tumores sensibles al estrógeno) se debe recomendar el uso concomitante de terapia antiestrogénica (esquemas con letrozol) durante los ciclos de estimulación ovárica para recuperar material ovocitario. En el caso de cáncer de mama, una vez finalizado el tratamiento recomendado, el embarazo es seguro en mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama. Esto es independiente del estado del receptor de estrógeno del tumor (ESHRE 2020. Female fertility preservation guideline development group).

Los desenlaces de interés en este caso serían la tasa de éxito de la FIV después de la quimioterapia, el riesgo de complicaciones en el embarazo y el desarrollo del feto, el tiempo de espera recomendado después de la quimioterapia para realizar la FIV y la seguridad de la técnica en estos pacientes³⁶.



BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 5.

5.2. QUIMIOTERAPIA (EN TUMORES NO HEMATOLÓGICOS).

1. Batiza Resendiz VA, Aguilar Melgar A, Luna Rojas RM, Pérez-Peña E, Gutiérrez Gutiérrez A, Ruvalcaba Castellón LA, Salazar López-Ortiz C, Michel Vergara JA, Shaw Dulin RJ, Barquet Muñoz SA, Hernández López LA. Preservación de la fertilidad: opinión de un grupo de expertos. *Ginecología y obstetricia de México*. 2020;88(11):767-805.
2. Houlgatte A, Chargari C, Durand X. Seminoma testicular. *EMC-Urología*. 2013 Sep 1;45(3):1-8.
3. Słopień R. Mood disorders in women with premature ovarian insufficiency. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2018 Sep 30;17(3):124-6.
4. Allingham C, Gillam L, McCarthy M, Zacharin M, Jayasuriya S, Heloury Y, Orme L, Sullivan M, Peate M, Jayasinghe Y. Fertility Preservation in Children and Adolescents With Cancer: Pilot of a Decision Aid for Parents of Children and Adolescents With Cancer. *JMIR Pediatr Parent*. 2018 Nov 28;1(2):e10463.
5. Himpe J, Lammerant S, Van den Bergh L, Lapeire L, De Roo C. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults—A Systematic Review. *Life*. 2023 May 18;13(5):1209.
6. Moltz L, Neumann F, Hammerstein J. Beeinflussung der Fertilität des Mannes durch Antiandrogene [Modification of fertility of the male by antiandrogens]. *Gynakologe*. 1980 Mar;13(1):18-32.
7. Abel MK, Wald K, Sinha N, Letourneau JM, Simbulan R, Mok-Lin E, Cedars MI, Rosen MP. Conception after chemotherapy: post-chemotherapy method of conception and pregnancy outcomes in breast cancer patients. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021 Jul;38:1755-65.
8. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: An overview. *Journal of human reproductive sciences*. 2015 Jan;8(1):3.
9. Reidenbach F. Chemotherapy safe in pregnancy. *The Lancet Oncology*. 2002 Mar 1;3(3):128.
10. Selig BP, Furr JR, Huey RW, Moran C, Alluri VN, Medders GR, Mumm CD, Hallford HG, Mulvihill JJ. Cancer chemotherapeutic agents as human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 Aug;94(8):626-50.
11. Basta P, Bak A, Roszkowski K. Cancer treatment in pregnant women. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2015 Jan 1;19(5):354-60.
12. Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy: pharmacokinetics and impact on foetal neurological development. *Facts, views & vision in ObGyn*. 2010;2(4):278.
13. Esposito S, Tenconi R, Preti V, Groppali E, Principi N. Chemotherapy against cancer during pregnancy: A systematic review on neonatal outcomes. *Medicine*. 2016 Sep;95(38).
14. Alpuim Costa D, Nobre JG, De Almeida SB, Ferreira MH, Gonçalves I, Braga S, Pais D. Cancer during pregnancy: How to handle the bioethical dilemmas?—A scoping review with paradigmatic cases-based analysis. *Frontiers in oncology*. 2020 Dec 23;10:598508.
15. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, Olin R, Tsai KK, Ngo Z, Van Loon K. Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy. *JCO Oncol Pract*. 2020 Sep;16(9):545-557.
16. Huang SM, Tseng LM, Lai JC, Tsai YF, Lien PJ, Chen PH. Impact of Symptom and Social Support on Fertility Intention in Reproductive-Age Women With Breast Cancer. *Clin Nurs Res*. 2020 Jul;29(6):411-418.
17. Londero AP, Rossetti E, Pittini C, Cagnacci A, Driul L. Maternal age and the risk of adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019 Dec;19(1):1-0.
18. Anderson RA, Brewster DH, Wood R, Nowell S, Fischbacher C, Kelsey TW, Wallace WH. The impact of cancer on subsequent chance of pregnancy: a population-based analysis. *Human Reproduction*. 2018 Jul 1;33(7):1281-90.
19. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2017 Feb;34:167-77.
20. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, Von Wolff M. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*. 2020 Dec 1;31(12):1664-78.
21. Anderson RA, Clatot F, Demeestere I, Lambertini M, Morgan A, Nelson SM, Peccatori F, Cameron D. Cancer

- survivorship: Reproductive health outcomes should be included in standard toxicity assessments. *Eur J Cancer*. 2021 Feb;144:310-316. .
22. Zavras N, Siristatidis C, Siatelis A, Koumarianou A. Fertility risk assessment and preservation in male and female prepubertal and adolescent cancer patients. *Clinical medicine insights: Oncology*. 2016 Jan;10:CMO-S32811.
23. Abel MK, Wald K, Sinha N, Letourneau JM, Simbulan R, Mok-Lin E, Cedars MI, Rosen MP. Conception after chemotherapy: post-chemotherapy method of conception and pregnancy outcomes in breast cancer patients. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021 Jul;38:1755-65.
24. Waimey KE, Smith BM, Confino R, Jeruss JS, Pavone ME. Understanding fertility in young female cancer patients. *Journal of women's health*. 2015 Oct 1;24(10):812-8.
25. Himpe J, Lammerant S, Van den Bergh L, Lapeire L, De Roo C. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults—A Systematic Review. *Life*. 2023 May 18;13(5):1209.
26. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009 Feb 26;360(9):902-11.
27. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, Rovirosa Á, Vázquez L, Zeberio-Etxetxipia I, Andrés M, Bassas L, Ceballos-García E, Domingo J, Manau-Trullas D. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*. 2022 Feb 1:1-7.
28. Duffy C, Allen S. Medical and psychosocial aspects of fertility after cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*. 2009;15(1):27.
29. Gerstl B, Sullivan E, Ives A, Saunders C, Wand H, Anazodo A. Pregnancy outcomes after a breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical breast cancer*. 2018 Feb 1;18(1):e79-88.
30. Di Tucci C, Galati G, Mattei G, Chinè A, Fracassi A, Muzii L. Fertility after cancer: risks and successes. *Cancers*. 2022 May 19;14(10):2500.
31. West ER, Zelinski MB, Kondapalli LA, Gracia C, Chang J, Coutifaris C, Critser J, Stouffer RL, Shea LD, Woodruff TK. Preserving female fertility following cancer treatment: current options and future possibilities. *Pediatric blood & cancer*. 2009 Aug;53(2):289-95.
32. Canosa S, Revelli A, Gennarelli G, Cormio G, Loizzi V, Arezzo F, Petracca EA, Carosso AR, Cimadomo D, Rienzi L, Vaiarelli A, Ubaldi FM, Silvestris E. Innovative Strategies for Fertility Preservation in Female Cancer Survivors: New Hope from Artificial Ovary Construction and Stem Cell-Derived Neo-Folliculogenesis. *Healthcare (Basel)*. 2023 Oct 17;11(20):2748
33. Cavagna F, Pontes A, Cavagna M, Dzik A, Donadio NF, Portela R, Nagai MT, Gebrim LH. Specific protocols of controlled ovarian stimulation for oocyte cryopreservation in breast cancer patients. *Current Oncology*. 2018 Dec;25(6):527-32.
34. Meernik C, Poole C, Engel SM, Rauh-Hain JA, Luke B, Nichols HB. Outcomes after assisted reproductive technology in women with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2023 Jan 1;38(1):30-45.
35. Ginsburg ES, Yanushpolsky EH, Jackson KV. In vitro fertilization for cancer patients and survivors. *Fertility and sterility*. 2001 Apr 1;75(4):705-10.
36. Li Y, Cai X, Dong B, Wang Q, Yang X, Yu A, Wei H, Ke Z, Sun P, Zheng B, Sun Y. The Impact of Malignancy on Assisted Reproductive Outcomes for Cancer Survivors: A Retrospective Case–Control Study. *Frontiers in Oncology*. 2022 Sep 16;12:941797.



4

CAPÍTULO 5 FERTILIDAD Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Braulio Martín

5.3. INMUNOTERAPIA (EN TUMORES NO HEMATOLÓGICOS).

Introducción

La inmunoterapia es una forma de tratamiento que utiliza el sistema inmunológico del paciente para combatir el cáncer. Los fármacos más comunes que se utilizan en la inmunoterapia son los inhibidores de los puntos de control inmunitario, como el nivolumab y el pembrolizumab¹. Estos fármacos ayudan a las células T del sistema inmunológico a reconocer y atacar las células cancerosas².

En cuanto a la fertilidad, algunos estudios han sugerido que la inmunoterapia puede afectar la fertilidad en mujeres y hombres³. Se ha observado que algunos inhibidores de los puntos de control inmunitario pueden alterar la función ovárica en mujeres, aunque los mecanismos exactos no están claros⁴. En hombres, se ha informado de casos de disfunción eréctil y disminución de la calidad del esperma en pacientes tratados con inmunoterapia⁵.

En cuanto a los tratamientos de fertilidad asistida, los datos son limitados y no hay suficiente evidencia para determinar si son seguros o efectivos durante o después de la inmunoterapia⁶. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que la preservación de la fertilidad antes del inicio de la inmunoterapia puede ser una opción para pacientes jóvenes que desean tener hijos en el futuro⁷.

En resumen, aunque la evidencia es limitada, la inmunoterapia puede afectar la fertilidad en mujeres y hombres y es posible que se necesiten tratamientos de fertilidad asistida después del tratamiento. Se recomienda discutir la preservación de la fertilidad antes del inicio de la inmunoterapia para pacientes jóvenes que desean tener hijos en el futuro⁸.

¿Cuánto tiempo se debe esperar para intentar gestación tras un cáncer hormonodependiente?

La población de interés son pacientes que hayan sido diagnosticados con tumores no hematológicos y hayan sido tratados con inmunoterapia⁹. Se deben considerar factores como la edad, el sexo, el tipo de tumor, el estadio de la enfermedad y el tipo de tratamiento previo recibido¹⁰.

La decisión de cuándo intentar la gestación después del tratamiento del cáncer es un tema complejo y multifactorial que requiere una evaluación individualizada de cada paciente¹¹. Hay varios factores que deben considerarse, incluyendo la edad de la paciente, el tipo de cáncer, la etapa del cáncer, el tratamiento recibido y cualquier otro problema médico que pueda afectar la fertilidad y el embarazo¹².

Después de un tratamiento de cáncer, el cuerpo necesita tiempo para recuperarse y curarse¹³. El tiempo que se necesita para recuperarse varía según el tipo de tratamiento y la condición de la paciente¹⁴. En general, se recomienda esperar un tiempo antes de intentar la gestación para asegurarse de que el cuerpo se haya recuperado adecuadamente y haya pasado suficiente tiempo para que los efectos secundarios del tratamiento disminuyan¹⁵.

En el caso de la inmunoterapia, no existe un tiempo de espera obligatorio establecido para intentar la gestación después del tratamiento¹⁶. Sin embargo, se sugiere esperar al menos seis meses después de la finalización del tratamiento antes de intentar quedar embarazada, para permitir que el sistema inmunológico se estabilice y para que los efectos secundarios de la inmunoterapia disminuyan¹⁷.

Es importante destacar que el tratamiento del cáncer puede afectar la fertilidad de una mujer, por lo que puede ser necesario tomar medidas para preservar la fertilidad antes de recibir tratamiento¹⁸. Algunas opciones incluyen la criopreservación de ovocitos, la criopreservación de embriones y la preservación de tejido ovárico¹⁹. Estas opciones pueden ayudar a preservar la fertilidad de la mujer y permitir que intente la gestación en el futuro²⁰.

En resumen, la decisión de cuándo intentar la gestación después del tratamiento del cáncer hormonodependiente con inmunoterapia en un tumor no hematológico depende de varios factores y debe ser discutida con el médico tratante y el equipo de atención médica de la paciente²¹. Se recomienda esperar un período de tiempo antes de intentar la gestación para permitir que el cuerpo se recupere adecuadamente y para que los efectos secundarios del tratamiento disminuyan²². Además, puede ser necesario tomar medidas para preservar la fertilidad antes de recibir tratamiento²³. Con respecto al tiempo de espera para intentar una gestación tras recibir Inmunoterapia como tratamiento para una enfermedad oncológica es desconocido, debido nuevamente a carencia de datos fiables. Las recomendaciones son equiparables a las pacientes que reciben esquemas quimioterápicos sistémicos, y de nuevo deben individualizarse en función de factores tales como la edad, el tipo de cáncer, la etapa del cáncer, el tratamiento recibido y cualquier otro problema médico que pueda afectar la fertilidad y el embarazo. En el caso del varón, dada la escasez de bibliografía, la mayoría de expertos y guías clínicas sugieren en estos casos valorar la preservación de la fertilidad antes del inicio de la inmunoterapia en pacientes jóvenes que desean tener hijos en el futuro.

Es importante tener en cuenta que la inmunoterapia es una forma relativamente nueva de tratamiento contra el cáncer, y hay pocos estudios que aborden específicamente el impacto de la inmunoterapia en la fertilidad y el embarazo²⁴. Por lo tanto, la respuesta a esta pregunta puede no estar claramente definida en la literatura científica actual²⁵.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 5.

5.3. INMUNOTERAPIA (EN TUMORES NO HEMATOLÓGICOS).

1. He X, Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell research*. 2020 Aug;30(8):660-9.
2. Moser JC, Wei G, Colonna SV, Grossmann KF, Patel S, Hyngstrom JR. Comparative-effectiveness of pembrolizumab vs. nivolumab for patients with metastatic melanoma. *Acta Oncologica*. 2020 Apr 2;59(4):434-7.
3. Duma N, Lambertini M. It is time to talk about fertility and immunotherapy. *The oncologist*. 2020 Apr 1;25(4):277-8.
4. Winship AL, Alesi LR, Sant S, Stringer JM, Cantavenera A, Hegarty T, Requesens CL, Liew SH, Sarma U, Griffiths MJ, Zerafa N, Fox SB, Brown E, Caramia F, Zareie P, La Gruta NL, Phillips KA, Strasser A, Loi S, Hutt KJ. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. *Nat Cancer*. 2022 Aug;3(8):1-13.
5. Garutti M, Lambertini M, Puglisi F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. *ESMO open*. 2021 Oct 1;6(5):100276.
6. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Gitlin S, Gracia C, Hansen K, Jindal S, Mersereau J, Odem R. The role of immunotherapy in in vitro fertilization: a guideline. *Fertility and sterility*. 2018 Aug 1;110(3):387-400.
7. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, Rovirosa Á, Vázquez L, Zeberio-Etxetxia I, Andrés M, Bassas L, Ceballos-García E, Domingo J, Manau-Trullas D. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clinical and Translational Oncology*. 2022 Feb 1:1-7.
8. Coleman SL, Grothey A. Should oncologists routinely discuss fertility preservation with cancer patients of childbearing age?. In *Mayo Clinic Proceedings* 2011 Jan 1 (Vol. 86, No. 1, pp. 6-7). Elsevier.
9. Olson DJ, Odunsi K. Adoptive Cell Therapy for Nonhematologic Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 20;41(18):3397-3407.
10. Espinosa E, Márquez-Rodas I, Soria A, Berrocal A, Manzano JL, Gonzalez-Cao M, Martin-Algarra S; Spanish Melanoma Group (GEM). Predictive factors of response to immunotherapy-a review from the Spanish Melanoma Group (GEM). *Ann Transl Med*. 2017 Oct;5(19):389.
11. Mody SK, Gorman JR, Oakley LP, Layton T, Parker BA, Panelli D. Contraceptive utilization and counseling among breast cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship*. 2019 Jun 15;13:438-46.
12. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC medicine*. 2016 Dec;14:1-6.
13. Kline RM, Arora NK, Bradley CJ, Brauer ER, Graves DL, Lunsford NB, McCabe MS, Nasso SF, Nekhlyudov L, Rowland JH, Schear RM. Long-term survivorship care after cancer treatment-summary of a 2017 National Cancer Policy Forum Workshop. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018 Dec 1;110(12):1300-10.
14. Grusdat NP, Stäuber A, Tolkmitt M, Schnabel J, Schubotz B, Wright PR, Schulz H. Routine cancer treatments and their impact on physical function, symptoms of cancer-related fatigue, anxiety, and depression. *Supportive Care in Cancer*. 2022 May;30(5):3733-44.
15. Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, Lash TL, Spencer JB, Ward KC, Howards PP. Pregnancy after cancer: does timing of conception affect infant health?. *Cancer*. 2018 Nov 15;124(22):4401-7.
16. Mittra A, Naqash AR, Murray JH, Finnigan S, Kwak-Kim J, Ivy SP, Chen AP, Sharon E. Outcomes of pregnancy during immunotherapy treatment for cancer: analysis of clinical trials sponsored by the National Cancer Institute. *The Oncologist*. 2021 Oct 1;26(10):e1883-6.
17. Hou Y, Li J, Liu Q, Zhang L, Chen B, Li Y, Bian Y, Huang L, Qiao C. The optimal timing of immunotherapy may improve pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss: A perspective follow up study in northeastern China. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2020 Apr;83(4):e13225.

18. De Vos M, Smitz J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet*. 2014 Oct 4;384(9950):1302-10. doi:10.1016/S0140-6736(14)60834-5. Erratum in: *Lancet*. 2015 Mar 7;385(9971):856.
19. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: An overview. *Journal of human reproductive sciences*. 2015 Jan;8(1):3.
20. Sigismondi C, Papaleo E, Viganò P, Vailati S, Candiani M, Ottolina J, Di Mattei VE, Mangili G. Fertility preservation in female cancer patients: a single center experience. *Chinese journal of cancer*. 2015 Jan;34(1):56-60.
21. Koutras A, Ntounis T, Fasoulakis Z, Papalios T, Pittokopitou S, Prokopakis I, Syllaios A, Valsamaki A, Chionis A, Symeonidis P, Samara AA. Cancer Treatment and Immunotherapy during Pregnancy. *Pharmaceutics*. 2022 Sep 29;14(10):2080.
22. Kim SY, Kim SK, Lee JR, Woodruff TK. Toward precision medicine for preserving fertility in cancer patients: existing and emerging fertility preservation options for women. *Journal of gynecologic oncology*. 2016 Mar 1;27(2).
23. Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer management and research*. 2014 Mar 4:105-17.
24. Duma N, Lambertini M. It is time to talk about fertility and immunotherapy. *The oncologist*. 2020 Apr 1;25(4):277-8.
25. Liu C, Yang M, Zhang D, Chen M, Zhu D. Clinical cancer immunotherapy: Current progress and prospects. *Frontiers in Immunology*. 2022 Oct 11;13:961805.



4

CAPÍTULO 5 FERTILIDAD Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Braulio Martín

5.4. HORMONOTERAPIA (EN TUMORES NO HEMATOLÓGICOS).

La hormonoterapia es un tratamiento comúnmente utilizado en tumores no hematológicos que son hormonodependientes, es decir, que su crecimiento está estimulado por hormonas. A continuación, se describen brevemente los principales tipos de hormonoterapia utilizados y su posible impacto en el embarazo.

1. Tamoxifeno: El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), que se utiliza principalmente en el cáncer de mama, aunque también se utiliza en la prevención de este tipo de cáncer en mujeres con alto riesgo de desarrollarlo¹. El tamoxifeno actúa bloqueando la acción de los estrógenos en el tejido mamario, lo que reduce el crecimiento y la propagación de las células cancerosas.

En cuanto al impacto del tamoxifeno en el embarazo, se ha demostrado que puede interferir con la fertilidad y aumentar el riesgo de anomalías congénitas en el feto si se usa durante el embarazo². Por lo tanto, se recomienda evitar el embarazo durante el tratamiento con tamoxifeno y durante al menos 3 meses³ después de la interrupción del tratamiento. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con tamoxifeno, se debe interrumpir el tratamiento⁴. La hormonoterapia no es gonadotóxica per se, pero aumenta el riesgo de esterilidad debido a la disminución de la reserva ovárica por la edad. Se les debería informar a las pacientes de este riesgo cuando se comienza la hormonoterapia⁵⁻⁹.

2. Inhibidores de la aromatasa: Los inhibidores de la aromatasa son medicamentos que bloquean la producción de estrógeno en mujeres posmenopáusicas y se utilizan principalmente en el cáncer de mama¹⁰. Los inhibidores de la aromatasa son una alternativa al tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama receptor hormonal positivo. Los inhibidores de la aromatasa disminuyen el nivel de estrógenos en el cuerpo, lo que impide que las células cancerosas crezcan.

En cuanto al impacto de los inhibidores de la aromatasa en el embarazo, no se recomienda su uso durante el embarazo debido al riesgo de teratogenicidad¹¹. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con inhibidores de la aromatasa, se debe interrumpir el tratamiento¹².

3. Gestágenos: Los gestágenos son hormonas similares a la progesterona que se utilizan en el tratamiento de tumores hormonodependientes como el cáncer de endometrio o de mama¹³. Los gestágenos pueden actuar de diferentes maneras, como inhibir la ovulación o reducir el tamaño del tumor.

En cuanto al impacto de los gestágenos en el embarazo, no se recomienda su uso durante el embarazo debido a los posibles efectos teratogénicos. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con gestágenos, se debe interrumpir el tratamiento¹⁴.

4. Agonistas y antagonistas de la LH-RH: Los agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (LH-RH) son medicamentos que bloquean la producción de hormonas gonadotropinas y se utilizan principalmente en el cáncer de próstata y endometrio¹⁵. Los agonistas de la LH-RH reducen la producción de testosterona en los hombres y de estrógenos en las mujeres, mientras que los antagonistas de la LH-RH bloquean los efectos de la LH-RH y, por lo tanto, disminuyen la producción de hormonas sexuales.

En cuanto al impacto de los agonistas y antagonistas de la LH-RH en el embarazo, no se recomienda su uso durante el embarazo debido a la falta de datos sobre su seguridad¹⁶. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con agonistas y antagonistas de la LH-RH, se debe interrumpir el tratamiento¹⁷.

En general, se recomienda evitar el embarazo durante el tratamiento con hormonoterapia en tumores no hematológicos. Si se produce un embarazo, se debe interrumpir el tratamiento y se debe discutir el riesgo potencial para el feto con el médico especialista.

¿Puedo intentar embarazo o someterme a TRA durante la hormonoterapia?

La población objetivo son pacientes que se encuentran en tratamiento con hormonoterapia para tumores no hematológicos¹⁸. La población de pacientes en tratamiento con hormonoterapia para tumores no hematológicos puede variar en cuanto a su edad, género y estadio de la enfermedad. Los tumores no hematológicos incluyen tumores de mama, endometrio, ovario, próstata y otros tipos de tumores que dependen de las hormonas. Se encuentran en diferentes etapas del tratamiento¹⁹.

La intervención evaluada es el intento de embarazo o el sometimiento a técnicas de reproducción asistida (TRA) mientras se está recibiendo tratamiento con hormonoterapia²⁰. Esto incluye cualquier intento de concebir naturalmente o mediante TRA, como la fertilización in vitro (FIV), la inseminación intrauterina (IIU) y la transferencia de embriones congelados (TEC)²¹. Los datos actuales publicados, estiman que la función reproductiva se puede ver alterada durante los 3 meses siguientes después del tratamiento³, con lo cual, se recomienda suspender la hormonoterapia y buscar embarazo tras 3 meses de espera y libre de tratamiento.²² esperar también 3 meses desde la finalización del esquema terapéutico antes de iniciar cualquier técnica, por lo explicado previamente para favorecer la recuperación de la función ovárica. Nuevamente se debe atender al nivel de AMH (para valorar la posibilidad de éxito de la técnica y deben ser utilizados esquemas que incluyan el uso de inhibidores de la aromatasa. (Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E. Oral antioestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. Cochrane Database Syst Rev. 2005. (1):CD002249.

En el caso del varón, la hormonoterapia se suele dar en pacientes de edad, en los cuales la fertilidad no es un problema inicial. El tiempo de recuperación de la función normal espermática tras la hormonoterapia es desconocido y puede llevar desde varios meses hasta más de un año. Si la fertilidad futura fuese una preocupación en estos pacientes se recomienda considerar técnicas de preservación de la fertilidad.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 5.

5.4. HORMONOTERAPIA (EN TUMORES NO HEMATOLÓGICOS)

1. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378(9793):771-784.
2. Lykkesfeldt AE, Sørensen EK. Effect of estrogen and antiestrogens on cell proliferation and synthesis of secreted proteins in the human breast cancer cell line MCF-7 and a tamoxifen resistant variant subline, AL-1. *Acta Oncol*. 1992;31(2):131-8.
3. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1):CD002249. doi: 10.1002/14651858.CD002249.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD002249. PMID: 15674894.
4. Braems G, Denys H, De Wever O, et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist*. 2011;16(11):1547-1551.
5. Colleoni M, Rotmensz N, Peruzzotti G, Maisonneuve P, Orlando L, Ghisini R, Viale G, Pruneri G, Veronesi P, Luini A, Intra M, Cardillo A, Torrisi R, Rocca A, Goldhirsch A. Role of endocrine responsiveness and adjuvant therapy in very young women (below 35 years) with operable breast cancer and node negative disease. *Ann Oncol*. 2006 Oct;17(10):1497-503.
6. Fournier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1575-9.
7. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2365-70.
8. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, Sukumvanich P. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1045-51.
9. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, Singletary SE, Paskett ED, Petrek JA, Naftalis E, Naughton MJ. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer*. 2010 Jul 1;116(13):3102-11.
10. Geisler J, King N, Dowsett M, et al. Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on in vivo aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer*. 1996;74(8):1286-1291.
11. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2431-2442.
12. Pistelli M, Della Mora A, Ballatore Z, Berardi R. Aromatase inhibitors in premenopausal women with breast cancer: the state of the art and future prospects. *Current Oncology*. 2018 Apr;25(2):168-75.
13. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1736-1744.
14. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol*. 1997;90(3):434-440.
15. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med*. 1989;321(7):419-424.
16. Matsuoka T, Kawai K, Kimura T, Kojima T, Onozawa M, Miyazaki J, Nishiyama H, Hinotsu S, Akaza H. Long-term outcomes of combined androgen blockade therapy in stage IV prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 Apr;141(4):759-65.

17. Casper RF. Clinical uses of gonadotropin-releasing hormone analogues. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 1991 Jan 1;144(2):153.
18. Braems G, Denys H, De Wever O, et al. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist*. 2011;16(11):1547-1551.
19. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2431-2442.
20. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, Soper JT, Given FT. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1999 Jun;17(6):1736-44.
21. Celio L, Martinetti A, Ferrari L, Buzzoni R, Mariani L, Miceli R, Seregini E, Procopio G, Cassata A, Bombardieri E, Bajetta E. Premenopausal breast cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone analog alone or in combination with an aromatase inhibitor: a comparative endocrine study. *Anticancer Res*. 1999 May-Jun;19(3B):2261-8.
22. Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, Rovirosa Á, Vázquez L, Zeberio-Etxetxipia I, Andrés M, Bassas L, Ceballos-García E, Domingo J, Manau-Trullas D. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2022 Feb;24(2):227-243.



4

CAPÍTULO 5 FERTILIDAD Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

José Gilberto Peñate González

5.5. RADIOTERAPIA EN TUMORES NO HEMATOLÓGICOS. TERATOGENICIDAD.

¿Cómo afecta el cáncer a la fertilidad?

Dependiendo de la edad del paciente, elecciones personales, situación familiar y etapa de la vida, poder tener descendencia puede ser importante por lo que se debe abordar cualquier problema de fertilidad que se espere o pueda surgir durante o después del tratamiento al objeto de tomar las decisiones en tiempo y forma que posibiliten preservar el deseo reproductivo del paciente.

En muchos casos, es probable que la cirugía o los tratamientos contra el cáncer interfieran con algunas partes del proceso reproductivo y afecten su capacidad para tener descendencia, más que el cáncer mismo. El riesgo de infertilidad varía dependiendo de:

- La edad del paciente y la etapa de desarrollo; por ejemplo, antes o después de la pubertad, antes o después de la menopausia, etc.
- El tipo y la extensión de la cirugía.
- Un tumor u otro problema puede presionar los ovarios o el útero, o gónadas masculinas (testículos) y hacer que no funcionen correctamente.
- El daño a otras partes del sistema reproductivo impide que los óvulos sean liberados, fertilizados o implantados.
- Las hormonas que se necesitan para ayudar con la liberación de óvulos se interrumpen.
- El tipo de tratamiento administrado (radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, terapia dirigida, inmunoterapia, trasplante de células madre).

¿Cuál es la teratogenicidad de la radioterapia?

El impacto de la radioterapia sobre la fertilidad es variable, y a veces es imposible establecer un pronóstico. La radioterapia de intensidad modulada debe utilizarse siempre para preservar los tejidos reproductivos, y las dosis de radioterapia recibidas por los órganos reproductivos deben evaluarse al planificar un futuro embarazo. La radioterapia puede afectar a la fertilidad de los niños y jóvenes con leucemia aguda, linfomas, tumores de Wilms, sarcomas pélvicos y tumores cerebrales y nasofaríngeos.

En edad adulta, la radioterapia está indicada para pacientes con cáncer de próstata, recto, sigmoide y ano, cáncer de cuello uterino y útero, sarcomas, leucemia, linfomas y tumores cerebrales y nasofaríngeos. Por lo que su impacto sobre la función sexual y/o gonadal debe ser tenido en cuenta, tanto en el momento de la indicación de radioterapia en el manejo terapéutico, como durante la planificación y la realización del tratamiento oncológico.¹

¿Cómo afecta la radiación a nivel cerebral?

A veces, la radiación al cerebro afecta el hipotálamo y la glándula pituitaria, que trabajan juntos para producir dos hormonas importantes llamadas LH y FSH, que se liberan en el torrente sanguíneo y les indican la señal a las gónadas masculinas (los testículos) para que produzcan testosterona y también que produzcan espermatozoides. Cuando el cáncer o los tratamientos contra el cáncer interfieren con estas señales, la producción de espermatozoides puede disminuir y puede ocurrir infertilidad.

En el caso de la mujer, la glándula pituitaria normalmente envía señales a los ovarios para que produzcan hormonas, por lo que interferir con estas señales puede afectar la ovulación (la liberación de óvulos de los ovarios). Esto podría o no afectar la fertilidad según el foco y la dosis de radiación.

¿Cómo afecta la radiación a la fertilidad en la mujer?

En las mujeres, la radiación puede alterar la fertilidad al inducir daños a tres niveles:

(i) Eje hipofisario, que puede verse afectado tanto por la irradiación craneal como por la irradiación corporal total, provocando infertilidad, abortos, retraso de la pubertad e hipogonadismo hipogonadotrópico; será necesario un tratamiento de sustitución y la inducción de la ovulación con gonadotropinas si existe deseo de embarazo;

(ii) Los ovarios, donde el daño depende de la dosis de radiación y de si esta terapia se combina con quimioterapia, pudiendo causar irregularidades menstruales, fallo ovárico agudo, disminución de la reserva ovárica, infertilidad, portación incorrecta, menopausia precoz y retraso de la pubertad.

Los daños ováricos son consecuencia de la irradiación pélvica, espinal, abdominal total y/o corporal total (al igual que ocurre con los daños uterinos), y la dosis que provoca el fallo ovárico varía en función de la edad, siendo las pacientes adultas más sensibles a la radiación que las adolescentes o los niños ya que el tejido ovárico es muy sensible a la radiación.² Se ha estimado que ≤ 2 Gy destruyen la mitad de los ovocitos inmaduros^{3,4} y 4 Gy producen infertilidad en un tercio de las mujeres jóvenes y en casi todas las mujeres mayores de 40 años.⁵ El Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)⁵ demostró que la aparición de insuficiencia ovárica prematura no sólo estaba asociada a una mayor edad en el momento del diagnóstico, sino también haber recibido radioterapia abdominal o pélvica, especialmente en aquellas personas que recibieron al menos 10 Gy en el área ovárica.⁶

(iii) Útero, cuya afectación se asocia a infertilidad, abortos espontáneos, partos prematuros, bajo peso al nacer, implantación anormal de la placenta, malposición fetal y muerte intrauterina y perinatal, así como aumento de las tasas de diabetes, hipertensión y eclampsia durante el embarazo.

Dependiendo de la dosis administradas, pueden producirse diferentes grados de alteración del riego sanguíneo, disminución del tamaño y la elasticidad uterinos, fibrosis y necrosis miometrial y atrofia

endometrial con sustitución del tejido por densos depósitos de colágeno. Así, las mujeres que han recibido en el útero tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo, bebés con bajo peso al nacer¹⁴ y partos prematuros. Estos problemas son más probables en mujeres que recibieron radiación¹⁵ durante la niñez, antes de que comience el desarrollo uterino durante la pubertad. La radioterapia aplicada sobre un campo que incluya el útero aumenta el riesgo de complicaciones del embarazo; este riesgo nuevamente depende de la edad y la dosis. Estos embarazos deben ser tratados como de alto riesgo y manejados en un centro con servicios avanzados de maternidad.²⁵

Aunque se desconoce la dosis que impide el embarazo, éste se ha considerado inviable con dosis superiores a 25 Gy.⁷

En comparación con el hombre, la exposición gonadal se ve complicada en la mujer por el hecho de que los ovarios están localizados en el interior de la pelvis, con frecuencia dentro del propio campo a irradiar, o considerablemente cerca de las principales áreas ganglionares con el consiguiente riesgo de irradiación por contigüidad. Es muy probable que se produzca la abolición de la función ovárica a partir de 0,15 Gy y que con dosis de 5-6 Gy las mujeres quedan permanentemente amenorreicas.⁵

La edad es un factor importante, de tal forma que las pacientes con edad inferior a 20 años tienen aproximadamente un 70% de probabilidad de conservar un ciclo menstrual regular tras irradiación nodal total, cifra que se reduce al 20% a los 30 años; por encima de esta edad el riesgo de esterilidad es casi del 100%.⁵

¿En qué consiste la transposición ovárica?

La transposición ovárica es un procedimiento quirúrgico que moviliza los ovarios y los aleja del área pélvica. El objetivo es reducir la cantidad de radiación a la que se exponen durante el tratamiento radioterápico indicado durante un proceso oncológico.

Este procedimiento se lleva a cabo con el objetivo de preservar la fertilidad o prevenir la menopausia precoz en pacientes en edad reproductiva sometidas a radioterapia pélvica o abdominal baja, y que serán tratadas con quimioterapia con baja probabilidad de gonadotoxicidad²⁴.

Este procedimiento logra disminuir hasta en un 59% la exposición ovárica en las mujeres que reciben irradiación pélvica, y puede considerarse en mujeres en edad reproductiva.¹¹⁻¹²

De llevarse a cabo el procedimiento, se recomienda la transposición por encima de las crestas ilíacas para alejar el ovario del campo a irradiar.

Esta técnica debe realizarse antes de que comience la radiación.¹³

La transposición ovárica puede combinarse con otras técnicas, como la preservación de la corteza ovárica o criopreservación de ovocitos, ya que su eficacia puede ser limitada y dificultar las técnicas de reproducción asistida subsiguientes.^{13,14}

¿Está indicada la transposición ovárica antes de recibir radioterapia pélvica?

La protección ovárica es difícil de realizar de forma eficaz debido a su localización pélvica, sin embargo, la ooforopexia (técnica que consiste en fijar quirúrgicamente los ovarios en la línea media por detrás del útero) logra disminuir hasta en un 59% la exposición ovárica en las mujeres que reciben irradiación pélvica, y puede considerarse en mujeres en edad reproductiva.⁸⁻¹¹

Sin embargo, algunos óvulos podrían sobrevivir si los ovarios se alejan más del área objetivo de radioterapia en una cirugía menor (la transposición ovárica) para preservarlos, que debe realizarse antes de que comience la radiación. Este es un procedimiento quirúrgico ambulatorio que quita los ovarios del área de tratamiento. Esto reducirá la cantidad de radiación a la que se exponen los ovarios durante el tratamiento

y quizás ayude a que continúen funcionando adecuadamente después del tratamiento.

Esta opción está indicada antes de recibir radioterapia pélvica en tumores hematológicos y en los no hematológicos en los que la irradiación ovárica no se realiza con intención ablativa, cuando se administra radioterapia pélvica sin quimioterapia o con una quimioterapia poco gonadotóxica. Esta técnica se ha utilizado en casos de cáncer cervical y rectal, linfomas y otros tumores. Se recomienda la transposición por encima de las crestas ilíacas para alejar el ovario del campo de radiación; este procedimiento puede preservar la función ovárica en el 50-80% de los casos. La transposición ovárica puede combinarse con otras técnicas, como la preservación de la corteza ovárica o de los ovocitos, ya que su eficacia puede ser limitada y dificultar las técnicas de reproducción asistida subsiguientes.^{12,13}

Aun si los ovarios son desplazados, puede que estén expuestos a algo de radiación que posiblemente destruya algunos óvulos. Si, además, recibe quimioterapia, es posible que esto contribuya a una mayor pérdida de óvulos, por lo que es aconsejable someterse a la criopreservación de óvulos o embriones antes de reposicionar sus ovarios.

La radiación al útero puede causar cicatrización, lo que disminuye la flexibilidad y el flujo de sangre al útero. También hace que el útero no pueda estirarse a su tamaño completo durante el embarazo. Estos problemas pueden limitar el crecimiento y la expansión del útero durante el embarazo. Las mujeres que han recibido radiación en el útero tienen un mayor riesgo de aborto espontáneo, bebés con bajo peso al nacer¹⁴ y partos prematuros.¹⁵ Estos problemas son más probables en mujeres que recibieron radiación durante la niñez, antes de que el útero comenzara a crecer durante la pubertad.

La preservación de la función ovárica después de la transposición ovárica y la radioterapia pélvica, con o sin quimioterapia, fue del 61,7% (431/699 pacientes), oscilando entre el 16,6% y el 100%. Un total de 12 estudios informaron sobre 117 complicaciones, lo que representa el 8,5%. Se describieron metástasis ováricas en 5 (0,4%). Los datos sobre la preservación de la fertilidad después de la transposición ovárica son escasos y no se pueden sacar conclusiones definitivas. Según los datos disponibles, la transposición ovárica podría realizarse en pacientes jóvenes con tumores menores de 4 cm, y debería evitarse en aquellas con tumores voluminosos. Un equipo multidisciplinario debe evaluar cuidadosamente la evaluación de riesgo/beneficio, y la decisión sobre la transposición ovárica debe estar siempre guiada por los valores y preferencias informadas de la paciente.

¿Qué ocurre con la radiación en el área de la pelvis en el varón?

Si recibe radiación en el área pélvica o genital (tumores de vejiga, recto, canal anal, linfomas o sarcomas, próstata o testículo) que conlleven la administración de dosis muy altas en el área pélvica con el potencial riesgo de daño (por irradiación dispersa) o directo por irradiación directa del área gonadal; es mejor para asegurar fertilidad sin riesgos, barajar otras opciones más allá de la protección gonadal, incluido el banco de espermatozoides, especialmente si desea evitar el período de espera.

En los hombres, la radioterapia afecta al epitelio germinal testicular, incluidas las células de Sertoli y, en menor medida, las células de Leydig, lo que puede alterar la espermatogénesis; no suele causar hipogonadismo, pero los efectos sobre la espermatogénesis dependen de la dosis y del régimen utilizado (las dosis $\geq 1,2$ Gy se asocian a azoospermia, que es permanente con dosis > 6 Gy).¹⁶

La radioterapia en la pelvis puede causar disfunción eréctil o impotencia. La incidencia de la disfunción eréctil en la literatura oscila entre el 20% y el 90% y depende de varios factores: la técnica y la dosis de radioterapia, los instrumentos utilizados para evaluar de la disfunción y la duración del seguimiento. Las demostraciones directas e indirectas en la literatura muestran un mecanismo vascular en el origen de la impotencia, principalmente relacionado con el daño arterial.¹⁷ El mecanismo exacto de la disfunción eréctil sigue siendo desconocido debido a la compleja interacción de factores vasculares vascular y neuronal.¹⁸⁻²⁰ Además, el bulbo del pene, aunque no es una estructura esencial para obtener y el mantenimiento de la erección, puede estar implicado en la en la disfunción eréctil y puede ser un sustituto de la dosis recibida a ese nivel.^{18,20}

En base a lo anteriormente descrito, teniendo en cuenta que los resultados de la transposición ovárica pueden variar según la edad de la paciente, la dosis y el tipo de radiación recibida, la ubicación y el tipo de cáncer y otros factores individuales, algunas pacientes pueden preservar su función ovárica y ser capaces de concebir después de la cirugía, mientras que en otros casos, la preservación de la fertilidad puede ser parcial o insuficiente. Se podría llevar a cabo el empleo de técnicas de reproducción asistida en mujeres previamente tratadas mediante radioterapia, teniendo en cuenta en primer lugar, el nivel de AMH (que permite valorar la posibilidad de éxito de la técnica), los efectos tardíos del tratamiento, la edad del paciente y el intervalo de tiempo transcurrido desde el tratamiento para predecir posibles complicaciones de un embarazo y/o posibilidades de éxito de la aplicación de TRA.

¿Qué efecto tiene la radioterapia en el cáncer de testículo?

El tratamiento radiológico se dirige directamente a los testículos para tratar algunos tipos de cáncer testicular (seminoma) y podría usarse para tratar la leucemia infantil. En ocasiones se puede necesitar radiación en el área de la ingle después de que se haya extirpado un seminoma testicular y la radiación dispersa puede afectar al teste. Es conocido que el testículo es muy radiosensible, con toda probabilidad como consecuencia de la rápida división celular del epitelio germinal. Con dosis de 0,15 Gys se puede demostrar una disminución intensa, pero transitoria, de la producción de esperma; a dosis superiores a 0,5 Gys se han registrado episodios transitorios de aspermia. Tras la administración de 2-3 Gys, se precisan hasta 3 años para la recuperación total de la producción de esperma, dicho intervalo es 5 años cuando la dosis es de 4-6 Gys y por encima de 6 Gys la esterilidad suele ser permanente.¹⁶

En este sentido indicar que se deben utilizar técnicas de protección de las gónadas frente al haz de irradiación en los casos de irradiación pélvica que aseguran disminuir la exposición testicular a < 1% de la dosis prescrita. Si recibe radiación cerca de los testículos, debe evitar las relaciones sexuales sin protección y no intentar lograr un embarazo durante un cierto período de tiempo después de que finalice el tratamiento, algunos expertos recomiendan esperar entre 1 y 2 años, por lo que es mejor barajar otras opciones, incluido el banco de esperma, si desea evitar el período de espera y minimizar el riesgo teratogénico de la radioterapia.

¿Qué efecto tiene la radioterapia en el cáncer de próstata? (Braquiterapia)

Los implantes de semillas con Iodo-125 para el cáncer de próstata (braquiterapia baja de tasa) limitan la dosis de radiación a los testículos y muchos hombres podrían seguir siendo fértiles o recuperarán la producción de esperma. Sin embargo, es importante asegurarse de comprender las instrucciones importantes que debe seguir durante y después de la braquiterapia, como: evitar las relaciones sexuales sin protección adecuada (para lo que se usarán preservativos) durante las primeras eyaculaciones ante el potencial riesgo de eliminación de semillas y en los primeros seis meses para evitar el riesgo de embarazos debido al potencial teratogénico; limitar el contacto cercano con mujeres embarazadas y niños pequeños durante los seis primeros meses. Recomendación de congelación de semen si se desea ser padre sin riesgo teratogénico y si desea evitar el período de espera.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 5.

5.5. RADIOTERAPIA EN TUMORES NO HEMATOLÓGICOS.

- ¹Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(2):227-243.
- ²Gross E, Champetier C, Pointreau Y, et al. Tolérance à l'irradiation des tissus sains: les ovaires [Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: ovaries]. *Cancer Radiother*. 2010;14(4-5):373-375.
- ³Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*. 1992;7(10):1342-1346.
- ⁴Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003;18(1):117-121.
- ⁵Joint Council for Clinical Oncology. Management of Gonadal Toxicity Resulting from the Treatment of Adult Cancer: Report of a Working Party of the Joint Council for Clinical Oncology. Royal College of Physicians. 1998
- ⁶Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, Robison LL, Sklar CA. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006 May 1;91(5):1723-8.
- ⁷Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology*. 2000 Mar 1:161-6.
- ⁸Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, Pendergrass TW, Robison LL. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002 Oct 1;187(4):1070-80.
- ⁹Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, Whitton JA, Green DM, Donaldson SS, Mertens AC, Robison LL. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006 Oct 18;98(20):1453-61.
- ¹⁰Ovarian transposition before pelvic radiation
 Author:Togas Tulandi, MD, MHCM, FRCSC, FACOG, FCAHSS
 Section Editor:Tommaso Falcone, MD, FRCSC, FACOG
 Deputy Editor:Alana Chakrabarti, MD
 Literature review current through: Sep 2023.
 This topic last updated: Jan 14, 2022.
- ¹¹ PE, Shalet SM, Price DA, Jones PH. Ovarian function following chemotherapy for childhood brain tumours. *Med Pediatr Oncol*. 1989;17(2):92-96.
- ¹²Presti AL, Ruvolo G, Gancitano RA, Cittadini E. Ovarian function following radiation and chemotherapy for cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004 Apr 5;113:333-40.
- ¹³Du Z, Qu H. The relationship between ovarian function and ovarian limited dose in radiotherapy postoperation of ovarian transposition in young patients with cervical cancer. *Cancer medicine*. 2017 Mar;6(3):508-15.
- ¹⁴Salih SM, Albayrak S, Seo S, Stewart SL, Bradley K, Kushner DM. Diminished utilization of in vitro fertilization following ovarian transposition in cervical cancer patients. *The Journal of reproductive medicine*. 2015 Jul;60(7-8):345.
- ¹⁵Grigsby PW, Russell A, Bruner D, Eifel P, Koh WJ, Spanos W, Stetz J, Stitt JA, Sullivan J. Late injury of cancer therapy on the female reproductive tract. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*.

1995 Mar 30;31(5):1281-99.

¹⁶Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. Human reproduction update. 2001 Nov 1;7(6):535-43.

¹⁷Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, Boekhout A, Borgmann-Staudt A, Brown MC, Cohn R, Dirksen U. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. The Lancet Oncology. 2017 Feb 1;18(2):e75-90.

¹⁸Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1998 Jan 1;40(1):129-33.

¹⁹McLaughlin PW, Narayana V, Meirowitz A, Troyer S, Roberson PL, Gonda Jr R, Sandler H, Marsh L, Lawrence T, Kessler M. Vessel-sparing prostate radiotherapy: dose limitation to critical erectile vascular structures (internal pudendal artery and corpus cavernosum) defined by MRI. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2005 Jan 1;61(1):20-31.

²⁰Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. The Journal of urology. 1985 Feb 1;133(2):207-12.

²¹van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review. Radiother Oncol. 2007;84(2):107-113.

²²Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. Urol Clin North Am. 2005;32(4):379-v.

²³Roach III M, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose–volume effects and the penile bulb. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2010 Mar 1;76(3):S130-4.

²⁴ van der Wielen GJ, van Putten WL, Incrocci L. Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2007 Jun 1;68(2):479-84

²⁵Guía ESHRE 2020. Female fertility preservation guideline development group



4

CAPÍTULO 5 FERTILIDAD Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Carolina de Bonis Braun
 Minerva Montalvo Saavedra

5.6. QUIMIOTERAPIA (EN TUMORES HEMATOLÓGICOS).

Agentes quimioterápicos en tumores hematológicos que afectan a la fertilidad.

Los pacientes en edad reproductiva que han superado un proceso neoplásico maligno ven afectada su calidad de vida al perjudicar la capacidad de tener hijos biológicos. Tanto la radioterapia (RT) como la quimioterapia (QT) pueden tener efectos temporales o permanentes sobre la fertilidad y la función gonadal tanto en mujeres como en hombres, dependiendo de la edad a la que recibieron el tratamiento, el tipo de fármacos empleados y dosis total de RT y QT.

Infertilidad en el varón

El daño más grave a las espermatogonias y al epitelio germinal es inducida por agentes alquilantes, compuestos de platino y a largo plazo tratamiento con hidroxiurea. En pacientes con linfoma de Hodgkin el tratamiento quimioterápico estándar es el ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, y dacarbazina). Con este esquema los pacientes que desarrollaron oligoespermia recuperaron la espermatogénesis a los 18 meses. Tras Adriamicina (doxorubicina); Bleomicina; Vinblastina; Dacarbazina (DTIC) (ABVD) el riesgo de infertilidad en varones es del 0-8% y del 2-11% si se asocia a RT pélvica³

Hay otros esquemas, como BEACOPPescalado/basal (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona), usado sobre todo cuando no hay respuesta tras 2 ciclos de tratamiento estándar, que se asocia a riesgo de azoospermia en >90% de pacientes varones; y el MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) en el que la recuperación de la espermatogénesis es muy poco probable³.

En el caso de pacientes varones que toman lenalidomida que es un inmunomodulador utilizado frecuentemente en el tratamiento del mieloma múltiple, los datos farmacocinéticos han demostrado que lenalidomida está presente en el semen humano a niveles sumamente bajos durante el tratamiento y

que es indetectable en el semen humano 3 días después de suspender el medicamento en los sujetos sanos. Como medida de precaución y teniendo en cuenta las poblaciones especiales con un tiempo de eliminación prolongado, deberán tomar medidas de precaución durante el tratamiento y durante al menos 7 días después de interrumpir la dosis y/o de suspender el tratamiento.

Infertilidad en mujeres

Los agentes alquilantes inducen el mayor daño, no sólo a folículos en crecimiento, sino también a los ovocitos, lo que resulta en una sorprendente reducción de la reserva de folículos primordiales¹.

Los regímenes usados actualmente para el linfoma de Hodgkin (LH) tienen efectos reproductivos variables: MOPP produce hipogonadismo primario permanente en 12-46% de las pacientes tratadas y la incidencia de amenorrea es mayor y más rápida en pacientes >24 años,⁵⁻⁷ ABVD presenta menor incidencia de fallo ovárico; y con BEACOPP aproximadamente el 50% de las pacientes desarrollan fallo ovárico².

Esto se debe a que la presencia de esquemas con alquilantes (fundamentalmente procarbazona y ciclofosfamida), como MOPP, COPP o BEACOPP,⁴ tienen un mayor riesgo de infertilidad si los comparamos con regímenes sin agentes alquilantes, como el ABVD; el cual raramente produce esterilidad permanente tanto en hombres como en mujeres.³ Un estudio de 40 pacientes tratadas con ABVD y RT mostró ausencia de fallo ovárico en mujeres <25 años y amenorrea transitoria en el 33% de mujeres <45 años.³

Además en un estudio del grupo alemán de pacientes con LH que se trataron con BEACOPP escalado/basal, tras una mediana de seguimiento de 3,2 años, el 19% de las mujeres tenían amenorrea. El riesgo de amenorrea se asoció al estadio avanzado, edad ≥ 30 años al tratamiento y al no empleo de anticoncepción oral durante el tratamiento. En el estudio HD15 del mismo grupo, el riesgo de amenorrea a los 4 años en pacientes con estadios avanzados tratadas con BEACOPP escalado fue del 25% si la edad era <25 años, pero aumentaba al 50% para ≥ 30 años sin observar efecto protector de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), en contra de lo descrito en pacientes con estadios localizados desfavorables que recibieron 2 ciclos BEACOPP escalado y 2 ciclos ABVD (estudio HD14). Además el 34% de las mujeres ≥ 30 años tenían síntomas graves de menopausia.³

En otras patologías hematológicas como leucemias linfoblásticas tratadas con ciclofosfamida, citarabina (ara-C) y RT craneal en pacientes en edad pediátrica, tienen un inicio de la pubertad levemente temprano pero con FSH sérica alta y baja concentraciones de inhibina, nuevamente sugestivas de daño celular de la granulosa y la teca.⁸

Trasplante de progenitores Hematopoyético (TPH)

El riesgo de infertilidad tras TPH autólogo (TAPH) no ha sido evaluado de forma extensa. Un estudio retrospectivo que incluye 25 mujeres con linfoma (18 con LH) sin tratamiento previo con alquilantes, RT pélvica o múltiples líneas de rescate; y que recibieron un TAPH acondicionado con BEAM (carmustina, citarabina, etopósido y melfalán), mostró que el 68% de las mujeres con una mediana de edad de 25 años recuperó la menstruación y el 40% con una mediana de 22 años tuvieron embarazos.⁴ La menor edad al TAPH se correlacionó con mayor probabilidad de recuperar la fertilidad.³

La irradiación corporal total (ICT), poco empleada en la actualidad como régimen de acondicionamiento para el TPH produce infertilidad prácticamente universal en pacientes adultos y en hasta un 81% de los niños. En un estudio australiano en 421 pacientes adultos sometidos a TPH alogénico, muestra que del 22% que trataron de concebir, el 43% tuvieron descendencia, siendo la tasa global de descendencia tras aloTPH del 3%.¹⁰

Quimioterapia en tumores hematológicos durante el embarazo. Seguridad. Finalizar gestación.

No existen revisiones sistemáticas sobre el efecto de diferentes regímenes de quimioterapia en mujeres embarazadas. Un análisis reciente sugiere que la quimioterapia no está asociada con un curso adverso o complicado del embarazo.⁹

Por patología hematológica:

Linfoma de Hodgkin (LH):

Se suele diagnosticar durante el embarazo en 1/1.000 a 1/3.000 mujeres embarazadas. Cerca del 70% de los casos son estadios I-IIA asintomáticos o mínimamente sintomáticos. El curso clínico y el pronóstico son similares al del LH en la mujer no embarazada. Los procedimientos de estadificación deben adaptarse a la situación clínica, intentando minimizar la exposición radiológica fetal. Las recomendaciones actuales establecen un tratamiento diferente dependiendo del estadio de la enfermedad y del periodo gestacional de la paciente.³

Durante el primer trimestre de embarazo, el tratamiento del LH en estadio localizado ha de aplazarse al segundo trimestre. Se ha descrito que más del 50% de las pacientes pueden llevar el embarazo a término sin tratamiento o con el uso de vinblastina si está clínicamente justificado.^{6,7} Hay que tener presente que el uso de ABVD o regímenes similares está contraindicado. En estadios avanzados de la enfermedad y durante el primer trimestre, el aborto terapéutico seguido del tratamiento de QT estándar es la opción más aconsejable.

Durante el segundo-tercer trimestre se puede retrasar el tratamiento en aquellas pacientes asintomáticas. En caso de precisar tratamiento, el esquema ABVD es seguro y eficaz, ya que no se han descrito malformaciones fetales, aunque sí existe un aumento del riesgo de muerte fetal o neonatal, retraso del crecimiento intrauterino y nacido con bajo peso.^{6,7} Debido al efecto carcinógeno fetal (aumento del riesgo de leucemia y tumores sólidos durante la primera década de la vida), la RT debe descartarse y, en todo caso, aplazarse hasta la finalización del embarazo. En estadios avanzados de la enfermedad en el segundo-tercer trimestre, las pacientes pueden recibir el tratamiento estándar con ABVD y es recomendable retrasar el parto al periodo no neutropénico.³

Leucemia promielocítica aguda^{11,12}

Durante el primer trimestre de embarazo tanto el ácido transretinoico (ATRA) como el trióxido de arsénico (ATO) son altamente teratógenos y están contraindicados. Si la paciente acepta el aborto terapéutico, entonces procederíamos a la terapia convencional. En caso de que la interrupción electiva del embarazo fuera inaceptable para la paciente, la única opción disponible es la administración de quimioterapia sola. Es importante que la paciente tenga constancia de que, en comparación con los pacientes que reciben ATRA más quimioterapia con los pacientes tratados sólo con quimioterapia, tienen tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión inferiores y mayores tasas de recaída. Si se elige el tratamiento con quimioterapia sola, la daunorrubicina suele ser el quimioterápico de elección. Si se logra una remisión con quimioterapia sola y el embarazo continúa se puede agregar ATRA durante el segundo o tercer trimestre.

Durante el segundo o tercer trimestre hay dos opciones principales disponibles: la inducción de la remisión con ATRA solo, retrasando la administración de quimioterapia hasta después del parto; o bien la administración simultánea de ATRA más quimioterapia como se administra a pacientes que no están embarazadas en el momento del diagnóstico.

La administración simultánea de ATRA más quimioterapia ofrece la mejor posibilidad de curación, pero se acompaña del riesgo de una mayor tasa de aborto espontáneo, prematuridad, bajo peso al nacer, neutropenia neonatal y sepsis. Cuando se compara con pacientes que se someten a inducción con ATRA más quimioterapia, los pacientes tratados con ATRA solo tienen tasas similares de remisión, pero tasas más

altas de hiperleucocitosis durante la inducción y mayores tasas de recaída.

Leucemia linfoblástica aguda Phi +¹²

Si se detecta durante el primer trimestre o principios del segundo trimestre se recomienda la interrupción del embarazo seguida por el tratamiento de la leucemia; porque los inhibidores de tirosín kinasa (TKI), las dosis altas de glucocorticoides y la quimioterapia están asociados con una incidencia alta e inaceptable de anomalías fetales y/o pérdida fetal^{11,12}. Si se diagnostica a finales del segundo trimestre o durante el tercer trimestre, a veces es posible tratar a los pacientes de forma conservadora con leucoaféresis, glucocorticoides, hidroxiurea y/o transfusiones, con inducción del parto en cuanto sea posible.

Mieloma múltiple:

Los regímenes con lenalidomida son el estándar de tratamiento en el mieloma múltiple. La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, la cual es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno. Las mujeres que potencialmente deben recibir este tratamiento y tienen capacidad de gestación deben utilizar al menos un método anticonceptivo efectivo desde al menos 4 semanas antes del tratamiento, durante el tratamiento y hasta al menos 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida. Incluso si una mujer con capacidad de gestación tiene amenorrea, debe seguir todos los consejos sobre anticoncepción eficaz.

¿Cuánto tiempo hay que esperar tras quimioterapia en tumores hematológicos para intentar embarazo?

Se ha demostrado que existe una alteración del ADN hasta 2 años tras haber finalizado el tratamiento de QT. Sin embargo, no existe evidencia clínica de anomalías cromosómicas en la descendencia de varones que estén o hayan estado con tratamiento con QT. Por ello, en caso de que no exista otra solución, se puede congelar el semen una vez iniciado el tratamiento.³

Existen grandes estudios prospectivos de cohortes que han evaluado los efectos de quimioterapia en el cáncer infantil con respecto al curso de embarazos posteriores ya que los datos en edad adulta en este sentido son más limitados. Una publicación reciente comprobó unos 4.922 nacimientos en supervivientes de cáncer y concluyó que las mujeres que concibieron ≥ 1 año después de comenzar la quimioterapia sin radiación o ≥ 2 años después de la quimioterapia con radiación no tuvieron un mayor riesgo de parto prematuro. Las mujeres que concibieron ≤ 1 año después de comenzar la quimioterapia tuvieron mayores riesgos de parto prematuro.⁹

Con estos datos se recomienda un intervalo de al menos 1 año después de la finalización de la quimioterapia antes de intentar un embarazo para reducir el riesgo de complicaciones.⁹

¿Se pueden realizar Técnica Reproducción Asistida tras la quimioterapia en tumores hematológicos?

Lo único que habría que tener en cuenta para poder realizar técnicas de reproducción asistida en pacientes con patología hematológica es que la enfermedad esté en remisión completa para evitar en la medida de lo posible recaída/progresión de la enfermedad en el curso del embarazo.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 5.

5.6. QUIMIOTERAPIA (EN TUMORES HEMATOLÓGICOS).

¹Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg J-B, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(12):1664–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>

Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, Von Wolff M. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*. 2020 Dec 1;31(12):1664-78.

²Averette HE, Boike GM, Jarrell MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1990;40(4):199–209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.40.4.199>

Averette HE, Boike GM, Jarrell MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1990 Jul;40(4):199-209.

³ Guía de práctica clínica de GELTAMO para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin. Madrid: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). 2019. Disponible en: <https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/124-guia-terapeutica-geltamo-para-el-tratamiento-de-linfoma-hodgkin/file>

⁴Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med*. 1973;289(22):1159.;

Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *New England Journal of Medicine*. 1973 Nov 29;289(22):1159-62.

⁵Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer* [Internet]. 1985;55(10):2364–72. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850515\)55:10<2364::aid-cncr2820551011>3.0.co;2-e](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850515)55:10<2364::aid-cncr2820551011>3.0.co;2-e)

Nicosia SV, Matus Ridley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer*. 1985 May 15;55(10):2364-72.

⁶Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1981;139(1):62–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90413-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(81)90413-0)

Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, Jaffe N, Li FP. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1981 Jan 1;139(1):62-6.

⁷Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* [Internet]. 1981;71(4):552–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90205-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(81)90205-9)

Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *The American Journal of Medicine*. 1981 Oct 1;71(4):552-6.

⁸Quigley C, Cowell C, Jimenez M, Burger H, Kirk J, Bergin M, et al. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 1989;321(3):143–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198907203210303>

Quigley C, Cowell C, Jimenez M, Burger H, Kirk J, Bergin M, Stevens M, Simpson J, Silink M. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1989 Jul 20;321(3):143-51.

⁹Effect of chemotherapy (The European Society of Human Reproduction and Embryology). 2020.

¹⁰Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M. A survey of fertility and sexual health

following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. *Br J Haematol.* 2016;172(4):592–601.

Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M, Larsen SR, Moore J, Hertzberg M, Kwan J, Brown L. A survey of fertility and sexual health following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. *British journal of haematology.* 2016 Feb;172(4):592-601.

¹¹ Horowitz NA, Henig I, Henig O, Benyamini N, Vidal L, Avivi I. Acute myeloid leukemia during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma.* 2018 Mar;59(3):610-616.

¹²D. Milojkovic, J. Apperley. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*, 123 (2014), pp. 974-984; Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2014 Feb 13;123(7):974-84.

¹³ Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2014 Jun 25;7:69

¹⁴Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009;27(14):2374–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1839>

Green DM, Sklar CA, Boice Jr JD, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, Yasui Y. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2009 May 5;27(14):2374.

4

CAPÍTULO 5 FERTILIDAD Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Carolina de Bonis Braun.
Minerva Montalvo Saavedra.

5.7. RADIOTERAPIA. TERATOGENICIDAD (EN TUMORES HEMATOLÓGICOS).

El riesgo depende del volumen, dosis de radiación así como en el caso de la mujer, de la edad. Se sabe que no hay evidencia de una mayor tasa de anomalías congénitas en la descendencia de mujeres tratadas con quimioterapia, radioterapia o ambas.² Puede haber, sin embargo, un aumento en la tasa aborto temprana,⁹ recién nacido pequeño para la edad gestacional¹⁴ y un mayor riesgo de malformaciones en los fetos expuestos a la radiación pélvica.

Este tema será expuesto de forma más consistente en la sección específica.

¿Está indicada la transposición ovárica antes de recibir radioterapia pélvica en caso de linfomas y leucemias?

Esta pregunta PICO da respuesta en caso de tumores No hematológicos (Ver cap 5 punto 5.5)

La protección ovárica es difícil de realizar de forma eficaz debido a su localización pélvica.

Se debe valorar tanto en tumores hematológicos como en los no hematológicos en los que la irradiación ovárica no se realiza con intención ablativa, cuando se administra radioterapia pélvica sin quimioterapia o con una quimioterapia poco gonadotóxica. Así, se ha utilizado en casos de cáncer cervical y rectal, linfomas y otros tumores.

En las niñas, el linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, los tumores vaginales o uterinos, el sarcoma de Ewing pélvico y los tumores espinales son los motivos más frecuentes de derivación para la intervención.¹⁵

Función ovárica tras TO

Los datos en cuanto a preservación de fertilidad son muy dispares en función del estudio que pueda consultarse. En ocasiones será preciso combinar la TO con la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico, en cuyo caso la TO se realizará posteriormente a la criopreservación.^{16,17}

Una revisión sistemática y un metaanálisis evaluaron la función ovárica y los riesgos de la TO usando datos de estudios publicados hasta 2014.¹³ Los autores incluyeron 24 estudios observacionales, de los cuales 7 fueron prospectivos, con un total de 892 mujeres que se sometieron a TO antes de la radioterapia para el tratamiento del cáncer, principalmente cáncer de cuello uterino (n=828). La mitad de las mujeres (n=428) se sometieron a cirugía radical incluyendo histerectomía sin radioterapia, 143 fueron tratadas con braquiterapia post-quirúrgica y 321 recibieron radioterapia postoperatoria de haz externo. La preservación de la función ovárica se encontró en el 60-90 %, siendo menor en el grupo que recibió radioterapia de haz externo.¹³

Además, el beneficio potencial del procedimiento es menor en pacientes de edad avanzada y en aquellas con mayor riesgo de metástasis ováricas:

- Las pacientes menopáusicas no son candidatas a la transposición ovárica, ya que los beneficios de proteger la función ovárica posmenopáusica son mínimos.
- Las pacientes mayores de 40 años no son buenas candidatas para este procedimiento debido a un potencial de fertilización reducido basal y a un alto riesgo de fallo ovárico incluso tras la cirugía.¹⁸

Impacto de la transposición ovárica en los niveles de hormonas sexuales

El impacto de la transposición ovárica en los niveles de hormonas sexuales (estradiol [E2], progesterona, FSH, LH) fue evaluado en un estudio y publicado después del metaanálisis de Gubbala, de 86 mujeres con cáncer de las cuales 13 se sometieron a transposición ovárica de un ovario y 73 de ambos ovarios. Las pacientes sometidas a diferentes tratamientos de radioterapia se compararon con grupo control que no recibió radioterapia.

Embarazo después de transposición ovárica

Se han informado sobre la consecución de varios embarazos tras la transposición ovárica en pacientes con cáncer tratadas con radioterapia o radioquimioterapia de baja gonadotoxicidad, incluyendo concepciones naturales, así como embarazos conseguidos tras técnicas de reproducción asistida.

Un estudio observacional que incluyó a 27 mujeres con cáncer de cuello uterino (tratadas con cirugía, transposición ovárica bilateral y radioterapia) y 10 mujeres con disgerminoma de ovario (tratadas mediante cirugía, transposición de ovario contralateral y radioterapia) reveló tasas de embarazo del 15 % (4/27) y del 80 % (8/10) en los 2 grupos de estudio, respectivamente. Tres mujeres se sometieron a reposicionamiento del ovario tras infertilidad persistente, lográndose el embarazo en una de ellas. El intervalo de tiempo medio entre el final del tratamiento del tumor y la primera concepción fue de 4,3 años (rango 2-7 años). De los 18 embarazos, cinco terminaron en aborto espontáneo (5/18; 28%) y 13 embarazos exitosos, dieron lugar a 15 niños nacidos vivos.⁹

Las pacientes con cánceres de riesgo moderado o alto de metástasis ováricas pueden no ser buenas candidatas para la preservación ovárica y, a su vez, para la transposición ovárica.

Los cánceres con alto riesgo de metástasis ováricas son la leucemia, el neuroblastoma y el linfoma de Burkitt, existiendo otros de riesgo intermedio o moderado, como son el adenocarcinoma/carcinoma adenoescamoso de cuello uterino, el cáncer de cuello uterino de células escamosas >3 cm de diámetro o >estadio Ib1,¹⁹ el cáncer de colon, el cáncer de mama en estadio IV y/o el cáncer de mama lobular infiltrante.²⁰

La incidencia de metástasis ováricas entre las pacientes con cáncer de cuello uterino sometidas a transposición ovárica se estima en un 0,4%.²¹

Tras la revisión anteriormente expuesta, se puede concluir que existe evidencia de calidad (¿moderada?) para afirmar que, en caso de necesidad de recibir RT pélvica, debería valorarse la trasposición ovárica como forma de preservación la función ovárica en la medida de lo posible y razonable.

La decisión de realizar una transposición ovárica depende de una combinación de factores entre los que se incluyen la edad de la paciente, la reserva ovárica, el deseo de un embarazo futuro, las preferencias personales (por ejemplo, la voluntad de tomar terapia hormonal para la menopausia prematura), el estado médico y el pronóstico de la enfermedad que afecte a la mujer. El equipo médico de la paciente (oncólogos médicos y radioterapeutas, endocrinólogo reproductivo y cirujano que realizará la transposición) debe ayudar a la paciente a sopesar los riesgos y beneficios de la este procedimiento en función de la situación clínica específica.

Calidad de la evidencia: Moderada ¿? Recomendación: Fuerte a favor

¿Cuánto tiempo hay que esperar para intentar gestación tras recibir radioterapia alguno de los miembros de la pareja en caso de linfomas y leucemias?

Aunque la quimioterapia puede producir aneuploidía y por tanto tener un hipotético efecto mutagénico en las células germinales del receptor, existen múltiples estudios que muestran que no hay aumento de malformaciones congénitas en la descendencia de pacientes que han recibido tratamiento para el cáncer. Tras recibir RT o QT, el periodo de latencia para recuperar la espermatogénesis puede ser muy variable. No existen guías clínicas que recomienden un periodo concreto de contracepción tras el tratamiento, pero la mayoría de clínicos recomiendan un periodo de contracepción de 6-24 meses para garantizar una recuperación del posible daño en el DNA del esperma y para recuperar la calidad del esperma. Además, concebir después de un tratamiento contra el cáncer no aumenta el riesgo de recurrencia del cáncer, aún se desconoce si los intervalos cortos entre el tratamiento y la concepción pueden causar un mal resultado del embarazo.⁹

En un estudio se observó resultados de 4.922 nacimientos en supervivientes del cáncer y concluyó que las mujeres que concibieron ≤ 1 año después de comenzar la quimioterapia tenían mayores riesgos de parto prematuro que los controles. Las mujeres que concibieron ≥ 1 año después de comenzar la quimioterapia sin radiación o ≥ 2 años después de la quimioterapia con radiación no tuvieron un mayor riesgo general. Se llegó a la conclusión de que el riesgo de parto prematuro se limitaba a las supervivientes que tenían intervalos cortos entre el tratamiento y la concepción.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 5.

5.7. RADIOTERAPIA. TERATOGENICIDAD (EN TUMORES HEMATOLÓGICOS).

¹Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg J-B, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2020;31(12):1664–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.006>

Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, Paluch-Shimon S, Halaska MJ, Uzan C, Meissner J, Von Wolff M. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology*. 2020 Dec 1;31(12):1664–78.

²Averette HE, Boike GM, Jarrell MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1990;40(4):199–209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/canjclin.40.4.199>

Averette HE, Boike GM, Jarrell MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 1990 Jul;40(4):199-209.

³ Guía de práctica clínica de GELTAMO para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin. Madrid: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). 2019. Disponible en: <https://www.geltamo.com/descargas/documentos-publicos/124-guia-terapeutica-geltamo-para-el-tratamientode-linfoma-hodgkin/file>

⁴ Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med*. 1973;289(22):1159.; Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *New England Journal of Medicine*. 1973 Nov 29;289(22):1159-62.

⁵ Nicosia SV, Matus-Ridley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer* [Internet]. 1985;55(10):2364–72. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19850515\)55:10<3.0.co;2-e](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19850515)55:10<3.0.co;2-e)

Nicosia SV, Matus Ridley M, Meadows AT. Gonadal effects of cancer therapy in girls. *Cancer*. 1985 May 15;55(10):2364-72.

⁶ Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, et al. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1981;139(1):62–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90413-0](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(81)90413-0)

Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, Gelber RD, Greenberger J, Larson M, Jaffe N, Li FP. Ovarian failure in long-term survivors of childhood malignancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1981 Jan 1;139(1):62-6.

⁷ Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *Am J Med* [Internet]. 1981;71(4):552–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90205-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(81)90205-9)

Schilsky RL, Sherins RJ, Hubbard SM, Wesley MN, Young RC, DeVita VT. Long-term follow-up of ovarian function in women treated with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *The American Journal of Medicine*. 1981 Oct 1;71(4):552-6.

⁸ Quigley C, Cowell C, Jimenez M, Burger H, Kirk J, Bergin M, et al. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 1989;321(3):143–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198907203210303>

Quigley C, Cowell C, Jimenez M, Burger H, Kirk J, Bergin M, Stevens M, Simpson J, Silink M. Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1989 Jul 20;321(3):143-51.

⁹ Effect of chemotherapy (The European Society of Human Reproduction and Embryology). 2020.

¹⁰Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M. A survey of fertility and sexual health following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. *Br J Haematol*. 2016;172(4):592–601.

Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M, Larsen SR, Moore J, Hertzberg M, Kwan J, Brown L.

A survey of fertility and sexual health following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. *British journal of haematology*. 2016 Feb;172(4):592-601.

¹¹ Horowitz NA, Henig I, Henig O, Benyamini N, Vidal L, Avivi I. Acute myeloid leukemia during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2018 Mar;59(3):610-616.

¹² D. Milojkovic, J. Apperley. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*, 123 (2014), pp. 974-984; Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2014 Feb 13;123(7):974-84.

¹³ Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2014 Jun 25;7:69

¹⁴ Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009;27(14):2374–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1839> Green DM, Sklar CA, Boice Jr JD, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, Yasui Y. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 May 5;27(14):2374.

¹⁵ Barbara Lawrenz 1, Julia Jauckus, Markus S Kupka, Thomas Strowitzki, Michael von Wolff
Fertility preservation in >1,000 patients: patient's characteristics, spectrum, efficacy and risks of applied preservation techniques *Arch Gynecol Obstet* 2011 Mar;283(3):651-6.

¹⁶ Du Z, Qu H. The relationship between ovarian function and ovarian limited dose in radiotherapy postoperation of ovarian transposition in young patients with cervical cancer. *Cancer medicine*. 2017 Mar;6(3):508-15.

¹⁷ Salih SM, Albayrak S, Seo S, Stewart SL, Bradley K, Kushner DM. Diminished utilization of in vitro fertilization following ovarian transposition in cervical cancer patients. *The Journal of reproductive medicine*. 2015 Jul;60(7-8):345.

¹⁸ Ovarian transposition before pelvic radiation. Updated Author: Togas Tulandi, MD, MHCM, FRCSC, FACOG, FCAHSSection Editor: Tommaso Falcone, MD, FRCSC, FACOG
Deputy Editor: Alana Chakrabarti, MD Literature review current through: Sep 2023. This topic last updated: Jan 14, 2022.

¹⁹ P Morice 1, C Haie-Meder, P Pautier, C Lhomme, D Castaigne
Ovarian metastasis on transposed ovary in patients treated for squamous cell carcinoma of the uterine cervix: report of two cases and surgical implications *Gynecol Oncol*. 2001 Dec;83(3):605-7.

²⁰ Sonmezer M, Oktay K Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update*, 2004; 10(3):251.

²¹ Buonomo B, Multinu F, Casarin J, Betella I, Zanagnolo V, Aletu G, Peccatori F. Int J Ovarian transposition in patients with cervical cancer prior to pelvic radiotherapy: a systematic review. *Gynecol Cancer*. 2021; 31(3):360



4

CAPÍTULO 6 PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Javier Domingo del Pozo

6.1. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN MUJERES.

¿Cuándo se deben realizar las técnicas de preservación de la fertilidad?

Las técnicas de preservación deben considerarse ante cualquier situación en que la función ovárica pueda verse comprometida. Estas técnicas no se limitan sólo a las pacientes con cáncer, sino también están indicadas en otras enfermedades o situaciones no oncológicas, o simplemente por el hecho de retrasar la maternidad.¹ En este sentido, las indicaciones serían:

- Pacientes oncológicas que vayan a recibir tratamiento gonadotóxico con quimioterapia o radioterapia.
- Otras situaciones médicas no oncológicas:
 - Cirugía repetitiva del ovario: endometriosis, tumores ováricos borderline, ...
 - Enfermedades autoinmunes que vayan a ser tratadas con quimioterapia.
 - Trasplante de médula ósea.
 - Condiciones genéticas con riesgo de fallo ovárico precoz: portadoras de la mutación BRCA o mosaicos de síndrome de Turner.
- Retraso de la maternidad (preservación social).

¿Es siempre necesario ofrecer preservación de la fertilidad (dependiendo del tipo de enfermedad) o hay que limitarla en ciertas circunstancias?

Si bien es importante tratar el tema de la posible afectación o no de la fertilidad futura con los tratamientos oncológicos, no es necesario ofrecer las técnicas de preservación de la fertilidad a todas las pacientes oncológicas. Esto va a depender de:

- El riesgo de esterilidad de cada paciente en relación al tratamiento a que va a recibir, de forma que la quimioterapia se clasifica en alto, medio o bajo riesgo gonadotóxico.^{2,3} (Tabla 1).
- La edad y la reserva ovárica de la paciente, dado el pronóstico reproductivo asociado.
- El pronóstico de la enfermedad, en relación al tipo de tumor, estadio y tasa de supervivencia.
- El riesgo potencial que puede suponer el retrasar el inicio de la quimioterapia debido a la necesidad de realizar la estimulación ovárica.
- Riesgo de persistencia de células tumorales en el tejido ovárico congelado, ante la posibilidad de ser trasplantadas de nuevo con el reinjerto.
- Tiempo disponible hasta el inicio de la quimioterapia.
- Es conveniente el conocimiento y autorización por parte de oncología de la realización de los tratamientos de preservación.

Las técnicas de preservación de la fertilidad conviene plantearlas tanto a la paciente como a sus familiares desde el mismo momento en que se les diagnostica el cáncer, informando de sus ventajas y limitaciones. Es importante para la paciente, se lleven a cabo o no, al menos haber tratado el tema con los profesionales sanitarios.

Tabla 1. *Gonadotoxicidad de los distintos agentes quimioterápicos*
Fuente: *Elaboración propia.*

Tipo de Agente		Riesgo de infertilidad
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Alto riesgo
	Ifosfamida	
	Clorambucil	
	Busulfán	
	Melfalán	
	Mecloretamina	
Agentes con platino	Cisplatino	Riesgo intermedio
	Carboplatino	
Antimetabolitos	Metotrexate	Bajo riesgo
	5-fluoruracilo	
	Citarabina	
Alcaloides de la vinca	Vincristina	Bajo riesgo
	Vinblastina	
Antraciclinas	Daunorubicina	Bajo riesgo excepto adriamicina (riesgo intermedio)
	Bleomicina	
	Adriamicina o Doxorubicina	

En la *Figura 1* se puede ver el algoritmo para toma de decisiones para preservar la fertilidad en la paciente oncológica dependiendo del tiempo disponible para poder llevarlas a cabo y la condición del tumor, así como en otras situaciones no oncológicas.

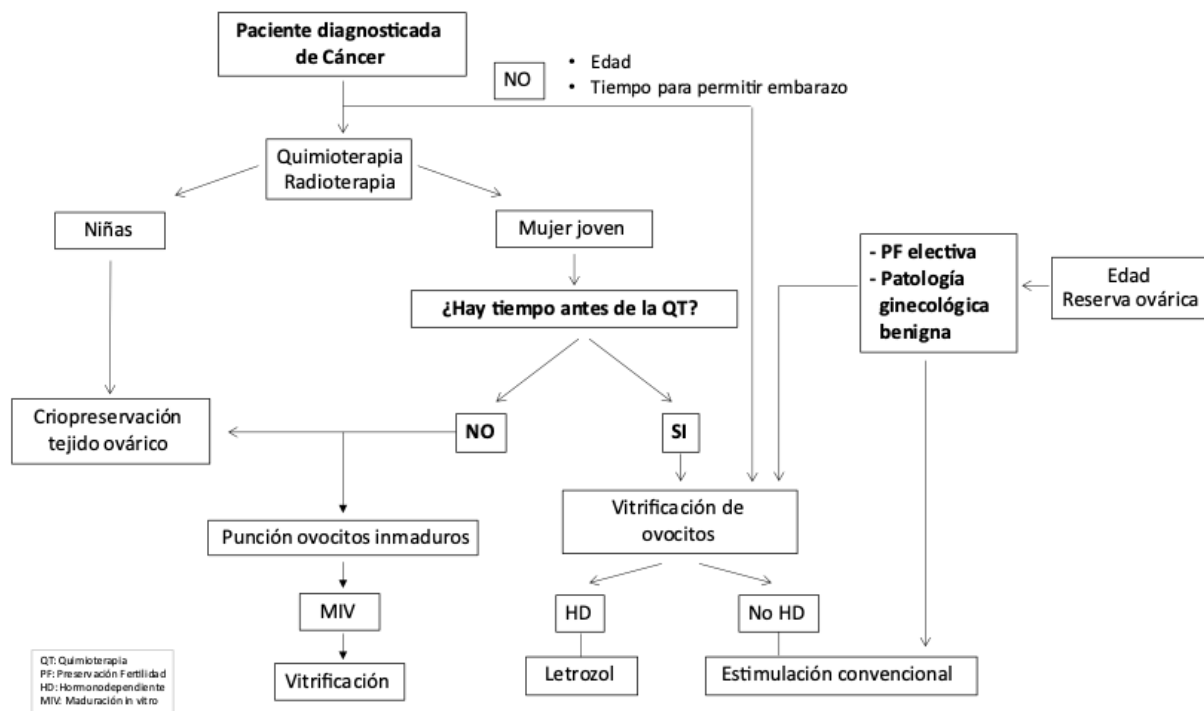


Figura 1: Algoritmo toma de decisiones
Fuente: Elaboración propia.

¿Cuáles son las técnicas de preservación de la fertilidad?

Para la mujer existen diversas posibilidades, no excluyentes entre sí. Algunas han demostrado ya su eficacia, mientras que otras todavía tienen que mejorar o demostrar su utilidad.

Estas opciones son:

- Criopreservación de embriones, si bien con la eficacia demostrada por la vitrificación de ovocitos no tiene sentido crear embriones, muchas veces necesitamos utilizar semen de donante en caso de mujeres jóvenes sin pareja.
- La vitrificación de ovocitos se considera actualmente la técnica de elección.¹ Conlleva una estimulación ovárica, por lo que se requiere un plazo de 10-12 días para poder llevarla a cabo. Para disminuir los plazos, el inicio aleatorio de la estimulación o la estimulación en fase lútea son muy importantes, así como el uso del letrozol en caso de tumores hormonodependientes como puede ser el cáncer de mama, el diagnóstico más frecuente entre las pacientes que realizan esta técnica, con el que se alcanzan niveles de estradiol similares a los de un ciclo natural a pesar de la estimulación. En las pacientes adolescentes postpuberales también es posible su realización, considerando las características de esta población.
- La criopreservación de tejido ovárico es la técnica de elección en niñas prepúberes, incluso a edades tempranas, o en aquellas situaciones en que se debe iniciar inmediatamente la quimioterapia, o cuando la estimulación ovárica pudiera estar contraindicada. Requiere cirugía tanto para la extracción de la corteza ovárica como para el reinjerto y su principal limitación es la posibilidad de reintroducir células tumorales con el reinjerto, por lo que es indispensable el estudio anatomopatológico en busca de micrometástasis. Este riesgo es más elevado en leucemias, tumores del sistema nervioso

central o el Sarcoma de Ewing, tumores precisamente frecuentes en la infancia, que es la principal indicación de esta técnica.^{4,5}

- La trasposición de los ovarios u ooforopexia, para alejar los ovarios del campo de irradiación y evitar su exposición directa a la radioterapia.

- Protección médica gonadal: agonistas de la GnRH (aGnRH), imatinib, talidomida, etc. El uso de aGnRH es controvertido y se considera experimental. La mayoría de sociedades médicas no recomiendan su uso como única técnica de preservación dado su bajo nivel de evidencia en cuanto a su eficacia. Para la Sociedad Española de Oncología Médica podría ser una opción en pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales negativos si no se contemplan otras técnicas. Pero no debería recomendarse en otros tipos de cáncer.⁶

- Maduración in vitro de ovocitos inmaduros obtenidos tras punción de pequeños folículos antrales no estimulados, pero con resultados aún menos consistentes.^{7,8}

- Cirugía conservadora de la fertilidad en estadios precoces de algunos cánceres ginecológicos, como la conización en el cáncer de cérvix, la terapia con gestágenos en el de endometrio o anexectomías unilaterales en el cáncer de ovario temprano.²

¿Cuál es la técnica de preservación más eficaz?

La vitrificación de ovocitos se considera hoy en día la técnica de preservación de la fertilidad de elección al ser una técnica ampliamente extendida y la que mayor eficacia presenta.¹ Se caracteriza por la ausencia de formación de hielo debido a la alta velocidad de enfriamiento,⁹ lo que evita que se lesionen las estructuras intracelulares y permita unas tasas elevadas de supervivencia de los ovocitos y unos resultados clínicos similares a los obtenidos con ovocitos frescos.¹⁰

Además de por ser un procedimiento seguro y reproducible, la vitrificación de ovocitos dejó de considerarse experimental en base a los buenos resultados clínicos obtenidos, sobre todo en pacientes jóvenes no oncológicas.

La importancia de la técnica radica en que va a permitir diferir el embarazo a cuando la paciente haya superado la enfermedad, si bien es importante recalcar a las pacientes que la vitrificación de ovocitos no garantiza el embarazo o el recién nacido, sino que simplemente les permitirá el intentarlo mediante un tratamiento de fecundación in vitro en un futuro, con el mismo pronóstico que tenía en el momento de vitrificar los ovocitos.

La eficacia de la técnica está altamente relacionada con la edad de la paciente en el momento de la vitrificación y el número final de ovocitos maduros vitrificados, ya que éste limitará el número de intentos para conseguir el embarazo.¹¹ El número recomendado de ovocitos oscila entre 10 y 15, dado que así se consiguen buenas tasas de embarazo, si bien éstas pueden disminuir en pacientes mayores de 35 años debido a una peor calidad de los ovocitos y al aumento de la incidencia de anomalías cromosómicas.¹²

Una de las limitaciones de la técnica es la premura de tiempo antes del inicio de la quimioterapia, por lo muchas veces solo hay posibilidad de realizar un ciclo de estimulación ovárica. De ahí que la remisión temprana de las pacientes tan pronto se haga el diagnóstico de la enfermedad puede permitir la realización de más ciclos y aumentar así el número de ovocitos final.

La edad es el otro factor importante en el pronóstico de la técnica, de forma que puede condicionar la calidad de los ovocitos y su supervivencia con la desvitrificación. Si bien es cierto que las tasas de supervivencia son muy altas en mujeres jóvenes, por encima incluso del 90%, este porcentaje se ha observado que disminuye con la edad de la paciente o cuando la calidad ovocitaria esté afectada. Los resultados en términos de tasa de gestación, gestación evolutiva y tasa de embarazo acumulada disminuyen a mayor edad de la paciente.¹³

Los embriones provenientes de ovocitos vitrificados no presentan mayor incidencia de alteraciones cromosómicas. Tampoco se observa un incremento de anomalías congénitas ni riesgo obstétrico y perinatal aumentado.¹⁴

La criopreservación de tejido ovárico también ha demostrado su eficacia, ligeramente inferior a la vitrificación ovocitaria, pero con el beneficio de que no existe limitación en el tiempo ni en el número de intentos, al menos mientras el injerto esté activo y por tanto con posibilidad de conseguir un embarazo de forma espontánea.¹⁵

¿De qué técnicas disponemos en el adolescente prepúber?

En la niña prepúber, la opción sería la criopreservación de tejido ovárico, realizando la extracción vía laparoscópica. Esta es la técnica de elección para estos casos o para aquellas situaciones en que no hay tiempo para llevar a cabo la estimulación ovárica.



BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 6.

6.1. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN MUJERES.

- ¹Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37-43.
- ²Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2022;24(2):227-243
- ³Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future oncology*. 2016 Oct;12(19):2333-44.
- ⁴Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: A committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2019;112(6):1022-33.
- ⁵Shapira M, Raanani H, Cohen Y, Meirou D. Fertility preservation in young females with hematological malignancies. *Acta Haematologica*. 2014 Sep 10;132(3-4):400-13.
- ⁶D. Manau, C. Díaz, Recomendaciones sobre la preservación de la fertilidad en enfermedades hematológicas. GIPF de la SEF. You and Us, Madrid, 2018.
- ⁷Jurema MW, Nogueira D. In vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction. *Fertility and sterility*. 2006 Nov 1;86(5):1277-91.
- ⁸Varghese AC, Du Plessis SS, Falcone T, Agarwal A. Cryopreservation/transplantation of ovarian tissue and in vitro maturation of follicles and oocytes: challenges for fertility preservation. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2008 Dec;6(1):1-0.
- ⁹Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2005;11(3):300-308.
- ¹⁰Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility*. 2011 Aug 1;96(2):277-85.
- ¹¹Cobo A, Garrido N, Pellicer A, Remohí J. Six years' experience in ovum donation using vitrified oocytes: report of cumulative outcomes, impact of storage time, and development of a predictive model for oocyte survival rate. *Fertility and sterility*. 2015 Dec 1;104(6):1426-34.
- ¹²Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and sterility*. 2016 Mar 1;105(3):755-64.
- ¹³Garrido N, Bellver J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Cumulative live-birth rates per total number of embryos needed to reach newborn in consecutive in vitro fertilization (IVF) cycles: a new approach to measuring the likelihood of IVF success. *Fertility and sterility*. 2011 Jul 1;96(1):40-6.
- ¹⁴Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertility and sterility*. 2016 Mar 1;105(3):755-64.
- ¹⁵Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I, Cobo A, Remohí J, Pellicer A. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertility and sterility*. 2018 Mar 1;109(3):478-85.

4

CAPÍTULO 6 PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Lluís Bassas Arnau

6.2. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN HOMBRES.

¿Cuándo se deben realizar las técnicas de preservación de la fertilidad en hombres?

Las posibles indicaciones para plantear la preservación de la fertilidad en el hombre están condicionadas por:

- a) el riesgo de gonadotoxicidad de los tratamientos que se van a emplear en función de la patología de base,
- b) el deseo genésico futuro del paciente, c) el contexto personal y el estado de salud reproductiva antes de iniciar los tratamientos, y d) las características de la solicitud y el tipo de cobertura sanitaria disponible, especialmente en algunas indicaciones menos graves o de conveniencia (*Tabla 1*).

Tabla 1. *Indicaciones de la criopreservación de semen o espermatozoides en hombres.*^{5,12}

Indicaciones médicas principales	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes oncológicos que deben ser tratados con terapias potencialmente esterilizantes. • Cirugías potencialmente causantes de esterilidad (cirugía pélvica, linfadenectomía retroperitoneal, lesiones genitourinarias adquiridas). • Enfermedades autoinmunes o hematológicas que requieren trasplante de progenitores hematopoyéticos. • Deterioro progresivo de la calidad seminal (síndrome de Klinefelter, microdeleciones AZF, enfermedades neurológicas degenerativas, insuficiencia renal crónica avanzada). • Hipogonadismo hipogonadotrópico en tratamiento.
Otras indicaciones médicas o de conveniencia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que se someten a vasectomía. • Reserva en pacientes con dificultades para obtener la muestra seminal, o razones logísticas antes de técnicas de reproducción asistida. • Provisión de gametos testiculares en cirugía reconstructiva (vasovasostomía, epidídimovasostomía). • Transexuales femeninas. • Otras causas no médicas, profesiones de riesgo.

Es necesaria una adecuada información y asesoramiento detallado, que incluirá las opciones para la preservación de la fertilidad, y también las posibles alternativas con vistas a la fertilidad futura y las opciones procreativas. Este asesoramiento debe realizarse en todos los potenciales candidatos apoyarse en profesionales de distintas disciplinas.¹ Las enfermedades malignas más frecuentes en los varones que acuden a un banco de semen para criopreservación espermática son los tumores germinales testiculares, linfomas de Hodgkin, sarcomas, linfomas no Hodgkinianos y leucemias. Antes de la pubertad, las leucemias y los linfomas son las patologías más frecuentes.

Siempre que sea posible debería evaluarse el estado basal de fertilidad del interesado, puesto que el inevitable efecto de la propia enfermedad de base (desregulación hormonal o paracrina en los tumores testiculares, fiebre en linfomas o leucemias, exposición a radiación por pruebas diagnósticas) constituyen factores de riesgo individual que deberán notificarse y registrarse.

La congelación de semen o espermatozoides conlleva obligaciones y condiciones de las que hay que informar al paciente, y debe obtenerse un consentimiento específico en los hombres que manifiesten interés en la conservación de la fertilidad. Tanto para retirar las dosis como para destruirlas, es necesaria una solicitud formal y escrita. También es recomendable informar de las condiciones legales que regulan el uso de gametos propios en caso de fallecimiento. En tal situación, deberá existir un documento que indique específicamente el deseo reproductivo y el nombre de la receptora. Asimismo, la utilización de los gametos crioconservados (en caso de esterilidad permanente) requerirá necesariamente la aplicación de técnicas de reproducción asistida, circunstancia que debe ser conocida de antemano.²

En adolescentes con espermatogénesis establecida es recomendable realizar entrevistas individuales, sin la presencia de los tutores, para comprobar que la solicitud de preservación de fertilidad responde a un deseo genuino. Estos pacientes pueden ser muy sensibles a la presión del entorno (familiar o profesional) en un ámbito sensible como es el inicio de su actividad sexual.

**¿Cuáles son las técnicas de preservación de la fertilidad en adolescentes maduros y hombres adultos?
¿Cuál es la técnica de preservación más eficaz en hombres?**

La criopreservación de semen es actualmente la alternativa más eficaz para conservar el potencial reproductivo de hombres y adolescentes que han iniciado la espermatogénesis, y que reciben tratamientos potencialmente esterilizantes. Esta opción debe ofrecerse antes de comenzar la terapia oncológica, independientemente de la calidad inicial de semen. La primera muestra seminal se analiza y seguidamente

se congela. En función de la calidad observada se aconsejará si es necesario obtener muestras adicionales antes de iniciar el tratamiento, siempre que sea posible. El manejo general de los pacientes con posible indicación para la preservación de la fertilidad se muestra en la *Figura 1*.

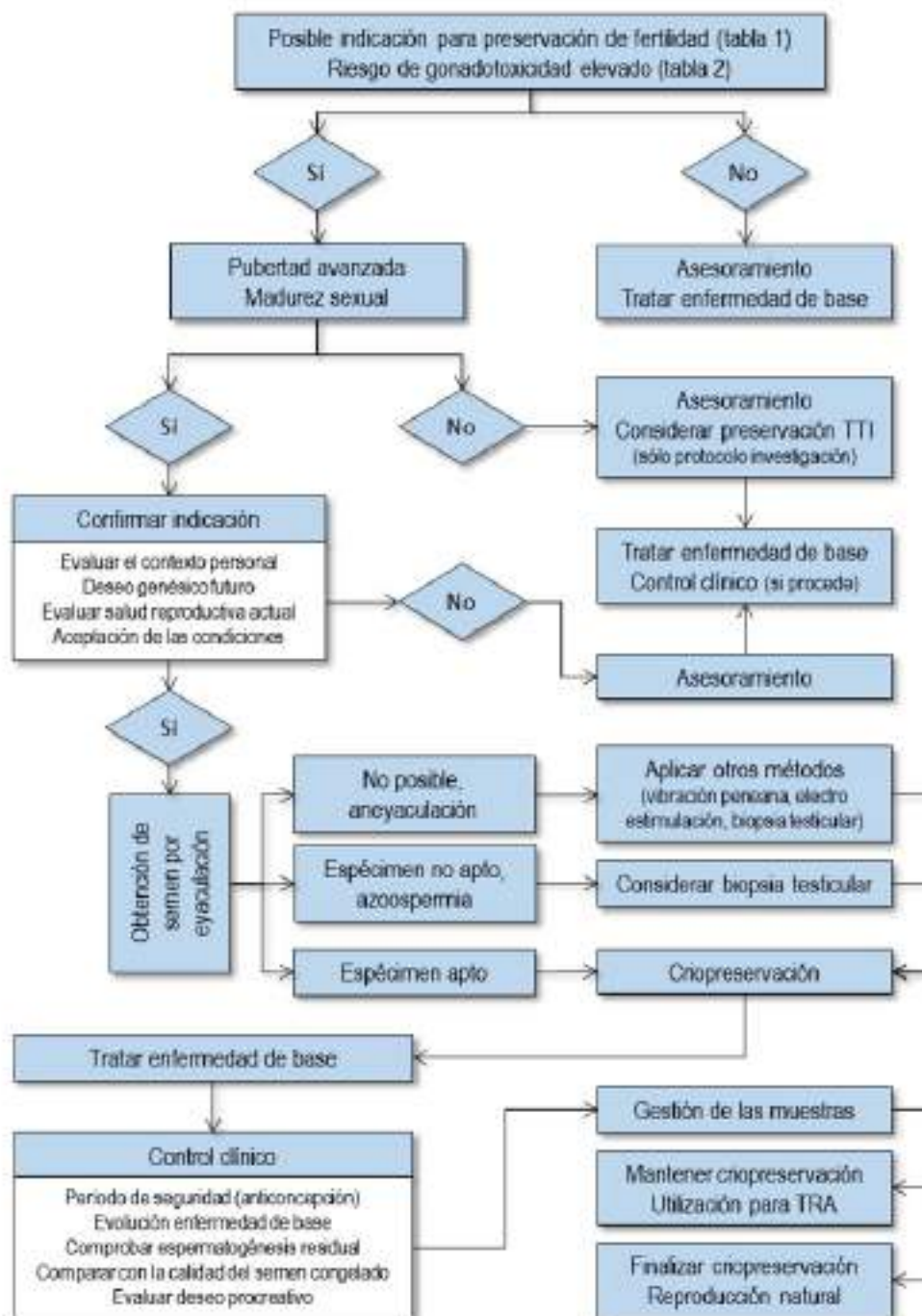


Figura 1. Algoritmo para la preservación de la fertilidad en varones con cáncer o enfermedad hematológica.

TTI: tejido testicular inmaduro. TRA: técnicas de reproducción asistida

En pacientes con aneyaculación pueden obtenerse espermatozoides con vibroestimulación o electroeyaculación transrectal bajo anestesia general, aunque los resultados de estas técnicas son muy escasos.¹ En caso de azoospermia, los espermatozoides se pueden extraer mediante biopsia testicular a cielo abierto o disección microquirúrgica de los túbulos seminíferos.³ La realización de extracción de gametos por medios instrumentales o quirúrgicos requiere un circuito ágil y una organización dispuesta a facilitar estos procedimientos con la urgencia necesaria.

Es necesario realizar análisis previos a la congelación seminal para determinar el riesgo infeccioso (serología de HIV, hepatitis B y C, sífilis) así como otros estudios específicos en sujetos expuestos a determinados riesgos (virus Zika, SARS-CoV-2, Trypanosoma cruzi, etc.).

Los medios de congelación deben añadirse lentamente mientras se homogeneiza suavemente la mezcla, para evitar cambios abruptos en la osmolaridad. Las alícuotas de la mezcla se envasan en pajuelas CBS termosellables o crioviales, y se marcan para su identificación.

Si se usan congeladores biológicos programables, la velocidad de descenso criogénico inicial será de $-5^{\circ}\text{C}/\text{min}$ (hasta $+4^{\circ}\text{C}$), seguida de $-10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ hasta llegar a -80°C , y $-50^{\circ}\text{C}/\text{min}$ hasta llegar a -160°C . A partir de esta temperatura se puede sumergir en nitrógeno líquido.

La congelación rápida (-50 o más $^{\circ}\text{C}/\text{min}$) se realiza de forma manual, depositando los envases en la fase de vapor de nitrógeno, en una rejilla unos 10 centímetros por encima de la fase líquida, durante 30 minutos, y seguidamente sumergiendo rápidamente las pajuelas/viales en nitrógeno líquido.

La vitrificación de espermatozoides es un método alternativo de criopreservación del que aún se tiene poca experiencia, y que no está estandarizado. Parece especialmente adecuado para muestras de pequeño volumen con un número reducido de espermatozoides.⁴ El almacenamiento se realiza en contenedores criogénicos de nitrógeno líquido o vapor de nitrógeno. Es conveniente que estén dotados de sistemas de control de nivel y temperatura, y alarmas.

El método de descongelación más utilizado es la incubación durante 2-3 minutos en un baño de agua (pajuelas) o seco (crioviales) a 37°C y luego mantener 5 minutos a temperatura ambiente.

La criosupervivencia espermática se puede evaluar midiendo el grado de movilidad de los espermatozoides después de la descongelación, en comparación con la movilidad de la muestra en fresco. El semen se podrá criopreservar en bancos de gametos autorizados durante la vida del donante, por lo que a priori no existe límite de tiempo para la conservación del semen.

Es aconsejable la utilización de medidas contraceptivas desde el inicio del tratamiento oncológico hasta 18 a 24 meses después de su finalización. Se recomienda el control clínico y analítico periódico (seminograma, FSH, testosterona) hasta la resolución de la enfermedad de base. Si existe deseo procreativo y el paciente se mantiene azoospermico o tiene muy pocos espermatozoides en el eyaculado, se considerará la utilización del semen criopreservado usando técnicas de reproducción asistida. La decisión de usar las muestras criopreservadas o bien las producidas después de superar la enfermedad de base debe tomarse en cada caso en base a la calidad inicial de los gametos y las circunstancias clínicas en el momento de la congelación, comparadas con la situación posterior y los parámetros seminales, la fragmentación del ADN y las aneuploidías espermáticas.⁵ Los pacientes que recuperen la fertilidad pueden ser aconsejados para discontinuar la criopreservación de sus espermatozoides e intentar gestación natural.

¿De qué técnicas disponemos en el adolescente prepúber varón?

La conservación de la fertilidad en niños y adolescentes que no han iniciado la pubertad aún se encuentra en fase de desarrollo, y debe considerarse como experimental, puesto que todavía se está lejos de conseguir resultados efectivos en humanos. El enfoque más prometedor implica la congelación y el posterior autotrasplante de células espermato goniales primordiales del tejido testicular inmaduro, con el objetivo de colonizar posteriormente los túbulos seminíferos mediante la introducción a través de la rete testis, y

así reconstituir la espermatogénesis in vivo.^{6,7} Debido a que la eficiencia de dicha colonización es limitada, y a que el volumen de material testicular es necesariamente reducido, se han desarrollado métodos para la propagación in vitro de las células espermatogónicas.⁸ Además, el cultivo debe conseguir que la población celular quede libre de posibles células malignas en el caso de neoplasias con capacidad de infiltrar el testículo.⁹

Otra alternativa en varones prepuberales es la congelación de fragmentos de testículo, seguida del autoinjerto intratesticular o heterotópico de estos fragmentos. De este modo, y en el ambiente apropiado, se pueden mantener la arquitectura y las interacciones paracrinas de los túbulos seminíferos. También se pueden realizar xenoinjertos en otras especies animales, que reanudarían la espermatogénesis del tejido injertado, resultando en la producción de espermatozoides que pueden recuperarse para técnicas de reproducción asistida.¹⁰

La tercera estrategia sería la espermatogénesis in vitro a partir de células espermatogoniales, o incluso de células pluripotentes de origen embrionario o somático sometidas a reprogramación celular, usando sistemas de cultivo artificial que imiten la estructura del testículo original.¹¹ Esta última alternativa, que sería aplicable incluso cuando no se dispone de células germinales propias, se presenta como una solución a largo plazo y plagada de interrogantes y riesgos.

¿Es siempre necesario ofrecer preservación de la fertilidad (dependiendo del tipo de enfermedad) o hay que limitarla en ciertas circunstancias en hombres?

Como normal general, la criopreservación de semen debe ofrecerse antes de iniciar cualquier terapia.¹² Los pacientes remitidos al banco de semen cuando ya han iniciado, o bien han recibido un tratamiento genotóxico recientemente podrían encontrarse en la situación de que no es posible proceder a la congelación por ausencia de espermatozoides en el eyaculado, o porque la calidad seminal sea muy deficiente. Si la posibilidad de esterilidad permanente es muy elevada y la preservación de semen es la única posibilidad, los pacientes deberían ser informados, y los riesgos específicos deben ser incluidos en el documento de consentimiento informado. Los efectos agudos de los tratamientos genotóxicos incluyen además fragmentación del ADN espermático, roturas de los cromosomas y alteraciones meióticas que ocasionen aneuploidías espermáticas en modelos animales y en algunos estudios en humanos.^{13,14} Estas alteraciones pueden aparecer tan precozmente como en un día con los agentes alquilantes o la radioterapia, o a las pocas semanas con los tratamientos que incluyen inhibidores de la topoisomerasa o los inhibidores de la formación de microtúbulos, y puede persistir entre 3 y 6 meses. La proporción total de alteraciones cromosómicas en los espermatozoides llega a multiplicarse por 10 y afecta principalmente a los cromosomas de mayor tamaño. El retorno a los valores basales de aneuploidías se suele producir a los 3 meses de finalizar el tratamiento, pero las alteraciones estructurales pueden persistir hasta pasados los 12 meses.¹³

Existen otras condiciones no debidas a enfermedades malignas que pueden justificar la criopreservación de semen o espermatozoides, en las que la función reproductiva puede verse comprometida por causas genéticas (síndrome de Klinefelter), enfermedades autoinmunes, intervenciones quirúrgicas por lesiones traumáticas, o en personas que desean reasignación de género.¹²

Conclusiones: Se recomienda la criopreservación de semen como técnica de elección en adolescentes maduros y hombres afectados de cáncer o enfermedades sistémicas graves antes de iniciar cualquier terapia potencialmente esterilizante.

Se considera aceptable la preservación de la fertilidad por indicaciones no relacionadas con tratamientos genotóxicos, como disfunciones sexuales, transexuales femeninas, cirugía genitourinaria (traumatismos, vasectomía, vasovasostomía), así como otras razones logísticas o de conveniencia que requieran criopreservación de semen.

La extracción de espermatozoides testiculares puede realizarse como opción en caso de aneyaculación o azoospermia si es necesario realizar tratamientos de alta toxicidad. No se recomienda la extracción de

espermatozoides testiculares en pacientes que vayan a recibir radioterapia craneal, o tratamientos con bajo riesgo de producir esterilidad. No se recomienda la preservación de la fertilidad en pacientes que ya han iniciado, o han recibido un tratamiento genotóxico en los últimos 6 meses.



BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 6.

6.2. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN HOMBRES.

¹Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):e57-e67.

²Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. *Fertility and sterility.* 2013 Nov 1;100(5):1203-9.

³Ogouma L, Berthaut I, Lévy R, Hamid RH, Prades M, Audouin M, Sermondade N, Dupont C. Testicular sperm extraction (TESE) outcomes in the context of malignant disease: a systematic review. *Asian Journal of Andrology.* 2022 Nov;24(6):584.

⁴Li YX, Zhou L, Lv MQ, Ge P, Liu YC, Zhou DX. Vitrification and conventional freezing methods in sperm cryopreservation: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2019 Feb 1;233:84-92

⁵Santaballa A, Márquez-Vega C, Rodríguez-Lescure Á, et al. Multidisciplinary consensus on the criteria for fertility preservation in cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(2):227-243.

⁶Faure A, Bouty A, O'Brien M, Thorup J, Hutson J, Heloury Y. Testicular biopsy in prepubertal boys: a worthwhile minor surgical procedure?. *Nature Reviews Urology.* 2016 Mar;13(3):141-50

⁷Ní Dhonnabháin B, Getreu N. Freezing Protocols for the Cryopreservation of Immature Testicular Tissue—a Systematic Review. *CryoLetters.* 2021 Jul 1;42(4):188-201.

⁸Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliesch S, Mitchell RT, Pennings G, Rives N, Tournaye H, van Pelt AM. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Human reproduction.* 2015 Nov 1;30(11):2463-75.

⁹Abdelaal O, Barber H, Atala A, Sadri-Ardekani H. Purging of malignant cell contamination prior to spermatogonia stem cell autotransplantation to preserve fertility: progress & prospects. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2019 Jun 1;26(3):166-74.

¹⁰Wyns C, Van Langendonck A, Wese FX, Donnez J, Curaba M. Long-term spermatogonial survival in cryopreserved and xenografted immature human testicular tissue. *Human reproduction.* 2008 Nov 1;23(11):2402-14.

¹¹Sato T, Katagiri K, Kojima K, Komeya M, Yao M, Ogawa T. In vitro spermatogenesis in explanted adult mouse testis tissues. *PloS one.* 2015 Jun 12;10(6):e0130171.

¹²Martinez F, Andersen CY, Barri PN, Brannigan R, Cobo A, Donnez J, Dolmans MM, Evers JH, Feki A, Goddijn M, Gracia C. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation—ESHRE—ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertility and sterility.* 2017 Sep 1;108(3):407-15.

¹³Frias S, Van Hummelen P, Meistrich ML, Wyrobek AJ. Meiotic susceptibility for induction of sperm with chromosomal aberrations in patients receiving combination chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *PLoS One.* 2020;15(12):e0242218.

¹⁴Meistrich ML. Risks of genetic damage in offspring conceived using spermatozoa produced during chemotherapy or radiotherapy. *Andrology.* 2020;8(3):545-558.



4

CAPÍTULO 7 ANTICONCEPCIÓN Y CÁNCER

José Vicente González Navarro

7.1. ANTICONCEPCIÓN Y CÁNCER.

¿Se puede usar anticoncepción hormonal en mujeres con antecedente personal de cáncer?

El incremento de los diagnósticos tempranos y el desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer han supuesto un mayor número de mujeres en edad fértil que una vez superado el proceso oncológico se plantean la necesidad de anticoncepción. Mientras que se acepta el uso del preservativo, del DIU de cobre o de los métodos quirúrgicos irreversibles, preocupa el uso de anticoncepción hormonal (AH) por el posible incremento del riesgo de recidiva.

Si el consejo anticonceptivo ha de realizarse de forma individualizada en cada mujer y momento de su vida, en aquellas con antecedente de cáncer es especialmente importante tener en cuenta además del órgano afectado, el tipo de cáncer, la posible hormonodependencia, el tratamiento administrado y sus posibles consecuencias.¹

AH en mujeres con antecedente personal de cáncer de mama (CM).

Dado que se ha establecido una pequeña relación entre el riesgo de aparición de CM y el uso de AH,² preocupa que su uso, incluida la vía intrauterina,³ también favorezca la aparición de recidivas en supervivientes de un CM.

Los "criterios médicos de elegibilidad en anticoncepción" (CME) de la OMS, adoptados por el resto de las guías, considera una categoría 3 (los riesgos suelen superar las ventajas) la utilización de AH, con independencia de la vía de administración.⁴⁻⁶ Por lo tanto, la AH no debe utilizarse tras un CM, independientemente, del estado del receptor hormonal y el subtipo histológico.^{5,7,8}

La información disponible sobre el riesgo de recurrencia del CM con el uso del DIU con levonorgestrel (DIU-LNG), no es concluyente. La mayoría de los estudios no encuentran un mayor riesgo de recurrencia,⁹⁻¹² salvo en algunos subgrupos, como las mujeres portadoras en el momento del diagnóstico y que continuaron su uso,^{9,13} por lo que en mujeres que tengan indicación terapéutica (sangrado menstrual abundante, endometriosis, adenomiosis, etc.) o que no toleran el DIU de cobre, se puede valorar su utilización,^{1,14} siempre y cuando la mujer haya dado su consentimiento informado.^{9,15}

El tamoxifeno está indicado como tratamiento hormonal en la prevención de la recurrencia y de las metástasis del CM con receptores de estrógenos positivos,¹⁶ y favorece cambios proliferativos del endometrio e incluso cáncer de endometrio.^{8,17}

El DIU-LNG disminuye la proliferación endometrial secundaria al tamoxifeno^{8,15,18,19} por lo que puede ser una opción anticonceptiva adecuada, ya que además de evitar el embarazo no planificado, previene los efectos sobre el endometrio sin presentar una mayor incidencia de recurrencia del CM.^{10,19} No hay datos sobre la utilización de los DIU-LNG de baja dosis.¹

AH en mujeres con antecedente personal de cáncer de endometrio (CE)

Aunque el tratamiento de elección del CE en estadios tempranos incluye la histerectomía, en mujeres que desean conservar su fertilidad puede plantearse un tratamiento conservador, manteniéndose, por lo tanto, la necesidad de anticoncepción. La mayoría de los autores no recomiendan el tratamiento anticonceptivo con estrógenos en mujeres supervivientes a un CE, ya que son un promotor potencial del mismo.^{20,21}

El tratamiento conservador del CE en estadios precoces incluye la administración de gestágenos en altas dosis o el uso de un DIU-LNG,²²⁻²⁴ por lo que el uso posterior de anticonceptivos con sólo gestágenos (MSG) en cualquiera de sus vías de administración, o la inserción de un DIU-LNG es una excelente opción anticonceptiva para mujeres con antecedente de CE.^{23,24}

AH en mujeres con antecedente personal de cáncer de cuello (CC)

No hay datos suficientes en la literatura para proponer recomendaciones sobre la elección de anticonceptivos después del cáncer de CC,⁷ pero el uso del preservativo que reduce el riesgo de reinfección por VPH junto con el uso de AH puede ser una opción adecuada en estos casos.¹

AH en mujeres con antecedente personal de cáncer de ovario (CO)

Es posible contemplar el tratamiento de criopreservación de ovocitos (preservación uterina +/- ovario contralateral) y, por lo tanto, la necesidad de anticoncepción en mujeres con tumores ováricos borderline o en estadios precoces (FIGO IA-IB G1-2 y IC1 G1-2).²⁴

La literatura muestra un menor riesgo de CO entre las usuarias de AHC,^{25,26} por lo que la AH podría ser el método de elección para mujeres con antecedente de CO.^{1,18} El DIU-LNG puede aumentar el riesgo de quistes de ovario haciendo más complicado el control posterior,^{4,6} lo cual no impide que su uso sea una opción adecuada.⁵

AH en mujeres con antecedente personal de coriocarcinoma

Mientras los niveles de hormona gonadotropina humana coriónica (BHCG) permanezcan negativos, pueden utilizarse anticoncepción hormonal, con independencia de la vía de administración,^{1,4,5,27}

AH en mujeres con antecedente personal de cáncer no ginecológico.

No hay datos en la literatura para limitar el uso de anticonceptivos hormonales en mujeres con antecedentes de cáncer de piel, colon, hematológico (excepto linfoma), pulmón o tiroides.^{1,7}

Debido al mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en los cánceres de páncreas, gástrico, pulmón o linfoma es preferible el uso de métodos solo gestágenos (MSG),^{1,18} No hay evidencia para contraindicar el uso de AH tras un cáncer de hígado, si la función hepática es buena en mujeres no trasplantadas.^{28,29}

Anticoncepción de urgencia (AU)

Si se necesita AU en una mujer previamente tratada por un cáncer sensible a las hormonas, es preferible utilizar un dispositivo intrauterino de cobre,⁷ aunque no se ha establecido contraindicaciones al uso de levonorgestrel o ulipristal ¹.

¿Cuál es la anticoncepción idónea en pacientes con cáncer actual, con quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia?

La insuficiencia ovárica es una consecuencia común de la quimioterapia,³¹ sin embargo, algunas mujeres siguen siendo fértiles tras finalizar el tratamiento.^{18,32,33} Los signos habituales de fertilidad pueden no ser fiables en mujeres que han sido sometidas a tratamientos contra el cáncer. La ausencia de menstruación no indica necesariamente la falta de función ovárica, siendo los niveles de la hormona antimülleriana el mejor predictor de la fertilidad futura de una mujer.³⁴⁻³⁷

Los métodos anticonceptivos de barrera y los dispositivos intrauterinos de cobre se consideran como opciones válidas,^{18,38,39} pero existe la preocupación por la utilización de AH por su posible incremento del riesgo de recidiva, de agravamiento de la enfermedad, o porque el tratamiento afecte al anticonceptivo.¹

Quimioterapia: La Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) o la Sociedad de Planificación Familiar recomiendan que las mujeres en edad fértil que reciben tratamiento con quimioterapia para el cáncer (excepto del cáncer de piel no melanoma) eviten los AHC cuando sea posible porque pueden aumentar aún más el riesgo de TEV.^{4,6,18} El tratamiento quimioterápico produce efectos secundarios gastrointestinales, como vómitos o diarrea, que pueden afectar la eficacia anticonceptiva, por lo que estaría indicado evitar la vía oral.

El uso del preservativo masculino o femenino puede ser útil para proteger a la pareja de los efectos tóxicos de los fluidos corporales contaminados.¹ El DIU de cobre, puede considerarse la primera opción para pacientes en tratamiento de cáncer.^{18, 40}

Los MSG y DIU-LNG se pueden utilizar sin ninguna restricción, así como la esterilización.^{1,18,40,41} El CDC postula que la AU hormonal tienen menos repercusiones clínicas que los AHC o los MSG al ser su uso de muy corta duración, y por lo tanto pueden usarse en estos casos. El DIU de cobre es seguro y eficaz como AU, especialmente en mujeres que deseen su uso posterior como anticonceptivo habitual.¹⁸

Radioterapia: Las mujeres que han sido tratadas con radiación de la pared torácica tienen un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama^{32,42} y, por lo tanto, se aconseja que eviten los riesgos potenciales del uso de estrógenos. Se puede optar por el uso de MSG por las que han recibido radiación de la pared torácica ya que no se asocian con un mayor riesgo de CM. El DIU de cobre se considera la primera opción entre los anticonceptivos reversibles, aunque el DIU-LNG, que se acompaña de niveles estrogénicos séricos bajos^{43,44} puede ser una segunda opción.¹⁸

Inmunoterapia: Existen datos limitados sobre el uso del DIU por parte de mujeres con inmunosupresión debido al tratamiento del cáncer. Sin embargo, la OMS y los CDC afirman que estas mujeres pueden usar DIU de manera segura.¹⁸

¿Cuál es la anticoncepción hormonal en mujeres con mutaciones BRCA1 y 2?

Las mujeres portadoras de mutaciones del gen breast cancer (BRCA) 1 Y BRCA 2 tienen un mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario⁴⁵⁻⁴⁸, por lo que debido a la implicación hormonal de ambos órganos existe la preocupación de la posible asociación entre el uso de anticoncepción hormonal y la aparición de un cáncer de mama o de ovario.

Cáncer de mama: Para las portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2, la asociación entre el uso de AH y un mayor riesgo de CM aún no está clara.⁴⁸ Hay estudios prospectivos,⁴⁹ poblacionales⁵⁰ y metaanálisis⁵¹ que no encuentran un mayor riesgo de CM entre portadoras de mutaciones BRCA 1 y BRCA 2, especialmente entre las primeras,⁵² mientras que otros describen un aumento, aunque pequeño, del riesgo, especialmente entre las portadoras de la mutación BRCA1 (RR que oscilan entre 1,21 y 1,48). Este mayor riesgo se da principalmente entre las que los usaron más de cinco años, o iniciaron su uso antes de los 30 años^{48, 52-56} y desaparece tras suspenderlos.⁵⁷ Se disponen datos más limitados respecto a las portadoras de BRCA 2.

Los CME de la OMS reconoce que las mujeres con susceptibilidad genética (BRCA1 y BRCA2) tienen un mayor riesgo de cáncer de mama que las mujeres sin esta circunstancia, pero dado que la evidencia actual, sugiere que este riesgo no se modifica con el uso de AHC, establece para su utilización una categoría 1 (sin restricción para su uso), tanto para la AHC, los MSG o el DIU-LNG.⁴ Sin embargo, el Royal College establece una categoría 3, en las que prevalecen los riesgos a los beneficios, el uso de AHC por estas mujeres, aunque reconoce que es muy limitada la evidencia, y una categoría 2 para los MSG y para el DIU-LNG.⁶

Cáncer de ovario: La AH ha demostrado un significativo efecto protector del desarrollo de un CO.⁵⁷ Aunque este efecto beneficioso ha sido estudiado fundamentalmente con el uso de la píldora, se dispone de datos que permiten extenderlo a otros métodos anticonceptivos hormonales.⁵⁸ Este efecto beneficioso también ocurre en mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1/2,^{48,57} como ha quedado demostrado tanto en estudios de cohortes^{49,59,60} como en los metaanálisis^{51-54,61} llevados a cabo, (RR entre el 0.50-0,58 %), llegando incluso a proponerse como quimioprevención.⁵⁷

La elección del uso de AH, especialmente de AHC por mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1/2 supone la necesidad de incluir en el consejo anticonceptivo por un lado una clara disminución del riesgo de cáncer de ovario, y por otro lado un pequeño incremento potencial del riesgo de cáncer de mama, de manera que sea en último término la usuaria quien opte por su utilización.

¿Afecta el uso de anticoncepción al desarrollo del cáncer?

El uso de anticoncepción hormonal se acompaña, tanto de unos efectos beneficiosos no anticonceptivos, como de riesgos que pueden influir a la hora de su elección, y en ambas circunstancias tiene su presencia el cáncer. Mientras que las ventajas son fácilmente aceptadas, no ocurre lo mismo con el posible aumento del riesgo de cáncer, y ha sido clásicamente referido como uno de los motivos para el rechazo de la AH. No ha ayudado el hecho de que la International Agency for Research on Cancer (IARC) incorpore a los anticonceptivos con estrógenos y gestágenos combinados en su relación de sustancias cancerígenas,⁶² aunque a la vez reconozcan el efecto protector sobre el cáncer de ovario y de endometrio. Tanto los estrógenos como los gestágenos pueden regular la proliferación celular influyendo en los procesos de carcinogénesis.⁶³

El cáncer es la consecuencia de un proceso multifactorial, en el que confluye el efecto de varias circunstancias, tanto externas (hábitos, infecciones, esteroides, edad de inicio, tiempo de uso, etc.), como propias de la persona que lo padece, para que se desarrolle la enfermedad. Otro factor importante a tener en cuenta es que el riesgo disminuye tras el cese del uso de la AH.⁶³

Hasta ahora, no ha habido ningún estudio que demuestre que el "riesgo general de cáncer" o la "mortalidad relacionada con el cáncer en general" aumente entre usuarios de AH.⁶³⁻⁶⁹

Respecto al Cáncer de mama (CM) la información disponible es contradictoria, mientras que algunos estudios no encuentran relación entre el cáncer de mama y el uso de AH,^{66,69,70} otros sí que hayan esa relación, con un incremento del riesgo entre un 20 y 25 %.⁷¹⁻⁷³ Los diagnósticos de CM en usuarias de AH suelen realizarse en estadios más precoces y por lo tanto con mejor pronóstico.⁷¹

La AH puede ser un cofactor en el desarrollo del Cáncer de cérvix (CC) en mujeres infectadas por el virus del papiloma de alto riesgo (VPH-AR), encontrando un mayor riesgo de presentar un CC (RR: entre 1,31 y 2,32) entre las usuarias actuales VPH-AR positivas, aumentando proporcionalmente al tiempo de uso.^{67,74,75}

La bibliografía presenta una evidencia consistente respecto al efecto de prevención de la AH frente al cáncer de ovario,⁷⁶⁻⁷⁹ y al cáncer de endometrio,^{63,80,81} disminuyendo el riesgo entre el 20 y 50 % en función del tiempo de uso, frente a todos los subtipos tumorales, aunque no en el mismo grado, efecto que se mantiene tras su cese.⁶³⁻⁶⁷

El uso de AH también puede contribuir a prevenir el cáncer colorrectal, disminuyendo su incidencia entre un 15 y 29%.⁸²⁻⁸⁴ Caso aparte es la aparición del cáncer de ano que al igual que el CC está asociado a la persistencia de la infección por Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH-AR), que puede ser favorecido por el uso de AH en portadoras VPH-AR (OR: 1,51).⁸⁵

Y aunque también hay datos sobre la posible relación de la AH con otros cánceres es muy controvertida y difícil de establecer su posible efecto, como son el cáncer de hígado,^{86,87} el cáncer de pulmón con un mayor riesgo (RR: 1,34)^{63,67} entre usuarias de AH fumadoras, ó la disminución del riesgo de cáncer linfático o hematopoyético (RR: 0,74),⁶⁷ no pudiendo establecerse recomendaciones claras.

El uso de AH ha demostrado un efecto preventivo del cáncer ovario, endometrio o colorrectal, a la vez que puede incrementar el riesgo de cáncer de cérvix en mujeres VPH-AR (cuya prevención pasa por la vacunación frente al VPH). Permanece sin aclarar su posible efecto sobre el riesgo de cáncer de mama, y otras localizaciones por lo que es importante transmitir en el asesoramiento anticonceptivo esta circunstancia. y que no ha habido ningún estudio que demuestre que el "riesgo general de cáncer" o la "mortalidad relacionada con el cáncer en general" aumente entre usuarios de AH.



BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 7.

7.1. ANTICONCEPCIÓN Y CÁNCER.

- ¹Gompel 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. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2019 May 4;24(3):167-74.
- ²Collaborative 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(9017):1713-1727.
- ³Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. Acta Oncol. 2016;55(2):188-192.
- ⁴Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
- ⁵Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, Simmons KB, Pagano HP, Jamieson DJ, Whiteman MK. US medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016. Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports. 2016 Jul 29;65(3):1-03.
- ⁶Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. UK medical eligibility criteria for contraceptive use; UK. 2016. Disponible en: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ukmec-2016/>
- ⁷Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccach-Tebeka B, Rousset-Jablonski C. Contraception et cancer. RPC Contraception CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 2018 Dec 1;46(12):834-44.
- ⁸Schwarz EB, Hess R, Trussell J. Contraception for cancer survivors. Journal of general internal medicine. 2009 Nov;24:401-6.
- ⁹Trinh XB, Tjalma WA, Makar AP, Buytaert G, Weyler J, Van Dam PA. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in breast cancer patients. Fertility and sterility. 2008 Jul 1;90(1):17-22.
- ¹⁰Fu Y, Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. International journal of clinical and experimental pathology. 2014;7(10):6419.
- ¹¹Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, et al. Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. Obstet Gynecol. 2005;106(4):813-817.
- ¹²Dinger J, Bardenheuer K, Do Minh T. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. Contraception. 2011 Mar 1;83(3):211-7.
- ¹³McNaught J, Reid RL, Provencher DM, Lea RH, Jeffrey JF, Oza A, Swenerton KD. RETIRED: 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. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2006 Jul 1;28(7):616-26.
- ¹⁴Bakkum-Gamez JN, Laughlin SK, Jensen JR, Akogyeram CO, Pruthi S. Challenges in the gynecologic care of premenopausal women with breast cancer. In Mayo Clinic Proceedings 2011 Mar 1 (Vol. 86, No. 3, pp. 229-240). Elsevier.
- ¹⁵Boutet G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (Mirena) and breast cancer: what do we learn from literature for clinical practice?. Gynecologie, Obstetrique & Fertilité. 2006 Nov 7;34(11):1015-23.

- ¹⁶Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(2):136-141.
- ¹⁷Leung F, Terzibachian JJ, Govyadovskiy A, Bourtembourg A, Maillet R, Riethmuller D. Tamoxifen in the adjuvant setting for breast cancer: Reflexions about the risk of uterine carcinosarcoma. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*. 2009 Apr 25;37(5):447-51.
- ¹⁸Patel A, Schwarz EB; Society of Family Planning. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline #20121. *Contraception*. 2012;86(3):191-198.
- ¹⁹Dominick S, Hickey M, Chin J, Su Hl. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD007245. Published 2015 Dec 9.
- ²⁰Cancer stat facts: uterine cancer 2016. National Cancer Institute. United States. 2016. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>
- ²¹Faubion SS, MacLaughlin KL, Long ME, Pruthi S, Casey PM. Surveillance and care of the gynecologic cancer survivor. *Journal of Women's Health*. 2015 Nov 1;24(11):899-906.
- ²²Pal N, Broaddus RR, Urbauer DL, Balakrishnan N, Milbourne A, Schmeler KM, Meyer LA, Soliman PT, Lu KH, Ramirez PT, Ramondetta L. Treatment of low-risk endometrial cancer and complex atypical hyperplasia with the levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Obstetrics and gynecology*. 2018 Jan;131(1):109.
- ²³Westin SN, Fellman B, Sun CC, Broaddus RR, Woodall ML, Pal N, Urbauer DL, Ramondetta LM, Schmeler KM, Soliman PT, Fleming ND. Prospective phase II trial of levonorgestrel intrauterine device: nonsurgical approach for complex atypical hyperplasia and early-stage endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021 Feb 1;224(2):191-e1.
- ²⁴Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. *Prog. obstet. ginecol.(Ed. impr.)*. 2017:274-302.
- ²⁵Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-314.
- ²⁶Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, Bernard L, Maisonneuve P, Gandini S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *European journal of cancer*. 2010 Aug 1;46(12):2275-84.
- ²⁷Costa HL, Doyle P. Influence of oral contraceptives in the development of post-molar trophoblastic neoplasia—a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2006 Mar 1;100(3):579-85.
- ²⁸Sangiovanni A, Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver Int*. 2016;36 Suppl 1:124-129.
- ²⁹Cagnacci A, Ramirez I, Bitzer J, Gompel A. Contraception in cancer survivors - an expert review Part II. Skin, gastrointestinal, haematological and endocrine cancers. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(4):299-304.
- ³⁰Medica AC, Stark SS, Hadnott TN, Dietz AC, Romero SA, Natarajan L, Martinez E, Whitcomb BW, Su Hl. Use of emergency contraception among female young adult cancer survivors. *Fertility and sterility*. 2018 Jun 1;109(6):1114-20.

- ³¹Mitwally MF. Fertility preservation and minimizing reproductive damage in cancer survivors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7(7):989-1001.
- ³²Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, DeWitt B, Buckley CA, Ahmed S, Smith K, Schwartz A, Tsang RW, Crump M, Wells W. Fertility among female hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematological oncology.* 2007 Mar;25(1):11-5.
- ³³Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Ginsburg E, Sampson E, Rosenberg R, Przepyszny M, Winer EP. Fertility and menopausal outcomes in young breast cancer survivors. *Clinical breast cancer.* 2008 Feb 1;8(1):65-9.
- ³⁴Lie Fong S, Laven JS, Hakvoort-Cammel FG, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Van den Heuvel-Eibrink MM. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Human Reproduction.* 2009 Apr 1;24(4):982-90.
- ³⁵Anderson RA, Themmen AP, -Qahtani AA, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Human Reproduction.* 2006 Oct 1;21(10):2583-92.
- ³⁶Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1622-1628.
- ³⁷Sklar C. Maintenance of ovarian function and risk of premature menopause related to cancer treatment. *JNCI Monographs.* 2005 Mar 1;2005(34):25-7.
- ³⁸Schwarz EB, Hess R, Trussell J. Contraception for cancer survivors. *Journal of general internal medicine.* 2009 Nov;24:401-6.
- ³⁹Mody SK, Gorman JR, Oakley LP, Layton T, Parker BA, Panelli D. Contraceptive utilization and counseling among breast cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship.* 2019 Jun 15;13:438-46.
- ⁴⁰Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, Truter H, Cooper D, Rao S, Dent D, Gudgeon A, Zyl JV, Katzenellenbogen J, Bailie R. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives. *American Journal of Epidemiology.* 2000 Feb 15;151(4):396-403.
- ⁴¹McNaught J, Reid RL, Provencher DM, Lea RH, Jeffrey JF, Oza A, Swenerton KD. RETIRED: 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. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2006 Jul 1;28(7):616-26.
- ⁴²Sanna G, Lorizzo K, Rotmensz N, et al. Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. *Ann Oncol.* 2007;18(2):288-292.
- ⁴³Xiao B, Zhou L, Zhang X, Luukkainen T, Allonen H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Contraception.* 1990 Apr 1;41(4):353-62.
- ⁴⁴Nilsson CG, Lahteenmaki PL, Luukkainen T, Robertson DN. Sustained intrauterine release of levonorgestrel over five years. *Fertility and sterility.* 1986 Jun 1;45(6):805-7.
- ⁴⁵Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007 Apr 4;25(11):1329.
- ⁴⁶Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, Evans DG, Izatt L, Eeles RA, Adlard J, Davidson R. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *JNCI:*

Journal of the National Cancer Institute. 2013 Apr 29;105(11):812-22.

⁴⁷Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2017;317(23):2402-2416.

⁴⁸Gadducci A, Biglia N, Cosio S, Sismondi P, Riccardo Genazzani A. Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecological Endocrinology*. 2010 Aug 1;26(8):568-77.

⁴⁹Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Azarang L, Adlard J, Ahmed M, Barrowdale D, Davidson R, Donaldson A. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021 Jul 1;225(1):51-e1.

⁵⁰Lee E, Ma H, McKean-Cowdin R, et al. Effect of reproductive factors and oral contraceptives on breast cancer risk in BRCA1/2 mutation carriers and noncarriers: results from a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(11):3170-3178.

⁵¹Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, Bernard L, Maisonneuve P, Gandini S. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *European journal of cancer*. 2010 Aug 1;46(12):2275-84.

⁵²Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert review of anticancer therapy*. 2011 Aug 1;11(8):1197-207.

⁵³Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, Dinan M, McBroom AJ, Hasselblad V, Sanders GD, Myers ER. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Nov 20;31(33):4188-98.

⁵⁴Park J, Huang D, Chang YJ, Lim MC, Myung SK. Oral contraceptives and risk of breast cancer and ovarian cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis*. 2022 Mar 1;43(3):231-42.

⁵⁵Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3831-3836.

⁵⁶Narod SA, Dubé MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Provencher D, Heimdal K, Moller P, Robson M, Offit K. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002 Dec 4;94(23):1773-9.

⁵⁷Cibula D, Gompel A, Mueck AO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):631-650.

⁵⁸Xia YY, Kotsopoulos J. Beyond the pill: contraception and the prevention of hereditary ovarian cancer. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2022 Dec;20(1):1-9.

⁵⁹Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, Cook M, Evans DG, Eeles R, Embrace, Nogues C. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2009 Feb 1;18(2):601-10.

⁶⁰McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):26-34.

- ⁶¹Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet*. 1995;346(8981):995-1000.
- ⁶²World Health Organization. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020.
Disponible en:<https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>
- ⁶³Kamani M, Akgor U, Gültekin M. Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer. *Ecancelmedicalscience*. 2022 Jun 23;16:1416.
- ⁶⁴Beral V, Hermon C, Kay C, Hannaford P, Darby S, Reeves G. Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*. 1999;318(7176):96-100.
- ⁶⁵Colditz GA. Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Annals of internal medicine*. 1994 May 15;120(10):821-6.
- ⁶⁶Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*. 2013 Dec 1;88(6):678-83.
- ⁶⁷Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):580.e1-580.e9.
- ⁶⁸Rosenblatt KA, Gao DL, Ray RM, Nelson ZC, Wernli KJ, Li W, Thomas DB. Oral contraceptives and the risk of all cancers combined and site-specific cancers in Shanghai. *Cancer Causes & Control*. 2009 Feb;20:27-34.
- ⁶⁹Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335(7621):651.
- ⁷⁰Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control*. 1997;8(1):65-72.
- ⁷¹Collaborative 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(9017):1713-1727.
- ⁷²Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-2239.
- ⁷³Burchardt NA, Eliassen AH, Shafirir AL, et al. Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the Nurses' Health Study II: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(6):821.e1-821.e26.
- ⁷⁴Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age [published online ahead of print, 2021 Apr 5]. *Int J Cancer*. 2021;10.1002/ijc.33585.
- ⁷⁵International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*. 2007;370(9599):1609-1621.
- ⁷⁶Beral V; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, Reeves G. Ovarian cancer and hormone

replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007;369(9574):1703-1710.

⁷⁷Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-314.

⁷⁸Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer*. 2002;102(3):262-265.

⁷⁹Negri E, Franceschi S, Tzonou A, et al. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 1991;49(1):50-56.

⁸⁰Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2015;16(9):1061-1070.

⁸¹Burchardt NA, Shafrir AL, Kaaks R, Tworoger SS, Fortner RT. Oral contraceptive use by formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947-1964: The Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(8):827-839.

⁸²Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(5):489-498.

⁸³Luan NN, Wu L, Gong TT, Wang YL, Lin B, Wu QJ. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control*. 2015;26(1):65-78.

⁸⁴Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Gruber SB, Lavie O. Hormonal and reproductive factors and reduction in the risk of colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2020;29(3):229-237.

⁸⁵Coffey K, Beral V, Green J, Reeves G, Barnes I; Million Women Study Collaborators. Lifestyle and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years [published correction appears in *Br J Cancer*. 2016 Jun 14;114(12):e16]. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1568-1574.

⁸⁶Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007;47(4):506-513.

⁸⁷An N. Oral Contraceptives Use and Liver Cancer Risk: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1619.



4

CAPÍTULO 7 EMBARAZO Y CÁNCER

José Vicente González Navarro

7.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DURANTE EL EMBARAZO

Si ocurre un embarazo ¿Cuál es la influencia del cáncer en el proceso de la gestación? Y ¿cómo influye el embarazo en el cáncer?

Los cánceres más frecuentes durante el embarazo, son lógicamente aquellos que se dan durante los años fértiles de la mujer, hematológico, de cérvix (CC), de mama y melanoma.¹ Salvo en el caso del cérvix, son cánceres que no afectan el hábitat fetal en el útero y por lo tanto el embarazo podría seguir su proceso de desarrollo, otra cosa son los efectos sistémicos de la enfermedad, y la yatrogenia de los medios diagnósticos y terapéuticos utilizados. Tan solo se ha objetivado metástasis en la placenta y el feto en casos de melanomas, cánceres hematopoyéticos o de pulmón.²

La exposición a la radiación ionizante intrauterina se ha relacionado con daños teratogénicos, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual e incluso la muerte fetal.³ La edad gestacional es importante para valorar el riesgo de la exposición a la radiación, siendo especialmente crucial el periodo de organogénesis (2º-8º semanas), aunque el resto del embarazo no está exento de riesgos.⁴ La dosis a utilizar es otro factor a tener en cuenta, siendo el umbral de riesgo de los 100 mGys.^{3,5} Por ello, durante el embarazo se recomienda optar como medios diagnósticos por la resonancia nuclear magnética y fundamentalmente por la ecografía.⁶ En caso de ser necesario el uso de radiología se debe utilizar protección abdominal en la madre y no utilizar contrastes.⁷

Los procedimientos quirúrgicos, tanto de estadiaje como terapéuticos, así como el uso de anestésicos son seguros durante el embarazo.⁴ Teniendo en cuenta este riesgo mínimo para feto (riesgo de aborto 1-2 %, bajo peso al nacer y parto prematuro 1,5- 2 veces el riesgo relativo),⁴ y los beneficios potenciales del tratamiento, la recomendación es que la cirugía oncológica se realice en cualquier momento durante el

embarazo y no se retrase si está indicado.⁸ Cuando la cirugía se realiza a partir de las 28 semanas, se deben administrar tocolíticos para prevenir el parto prematuro y corticoides para potenciar madurez pulmonar.⁹

Un caso especial, al afectar al hábitat uterino fetal, es el tratamiento quirúrgico del CC, que dependerá de la edad gestacional y del estadio de la enfermedad. Las Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomienda¹⁰ en gestaciones incipientes "sin deseo o indicación de preservar el embarazo" proceder con el tratamiento estándar según el protocolo, con o sin terminación previa del embarazo. En caso de deseo de "preservar el embarazo" se contemplan diferentes opciones en función del estadio de la enfermedad y edad gestacional:

- Cirugía simple/radical conservadora: conización, traquelectomía simple o radical y estudio de ganglio centinela.
- Retraso del tratamiento oncológico hasta la viabilidad fetal (si es posible > 32 semanas de gestación) y comienzo del tratamiento específico para el cáncer inmediatamente después del parto por cesárea.
- Quimioterapia neoadyuvante hasta la viabilidad fetal y comienzo del tratamiento específico para el cáncer inmediatamente después del parto por cesárea.

El parto espontáneo podría tener un impacto pronóstico negativo en pacientes con CC y embarazo. Por lo tanto, la modalidad de parto recomendada es la cesárea después de la 32ª semana de gestación.¹⁰

El tratamiento radioterápico no se recomienda de forma rutinaria durante el embarazo y debe posponerse hasta después del parto siempre que sea posible.¹¹ La radioterapia durante el embarazo es generalmente evitada debido al riesgo de exposición fetal a la radiación, la cual puede tener efectos teratogénicos, carcinogénicos o mutagénicos. La exposición fetal a la radiación puede causar malformaciones, retraso en el crecimiento, aborto espontáneo y aumento del riesgo de cáncer infantil (especialmente durante el primer trimestre, cuando los órganos del feto están en desarrollo). Aunque el riesgo de teratogenicidad disminuye después del primer trimestre, persiste la preocupación sobre el potencial carcinogénico de la radiación. Se deben sopesar los riesgos de la exposición fetal frente a los beneficios potenciales para la madre. Las modernas técnicas de radioterapia permiten dirigir mejor la radiación y proteger al feto, aunque siempre existe el riesgo de exposición dispersa. Debido al posible efecto teratógeno, carcinógeno y mutagénico de la exposición fetal a la radiación durante la administración de la radioterapia, se recomienda no utilizarla durante el curso de una gestación, sobre todo en el primer trimestre de la misma.

Las sustancias utilizadas en quimioterapia suelen tener un bajo peso molecular, atraviesan la placenta y son teratógenos,⁴ por eso la quimioterapia debe evitarse especialmente durante el primer trimestre. Si hay una necesidad urgente de iniciar el tratamiento, debe considerarse la finalización del embarazo, e informar a la madre del alto riesgo de teratogenicidad en caso de que desee continuar con el embarazo.^{12,13} Igualmente están contraindicados los tratamientos hormonales.^{14,15} Varios estudios han demostrado que la quimioterapia administrada durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede ser relativamente segura para el feto, con un riesgo bajo de malformaciones congénitas. Generalmente se aconseja esperar hasta después de las 14 semanas de gestación para comenzar la quimioterapia, cuando el riesgo de teratogenicidad disminuye significativamente.

La evidencia sobre los efectos de los anticuerpos monoclonales en el embarazo es escasa, pero la descripción de malformaciones, oligoamnios, inmunosupresión o preeclampsia hace que se desaconseje su utilización.

⁴ El asesoramiento y apoyo psicológico son imprescindibles.⁹

Y ¿cómo influye el embarazo en el cáncer?

A menudo el diagnóstico de cáncer durante el embarazo se retrasa;^{4,9} además de que es un proceso poco frecuente, muchos de los síntomas de alarma son parecidos a los del embarazo (náuseas/vómitos, cambios en los senos, molestias abdominales, anemia, fatiga, etc.), y los cambios mamarios y uterinos de la gestación dificultan el examen físico. Se puede dudar a la hora de solicitar algunas pruebas complementarias por preocupación de que los resultados sean equívocos o que las pruebas radiológicas resulten perjudiciales

para el feto. Los marcadores tumorales deben usarse con precaución debido a las modificaciones inducidas por el embarazo, su sensibilidad y especificidad puede ser menor.¹⁶

Las imágenes mamográficas son cada vez más difíciles de interpretar debido a la hipervascularización fisiológica y al aumento de la densidad del tejido mamario.¹⁷ Los cánceres de mama en el embarazo suelen ser de mayor tamaño, con ganglios positivos, estadios II o III, cáncer ductal invasivo de alto grado y, por lo general, ER/PR/HER2/neu-negativo.^{18,19}

Este retraso en el diagnóstico puede conducir a una enfermedad más avanzada, un tratamiento más complejo, y un peor pronóstico.²⁰ Pronóstico que está relacionado no solo con el embarazo, sino también con las características del tumor y el retraso en el diagnóstico y el inicio del tratamiento.

¿Sería recomendable la interrupción legal del embarazo precoz y tardío en mujeres embarazadas afectas de cáncer y cuál sería el método más adecuado para realizarlo?

Ley Orgánica 1/2023, de 28 de febrero, por la que se modifica la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) contempla en su articulado, además de la posibilidad de la IVE a petición por la mujer dentro de las primeras catorce semana de gestación, la interrupción por causas médicas hasta la semana 22 de gestación siempre que exista grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada o riesgo de graves anomalías en el feto, y por encima de esta fecha si se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida.²¹

Aunque la IVE no modifica la evolución de la enfermedad,²² los tratamientos oncológicos suponen un aumento del riesgo de teratogenicidad fetal, retraso del crecimiento, discapacidad intelectual e incluso la muerte fetal.^{23,24}

Por todo ello, la decisión de llevar a cabo la IVE es una decisión que dependerá del deseo de la mujer debidamente informada, y en la que habrá que tener en cuenta el estado de la madre, el estadio de la enfermedad y la necesidad de tratamientos adyuvantes y sus consecuencias.²²

La elección del método (farmacológico vs quirúrgico) depende de la edad gestacional en el momento de la intervención, aunque en el aborto precoz la decisión se tomará según las preferencias de la mujer.

Ni el proceso oncológico en sí, ni ninguno de los tratamientos oncológicos representan una contraindicación para la IVE farmacológica, por lo que la elección del método ha de seguir los criterios generales de este tipo de intervención.²⁵⁻²⁷

- La interrupción del embarazo no modifica la evolución de la enfermedad.
- Los tratamientos oncológicos (quimioterapia, radioterapia, hormonal, inmunosupresor, etc.) representan un incremento del riesgo de afectación fetal (malformaciones, retraso crecimiento, etc.).
- La decisión será de la mujer una vez debidamente informada.
- El tipo de la IVE y su técnica de realización se llevará a cabo según las recomendaciones establecidas para el manejo habitual de la IVE.

¿Cuál es el control de la gestación en mujeres afectas de cáncer?

El "control de la gestación" (CG) tiene como objetivo garantizar la salud de la madre y del feto mediante la realización de una serie de prácticas diagnósticas y preventivas que eviten los riesgos y permitan disminuir la morbimortalidad maternofetal.²⁸ El CG adquiere una importancia especial cuando coinciden un problema de salud como es la presencia de un cáncer y el embarazo, que suponen importantes riesgos tanto para la salud de la madre como para la del feto. Con independencia de la realización de todas aquellas medidas reconocidas de utilidad, el CG representa la oportunidad para que la gestante se sienta activamente

involucrada en la asunción de sus problemas y en la resolución de los mismos.²⁹ La toma de decisiones en el caso de gestantes afectas de cáncer son particularmente relevantes ya que las consecuencias de las mismas afecta tanto a la persona que experimenta el riesgo o daño potencial primario (la madre) como al producto de la gestación.³⁰

En mujeres afectas de un cáncer el CG pretende específicamente mejorar la salud de la madre, propiciando el tratamiento del cáncer, a la vez que se protege al feto y al recién nacido de los efectos perjudiciales del tratamiento del cáncer.³¹

Necesariamente en el CG ha de participar un equipo multidisciplinar, constituido por todos los profesionales que intervienen en el proceso (obstetricia, oncología, radiología, radioterapia, etc.).^{32,33}

La sistemática de los controles ha de individualizarse en dependencia del tipo de cáncer, de su estadio y de la naturaleza de los medios diagnósticos y terapéuticos que precise la madre. Los controles oncológicos de la gestante seguirán las pautas específicas del tipo de tumor que padezca. Los controles fetales variarán de los realizados durante la gestación habitualmente, en función de la necesidad o no de la utilización de algunas medidas terapéuticas que generen un aumento del riesgo de daño fetal (malformaciones, retraso del crecimiento, etc.).

El control de la gestación ha de ser individualizado, con la participación activa de la gestante en la toma de decisiones, incluyendo el control de la enfermedad materna y adaptando el control fetal para evitar las consecuencias de los procedimientos oncológicos.

¿Los tratamientos de reproducción asistida aumentan el riesgo de cáncer?

La infertilidad es un factor de riesgo establecido para el cáncer de mama, endometrio y ovario³⁴⁻³⁸ pero la asociación con los tratamientos de la fertilidad es más controvertida,³⁹ especialmente en algunos subgrupos de pacientes,⁴⁰⁻⁴² como son las mujeres tratadas antes de los treinta años.⁴³ La calidad de la evidencia que proporcionan los estudios, es limitada (diseños retrospectivos, no consideración de factores de confusión pequeña cantidad de casos).⁴⁴

Cáncer de mama: Los datos mayoritariamente reflejados en la literatura tanto en estudios de cohortes^{45,46} como metaanálisis^{37-39,43,47-49} no reflejan una asociación del uso de fármacos para el tratamiento de la infertilidad y el CM (RR entre 0,92 y 1,02).

Cáncer de endometrio: La nuliparidad y algunas causas de infertilidad se reconocen como factores de riesgo para el CE, además la estimulación farmacológica del ovario puede actuar directa o indirectamente sobre el endometrio, de manera que preocupa la posible asociación entre el uso de fármacos estimulantes del ovario para el tratamiento de la infertilidad y el riesgo de CE.³⁵

Library Cochrane llevó a cabo en 2017 la revisión y evaluación de diecinueve estudios, que incluían 1.9378.880 mujeres, concluyendo que la síntesis de la evidencia actualmente disponible no permite establecer conclusiones sólidas debido a la calidad de la evidencia fue muy baja, debido al grave riesgo de sesgo y falta de estudios aleatorios.⁵⁰

Cáncer de ovario: Las mujeres infértiles tienen un mayor riesgo de CO³⁵⁻⁴⁰ especialmente, cuando presentan otros factores de riesgo, como una endometriosis.⁴⁹

Durante mucho tiempo se consideró que las modificaciones del ovario que acompañan a la ovulación como el principal responsable de la aparición del CO, y que, por lo tanto, su estimulación mediante tratamientos de la fertilidad podría aumentar el riesgo de aparición de un CO. Preocupación que no se ve avalada por los hallazgos de los estudios realizados.^{34,40,42,44,49,51,52} Si se ha constatado un aumento del riesgo en el subgrupo de mujeres que han recibido tratamiento y, a pesar del mismo, no han quedado embarazadas.^{40,42,52,53} Al igual que se ha objetivado un mayor riesgo de desarrollar tumores borderline tras recibir tratamiento de fertilidad.^{39,41,44,51,52}

En 2019 la Cochrane se realizó una nueva versión de la revisión para evaluar el riesgo de CO invasivo y tumores de ovario borderline en mujeres tratadas con fármacos estimulantes de los ovarios para la subfertilidad. Se incluyeron 13 estudios de casos y controles y 24 estudios de cohortes que incluyeron un total de 4 684 724 mujeres. Los autores concluyen que el riesgo es ligeramente mayor en las mujeres nulíparas que en las multíparas tratadas con medicamentos para la infertilidad y para los tumores de ovario borderline.⁴⁴

La revisión de la literatura sugiere que los riesgos de tumores de ovario podrían deberse a las características de los pacientes, más que a los tratamientos utilizados en reproducción asistida.⁴⁹

Otros cánceres: No se ha encontrado un mayor riesgo de cáncer de piel (melanoma)⁵⁴ o colorrectal entre mujeres sometidas a tratamientos de reproducción asistida.⁵⁵



BIBLIOGRAFIA CAPÍTULO 7.

7.2. EMBARAZO Y CÁNCER.

- ¹Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy [published correction appears in *Oncologist* 2002;7(6):585]. *Oncologist*. 2002;7(4):279-287.
- ²Alexander A, Samlowski WE, Grossman D, et al. Metastatic melanoma in pregnancy: risk of transplacental metastases in the infant [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3670]. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2179-2186.
- ³Streffer C, Shore R, Konermann G, et al. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*. 2003;33(1-2):5-206.
- ⁴Hepner A, Negrini D, Hase EA, et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol*. 2019;10(1):28-34.
- ⁵Dauer LT, Thornton RH, Miller DL, et al. Radiation management for interventions using fluoroscopic or computed tomographic guidance during pregnancy: a joint guideline of the Society of Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe with Endorsement by the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol*. 2012;23(1):19-32.
- ⁶de Haan J, Vandecaveye V, Han SN, Van de Vijver KK, Amant F. Difficulties with diagnosis of malignancies in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;33:19-32.
- ⁷Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation [published correction appears in *Obstet Gynecol*. 2018 Sep;132(3):786]. *Obstet Gynecol*. 2017;130(4):e210-e216.
- ⁸Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur J Cancer*. 2006;42(2):126-140.
- ⁹Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:137-142.
- ¹⁰Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario, 2018. Madrid: SEGO; 2018
 Disponible en: <https://oncosego.sego.es/uploads/app/1283/elements/file/file1666793076.pdf>
- ¹¹Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi160-vi170.
- ¹²Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*. 2004;5(5):283-291.
- ¹³Koren G, Carey N, Gagnon R, Maxwell C, Nulman I, Senikas V. RETIRED: Cancer chemotherapy and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35(3):263-278.
- ¹⁴Barthelme L, Gateley CA. Tamoxifen and pregnancy. *Breast*. 2004;13(6):446-451.
- ¹⁵Braems G, Denys H, De Wever O, Cocquyt V, Van den Broecke R. Use of tamoxifen before and during pregnancy. *Oncologist*. 2011;16(11):1547-1551.
- ¹⁶Han SN, Lotgerink A, Gziri MM, Van Calsteren K, Hanssens M, Amant F. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Med*. 2012;10:86
- ¹⁷Ayyappan AP, Kulkarni S, Crystal P. Pregnancy-associated breast cancer: spectrum of imaging appearances.

Br J Radiol. 2010;83(990):529-534.

¹⁸Middleton LP, Amin M, Gwyn K, Theriault R, Sahin A. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer*. 2003;98(5):1055-1060.

¹⁹Johansson ALV, Andersson TM, Hsieh CC, et al. Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *Int J Cancer*. 2018;142(7):1343-1354.

²⁰Voulgaris E, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: a comprehensive review. *Surg Oncol*. 2011;20(4):e175-e185.

²¹Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo Boletín Oficial del Estado (BOE) Núm. 55 Jueves 4 de marzo de 2010. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2010/03/03/2/con>

²²Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy [published correction appears in *Oncologist* 2002;7(6):585]. *Oncologist*. 2002;7(4):279-287.

²³Streffer C, Shore R, Konermann G, et al. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*. 2003;33(1-2):5-206.

²⁴Hepner A, Negrini D, Hase EA, et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol*. 2019;10(1):28-34. doi:10.14740/wjon1177

²⁵World Health Organization. Abortion care guidelines 2022. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039483>

²⁶Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Sociedad Española de Contracepción (SEC) Protocolos SEGO/SEC. Guía para la interrupción voluntaria del embarazo (IVE). Madrid: SEGO, SEC;2015 Disponible en https://hosting.sec.es/descargas/PS_IVE.pdf

²⁷Ministerio de Sanidad. Guía Común del Sistema Nacional de Salud sobre Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE). Método Farmacológico. 2022. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022 Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Guia_IVE_Farmacologica_04-11-2022.pdf

²⁸Carrasco Rico S, Iglesias Diz M. Consulta prenatal. En Manual de asistencia al embarazo normal. Ed. E Fabre González, 2001. Madrid;1993

²⁹Kors J, de la Croix A, Martin L, et al. Autonomy-supportive decision-making in maternity care during prenatal consultations: a qualitative interaction analysis. *BMJ Open*. 2022;12(11):e063463.

³⁰Kingma E. Harming one to benefit another: The paradox of autonomy and consent in maternity care. *Bioethics*. 2021;35(5):456-464.

³¹Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *The oncologist*. 2002 Aug 1;7(4):279-87.

³²Hepner A, Negrini D, Hase EA, et al. Cancer During Pregnancy: The Oncologist Overview. *World J Oncol*. 2019;10(1):28-34.

³³Botha MH, Rajaram S, Karunaratne K. Cancer in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:137-142.

³⁴Venn A, Watson L, Lumley J, Giles G, King C, Healy D. Breast and ovarian cancer incidence after infertility

and in vitro fertilisation. *Lancet*. 1995;346(8981):995-1000.

³⁵Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *The Lancet*. 1999 Nov 6;354(9190):1586-90.

³⁶Buis CC, van Leeuwen FE, Mooij TM, Burger CW; OMEGA Project Group. Increased risk for ovarian cancer and borderline ovarian tumours in subfertile women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(12):3358-3369.

³⁷Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Althuis MD, Mabie JE, Lamb EJ. Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. *Human reproduction*. 2004 Sep 1;19(9):2005-13.

³⁸Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, et al. Ovarian cancer risk after the use of ovulation-stimulating drugs. *Obstet Gynecol*. 2004;103(6):1194-1203.

³⁹Barcroft JF, Galazis N, Jones BP, Getreu N, Bracewell-Milnes T, Grewal KJ, Sorbi F, Yazbek J, Lathouras K, Smith JR, Hardiman P. Fertility treatment and cancers—the eternal conundrum: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2021 Apr 1;36(4):1093-107.

⁴⁰Kurta ML, Moysich KB, Weissfeld JL, Youk AO, Bunker CH, Edwards RP, Modugno F, Ness RB, Diergaarde B. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: results from a US-based case-control study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*. 2012 Aug 1;21(8):1282-92.

⁴¹Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(8):CD008215.

⁴²Trabert B, Lamb EJ, Scoccia B, Moghissi KS, Westhoff CL, Niwa S, Brinton LA. Ovulation-inducing drugs and ovarian cancer risk: results from an extended follow-up of a large United States infertility cohort. *Fertility and sterility*. 2013 Dec 1;100(6):1660-6.

⁴³Sergentanis TN, Diamantaras AA, Perlepe C, Kanavidis P, Skalkidou A, Petridou ET. IVF and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(1):106-123.

⁴⁴Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jun 18;6(6):CD008215. doi: 10.1002/14651858.CD008215.pub3. Rizzuto I, Behrens RF, Smith LA. Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD008215. Published 2019 Jun 18.

⁴⁵Guleria S, Kjær SK, Albieri V, Frederiksen K, Jensen A. A cohort study of breast cancer risk after 20 years of follow-up of women treated with fertility drugs. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2019 Dec 1;28(12):1986-92.

⁴⁶van den Belt-Dusebout AW, Spaan M, Lambalk CB, et al. Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization and Long-term Risk of Breast Cancer. *JAMA*. 2016;316(3):300-312.

⁴⁷Cullinane C, Gillan H, Geraghty J, Evoy D, Rothwell J, McCartan D, McDermott EW, Prichard RS. Fertility treatment and breast-cancer incidence: meta-analysis. *BJS open*. 2022 Feb 1;6(1):zrab149.

⁴⁸Beebeejaun Y, Athithan A, Copeland TP, Kamath MS, Sarris I, Sunkara SK. Risk of breast cancer in women treated with ovarian stimulation drugs for infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2021 Jul 1;116(1):198-207.

⁴⁹Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, Botting BJ, Davies MC, Jacobs I, Bunch KJ, Murphy MF, Sutcliffe AG. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *bmj*. 2018 Jul 11;362.

⁵⁰Skalkidou A, Sergentanis TN, Gialamas SP, et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD010931.

⁵¹Bjørnholt SM, Kjaer SK, Nielsen TS, Jensen A. Risk for borderline ovarian tumours after exposure to fertility drugs: results of a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2015;30(1):222-231.

⁵²Diergaarde B, Kurta ML. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer. *Current opinion in obstetrics & gynecology.* 2014 Jun;26(3):125.

⁵³Siristatidis C, Sergentanis TN, Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T, Skalkidou A, Petridou ET. Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer—a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2013 Mar 1;19(2):105-23.

⁵⁴Spaan MV, Van den Belt-Dusebout AW, Schaapveld M, Mooij TM, Burger CW, van Leeuwen FE, OMEGA-Project Group, Schats R, Lambalk CB, Kortman M, Laven JS. Melanoma risk after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Human reproduction.* 2015 May 1;30(5):1216-28.

⁵⁵Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, Burger CW, van Leeuwen FE; OMEGA-project group. Risk of Colorectal Cancer After Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(5):729-37.e5.





4

CAPÍTULO 8 **CÁNCER EN LA** **PERIMENOPAUSIA** **Y MENOPAUSIA**

Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara
Rafael Sánchez Borrego
Plácido Llanea Coto
Manuel Sánchez Prieto

8.1. CÁNCER EN LA PERIMENOPAUSIA Y MENOPAUSIA.

INTRODUCCION

En los últimos 20 años, las terapias hormonales de la menopausia (THM) han sido objeto de extensa investigación, respaldando su eficacia y seguridad. Sociedades científicas especializadas en menopausia han reiterado que la THM es particularmente beneficiosa para mujeres menores de 60 años, especialmente si se inicia dentro de los 10 años posteriores a la menopausia¹⁻⁴.

Este respaldo científico ha influido significativamente en la gestión de la salud durante la menopausia. Sin embargo, para una aplicación clínica efectiva, es esencial profundizar en la comprensión de la relación entre la THM y la incidencia de cáncer, así como evaluar su seguridad en mujeres con antecedentes oncológicos.

El objetivo de este capítulo es proporcionar una perspectiva clínica clara y basada en evidencia sobre la THM, considerando su impacto en la salud de las mujeres. Se explorará cómo los tratamientos de la menopausia afectan la incidencia de cáncer, y se analizará la seguridad de la THM en mujeres con antecedentes oncológicos.

La información recabada se presenta con un enfoque práctico y directo, con el propósito de apoyar decisiones informadas en la práctica clínica cotidiana. Este análisis se basa en datos actuales y relevantes para ofrecer recomendaciones claras y útiles para los profesionales de la salud que trabajan con mujeres en la transición a la menopausia.

¿Cómo afectan los tratamientos de la menopausia a la incidencia de cáncer?

El cáncer es una enfermedad asociada al envejecimiento y, por lo tanto, es más frecuente después de la menopausia. El riesgo de cáncer de mama, endometrio y ovario aumentan con la edad de la menopausia⁵⁻⁷. Estos cánceres muestran proliferación dependiente de hormonas en varios casos.

En las mujeres candidatas para realizar THM, existe una gran confusión alrededor de la evidencia sobre el impacto del estrógeno y la progesterona exógenos, particularmente en lo que respecta a los riesgos carcinogénicos. Los datos disponibles sobre los riesgos de la THM relacionados con el desarrollo de cáncer de mama y de ovario a menudo son inconsistentes o incompletos, mientras que existe evidencia robusta del papel oncogénico de los estrógenos sobre el endometrio cuando no existe antagonismo de los gestágenos⁸. Las técnicas moleculares y genéticas han mejorado nuestra comprensión de la heterogeneidad de estos cánceres⁹. Más aún, las variantes genéticas que alteran la sensibilidad al estrógeno pueden afectar tanto las respuestas dañinas como las terapéuticas al estrógeno exógeno administrado¹⁰.

El riesgo relativo (RR) de cáncer de mama varía de 1,26 en el estudio Women's Health Initiative (WHI) a 1,66 en el Million Women Study, con resultados distintos según el intervalo entre la menopausia y el inicio de la THM y las modalidades de THM (datos diferentes para la terapia hormonal con estrógenos solos o combinado según el tipo de gestágeno utilizado)¹¹⁻¹³. El papel de la THM en el cáncer de ovario es controvertido, los datos son discordantes según los estudios, observando un aumento no significativo en el WHI y un pequeño aumento de riesgo significativo en un metaanálisis de estudios observacionales, con un incremento de riesgo absoluto muy bajo¹⁴⁻¹⁶. En cuanto a la propiedad protectora en el cáncer de endometrio, el tipo, la dosis y la duración de la terapia con gestágenos parecen ser los factores principales⁸. Por último, se ha observado evidencia sobre una reducción del riesgo de cáncer colorrectal con THM combinada¹⁶.

Se incluye diagrama de bosque de los resultados del último metaanálisis de estudios observacionales sobre la THM e incidencias de neoplasias¹⁶. **Tabla 1.**

Outcome	Risk Ratio (95% CI)	Benefits	Harms
Neoplasms			
Glioma	0.87 (0.72, 1.04)	•	
Meningioma	1.14 (0.98, 1.33)		•
Thyroid cancer	1.09 (0.88, 1.34)	•	
Esophageal cancer	0.70 (0.60, 0.81)	•	
Gastric cancer	0.78 (0.70, 0.86)	•	
Colorectal cancer	0.63 (0.77, 0.89)	•	
Breast cancer (EPT)	1.40 (1.36, 1.51)		•
Breast cancer (ETP)	1.18 (1.08, 1.29)		•
Breast cancer specific survival ^a	0.72 (0.59, 0.88)	•	
Breast cancer overall survival ^a	0.82 (0.75, 0.89)	•	
Ovarian cancer	1.16 (1.06, 1.26)		•
Ovarian cancer overall survival ^a	0.81 (0.71, 0.91)	•	
Endometrial cancer (ET)	2.55 (2.05, 3.18)		•

Tabla 1. Impacto de la THM en la incidencia de neoplasias. Evidencia consistente o altamente sugestiva de metaanálisis de estudios epidemiológicos observacionales.

El impacto beneficioso de la THM sobre la calidad de vida y la mortalidad general también es un elemento que debe introducirse en el asesoramiento a la paciente y debe tenerse en cuenta al evaluar el balance beneficio-riesgo de la THM para mujeres menopáusicas¹⁷.

Estos datos actualizados deben formar parte de la información de la paciente antes de iniciar la THM, a fin de obtener la mejor evaluación del riesgo y beneficio individual de este tratamiento¹⁸.

¿Cuál es la seguridad de la THM en mujeres con antecedente de cáncer?

En general, puede afirmarse que las mujeres supervivientes a la mayoría de los cánceres están seguras usando THM. En un reciente análisis exhaustivo se la seguridad de la THM avalado por más de 20 sociedades

científicas, se ha evaluado el efecto de las diferentes formas de THM en mujeres que hubiesen padecido cánceres de mama, ginecológicos, de pulmón, colon o cutáneo^{19,20}. Sus resultados los resumimos en la **tabla 2**.

Cáncer	Riesgo de Recurrencia	Riesgo de Mortalidad
Mama RH -	Bajo: Categoría 2B	Bajo: Categoría 2C
Mama RH +	Bajo para THM: Categoría 3D Alto para Tibolona: Categoría 4A	Bajo: Categoría 2C para THM y 3B para Tibolona
Ovario no avanzado	Bajo: Categoría 1B	Bajo: Categoría 1B
Endometrio	Bajo: Categoría 1C	Bajo: Categoría 1C
Cérvix	Bajo: Categoría 2C	Bajo: Categoría 2C
Colorrectal	Bajo: Categoría 1C	Bajo: Categoría 2C
Melanoma cutáneo	Bajo: Categoría 2C	Bajo: Categoría 2C

RH: Receptores hormonales

Tabla 2. Criterios de elegibilidad para el uso de THM en mujeres con antecedentes de cáncer.

Tratamientos de la atrofia genital en mujeres con antecedente de cáncer

En las mujeres supervivientes al cáncer, la salud vaginal y sexual se ve afectada tanto por la enfermedad en sí como por los tratamientos recibidos. En este sentido, es especialmente problemático el efecto del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM), que empieza produciendo dolor con la actividad sexual (dispareunia y/o vaginismo), pero acaba repercutiendo en todas las fases de la respuesta sexual. Lo padecen casi todas las mujeres que han superado algún tipo de cáncer, en particular las supervivientes a los de mama tratados con inhibidores de la aromatasa^{21,22}.

En otras guías publicadas por nuestro grupo²³⁻²⁸, hemos corregido y actualizado algunas recomendaciones todavía vigentes, como el recurrir solo a humectantes y lubricantes vaginales en estas pacientes, a sabiendas que son medidas muchas veces decepcionantes; o las reiteradas e injustificadas advertencias que apuntan a la limitación temporal de los tratamientos hormonales, aun cuando la atrofia genital sea permanente y se incrementa con el tiempo. También se reitera el consenso con el oncólogo de la paciente. Ninguna de estas indicaciones nos parece casar bien con los propósitos de la Medicina basada en la Evidencia, por lo que hemos propuesto las siguientes sugerencias:

1. Proponer un enfoque multidisciplinar a la salud sexual de estas mujeres, con el fin de minimizar sus problemas médicos, psicológicos y de relación.
2. Extender los estilos de vida saludable aconsejados para las mujeres con SGM a las supervivientes a cualquier cáncer, con especial hincapié en el mantenimiento de la actividad sexual como conducta psicológica, relacional y vaginalmente sana.
3. No limitar ninguno de los recursos terapéuticos (tratamientos hormonales locales, ospemifeno, láser, ácido hialurónico) a las mujeres con antecedente de cáncer. Aunque sean pocos los ensayos aleatorios controlados, de reducidos tamaños de muestra y con resultados contradictorios, cualquier iniciativa válida para una mujer sin cáncer, lo es también para las supervivientes a cualquiera de sus tipos, incluidos los de mama.

En el estudio de los criterios de elegibilidad de la THM se ha otorgado la categoría 1 o 2 para el uso de THM locales en mujeres con antecedente de cáncer de cualquier tipo.

BIBLIOGRAFÍA CAPÍTULO 8.

8.1. CÁNCER EN LA PERIMENOPAUSIA Y MENOPAUSIA.

- 1 Hamoda H, Davis SR, Cano A, Morris E, Davison S, Panay N, Lumsden MA, Hillard T, Simoncini T. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommendations in May 2020. *Post Reproductive Health*. 2021 Mar;27(1):49-55.
- 2 The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2018 Nov;25(11):1362-1387. doi: 10.1097/GME.0000000000001241.
- 3 Baber RJ, Panay N, Fenton A. Collaborative Group. International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *IMS. Climacteric*. 2016;19(2):109-50.
- 4 Sánchez Borrego R, LLaneza P, Mendoza N, Comino R, Ferrer J, Baquedano L, Jurado AR, Manubens M, Otero B, Calaf J, Coronado P, Cancelo MJ, Lubián D, Palacios S AEEM-SEGO position statement on menopausal hormone therapy. *Prog Obste Ginecol*. 2018;61(3):230-234. doi: 10.20960/j.pog.00094
- 5 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Nov;13(11):1141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4.
- 6 Sánchez-Prieto M, Sánchez-Borrego R, Lubián-López DM, Pérez-López FR. Etiopathogenesis of ovarian cancer. An inflamm-aging entity?. *Gynecologic Oncology Reports*. 2022 Aug 1;42:101018.
- 7 Wu Y, Sun W, Liu H, Zhang D. Age at Menopause and Risk of Developing Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2019 May 29;2019:8584130. doi: 10.1155/2019/8584130.
- 8 Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Rezniczek GA. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Cancers*. 2020 Aug 6;12(8):2195
- 9 Temkin SM, Mallen A, Bellavance E, Rubinsak L, Wenham RM. The role of menopausal hormone therapy in women with or at risk of ovarian and breast cancers: Misconceptions and current directions. *Cancer*. 2019 Feb 15;125(4):499-514. doi: 10.1002/cncr.31911.
- 10 Clusan L, Le Goff P, Flouriot G, Pakdel F. A closer look at estrogen receptor mutations in breast cancer and their implications for estrogen and antiestrogen responses. *International journal of molecular sciences*. 2021 Jan 13;22(2):756.
- 11 Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-3253. doi:10.1001/jama.289.24.3243
- 12 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1159-68.
- 13 Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jul;95(7 Suppl 1):s1-s66. doi: 10.1210/jc.2009-2509.
- 14 Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer, Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1835-42. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1.
- 15 Pérez-López FR, Rees M. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer: Putting risk into perspective. *Maturitas*. 2015 May;81(1):3-4. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.02.011.
- 16 Chen JL, Luo Y, Nurmatov U, Zhang J, Critchley H. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review.

17. Poudou C, Baffet H, Nadeau C, Rolland AL, Catteau-Jonard S, Robin G. Benefit-risk balance of hormone replacement therapy: cancers and mortality. Postmenopausal women management-CNGOF and GEMVi clinical practice guidelines. *Gynecologie, Obstetrique, Fertilité & Senologie*. 2021 Mar 23;49(5):462-73
18. Sánchez-Borrego R, Llana Coto P, Martínez-Astorquiza Ortiz de Zárate T. "Hablemos de otra forma" acerca de la terapia hormonal en la menopausia. *Prog Obstet Ginecol*. 2018;61(3):221-226. doi: 10.20960/j.pog.00092
19. Mendoza N, Ramírez I, De la Viuda E, Vázquez JC, Solá I, Cano A. Eligibility criteria for menopausal hormone therapy (MHT): A consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. Research protocol. *Maturitas*. 2021;148:14-17. doi:10.1016/j.maturitas.2021.03.009
20. Ramírez I, De La Viuda E, Calaf J, Baquedano L, Coronado P, Llana P, Nieto V, Otero B, Sánchez S, Mendoza N. Criterios de elegibilidad de la terapia hormonal de la menopausia. Consorcio de sociedades científicas para el uso de la THM. Editorial Universidad de Granada 2021. ISBN: 978-84-338-6947-0. Depósito legal: Gr./1757-2021.
21. Lubián López DM, Butrón Hinojo CA, Sánchez-Prieto M, Mendoza N, Sánchez-Borrego R. Sexual dysfunction in postmenopausal women with breast cancer on adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Breast Care*. 2021 Oct 23;16(4):376-82.
22. Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES). Impact of history of breast cancer on prevalence, symptoms, sexual function and quality of life related to vulvovaginal atrophy. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(1):78-82. doi:10.1080/09513590.2020.1813273
23. Sánchez S, Baquedano L, Canelo MJ, Jurado AR, Molero F, Nohales F, Mendoza N, Palacios S. Managing vulvar and vestibular pain in postmenopausal women: recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria y Federación Española de Sociedades de Sexología. *Gynecological Endocrinology*. 2022 Mar 4;38(3):263-6.
24. Mendoza N, Molero F, Criado F, Cornellana MJ, González E. Sexual health after breast cancer: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Federación Española de Sociedades de Sexología, Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria and Sociedad Española de Oncología Médica. *Maturitas*. 2017 Nov 1;105:126-31.
25. Sánchez-Borrego R, Manubens M, Navarro MC, Canelo MJ, Beltrán E, Duran M, Orte T, Baquedano L, Palacios S, Mendoza N. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women. *Maturitas*. 2014 Jun 1;78(2):146-50.
26. Sanchez-Borrego R, Molero F, Castano R, Castelo-Branco C, Honrado M, Jurado AR, Laforet E, Prieto R, Cabello F, Larrazabal M, Sánchez F. Spanish consensus on sexual health in men and women over 50. *Maturitas*. 2014 Jun 1;78(2):138-45.
27. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Beltrán E, Comino R, Allué J, Castelo-Branco C, Cornellana MJ, Duran M, Haya J, Juliá MD, Llana P. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of menopausal symptoms in breast cancer patients. *Maturitas*. 2013 Jul 1;75(3):294-300.



5

RECOMENDACIONES





5

CAPÍTULO 2 RECOMENDACIONES PARA PACIENTES

El cáncer es una enfermedad que, independientemente de las tasas de curación y supervivencia que presenta en la actualidad, afecta a diferentes aspectos de la salud sexual y reproductiva de las personas.

CÁNCER GENÉTICO Y FAMILIAR

Hay personas con una probabilidad mayor de desarrollar un cáncer basado en su historia familiar, debido a ser portadoras de una mutación que predisponga a un cáncer hereditario ("Riesgo genético").

Pero el ser portador/a no significa que el/la paciente desarrolle el cáncer con toda seguridad. Toda la descendencia de una pareja con un miembro portador/a o afectado/a de un cáncer hereditario no heredará la enfermedad, y esto dependerá de la forma de herencia de esa mutación.

CÁNCER EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Cuando un cáncer aparece en la infancia o la adolescencia se pueden valorar técnicas para preservar la fertilidad en niñas y adolescentes, como la criopreservación de corteza ovárica (única opción en pacientes antes de la pubertad) o la vitrificación de ovocitos (a partir de los 15-16 años).

En niños y adolescentes el cáncer se relaciona con una reducción hormonal en un tercio de los varones supervivientes y puede producir disfunción sexual, alteraciones metabólicas, disminución de la densidad ósea, obesidad y aumento del riesgo cardiovascular.

El riesgo de disfunción sexual es alto debido a las consecuencias físicas y psicológicas tanto del cáncer como de los tratamientos recibidos.

Las pacientes adolescentes con cáncer son también más vulnerables a las complicaciones de embarazos no deseados e infecciones de transmisión sexual.

FERTILIDAD Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Los diferentes tratamientos del cáncer pueden tener efectos sobre la fertilidad.

Quimioterapia

Debe evaluarse cuidadosamente cada caso de forma individual. Se recomienda que las pacientes esperen al menos 6-12 meses después de la finalización de la quimioterapia antes de intentar un embarazo. Sin embargo, esta recomendación puede variar dependiendo de factores individuales.

En casos de embarazo actual y necesidad de quimioterapia, se puede considerar la finalización del embarazo para permitir la administración segura de la quimioterapia. El riesgo de parto prematuro se limita a supervivientes con intervalos cortos entre el tratamiento y la concepción.

En varones puede producir infertilidad, y se deben tomar medidas de precaución durante el tratamiento y al menos 7 días después de suspenderlo.

Se pueden realizar Técnicas de Reproducción Asistida si la enfermedad está en remisión completa para evitar en la medida de lo posible la recaída/progresión.

Radioterapia

El impacto sobre la fertilidad es variable. Los riesgos dependen del volumen, la dosis y en el caso de la mujer, de la edad. Puede haber un aumento en la tasa aborto, bajo peso al nacer y mayor riesgo de malformaciones.

Se recomienda un periodo de contracepción de 6-24 meses para garantizar la recuperación del posible daño en el ADN y recuperar la calidad del esperma.

Inmunoterapia (utiliza el sistema inmunológico para combatir el cáncer).

No existe un tiempo establecido, pero se sugiere esperar al menos seis meses después de la finalización del tratamiento antes de intentar un embarazo.

Hormonoterapia (en tumores con crecimiento estimulado por hormonas).

Se recomienda evitar el embarazo durante el tratamiento y al menos 2 meses después. Su uso no se recomienda durante el embarazo debido al riesgo de malformaciones. Si se produce un embarazo durante su uso, se debe interrumpir el tratamiento.

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Mujeres

Existen diferentes técnicas de preservación de la fertilidad en mujeres: vitrificación de ovocitos (actualmente la técnica de elección por su mayor eficacia), criopreservación de embriones, criopreservación de tejido ovárico (en niñas antes de la pubertad o cuando se requiere un inicio inmediato del tratamiento), transposición de ovarios o cirugía conservadora de la fertilidad.

Hombres

La criopreservación de semen es actualmente la técnica más eficaz en hombres y adolescentes que han iniciado la producción de espermatozoides. Antes de la pubertad, se disponen de otras técnicas: congelación-autotrasplante de células del testículo o congelación de fragmentos de testículo.

Es aconsejable la utilización de medidas contraceptivas desde el inicio del tratamiento oncológico hasta 18-24 meses después.

ANTICONCEPCIÓN Y CÁNCER

Cáncer previo

El consejo anticonceptivo ha de realizarse de forma individualizada en cada mujer y momento de su vida. Se acepta siempre el uso de preservativo, DIU de cobre o de métodos quirúrgicos irreversibles

Cáncer de mama: En general, la anticoncepción hormonal (AH) no debe utilizarse. El uso del DIU hormonal (DIU-LNG) se puede valorar en caso de indicación terapéutica o no tolerancia al DIU de cobre. Además, el DIU-LNG disminuye la proliferación endometrial secundaria a la hormonoterapia.

Cáncer de endometrio: Los anticonceptivos con sólo gestágenos (MSG) en cualquiera de sus vías de administración, o la inserción de un DIU-LNG son excelentes opciones.

Cáncer de cérvix: El uso del preservativo (que reduce el riesgo de reinfección por VPH) junto con el uso de AH puede ser una opción adecuada.

Cáncer de ovario: La AH podría ser el método de elección, ya que está demostrado un menor riesgo entre las usuarias de AH combinada.

Cáncer no ginecológico: No hay datos para limitar la AH en mujeres con antecedente de cáncer de piel, colon, hematológico (excepto linfoma), pulmón o tiroides. En cánceres de páncreas, estómago o linfoma es preferible el uso de MSG debido al mayor riesgo de tromboembolismo venoso.

Cáncer actual

Quimioterapia: El preservativo masculino o femenino es útil para proteger a la pareja de los efectos tóxicos de los fluidos corporales contaminados. El DIU de cobre está especialmente indicado en mujeres que deseen su uso posterior como anticonceptivo habitual. La Anticoncepción de Urgencia hormonal es segura y puede usarse en estos casos.

Radioterapia e inmunoterapia: El DIU de cobre se considera la primera opción entre los anticonceptivos reversibles.

Mutaciones BRCA1 y 2

Las portadoras de estas mutaciones tienen mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario.

Cáncer de mama: AH Combinada, MSG o DIU-LNG son seguros frente al incremento de riesgo de cáncer de mama.

Cáncer de ovario: Existe un beneficioso efecto protector del desarrollo de un cáncer de ovario en mujeres con AH, especialmente con AH Combinada.

Seguridad de la anticoncepción hormonal

El uso de AH ha demostrado un efecto preventivo del cáncer ovario, endometrio y colorrectal, a la vez que puede incrementar el riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH de alto riesgo.

Permanece sin aclarar su posible efecto sobre el riesgo de cáncer de mama, pero es importante transmitir en el asesoramiento que no ha habido ningún estudio que demuestre que el "riesgo general de cáncer" o la "mortalidad relacionada con el cáncer en general" aumenta entre usuarias de AH.

EMBARAZO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Los procedimientos quirúrgicos así como el uso de anestésicos son seguros durante el embarazo. La cirugía oncológica debe realizarse en cualquier momento del embarazo y no retrasarse si está indicada. El tratamiento radioterápico no se recomienda durante el embarazo y debe posponerse hasta después del parto siempre que sea posible. La quimioterapia atraviesa la placenta y debe evitarse especialmente durante el

primer trimestre de embarazo. Si hay una necesidad urgente de iniciar el tratamiento quimioterápico, debe considerarse la finalización del embarazo. Igualmente están contraindicados los tratamientos hormonales.

CÁNCER EN LA PERIMENOPAUSIA Y MENOPAUSIA

El cáncer es una enfermedad asociada al envejecimiento y, por lo tanto, es más frecuente después de la menopausia.

Los beneficios de la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM) superan con creces sus eventuales riesgos, especialmente en mujeres menores de 60 años o cuando se inician en los 10 años siguientes a la menopausia. Las mujeres supervivientes a la mayoría de los cánceres están seguras usando THM.

En mujeres supervivientes al cáncer, la salud vaginal y sexual se ve afectada tanto por la enfermedad como por los tratamientos recibidos.

Para tratar los efectos del síndrome genitourinario de la menopausia se debe:

- Recomendar estilos de vida saludable.
- Mantener la actividad sexual como conducta psicológica, relacional y vaginalmente sana.
- No limitar los recursos terapéuticos en mujeres con antecedente de cáncer.
- Cualquier iniciativa válida para una mujer sin cáncer, lo es también para las supervivientes a cualquiera de sus tipos, incluido el de mama.

5

CAPÍTULO 1 RECOMENDACIONES PARA PROFESIONALES

El cáncer es una enfermedad que, independientemente de las tasas de curación y supervivencia que presenta en la actualidad, afecta de forma directa a diferentes aspectos de la salud sexual y reproductiva de las personas.

Los avances en los tratamientos oncológicos han producido un aumento significativo en las tasas de supervivencia, pero en ocasiones llevan asociadas complicaciones que van a afectar a la salud y a la calidad de vida en general, y de manera especial a la SSR de mujeres y hombres supervivientes del cáncer.

Así, y dentro de las consideraciones que hay que tener en cuenta durante el abordaje terapéutico, ponemos el foco en la fertilidad y la contracepción.

CÁNCER EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

La aparición de un cáncer durante el periodo de la infancia o adolescencia puede afectar de forma importante a la salud reproductiva, bien de forma directa o bien debido a las terapias recibidas para su tratamiento.

Tanto en las mujeres como en los hombres, el riesgo de disfunción sexual es alto debido a las consecuencias físicas y psicológicas tanto del cáncer como de los tratamientos administrados, que también pueden afectar de forma importante la fertilidad de estas personas.

Las mujeres adolescentes con cáncer son también más vulnerables a las complicaciones de embarazos no deseados e infecciones de transmisión sexual, con lo que no debe olvidarse la necesidad de consejo contraceptivo en esta población (Ver ap.).

Cuando un cáncer aparece en la infancia o la adolescencia y ante la alta sensibilidad de las gónadas a los distintos tratamientos, se pueden valorar técnicas para preservar la fertilidad.

• En el caso de niñas y mujeres adolescentes, se puede optar por la criopreservación de corteza ovárica (única opción en pacientes **antes de la pubertad** debido a la falta de desarrollo de los folículos primordiales y al escaso éxito posterior de las técnicas de vitrificación en estas personas. **Nivel de evidencia: Alto Recomendación fuerte a favor**) o la vitrificación de ovocitos (posible desde el momento de la menarquia siendo la opción preferente a partir de los 15-16 años).

Nivel de evidencia: Alto Recomendación fuerte a favor

• En el caso de los niños y adolescentes varones, la criopreservación de células espermatozógenas primordiales antes del inicio de la pubertad debe considerarse experimental.

Nivel de evidencia: Muy bajo Recomendación débil a favor.

Iniciada la pubertad (a partir de los 12 años y con estadio de Tanner 2 o superior) se recomienda proponer la criopreservación de semen **Nivel de evidencia: Bajo Recomendación fuerte a favor**. Si no es posible obtenerse un eyaculado y el examen físico sugiere espermatogénesis, puede intentarse la obtención de material por medio de vibroestimulación, electroeyaculación o biopsia testicular.

Nivel de evidencia: Muy bajo Recomendación fuerte a favor

Otra alternativa prometedora es la Congelación-autotrasplante de células del testículo. Aunque se presenta como una opción prometedora para la preservación de la fertilidad en pacientes pediátricos con cáncer, todavía se encuentra en etapas iniciales de investigación. Se requiere más evidencia clínica y estudios a largo plazo para establecer la efectividad y seguridad de esta técnica antes de que pueda ser ofrecida como opción de tratamiento estándar.

Nivel de evidencia: Muy bajo. Recomendación fuerte en contra.

CÁNCER EN LA EDAD ADULTA:

FERTILIDAD Y TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS

Al igual que ocurre en la infancia y adolescencia, los diferentes tratamientos que se utilizan hoy día para hacer frente al cáncer pueden tener efectos directos e indirectos sobre la fertilidad.

MUJERES

Cirugía

El tratamiento quirúrgico estándar en la mayoría de los cánceres ginecológicos, y en la mayoría de sus estadios compromete la función ovárica y/o integridad uterina de las pacientes, dando lugar a infertilidad y/o menopausia precoz. En **ciertas ocasiones** podemos recurrir a los llamados procedimientos quirúrgicos conservadores, que tienen como finalidad conservar la capacidad reproductiva, lo suficiente como para lograr el embarazo de forma espontánea o mediante Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

- Cáncer de endometrio: Deben cumplirse las siguientes condiciones:
 - AH/EIN o Adenocarcinoma endometrial de tipo endometroide confirmado histológicamente
 - No presencia de factores de riesgo genético
 - Tumor bien diferenciado. Enfermedad confinada al endometrio (Estadio IA)
 - Sin evidencia de invasión miometrial en el estudio de imagen
 - Sin evidencia clínica de enfermedad extrauterina
 - Fuerte deseo de preservar la fertilidad.

- No contraindicaciones al tratamiento médico (valorar riesgo cardiovascular del empleo de gestágenos a alta dosis)
- Aceptación mediante consentimiento informado el hecho de que este no es un tratamiento estándar y conlleva un mayor riesgo de recurrencia

Si se cumplen estas condiciones se puede valorar la resección histeroscópica antes de la terapia con progestágenos.

Nivel de evidencia: Moderado Recomendación débil a favor.

El tratamiento recomendado es acetato de medroxiprogesterona (400 a 600 mg/día) o acetato de megestrol (160 a 320 mg/día). Alternativa: Tratamiento con un dispositivo intrauterino de levonorgestrel de alta carga en combinación con progestágenos orales con o sin análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

Se debe evaluar evolutivamente la respuesta a esta actitud conservadora mediante biopsia guiada por histeroscopia y pruebas de imagen a los 3-4 y 6 meses. Si no se logra respuesta después de 6 meses, se recomienda el tratamiento quirúrgico estándar.

Nivel de evidencia: Alto. Recomendación fuerte a favor

Se debe considerar el tratamiento hormonal continuo en las respondedoras que deseen retrasar el embarazo, con estricta vigilancia cada 6 meses (ecografía transvaginal (TV) y examen físico). Durante el seguimiento, se debe realizar biopsia histeroscópica y endometrial solo en caso de sangrado uterino anormal o hallazgos ecográficos atípicos.

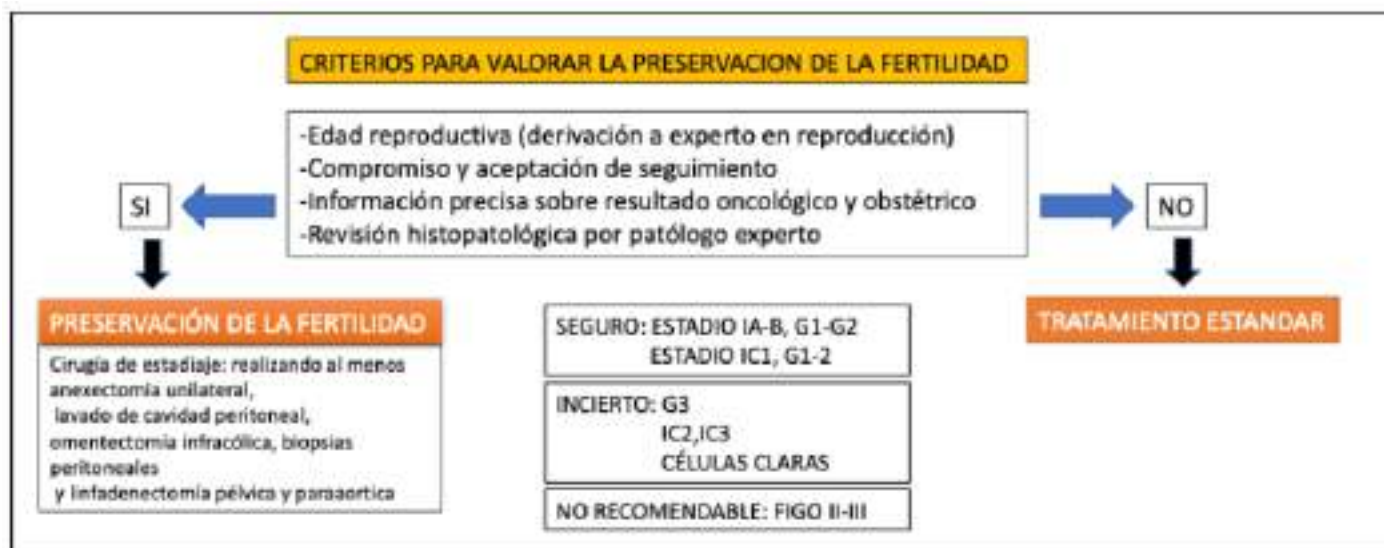
Nivel de evidencia: Moderado Recomendación fuerte a favor

Una vez cumplido el deseo genésico se recomienda la histerectomía y la salpingooforectomía bilateral debido a la alta tasa de recurrencia.

Nivel de evidencia: alto. Recomendación fuerte a favor.

- Cáncer de ovario: Tiene como finalidad preservar tejido ovárico suficiente para permitir la ovulación cíclica o, al menos, conservar el útero para la realización posterior de técnicas de reproducción asistida (TRA). El procedimiento recomendado es la anexectomía del ovario afectado por el tumor.
- Tumores epiteliales de ovario: El tratamiento de preservación de fertilidad es aceptable en estadios FIGO IA-B y IC1 (G1-2). Tiene peor pronóstico en caso de tumores G3 y/o citología positiva (IC3) y en el caso de los tumores de células claras, existiendo una total falta de evidencia en estadio FIGO II-III.

Nivel de evidencia: moderado Recomendación débil a favor.



- Tumores No epiteliales:

a) En los tumores de células germinales la salpingooforectomía unilateral con preservación del ovario contralateral y el útero se considera el tratamiento quirúrgico estándar para pacientes jóvenes con tumores de células germinales. Este manejo conservador debe considerarse incluso en el caso de enfermedad avanzada

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

b) En el caso de los tumores del estroma la preservación del útero y el ovario contralateral parece ser segura en la enfermedad macroscópica en estadio IA, pero no debe llevarse a cabo en estadios > I

Nivel de evidencia: Moderado Recomendación fuerte a favor.

- Tumores Borderline: La preservación de la fertilidad es factible y no parece influir negativamente en la supervivencia a largo plazo de las pacientes, aunque se han informado tasas más altas de recurrencia de la enfermedad. La extensión de la cirugía debe individualizarse según las características de la paciente, el estadio del tumor y la histología.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor

- Cáncer de cérvix: Se puede valorar en pacientes seleccionadas en estadios iniciales con deseo genésico. A considerar:

- No debe recomendarse para los subtipos histológicos poco frecuentes de cáncer de cérvix, incluidos los carcinomas neuroendocrinos y los adenocarcinomas no relacionados con el VPH.

Nivel de evidencia: Alto. Recomendación fuerte a favor.

- La no afectación tumoral de los sistemas ganglionares pélvico es la condición previa para cualquier opción de preservación de la fertilidad (PF).
 - Estadio T1a1 y T1a2: La conización o la traquelectomía simple son procedimientos adecuados para PF (con ganglios linfáticos negativos y sin invasión del espacio linfovascular); Si la anatomía patológica informa de invasión del espacio linfovascular, se debe considerar una traquelectomía radical (La conización o la traquelectomía simple son una opción).

Nivel de evidencia: Alto. Recomendación fuerte a favor.

- Estadio T1b1 \leq 2 cm de diámetro mayor, ganglios linfáticos negativos, con o sin invasión linfovascular, debe realizarse una traquelectomía radical (tipo B).

Nivel de evidencia: Alto. Recomendación fuerte a favor.

- La cirugía de preservación de fertilidad en pacientes con tumores $>$ 2 cm se considera un abordaje experimental.

Nivel de evidencia: Muy bajo. Recomendación fuerte en contra.

La histerectomía de forma sistemática después de cumplir los deseos genésicos no es necesaria.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación débil a favor.

Quimioterapia

Diferentes esquemas quimioterápicos pueden afectar de forma directa al tejido ovárico, produciendo una disminución de la cantidad y calidad de los ovocitos, así como la interrupción de la ovulación en mujeres en edad fértil.

La recuperación de la fertilidad después de la haber recibido tratamiento con quimioterapia es variable, y depende de distintos factores:

- Terapia aplicada: Distintos tipos de quimioterápicos así como su dosis, tendrán mayor impacto gonadotóxico. No obstante, no todas las pacientes tienen porqué ver afectada su fertilidad.
- La edad al recibir el tratamiento es un factor importante, ya que las mujeres más jóvenes tienen una mayor probabilidad de recuperar su fertilidad.
- Tipo de tumor
- Otros factores (puede depender de tratamientos recibidos con anterioridad que hayan podido afectar a la reserva ovárica)

Atendiendo a la gran variabilidad de situaciones clínicas no existe un tiempo de espera específico que sea aplicable a todas las pacientes y situaciones. Nuestro consejo o recomendaciones clínicas sobre la fertilidad deben ser individualizadas y se deben basarse en la evaluación de la función ovárica de la paciente, sus objetivos reproductivos y otros factores de salud.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación: Fuerte a Favor

Si una mujer que ha recibido quimioterapia desea intentar gestación se deben tener en cuenta su nivel de riesgo individual, que depende de diversos factores:

- Estadio de la enfermedad y respuesta al tratamiento
- Comorbilidades presentes en la mujer independientes del cáncer
- Tipo de quimioterapia y dosis recibida

Estudios prospectivos de cohortes y poblacionales de gran tamaño han evaluado los resultados del embarazo posterior en mujeres con cáncer tratadas durante su infancia con quimioterapia (Hartnett, et al., 2018). De estas publicaciones se concluye que las mujeres que concibieron \geq 1 año después de comenzar la quimioterapia sin radiación o \geq 2 años después de la quimioterapia con radiación no tuvieron un mayor riesgo de parto prematuro, riesgo que parece asociado a un intervalo corto entre el tratamiento y el intento de gestación (Guía ESHRE).

En general, se recomienda que las pacientes esperen al menos 12 meses después de la finalización del tratamiento para intentar gestación, pudiendo alargarse este intervalo en función de las variables

previas, para evitar efectos sobre el desarrollo de la gestación (por ejemplo, el riesgo de parto prematuro se limita a supervivientes con intervalos cortos entre el tratamiento y la concepción). Por ello, el tiempo de espera para intentar una gestación tras recibir quimioterapia como tratamiento para una enfermedad oncológica debe ser individualizado en función del tipo de esquema terapéutico, edad de la paciente, factores de salud personales y pronóstico de la enfermedad que padece.

Nivel de Evidencia: Moderado. Recomendación: Fuerte a favor.

Con respecto al empleo de técnicas de reproducción asistida para conseguir un embarazo tras haber recibido quimioterapia, se pueden considerar si la enfermedad se encuentra en fase de remisión completa, para evitar en la medida de lo posible la recaída/progresión.

Nivel de evidencia: Moderado Recomendación: Débil a favor

Si la paciente enfrenta un tumor hormonodependiente (habitualmente tumores sensibles al estrógeno) se debe recomendar el uso concomitante de terapia antiestrogénica (esquemas con letrozol) durante los ciclos de estimulación ovárica para recuperar material ovocitario.

Nivel de evidencia: Bajo Recomendación: Débil en contra.

En el caso de cancer de mama, una vez finalizado el tratamiento recomendado, el embarazo es seguro en mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama. Esto es independiente del estado del receptor de estrógeno del tumor

Nivel de evidencia: Alto Recomendación: Fuerte a favor

Radioterapia

El riesgo de afectación de la fertilidad en mujeres que reciben radioterapia como tratamiento de una enfermedad oncológica depende de múltiples factores, siendo los principales el volumen y dosis de radiación, área anatómica irradiada y la edad de la paciente, así como de su salud reproductiva previa.

La afectación de dicha fertilidad puede deberse a:

- Daño en el eje hipotálamo-hipofisario (retraso de la pubertad, hipogonadismo hipogonadotrópico, infertilidad, aborto)
- Daño gonadal directo (retraso de la pubertad, irregularidades menstruales, fallo ovárico agudo, disminución de la reserva ovárica, infertilidad, insuficiencia ovárica prematura)
- Daño sobre aparato genital – Útero (infertilidad, abortos espontáneos, partos prematuros, bajo peso al nacer, implantación anormal de la placenta, trastornos hipertensivos del embarazo, malposición fetal y muerte intrauterina y perinatal)

Por ello, y en función de estas variables el impacto sobre la fertilidad de la radioterapia es diferente en cada caso, como también lo será la recuperación de la fertilidad.

En estos casos, para las personas que enfrentan radioterapia en áreas que podrían afectar la fertilidad, se recomienda considerar cuando sea posible, la vitrificación de ovocitos, esperma o tejido reproductivo antes del tratamiento.

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación fuerte a favor.

El tiempo de espera para intentar una gestación tras recibir radioterapia como tratamiento para una enfermedad oncológica debe ser individualizado en función de la dosis de radiación, el área anatómica radiada, la edad del paciente y su salud reproductiva previa.

Nivel de Evidencia: Bajo. Recomendación fuerte a favor

Con respecto al empleo de técnicas de reproducción asistida en mujeres previamente tratadas mediante radioterapia, se debería tener en cuenta en primer lugar, el nivel de AMH (que permite valorar la posibilidad de éxito de la técnica), los efectos tardíos del tratamiento, la edad del paciente y el intervalo de tiempo transcurrido desde el tratamiento para predecir posibles complicaciones de un embarazo y/o posibilidades de éxito de la aplicación de TRA.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación: fuerte a favor.

La radioterapia aplicada sobre un campo que incluya el útero aumenta el riesgo de complicaciones del embarazo; este riesgo nuevamente depende de la edad y la dosis. Estos embarazos deben ser tratados como de alto riesgo y manejados en un centro con servicios avanzados de maternidad.

Nivel de Evidencia: Moderado. Recomendación: Fuerte a favor.

Inmunoterapia

La inmunoterapia es un enfoque terapéutico relativamente novedoso, y aunque algunos estudios sugieren que diversos fármacos pueden alterar la función ovárica en mujeres y/o disminuir la calidad del espermatozoides en los hombres, hay una falta de evidencia sólida y de datos sobre sus efectos a largo plazo en la fertilidad y la salud reproductiva. Por ello, la mayoría de las guías sugieren valorar la preservación de la fertilidad antes del inicio de la inmunoterapia en pacientes jóvenes que desean tener hijos en el futuro.

Nivel de evidencia: Muy bajo. Recomendación fuerte a favor.

Con respecto al tiempo de espera para intentar una gestación tras recibir Inmunoterapia como tratamiento para una enfermedad oncológica es desconocido, debido nuevamente a carencia de datos fiables. En este caso, las recomendaciones son equiparables a las pacientes que reciben esquemas quimioterápicos sistémicos, y de nuevo deben individualizarse en función de factores tales como la edad, el tipo de cáncer, la etapa del cáncer, el tratamiento recibido y cualquier otro problema médico que pueda afectar la fertilidad y el embarazo.

Nivel de evidencia: Muy bajo. Recomendación fuerte a favor.

En cuanto al empleo de técnicas de reproducción asistida en pacientes que han sido tratadas mediante inmunoterapia los datos son limitados y no hay suficiente evidencia para determinar si son seguros o efectivos durante o después de la inmunoterapia.

Nivel de evidencia: Muy bajo. Recomendación débil a favor.

Hormonoterapia

El empleo de distintos esquemas hormonales para el control de tumores hormonodependientes interfiere de forma directa con la fertilidad. A pesar de que su efecto no es gonadotóxico, aumenta progresivamente el riesgo de esterilidad debido a la disminución de la reserva ovárica por la edad. Las pacientes deben ser informadas de este riesgo al inicio del tratamiento.

Nivel de evidencia: Moderado Recomendación: Fuerte a Favor

Si una persona tratada con hormonoterapia tiene deseo genésico posterior, se recomienda individualizar nuestro consejo en función del tipo de terapia utilizada, riesgo de teratogenidad asociado al fármaco, edad de la paciente, factores de salud personales y pronóstico de la enfermedad que padece, con un periodo de espera mínimo de al menos 3 meses tras el fin de la terapia utilizada.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

Con respecto al empleo de técnicas de reproducción asistida tras haber recibido hormonoterapia deben esperarse al menos 3 meses desde la finalización del esquema terapéutico antes de iniciar cualquier técnica, para favorecer la recuperación de la función ovárica. Nuevamente se debe atender al nivel de AMH (para valorar la posibilidad de éxito de la técnica y deben ser utilizados esquemas que incluyan el uso de inhibidores de la aromatasas).

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor

HOMBRES

Cirugía

Al igual que ocurre en la mujer, el tratamiento inicial para el cáncer testicular es principalmente quirúrgico. En estos casos lo indicado habitualmente es la orquiectomía y se recomienda la criopreservación del semen antes de su inicio, ya sea antes o después de la orquiectomía. La calidad del semen disminuye debido al propio cáncer testicular, y la orquiectomía unilateral puede reducir aún más el recuento de espermatozoides (Santabella 2022).

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación: Fuerte a Favor

Quimioterapia

El uso de distintos esquemas quimioterápicos en los varones puede afectar de forma directa a la fertilidad, dado que puede afectar la producción de hormonas masculinas y disminuir la cantidad y calidad del esperma.

La recuperación de la fertilidad después de la haber recibido tratamiento es variable en este caso, y depende de distintos factores como el tipo de esquema aplicado, la edad del paciente al recibir el tratamiento, el tipo de tumor y otras variables.

Así y debido a la gran variabilidad de situaciones clínicas nuestro consejo a estas personas sobre la fertilidad debe ser individualizado y debe estar sustentado en la evaluación de la calidad del semen, sus objetivos reproductivos y otros factores de salud. Los pacientes que estén preocupados por su fertilidad después de la quimioterapia deben hablar con su médico sobre sus opciones de preservación de la fertilidad antes de comenzar el tratamiento

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación: Fuerte a Favor

El tiempo de espera para intentar gestación en varones que han recibido quimioterapia es variable, y depende del esquema terapéutico, edad del paciente, factores de salud personales y pronóstico de la enfermedad.

Las guías clínicas recomiendan un tiempo de espera para intentar concebir que oscila entre los 6 y los 24 meses, siendo el mínimo plazo de 6 meses. A su vez se deben realizar análisis regulares de semen para monitorizar la recuperación de la espermatogénesis y la calidad del semen, ya que diversos regímenes terapéuticos pueden producir infertilidad.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

Radioterapia

El impacto de la radioterapia sobre la fertilidad es variable, y a veces es imposible establecer un pronóstico claro.

El riesgo de afectación de la fertilidad en el hombre puede deberse a:

- Daño en el eje hipotálamo-hipofisario (retraso de la pubertad, hipogonadismo hipogonadotrópico, infertilidad por alteración de la espermatogénesis)
- Daño gonadal directo (la radioterapia afecta al epitelio germinal testicular, lo que puede alterar la espermatogénesis, cuya afectación depende de la dosis de radiación y del régimen utilizado)
- Daño sobre aparato genital (la afectación neurológica y/o principalmente la vascular pueden ser causa de disfunción eréctil o impotencia).

Por ello, y en función de estas variables el impacto sobre la fertilidad de la radioterapia es diferente en cada caso, como también lo será la recuperación de la fertilidad

En estos casos, para las personas que enfrentan radioterapia en áreas que podrían afectar la fertilidad, se recomienda considerar, más allá de la protección gonadal, técnicas de preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor

Las guías clínicas a menudo aconsejan esperar un tiempo después de recibir radioterapia antes de intentar la concepción, por la posibilidad de mutaciones inducidas por la radiación y que podrían afectar a la descendencia. Así, se recomienda un periodo de contracepción de 6-24 meses para garantizar la recuperación del posible daño en el ADN y recuperar la calidad del espermatozoides. **Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación fuerte a favor**

Inmunoterapia

Dado que la inmunoterapia es un enfoque de tratamiento relativamente nuevo, la evidencia sobre su impacto específico en la calidad del semen y la fertilidad masculina es limitada y no está bien establecida.

La mayoría de expertos y guías clínicas sugieren en estos casos valorar la preservación de la fertilidad antes del inicio de la inmunoterapia en pacientes jóvenes que desean tener hijos en el futuro.

Nivel de evidencia: Muy bajo. Recomendación fuerte a favor.

El tiempo de espera para intentar una gestación tras recibir Inmunoterapia como tratamiento para una enfermedad oncológica es desconocido, debido a una falta de datos a largo plazo sobre sus efectos sobre la fertilidad y la salud reproductiva. En estos casos se recomienda considerar técnicas de preservación de la fertilidad. Nivel de evidencia: Muy bajo. Recomendación fuerte a favor.

Hormonoterapia

Existe una cantidad limitada de estudios de investigación enfocados en la afectación de estos regímenes terapéuticos sobre fertilidad masculina, debido a que la hormonoterapia se utiliza a menudo en poblaciones de edad más avanzada, donde la fertilidad no es una preocupación principal.

El tiempo de recuperación de la función normal espermática tras la hormonoterapia puede llevar desde varios meses hasta más de un año.

El tiempo de espera para intentar una gestación tras recibir terapia hormonal como tratamiento para una enfermedad oncológica es desconocido, debido a la falta de datos concretos de las poblaciones tratadas. Si la fertilidad futura fuese una preocupación en estos pacientes se recomienda considerar

técnicas de preservación de la fertilidad.

Nivel de evidencia: Muy bajo. Recomendación: débil a favor.

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Como es bien conocido, las distintas estrategias terapéuticas que se utilizan hoy día para hacer frente al cáncer pueden tener efectos directos e indirectos sobre la fertilidad. Así, las técnicas de preservación deben considerarse ante cualquier situación en que la función gonadal pueda verse comprometida, como es el caso de pacientes oncológicos que vayan a recibir tratamiento gonadotóxico con quimioterapia o radioterapia.

MUJERES

Aunque siempre debe considerarse la posible afectación de la fertilidad no es necesario ofrecer las técnicas de preservación a todas las pacientes oncológicas. Esto depende de:

- El riesgo de esterilidad de cada paciente en relación al tratamiento a que va a recibir
- La edad y la reserva ovárica de la paciente
- Tiempo disponible hasta el inicio de la quimioterapia y el riesgo de retrasar esta para llevar a cabo TRA
- Riesgo de persistencia de células tumorales en el tejido ovárico congelado
- El pronóstico de la enfermedad, en relación al tipo de tumor, estadio y tasa de supervivencia

Existen diferentes estrategias para favorecer la preservación de la fertilidad en mujeres: vitrificación de ovocitos, criopreservación de embriones, criopreservación de tejido ovárico, transposición de ovarios o cirugía conservadora de la fertilidad.

Vitrificación de ovocitos

Es una estrategia eficaz para preservar la fertilidad en mujeres adultas estando esta eficacia relacionada directamente con la edad, ya que influye en el número de ovocitos extraídos, su calidad y su supervivencia tras la desvitrificación. Se considera actualmente la técnica de elección.

Nivel de evidencia: Alto. Recomendación: fuerte a favor.

Criopreservación de corteza ovárica

La criopreservación de la corteza ovárica ha demostrado ser útil y eficaz (ligeramente inferior a la vitrificación) para mantener la funcionalidad de los folículos ováricos en mujeres adultas y adolescentes. Los tejidos criopreservados mantienen su capacidad de producir hormonas y, potencialmente, ovocitos viables. Su ventaja estriba en el hecho de que no existe limitación en el tiempo ni en el número de intentos, al menos mientras el injerto esté activo.

Considerada técnica de elección en mujeres pre-púberes por falta de desarrollo de los folículos primordiales y al escaso éxito posterior de las técnicas de vitrificación (Ver cáncer en Infancia y adolescencia, pág. XX), también lo es en aquellas situaciones en que se debe iniciar inmediatamente la quimioterapia, o cuando la estimulación ovárica pudiera estar contraindicada.

Deben discutirse los beneficios y los riesgos antes de proceder a su realización. Los datos de la eficacia y seguridad en este grupo aún son limitados y requieren seguimiento a largo plazo.

Nivel de evidencia: Moderado, pero bajo en población pediátrica. Recomendación débil a favor, fuerte a favor en población pediátrica.

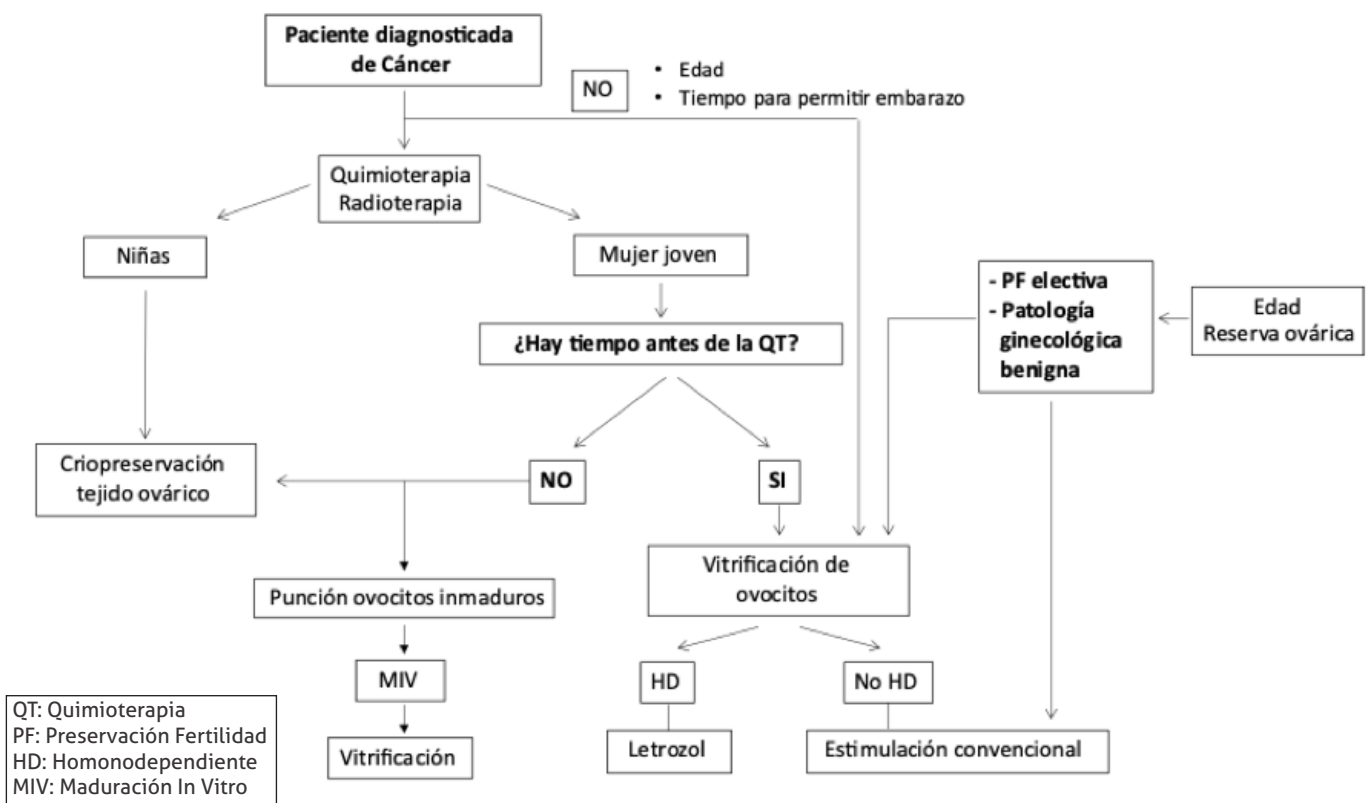
Vitrificación de embriones

Técnica actualmente en desuso debido al éxito de otras alternativas como la criopreservación de óvulos o de tejido ovárico, que son técnicas que evitan las complicaciones éticas de la vitrificación de embriones y pueden realizarse sin necesidad de una pareja reproductiva o estimulación ovárica intensiva.

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación fuerte en contra.

Se deben discutir los beneficios y riesgos y valorar otras alternativas para este grupo de personas

Transposición ovárica



Hoy día existe controversia sobre la aplicación de esta técnica de cara a preservar la fertilidad en mujeres que va a recibir radioterapia pélvica.

Los estudios que permiten evaluar los resultados de esta técnica se basan en observaciones clínicas con seguimiento a largo plazo y en diseños retrospectivos, ya que realizar ensayos clínicos aleatorios prospectivos sería éticamente controvertido.

En base a lo anterior, esta técnica ha demostrado ser efectiva en la preservación de la función ovárica y la fertilidad en muchas pacientes que han recibido radioterapia pélvica, teniendo en cuenta que los resultados de la transposición ovárica pueden variar según la edad de la paciente, la dosis y el tipo de radiación recibida, la ubicación y el tipo de cáncer y otros factores individuales. Atendiendo a estos factores, algunas pacientes pueden preservar su función ovárica y ser capaces de concebir después de la cirugía, mientras que en otros casos, la preservación de la fertilidad puede ser parcial o insuficiente

El consejo sobre la transposición ovárica a una paciente que va a recibir radiación pélvica debido a un proceso tumoral debe ser individualizada en función de la edad de la paciente, la dosis y el tipo de radiación recibida, la región anatómica a irradiar, el tipo de cáncer y otros factores individuales

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación: Fuerte a favor.

HOMBRES

Al igual que ocurre en la mujer, debe considerarse la posible afectación de la fertilidad antes del inicio de cualquier terapia con potencial gonadotóxico. Ofrecer este tipo de técnicas depende de:

- El riesgo de esterilidad de cada paciente en relación al tratamiento a que va a recibir
- El pronóstico de la enfermedad, en relación al tipo de tumor, estadio y tasa de supervivencia
- Evaluación de la salud sexual actual
- Deseo genésico futuro

Existen distintas estrategias para preservar a fertilidad en hombres, como la criopreservación de semen en personas que han iniciado la producción de espermatozoides. Antes de la pubertad, se disponen de otras técnicas: congelación-autotrasplante de células del testículo o congelación de fragmentos de testículo.

Criopreservación de semen

Considerada actualmente la alternativa más eficaz para conservar el potencial reproductivo de hombres y adolescentes que han iniciado la espermatogénesis, y que reciben tratamientos potencialmente esterilizantes. La evidencia actual demuestra la eficacia de esta técnica para la preservación de material viable si se lleva a cabo antes del tratamiento oncológico, así como el éxito posterior del uso de este material en procedimientos de reproducción asistida (inseminación intrauterina y fertilización in vitro). Esta opción debe ofrecerse antes de comenzar la terapia oncológica, independientemente de la calidad inicial de semen.

Nivel de evidencia: Alto. Recomendación fuerte a favor.

En pacientes con aneyaculación pueden obtenerse espermatozoides con vibroestimulación o electroeyaculación transrectal bajo anestesia general, aunque los resultados de estas técnicas son muy escasos.

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación débil a favor

En caso de azoospermia, los espermatozoides se pueden extraer mediante biopsia testicular a cielo abierto o disección microquirúrgica de los túbulos seminíferos.

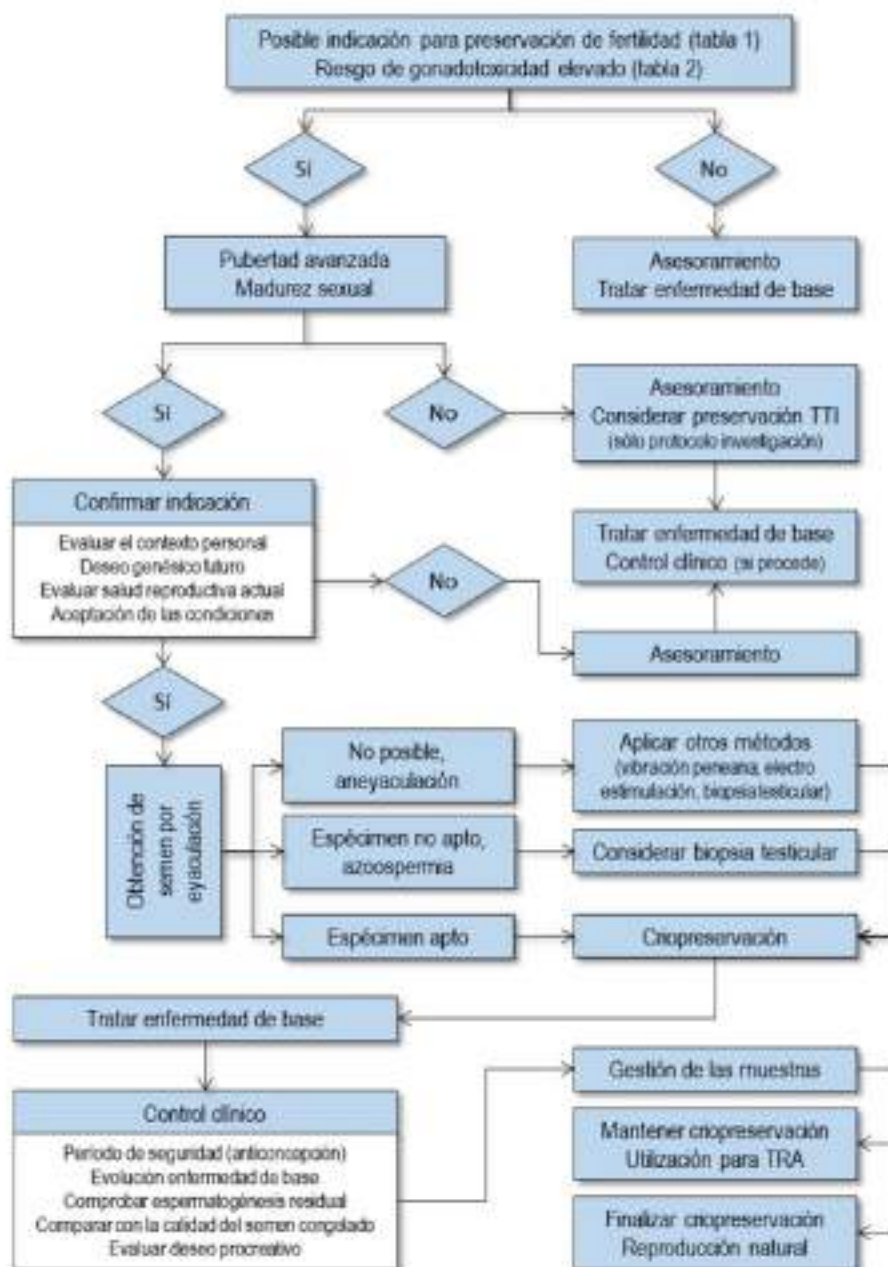
Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor

Congelación de fragmentos de testículo

Las técnicas de criopreservación de tejido testicular para un posterior reimplante intratesticular o heterotópico son aún experimentales.

Nivel de evidencia: Muy bajo. Recomendación débil a favor.

Es aconsejable la utilización de medidas contraceptivas desde el inicio del tratamiento oncológico



hasta 18-24 meses después. Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor. El paciente debe seguir control clínico y analítico periódico (seminograma, FSH, testosterona) hasta la resolución de la enfermedad de base. Si existe deseo procreativo y el paciente se mantiene azoospérmico o tiene muy pocos espermatozoides en el eyaculado, se considerará la utilización del semen criopreservado usando técnicas de reproducción asistida.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor

ANTICONCEPCIÓN Y CÁNCER

El uso de anticoncepción hormonal se acompaña, tanto de unos efectos beneficiosos no anticonceptivos, como de riesgos que pueden influir a la hora de su elección, y en ambas circunstancias tiene su presencia el cáncer.

USO DE ANTICONCEPCIÓN Y RIESGO DE CÁNCER

Es importante transmitir en el asesoramiento que no ha habido ningún estudio que demuestre que el "riesgo general de cáncer" o la "mortalidad relacionada con el cáncer en general" aumenta entre usuarias de anticoncepción hormonal, mientras sí se reconoce que el empleo de AC hormonal ha tenido un impacto protector ante ciertos tipos de cánceres.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

Cáncer de mama

Varios estudios epidemiológicos de grandes cohortes han sugerido la existencia de un riesgo ligeramente aumentado de padecer cáncer de mama asociado al uso actual o reciente de anticonceptivos hormonales (combinados o en forma de métodos de sólo gestágenos). Este riesgo parece variar entre los diferentes preparados hormonales disponibles. Se recomienda discutir los beneficios y riesgos de la anticoncepción hormonal en el contexto de la salud individual de cada mujer y de su historial de riesgo de cáncer.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

Cáncer de endometrio

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado de manera consistente que el uso de anticoncepción hormonal, en particular anticonceptivos combinados, está asociado con un menor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio (30-40% de reducción). La reducción del riesgo es más marcada en mujeres que han utilizado anticoncepción hormonal durante varios años, siendo proporcional a la duración de su uso.

Nivel de evidencia: Alta. Recomendación fuerte a favor.

Cáncer de cérvix

La mayoría de la evidencia disponible proviene de estudios observacionales que han analizado la relación entre el uso de anticoncepción hormonal y el riesgo de cáncer de cérvix. Estos estudios han informado de resultados variables, y no todos han llegado a idénticas conclusiones. La relación entre el uso de anticoncepción hormonal y cáncer de cérvix es compleja y no se ha establecido de manera concluyente.

Existe una relación positiva entre el uso de anticonceptivos combinados durante periodos de tiempo prolongado (más de 5 años) y el desarrollo de cáncer de cérvix.

Nivel de evidencia: bajo. Recomendación débil en contra.

El riesgo disminuye 5-10 años después del cese del uso del método.

Nivel de evidencia: baja. Recomendación débil a favor.

Las mujeres infectadas por VPH, usuarias a largo plazo de anticonceptivos combinados, deben ser informadas de que los beneficios derivados del uso generalmente exceden a los riesgos.

Nivel de evidencia: bajo. Recomendación: débil a favor.

Cáncer de ovario

La evidencia científica ha sugerido de manera consistente que el uso de anticoncepción hormonal, especialmente anticonceptivos combinados, se asocia con una reducción del riesgo de cáncer de ovario (20% con un uso de 5 años o 58% si el uso es superior a 15 años). Este efecto protector ha sido respaldado por estudios epidemiológicos a largo plazo.

Nivel de evidencia: Muy alta. Recomendación fuerte a favor.

Cáncer no ginecológico

La relación entre anticoncepción hormonal y el riesgo de cáncer no ginecológico varía según el tipo de cáncer y está influenciada por múltiples factores. En general, la evidencia sugiere posibles efectos modestos, ya sean protectores o de aumento del riesgo, y estos deben ser contextualizados dentro de un marco de riesgo-beneficio individual.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

Algunos estudios indican un posible efecto protector de los anticonceptivos combinados en el riesgo de cáncer colorrectal, aunque los resultados varían entre estudios. En el estudio de Anticoncepción Oral del Royal College of General Practitioners se demostró un efecto protector de los anticonceptivos orales en mujeres premenopáusicas. En este estudio de seguimiento, en el que 46.022 mujeres reclutadas entre los años 1968 y 1969 se siguen un total de 44 años se evidencia que, en comparación con las mujeres que nunca los tomaron, haber utilizado alguna vez anticonceptivos orales se asoció con una incidencia significativamente menor de cáncer colorectal (IRR 0,81; IC del 95%: 0,66-0,99).

USO DE ANTICONCEPCIÓN EN MUJERES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER

Al igual que ocurre con la fertilidad, el incremento de los diagnósticos tempranos y el desarrollo de nuevos tratamientos para el cáncer han supuesto que un mayor número de mujeres en edad fértil se planteen la necesidad de anticoncepción una vez superado su proceso oncológico.

Mientras que se **acepta siempre** el uso del preservativo, del DIU de cobre o de los métodos quirúrgicos irreversibles, preocupa el uso de anticoncepción hormonal (AH) por el posible incremento del riesgo de recidiva del proceso tumoral.

Cáncer de mama (CM)

Dado que se ha establecido una pequeña relación entre el riesgo de aparición de CM y el uso de AH, preocupa que su uso, incluida la vía intrauterina, también favorezca la aparición de recidivas en supervivientes de un CM.

En general, la anticoncepción hormonal (AH) no debe utilizarse, independientemente, del estado del receptor hormonal y el subtipo histológico.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor

Con respecto al uso del DIU hormonal (DIU-LNG) no existen datos reativos al uso de los dispositivos hormonales de baja dosis. Con respecto al uso del DIU-LNG 52 mg se puede valorar en caso de indicación terapéutica (disminuye la proliferación endometrial secundaria a la hormonoterapia) o en caso de no tolerancia al DIU de cobre.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

Cáncer de endometrio

En mujeres con cáncer de endometrio candidatas a conservar su fertilidad puede plantearse un tratamiento conservador, manteniéndose, por lo tanto, la necesidad de anticoncepción. Incluyendo el tratamiento conservador la administración de gestágenos en altas dosis o el uso de un DIU-LNG 52mg, el uso de anticonceptivos con sólo gestágenos (MSG) en cualquiera de sus vías de administración, o la inserción de un DIU-LNG son excelentes opciones contraceptivas.

Nivel de evidencia. Moderado. Recomendación fuerte a favor.

Cáncer de cérvix (CC)

No hay datos suficientes en la literatura para proponer recomendaciones sobre la elección de anticonceptivos después del cáncer de CC. En mujeres que han conservado su fertilidad el uso del preservativo (que reduce el riesgo de reinfección por VPH) junto con el uso de AH puede ser una opción adecuada.

Nivel de evidencia: Bajo Recomendación débil a favor.

Cáncer de ovario

Las mujeres que padecen tumores borderline o en estadios precoces (ver pág.) y que conservan su fertilidad podrían ser usuarias de AH ya que está demostrado un menor riesgo entre las usuarias de AH combinada.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

Cáncer no ginecológico

No hay datos para limitar la AH en mujeres con antecedente de cáncer de piel, colon, hematológico (excepto linfoma), pulmón o tiroides.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación débil a favor

En cánceres de páncreas, estómago o linfoma es preferible el uso de MSG debido al mayor riesgo de tromboembolismo venoso.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

USO DE AC EN MUJERES QUE ACTUALMENTE PADECEN CÁNCER

Quimioterapia

El preservativo masculino o femenino es útil para proteger a la pareja de los efectos tóxicos de los fluidos corporales contaminados. El DIU de cobre está especialmente indicado en mujeres que deseen

su uso posterior como anticonceptivo habitual. La Anticoncepción de Urgencia hormonal es segura y puede usarse en estos casos.

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación fuerte a favor.

Radioterapia

Las mujeres que han sido tratadas con radiación de la pared torácica tienen un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama y, por lo tanto, se aconseja que eviten los riesgos potenciales del uso de estrógenos.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación: fuerte a favor

En esta situación, se puede optar por el uso de MSG ya que no se asocian con un mayor riesgo de CM.

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación: débil a favor

No obstante entre los anticonceptivos reversibles, el DIU de cobre se considera la primera opción

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación: fuerte a favor

El DIU-LNG, puede ser una segunda opción al acompañarse de niveles estrogénicos séricos bajos

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación: débil a favor

Inmunoterapia

No existen datos que permitan sacar conclusiones en pacientes tratadas con inmunoterapia debido a la falta de estudios a largo plazo. Tan sólo existen datos limitados sobre el uso del DIU por parte de mujeres con inmunosupresión.

La OMS y los CDC afirman que estas mujeres pueden usar DIU de manera segura

Nivel de evidencia: Muy bajo Recomendación: Débil a favor

MUJERES PORTADORAS DE MUTACIONES BRCA1 Y 2

Las portadoras de estas mutaciones tienen mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario.

En el caso del cáncer de mama: AH Combinada, MSG o DIU-LNG son seguros frente al incremento de riesgo de cáncer de mama.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

Con relación al cáncer de ovario: Como ya se ha expuesto anteriormente, existe un beneficioso efecto protector del desarrollo de un cáncer de ovario en mujeres con AH, especialmente con AH Combinada.

Nivel de evidencia: Alto. Recomendación fuerte a favor.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DURANTE EL EMBARAZO

Cirugía oncológica

En la actualidad los datos son limitados debido a preocupaciones éticas y a la complejidad de llevar a cabo ensayos clínicos en mujeres embarazadas. Sin embargo, existen evidencias derivadas de estudios observacionales, casos clínicos y consensos de expertos que han reportado casos exitosos de cirugías

oncológicas durante el embarazo, especialmente en el segundo trimestre, que se considera el período más seguro para la cirugía, ya que el riesgo de teratogenicidad es menor (las complicaciones fetales son más comunes en el primer y tercer trimestre) y el útero aún no es tan grande como para interferir significativamente con la cirugía.

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación débil a favor.

Habiéndose observado que el retraso de la cirugía oncológica hasta después del parto puede, en ciertos tipos de cáncer agresivos influir en el pronóstico de la enfermedad, la cirugía oncológica podría realizarse en cualquier momento del embarazo y no debería retrasarse si está indicada.

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación débil a favor.

Los procedimientos quirúrgicos así como el uso de anestésicos son seguros durante el embarazo.

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación débil a favor.

Quimioterapia

El nivel de evidencia científica se basa principalmente en estudios observacionales. La quimioterapia atraviesa la placenta y debe evitarse especialmente durante el primer trimestre de embarazo debido a su potencial teratogenicidad. Si hay una necesidad urgente de iniciar el tratamiento quimioterápico durante el primer trimestre de la gestación, debe considerarse la finalización del embarazo.

Nivel de evidencia: bajo. Recomendación fuerte a favor.

Igualmente están contraindicados los tratamientos hormonales.

Nivel de evidencia: bajo. Recomendación fuerte en contra.

Varios estudios han demostrado que la quimioterapia administrada durante el segundo y tercer trimestre del embarazo puede ser relativamente segura para el feto, con un riesgo bajo de malformaciones congénitas. Generalmente se aconseja esperar hasta después de las 14 semanas de gestación para comenzar la quimioterapia, cuando el riesgo de teratogenicidad disminuye significativamente.

Debido a su posible efecto teratógeno, los regímenes quimioterápicos deben evitarse especialmente durante el primer trimestre del embarazo.

Nivel de evidencia: moderado. Recomendación fuerte a favor.

Si debido a un proceso oncológico existe necesidad de iniciar el tratamiento, debe considerarse la finalización del embarazo e informar a la madre del alto riesgo de teratogenicidad en caso de que desee continuar con el embarazo.

Nivel de evidencia: moderado. Recomendación débil a favor.

Si la paciente desea continuar el curso de la gestación pueden utilizarse regímenes específicos durante el segundo o tercer trimestre de gestación.

Nivel de evidencia: moderado. Recomendación fuerte a favor.

Radioterapia

El tratamiento radioterápico no se recomienda durante el embarazo y debe posponerse hasta después del parto, siempre que sea posible.

La radioterapia durante el embarazo es generalmente evitada debido al riesgo de exposición fetal a la

radiación, la cual puede tener efectos teratogénicos, carcinogénicos o mutagénicos. La exposición fetal a la radiación puede causar malformaciones, retraso en el crecimiento, aborto espontáneo y aumento del riesgo de cáncer infantil (especialmente durante el primer trimestre, cuando los órganos del feto están en desarrollo). Aunque el riesgo de teratogenicidad disminuye después del primer trimestre, persiste la preocupación sobre el potencial carcinogénico de la radiación.

Se deben sopesar los riesgos de la exposición fetal frente a los beneficios potenciales para la madre. Las modernas técnicas de radioterapia permiten dirigir mejor la radiación y proteger al feto, aunque siempre existe el riesgo de exposición dispersa.

Debido al posible efecto teratógeno, carcinógeno y mutagénico de la exposición fetal a la radiación durante la administración de la radioterapia, se recomienda no utilizarla durante el curso de una gestación, sobre todo en el primer trimestre de la misma.

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación fuerte en contra.

Inmunoterapia

Los informes sobre el uso de inmunoterapia durante el embarazo son escasos y se basan principalmente en informes de casos individuales o series muy pequeñas de casos. La recomendación es evitar la inmunoterapia durante el embarazo.

Nivel de evidencia: Muy baja. Recomendación fuerte en contra.

Hormonoterapia

La mayoría de las terapias hormonales tienen el potencial de afectar al feto, lo que puede provocar malformaciones, retraso en el desarrollo o complicaciones para el recién nacido. En general, se desaconseja el uso de hormonoterapia durante el primer trimestre, ya que es un período crítico para el desarrollo fetal y el riesgo de teratogenicidad es más alto.

Nivel de evidencia: Bajo. Recomendación fuerte en contra.

Terminación de la gestación / parto por necesidad terapéutica

En el momento de valorar el fin de una gestación por necesidad terapéutica hay varios factores que influyen de manera notable:

- La edad gestacional y la viabilidad fetal
- Tipo de tumor y estadio al diagnóstico
- Factores pronósticos
- Terapia aplicar y posibilidad de demora de la misma

Si el feto ha alcanzado la viabilidad y la madre necesita iniciar el tratamiento de inmediato, se puede considerar el parto prematuro.

Nivel de evidencia: moderado. Recomendación débil a favor.

La gravedad y la etapa del cáncer también son fundamentales a la hora de la toma de decisiones. Si es esperable que el cáncer progrese rápidamente sin tratamiento, debe considerarse junto con la paciente la terminación del embarazo o el parto prematuro.

Nivel de evidencia: Moderado. Recomendación fuerte a favor.

CÁNCER EN LA PERIMENOPAUSIA Y MENOPAUSIA

El cáncer es una enfermedad asociada al envejecimiento y, por lo tanto, es más frecuente después de la menopausia.

Los beneficios de la terapia hormonal de la menopausia (THM) superan con creces sus eventuales riesgos, especialmente en mujeres menores de 60 años o cuando se inician en los 10 años siguientes a la menopausia.

Supervivientes

En mujeres supervivientes al cáncer, la salud vaginal y sexual se ve afectada tanto por la enfermedad como por los tratamientos recibidos.

La THM se ha estudiado más extensamente en el contexto del cáncer de mama, donde hay un consenso claro que sugiere un aumento del riesgo de recurrencia. Para otros tipos de cáncer, la evidencia es más limitada y los estudios suelen ser observacionales, lo que conlleva un nivel de evidencia menor que los ensayos controlados aleatorizados.

Cáncer de mama: Hay una considerable cantidad de evidencia que sugiere que la THM puede aumentar el riesgo de recurrencia del cáncer de mama, por lo que generalmente no se recomienda para supervivientes de este tipo de cáncer (sobre todo en supervivientes a cáncer de mama con receptores hormonales positivos).

Nivel de evidencia: moderado. Recomendación débil en contra.

Cáncer endometrial: En general se desaconseja el uso de estrógenos sin oposición (sin adición de progestágeno) en mujeres con antecedentes de cáncer endometrial, debido al riesgo de recurrencia.

Nivel de evidencia: Alto. Recomendación fuerte en contra.

Cáncer de ovario: El uso de THM después de cáncer de ovario es controvertido, pero algunos estudios sugieren que puede ser seguro en ciertas circunstancias.

Nivel de evidencia: bajo. Recomendación débil a favor.

Síndrome genitourinario

Para tratar los efectos del síndrome genitourinario de la menopausia se debe:

- Recomendar estilos de vida saludable.
- Mantener la actividad sexual como conducta psicológica, relacional y vaginalmente sana.
- No limitar los recursos terapéuticos en mujeres con antecedente de cáncer.
- Cualquier iniciativa válida para una mujer sin cáncer, lo es también para las supervivientes a cualquiera de sus tipos, incluido el de mama.

Nivel de evidencia: Alto. Recomendación fuerte a favor.





S E C

S O C I E D A D E S P A Ñ O L A
D E C O N T R A C E P C I Ó N

CON LA COLABORACIÓN DE SANDOZ

SANDOZ