

Cáncer de mama

Manejo sistémico adyuvante en mujeres jóvenes RH (+) HER2+++ que desean conservar fertilidad

Mario De Romedi

Córdoba

Aspecto relevantes de este tema

- Mujer joven (< 40 años) con diagnóstico de cáncer de mama temprano que requiere adyuvancia
- Nuliparidad y deseos de fertilidad
- Indicación de tratamientos adyuvantes (acorde a Subtipos moleculares) y su impacto sobre la fertilidad futura
- Deseos de fertilidad e impacto en la aceptación por parte de la paciente de los tratamientos adyuvantes
- Preservación de fertilidad - Estrategias posibles a recomendar
- Impacto del embarazo subsecuente en una paciente con diagnóstico de cáncer de mama (RH positivos-HeR 2+++)

Cáncer de mama

Edad Joven

Cáncer de mama en la actualidad

- Enfermedad prevalente: Aproximadamente 310,720 nuevos casos en EUA y 22.000 en Argentina de cáncer invasor por año
- 25% en < 50 años, 10% menores de 40 años, menos del 5% en <35 años,
- Incremento en la incidencia en menores de 40 años de 0,7 - 2,6 % anual en el mundo
(menor edad mayor probabilidad de no tener hijos con deseo embarazo futuro)
- 66% enfermedad localizada (mayor probabilidad de sobrevivientes a largo plazo - Potencialmente curable)

Ca Cancer J Clin 2024;1.19

Mc Shane et al; J Surg Oncol 2025;131:580-586

Cáncer de mama en mujeres jóvenes

Características de la población

- Edad factor pronóstico desfavorable independiente
- Esta población no realiza estudios de screening
- Presentación: EII-E III 60%, GH 3 (45%), RH (+) 66%,
HER 2 +++ (20%); mas comun enfermedad estirpe Luminal B
HER 2 +++ que Luminal A, Triple negativos 10%
- Común presencia de antecedentes heredofamiliares
- Posible asociación con mutación BRCA (5-10%)
- Nuliparidad
- Puede existir embarazo coexistente (5-10%)

Hankey et al., J Natl Cancer Inst Monogr 1995; 16-7-14
Fabiano y col. (Argentina) JCO Global Oncol 6:639-646 2020
Mc Shane et al; J Surg Oncol 2025;131:580-586

Edad y subtipo molecular como factor pronóstico

- Menor de 35 años vs 35-50 años RR de muerte de 1,5
- El mayor riesgo se observó en mujeres con factores histopronósticos favorables (RH positivos) que no recibieron adyuvancia apropiada (Ht inapropiada)
- Enfermedad espectro Luminal A-B (Her 2 negativo) tiene peor pronóstico que las HER 2 positivo, o triple negativo independiente de otros factores (SVG 39 vs 60%, p 0,002)
- La necesidad de implementar tratamientos adyuvantes es imperativo en la mayoría

Kroman N et al, BJM 2000;320;474-479

Breast Cancer Res Treat. 2018 December ; 172(3): 689–702.

Lian W et al, Nature Sci Rep, 2017 | 7: 11625 | DOI:10.1038/s41598-017-10414-x.

Cáncer de mama
Deseos de fertilidad

Deseos de embarazos futuros en pacientes jóvenes con diagnóstico de Cáncer de mama

- Búsqueda de embarazos poco frecuente
3% en menores de 45 años y 8% en menores de 35 años
con al menos un embarazo a término

Pregnancy after breast cancer: Results from a prospective cohort of young women with breast cancer

Philip D. Poorvu MD, Shari I. Gelber MS, MSW, Yue Zheng MSc, Kathryn J. Ruddy MD, MPH,



Volume 127, Issue 7
April 1, 2021
Pages 1021-1028


n: 1026 mujeres < de 40 años, 368 (36%) con interés en futuros embarazos, 90 tuvieron hijos (8% del total)

Factores asociados a posibilidad de embarazo:

< 30 años, ($P < .0001$), **Nuliparidad** ($P = 0,001$), **inversamente relacionada a adyuvancia hormonal** ($P = .001$)

Cancer 2021;127,7:1021.28

Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Authors: [Matteo Lambertini, MD, PhD](#)  , [Eva Blondeaux, MD](#), [Marco Bruzzone, MSc](#) , [Marta Perachino, MD](#) , [Richard A. Anderson, MD](#) 
[Evandro de Azambuja, MD, PhD](#) , [Philip D. Poorvu, MD](#) , ... [SHOW ALL](#) ..., and [Fedro A. Peccatori, MD, PhD](#)  | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

46,780 pacientes con cáncer de mama, 2,026 (4.2%) tuvieron embarazos subsiguientes

Reducción de un 60% en el número de embarazos comparado a la población general

Preocupación de la mujer con diagnóstico de Cáncer de mama y deseo de embarazo subsiguiente

- Mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad
- Efecto de la medicación sobre actividad ovárica
- Potencial impacto de suspensión o modificación de los tratamientos adyuvantes
- Posibilidad de ser portadoras de mutación en genes BRCA1 BRCA2 e impacto en la descendencia

Cáncer de mama en mujeres jóvenes, Presencia de mutacion BRCA1-2

- Incidencia 6-10%
- Asociación con menor fertilidad (menor reserva ovárica, envejecimiento prematuro de los óvulos)
- No hay evidencias que el tratamiento quimioterápico sea mas gonadotóxico
- Por el momento no hay evidencias que en este grupo deba priorizarse las estrategias de preservación de fertilidad por sobre el inicio del tratamiento adyuvante

Cáncer de mama

Tratamientos adyuvantes
Impacto sobre la fertilidad futura

Cáncer de mama - mujer joven - Deseo de fertilidad

Tratamientos sistémicos adyuvantes

- Cerca de un 95% de las mujeres recibirán tratamiento adyuvante
- La mayoría de pacientes jóvenes con tumores RH (+) requieren tratamientos de bloqueo hormonal prolongados (SFO 2-5 años - Tamoxifeno 5-10 años)
- Enfermedad Luminal A/B HER 2 negativo, Posibilidad del uso de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (2-3años) (Estudios Monaleesa, Monarch, Paloma)
- Luminal B HER 2 +++ / Quimioterapia - un año de Trastuzumab +/-pertuzumab +/- Ht (SFO 2 años, Tamoxifeno 5 años-10 años)
- Tumores triples negativos 6 meses a 1 año de tratamiento (Qt-inhibidores PARPs si BRCA mutado)
- HER 2+++ Quimioterapia - un año de Trastuzumab +/-pertuzumab

**DURANTE ESTOS TRATAMIENTOS o NO ES FACTIBLE (SFO) o SE CONTRAINDICA
EMBARAZO POR RIESGO A TERATOGENICIDAD**

Edad y probabilidad de embarazo

Schwartz D. y col, Fecundidad femenina en función de la edad: resultados de inseminación artificial en 2193 mujeres nulíparas con esposos azoospermicos

Tasas de embarazos con inseminación artificial:

20 años



74%

31- 35años



61,5%

36 – 40 años



55,8%

N Engl J Med 1982;306:404-6
N Engl J Med 2005;353:64-73

Amenorrea inducida por quimioterapia en menores de 40 años

Table 3. Incidence of chemotherapy induced amenorrhea by regimen reported in breast cancer clinical trials.

References	Regimen	% patients developing amenorrhea
Bines <i>et al.</i> (52)	CMF × 6	20-75
Bines <i>et al.</i> (52)	AC × 4	34
Bines <i>et al.</i> (52)	MF × 6	9
Venturini <i>et al.</i> (53)	CEF × 6	50-60
Levine <i>et al.</i> (54)	FAC × 6	51
Martin <i>et al.</i> (55)	TAC × 6	61
Fornier <i>et al.</i> (50)	AC × 4 → T × 4	15*
Ganz <i>et al.</i> (56)	AC × 4 → T × 4	70
Ganz <i>et al.</i> (56)	AT × 4	38
Ganz <i>et al.</i> (56)	TAC × 4	58

*only ≤40 years patients; amenorrhea ≥12 months. CMF, cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil; AC, doxorubicin/cyclophosphamide; MF, methotrexate/fluorouracil; CEF, cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil; FAC, fluorouracil/cyclophosphamide/doxorubicin; TAC, docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide; T, docetaxel; AT, doxorubicin/docetaxel.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 3, 2010

VOL. 362 NO. 22

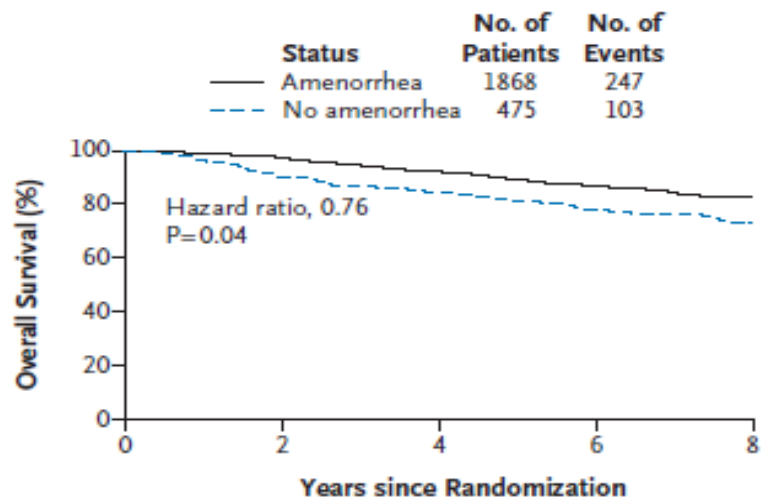
NSABP 30

Longer Therapy, Iatrogenic Amenorrhea, and Survival in Early Breast Cancer

Sandra M. Swain, M.D., Jong-Hyeon Jeong, Ph.D., Charles E. Geyer, Jr., M.D., Joseph P. Costantino, Dr.P.H.,
Eduardo R. Pajon, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., James N. Atkins, M.D., Jonathan Polikoff, M.D.,
Victor G. Vogel, M.D., M.H.S., John K. Erban, M.D., Priya Rastogi, M.D., Robert B. Livingston, M.D., Edith A. Perez, M.D.,
Eleftherios P. Mamounas, M.D., M.P.H., Stephanie R. Land, Ph.D., Patricia A. Ganz, M.D., and Norman Wolmark, M.D.

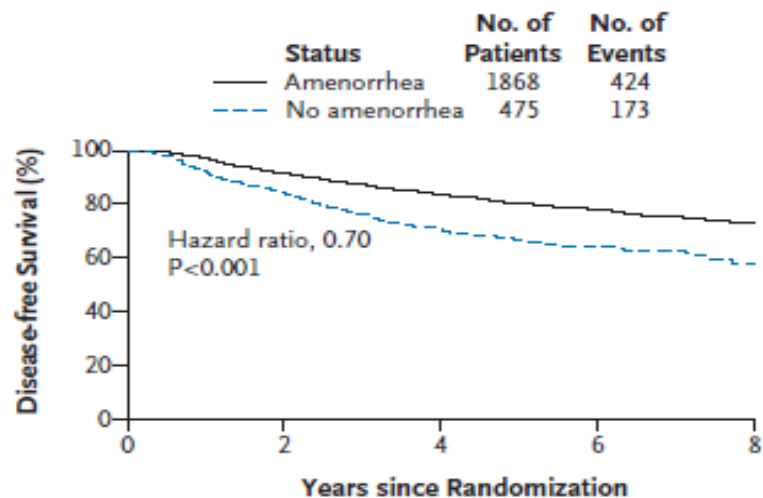
NSABP 30 n: 5351 pacientes

C



No. at Risk					
Total	2343	2251	2067	1111	373
Amenorrhea	1868	1825	1685	897	284
No amenorrhea	475	426	382	214	89

D



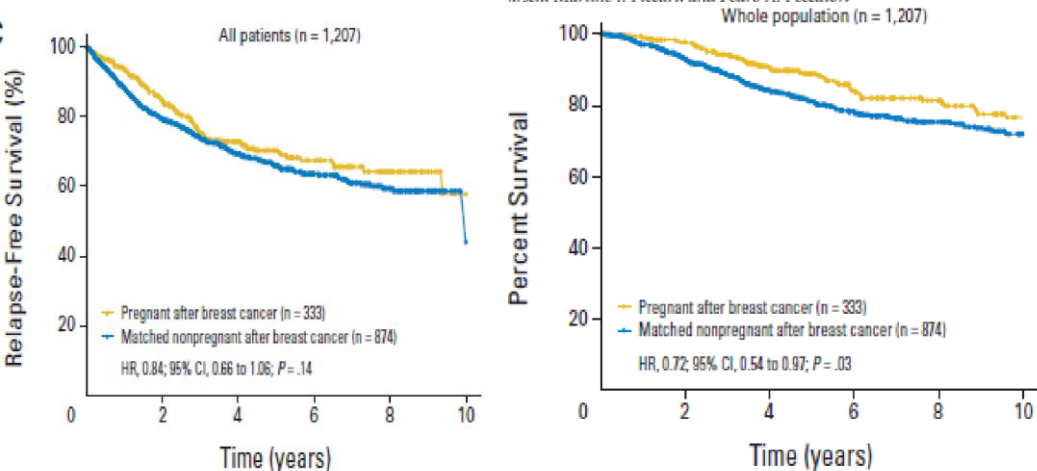
No. at Risk					
Total	2343	2101	1838	974	323
Amenorrhea	1868	1705	1519	797	250
No amenorrhea	475	396	319	177	73

Embarazo Subsecuente
Implicancia pronóstica
¿Desfavorable?

Impacto pronóstico del embarazo luego del diagnóstico de cáncer de mama acorde a expresion de Receptores Hormonales

Estudio Retrospectivo Multicéntrico

Escuela de Asesoría: Aaron Goldhirsch, Martine I. Piccart, and Fedro A. Peccatori



Mayor sobrevida en las mujeres con embarazo subsecuente
No diferencias entre RH positivos o negativos

Azim y col, J Clin Oncol 31:73-79, 2012

- N 1207, 333 embarazos
- 12 años de seguimiento
- **No diferencias en tasa de recurrencia ó mortalidad en pacientes RH (+) pero significativa reducción en mortalidad en RH (-) HR 0,56**

Lambertini M y col; ASCO 2017

Mejor sobrevida global en la pacientes con embarazo subsecuente: HR 0,56

Análisis de subgrupo demostró no efecto detrimental independiente del estado ganglionar, RH positivos o negativos; tratamientos previos, desarrollo del embarazo, e Independiente del estado del BRCA, mutado o no (HR, 0.85)

Lambertini M et al, JCO 2021;39:3293-3305

Embarazo Subsecuente

Implicancia pronóstica desfavorable?

No

Ruqvist E y col., JCO, 13:430-434. 1995
Azim y col, JCO 2013
Lambertini M y col; ASCO 2017

Cáncer de mama

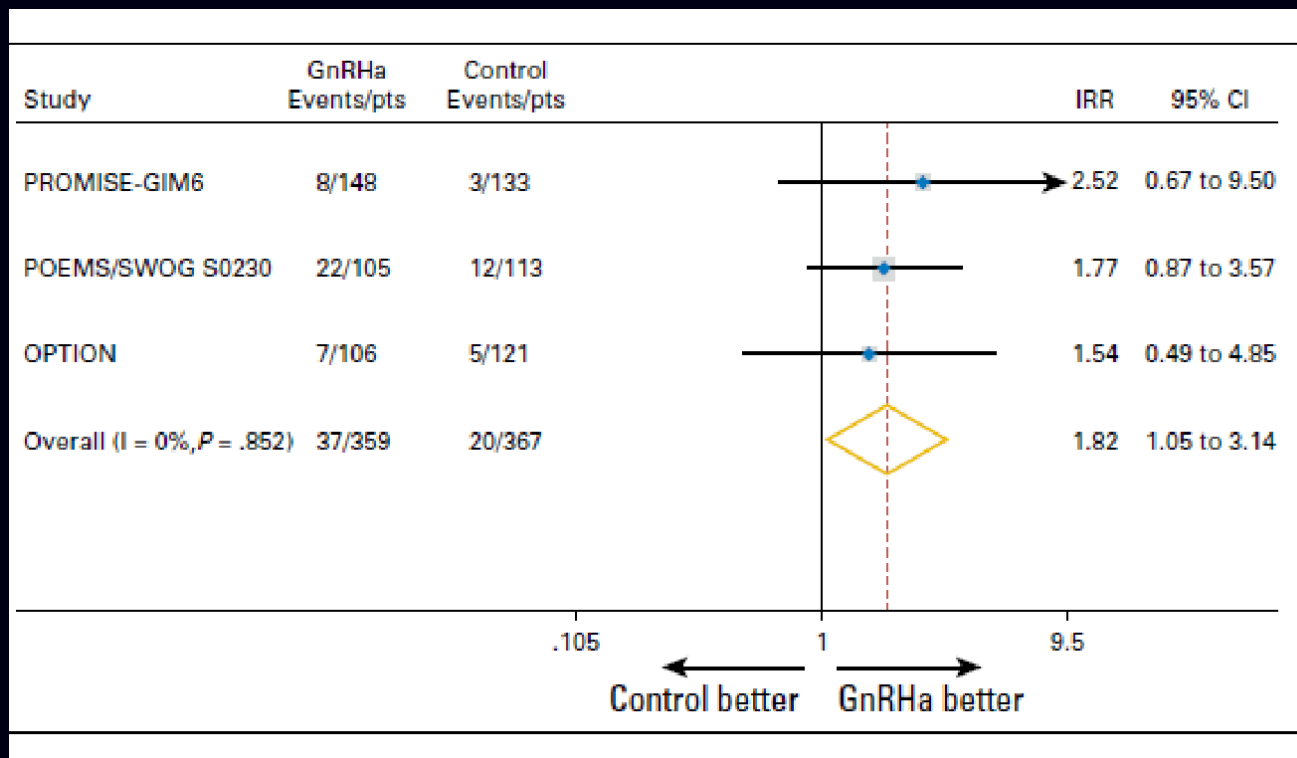
Deseos de fertilidad

Estrategias de preservación de la fertilidad

Opciones preservación de fertilidad en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama

1. Supresión ovárica durante el tratamiento quimioterápico con análogos de LHRH
 1. Criopreservación de oocitos
 1. Criopreservación de embriones
 1. Criopreservación de tejido ovárico (no recomendado en BRCA mutados)
-
- ```
graph LR; A[Con protocolos de estimulación] --- B[1. Criopreservación de oocitos]; A --- C[1. Criopreservación de embriones]; A --- D[Vitrificación];
```
- The diagram illustrates that the processes of oocyte and embryo cryopreservation are linked by a common protocol and technique. A yellow bracket groups the two options, with a line pointing to a box labeled 'Con protocolos de estimulación'. Another line from this box points to a box labeled 'Vitrificación'.

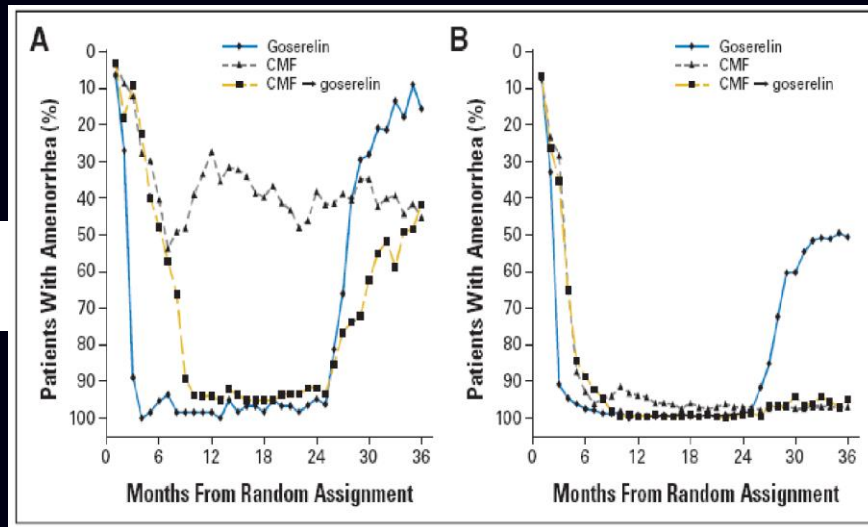
# Probabilidades de embarazos subsecuentes con el uso de GnRH $\alpha$



# Análogos de LH RH y función ovárica

| Estudio    | Droga     | Administración | Amenorrea         | Recuperación |
|------------|-----------|----------------|-------------------|--------------|
| IBCSG VIII | Goserelin | mensual x 2 a  | 95% a los 3 meses | 98%          |
| ZEBRA      | Goserelin | mensual x 2 a  | 95% a los 6 meses | 75%          |

<40 años

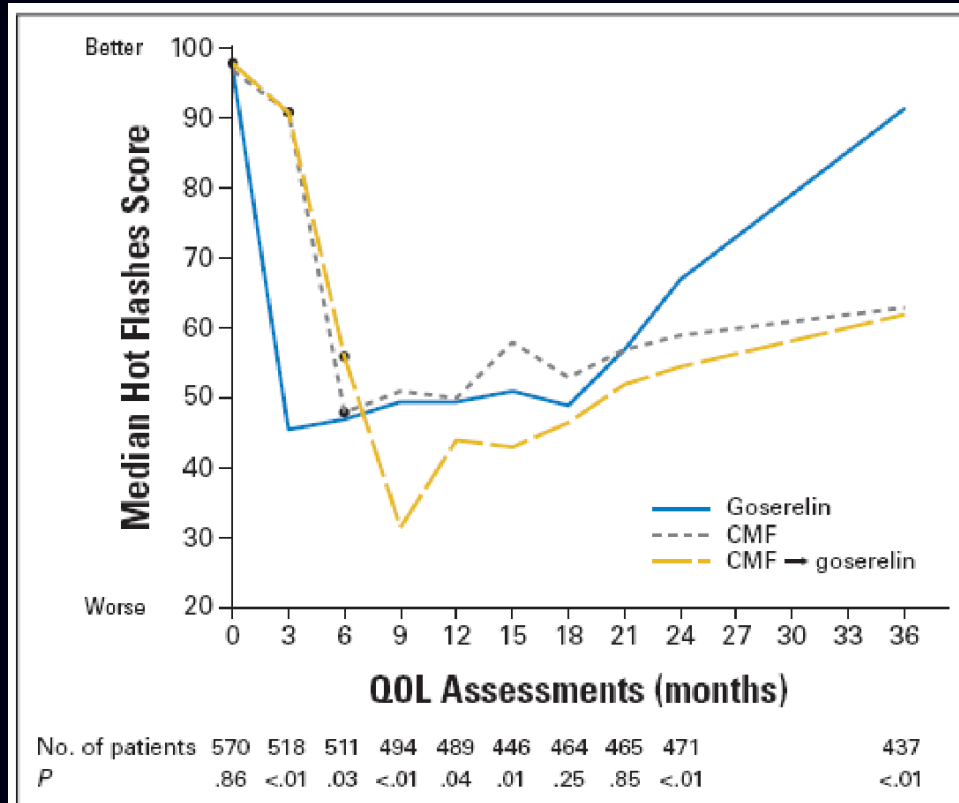


>40 años

IBCSG VIII

# IBCSG VIII

## Calidad de vida por síntomas menopáusicos



# Análogos de LH RH

Potencial utilidad:

1. Terapéutica

1. Preservación de la actividad ovárica en pacientes tratados con quimioterapia

# Cáncer de mama y deseo de embarazo subsiguiente en pacientes con tumor RH positivos

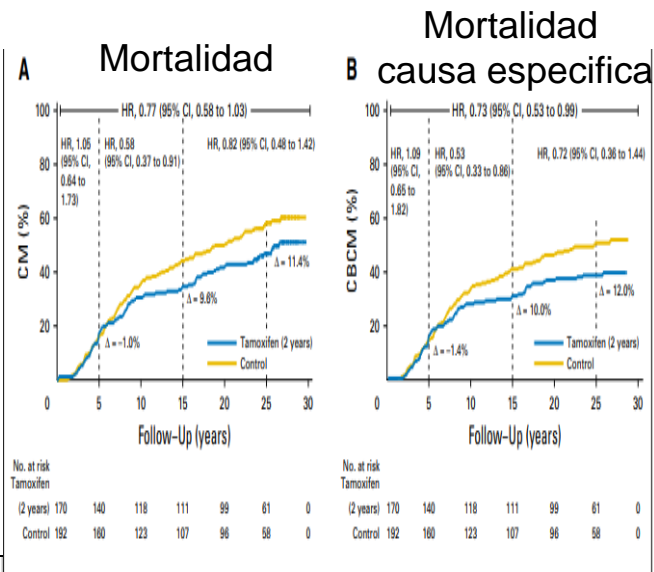
- Recomendaciones actuales de 5 a 10 años de adyuvancia Hormonal complican este escenario
- Embarazo está contraindicado en mujeres bajo tratamiento endocrino
- Retrasaría mucho el momento del embarazo con menores probabilidades por pérdida de la fertilidad

**Esperar a que termine la adyuvancia hormonal o interrumpirla transitoriamente luego de al menos 2 años de tratamiento?**



## Two Years of Adjuvant Tamoxifen Provides a Survival Benefit Compared With No Systemic Treatment in Premenopausal Patients With Primary Breast Cancer: Long-Term Follow-Up (> 25 years) of the Phase III SBII:2pre Trial

Maria Ekholm, Pär-Ola Bendahl, Märten Fernö, Bo Nordenskjöld, Olle Stål, and Lisa Rydén



Acta Oncologica

40 años de seguimiento

ISSN: 0284-186X (Print) 1651-226X (Online) Journal homepage: [www.tandfonline.com/journals/ionc20](http://www.tandfonline.com/journals/ionc20)

## Two years of tamoxifen or no adjuvant systemic therapy for patients with high-risk breast cancer: long-term follow-up of the Copenhagen breast cancer trial

Maj-Britt Jensen, Jens Fabricius Krarup, Torben Palshof, Henning T. Mouridsen & Bent Ejlertsen

Evidencias de igual beneficio en las pacientes que habían recibido solo 2 años de tamoxifeno en estudios iniciales, que reiniciaron tamoxifeno hasta completar 5 años, luego de varios años de suspensión

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 4, 2023

VOL. 388 NO. 18

## Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer

A.H. Partridge, S.M. Niman, M. Ruggeri, F.A. Peccatori, H.A. Azim, Jr., M. Colleoni, C. Saura, C. Shimizu, A.B. Sætersdal, J.R. Kroep, A. Mailliez, E. Warner, V.F. Borges, F. Amant, A. Gombos, A. Kataoka, C. Rousset-Jablonski, S. Borstnar, J. Takei, J.E. Lee, J.M. Walshe, M. Ruíz-Borrego, H.C.F. Moore, C. Saunders, V. Bjelic-Radisic, S. Susnjar, F. Cardoso, K.L. Smith, T. Ferreiro, K. Ribí, K. Ruddy, R. Kammler, S. El-Abed, G. Viale, M. Piccart, L.A. Korde, A. Goldhirsch,\* R.D. Gelber, and O. Pagani, for the International Breast Cancer Study Group and the POSITIVE Trial Collaborators†

# Estudio Positive

518 mujeres incorporadas en estudio cohorte  
con grupo control externo (n:1499) SOFT-TEXT

42 años o menor con Deseos de embarazo

Cáncer de mama E I-II (III)

Terapia hormonal adyuvante por 18 a 30 meses

3 meses de período de lavado (sin Tamoxifeno)  
previo a la búsqueda de embarazo y suspensión  
de hasta 2 años

(Tiempo de embarazo parto y lactancia)

Edad media 37 años

93.4% Estadio I II

368/497 (74%) tuvieron al menos un embarazo

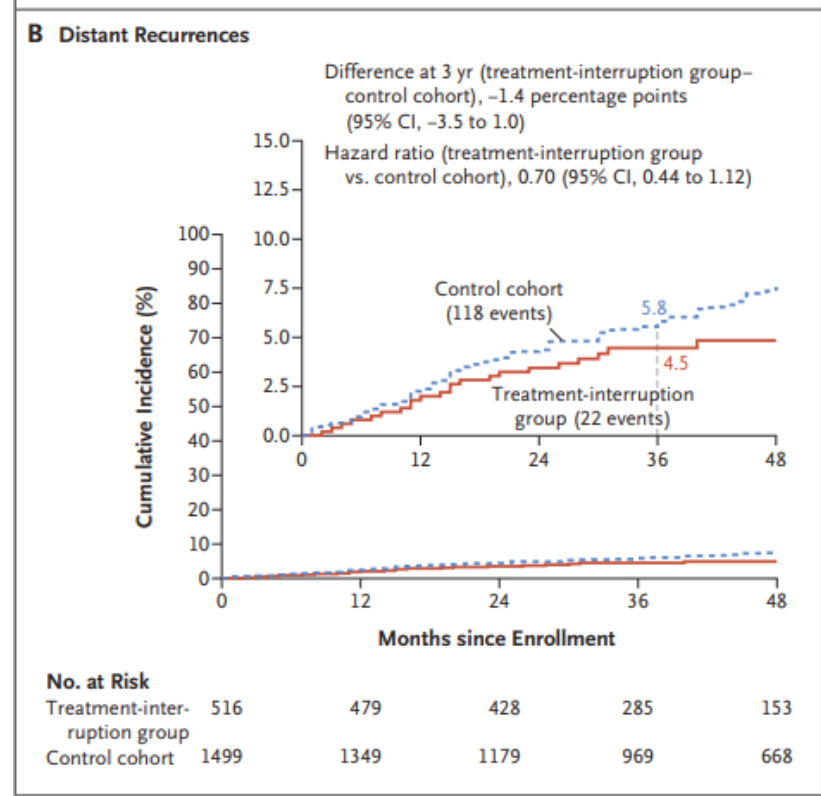
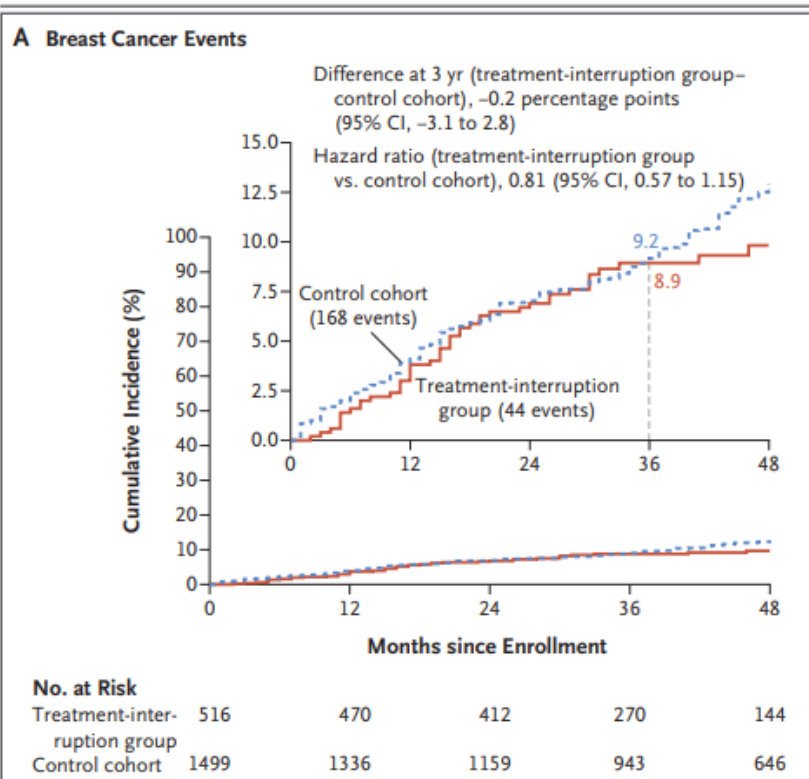
317/368 (63%) tuvieron un nacido vivo

seguimiento de 41 meses

44 pacientes tuvieron un evento en relación al  
cáncer de mama

Incidencia de eventos a 3 años 8,9% en el  
grupo con interrupción del tratamiento vs 9,2%  
en el grupo control (NS)

# Resultados con interrupción del Tamoxifeno luego de al menos 18 meses de tratamiento adyuvante y por no más de 2 años



# Cáncer de mama y embarazo subsiguiente

## Conclusiones

- Es factible recomendar embarazos luego del diagnóstico de cáncer de mama en pacientes con deseo de fertilidad RH (+) o (-) HER 2 +++ preferentemente en pacientes de bajo riesgo de recurrencia
- Procedimientos de estimulación ovárica pueden realizarse con seguridad en esta población o el uso de Análogos LH-RH
- Se debe completar el tratamiento QT / Bloqueo de HER2
- Se considera prudente recomendar que la mujer evite quedar embarazada hasta completar al menos 2 años de Ht adyuvante

Muchas Gracias