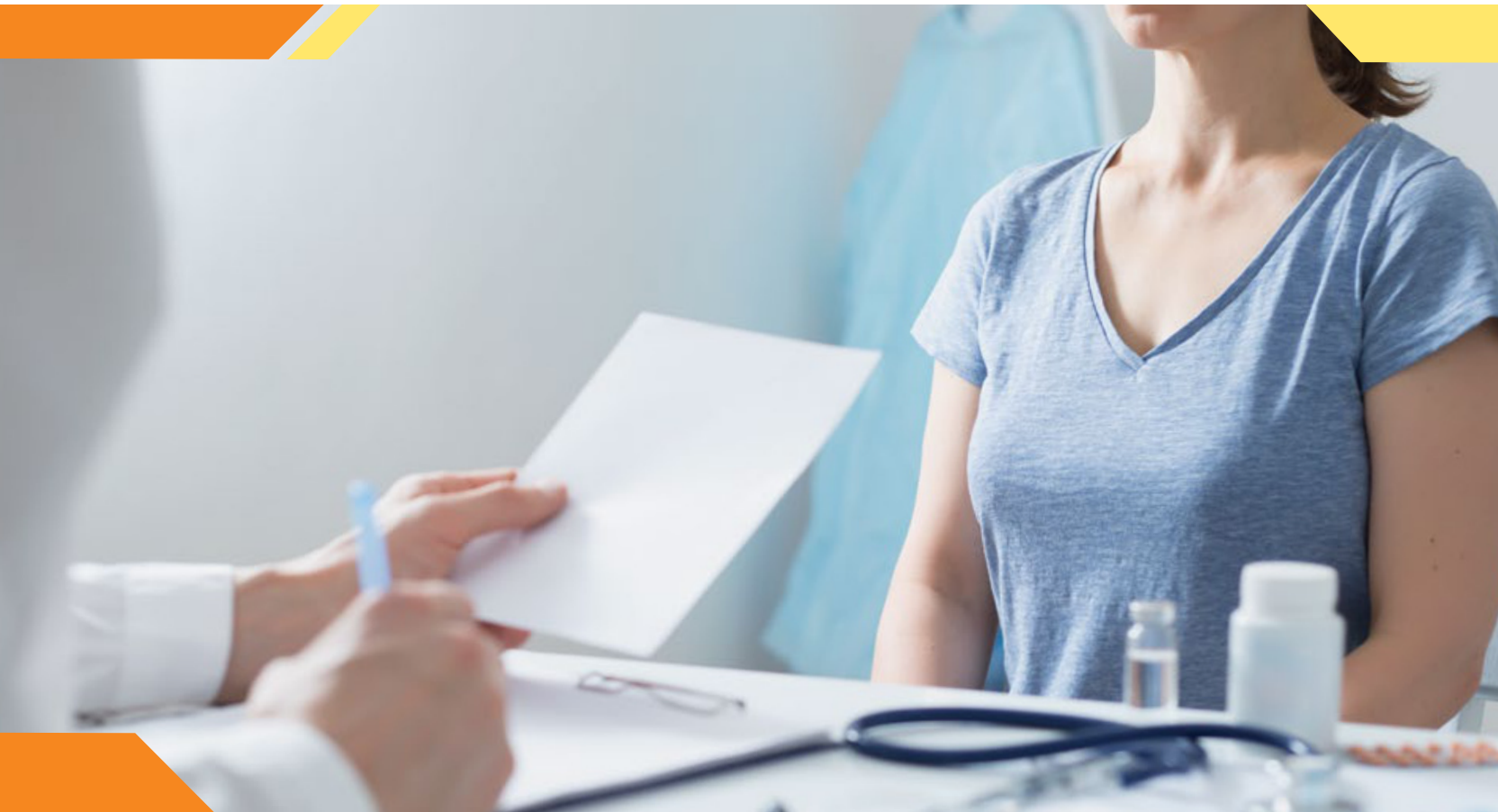




Boletín **SOCHEG**

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica



**“Manejo endocrino reproductivo
de paciente oncológica”**

Edición Nº 7 , Marzo 2020

ISBN-978-956-6179-04-7

<https://socheg.org>

● **Director Boletín:**

Dr. Patricio Barriga

● **Editores encargados:**

Dr. Sergio Brantes
Dr. Arnaldo Porcile
Dr. Sócrates Aedo

● **Comité Científico:**

Dra. Paula Vanhauwert
Dr. Pablo Lavín
Dr. Juan Enrique Schwarze
Dr. Rodrigo Carvajal
Dr. Rodrigo Macaya
Dra. Macarena Castiglione
Dra. Paulina Villaseca
Dra. Marcela López

Directorio SOCHEG:

Dra. Paula Vanhauwaert (Presidente)
Dra. Marcela López (Vicepresidente)
Dr. Rodrigo Macaya (Secretario General)
Dr. Juan Enrique Schwarze (Prosecretario)
Dr. Patricio Barriga (Tesorero-Paspresidente)
Dr. Badir Chahuán (Director)
Dr. Pablo Lavín (Director)
Dra. Andrea Von Hoveling (Directora)

Consejeros Regionales:

Dr. Juan Carlos Carvajal (Antofagasta)
Dra. Macarena Castiglione (Concepción)
Dra. Verónica Chamy (Valparaíso)
Dr. Eric Fritz (Antofagasta)
Dr. Humberto Hott (Valdivia)
Dr. Alessandro Olivari (Concepción)

Consejeros:

Dr. Sócrates Aedo
Dr. Ítalo Campodónico
Dr. Angelo Castiglione
Dr. Luis Espinoza
Dr. Guillermo Galán
Dr. Reinaldo Gonzalez
Dra. Amanda Ladrón de Guevara
Dra. Abril Salinas
Dr. Alberto Palominos

“Manejo endocrino reproductivo de paciente oncológica”

- ▶ Preservación de la fertilidad por razones oncológicas 4
- ▶ Manejo hormonal de la insuficiencia ovárica secundaria a quimioterapia, radioterapia y/o cirugía 5
- ▶ Daño ovárico por tratamiento sistémico y rol de los análogos de GnRH como protección. 7
- ▶ Calidad de vida y efectos tardíos de los tratamientos oncológicos 8
- ▶ Obesidad y cáncer ginecológico 9
- ▶ Uso de tratamientos hormonales en pacientes con riesgo genético de cáncer ginecológico. 10

CURSO MANEJO INTEGRAL ENDOCRINO REPRODUCTIVO DE PACIENTE ONCOLÓGICA

ORGANIZADO POR LAS SOCIEDADES CHILENAS DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA.

Dr. Rodrigo Carvajal

Ginecólogo Obstetra Universidad de Chile
Especialista en Medicina Reproductiva Universidad de Chile
Master en Reproducción Humana Universidad de Valencia
Doctor en Ciencias Médicas Universidad de Chile
Actualmente Jefe Unidad de Medicina Reproductiva
Hospital Clínico Universidad de Chile y Staff Clínica IVISantiago

Tema: Preservación de la fertilidad y alternativas reproductivas en la paciente oncológica 08:30-08:50 horas

Dr. Marcela López Pizarro

Ginecóloga Obstetra Universidad de Chile
Fellowship en Medicina Reproductiva en Clínica Alemana y Universidad de Chile
Estancia formativa en Endocrinología Ginecológica Hospital Universitario La Paz, Madrid
Diplomado en Endocrinología Reproductiva Universidad de Alcalá, España
Actualmente Académico de la Facultad de Medicina Universidad de Santiago de Chile y Staff Hospital Militar Vicepresidenta de SOCHEG y Directora de Curso SOCHEG-SCHIGO

Tema: Manejo hormonal de la insuficiencia ovárica secundaria a radioterapia, quimioterapia y/o cirugía 08:55-09:15 horas

Dr. Lorena Pardo Tarragó

Ginecóloga Obstetra Universidad de Chile
Especialista en Medicina Reproductiva Universidad de Chile.
Magister en Reproducción Humana Universidad Rey Juan Carlos, Madrid
Desde el año 2015 trabaja en la Clínica SG Fertility Chile y fue la doctora que llegó al acuerdo de Joint Venture con Shady Grove Fertility USA para expandirse fuera de Estados Unidos.
Uno de los focos principales de la clínica ha sido fomentar un programa de oncofertilidad pro bono, para ayudar a preservar óvulos en pacientes con diagnóstico de cáncer.

Tema: Daño ovárico por tratamiento sistémico y rol de los análogos de GnRH como protección 09:20-09:40 horas

Dr. Raimundo Correa

Ginecólogo Obstetra Pontificia Universidad Católica de Chile
Fellowship Ginecología Oncológica University of British Columbia, Vancouver Canadá.
Fellowship Palliative Care University of Toronto, Toronto, Canadá
Asesor del Programa de Cuidados Paliativos MINSAL entre 2016-Mayo 2019.

Actualmente se desempeña en ambas áreas en el Hospital Santiago Oriente y en Clínica Las Condes.

Tema: Calidad de vida y efectos tardíos de los tratamientos oncológicos 09:45-10:05 horas

Dr. Loreto Moreira

Nutrióloga Clínica Pontificia Universidad Católica de Chile
Parte del Equipo de Asistencia Nutricional Intensiva UPC
Jefe Departamento Nutrición y Diabetes Fundación Arturo López Pérez

Tema: Obesidad y cáncer ginecológico 11:00-11:20 horas

Dr. Badir Chahuán Manzur

Ginecólogo Obstetra Universidad de Chile
Especialista en Cirugía Oncológica de Mamas Universidad de Chile
Fellowship en Cirugía Oncológica y Reconstructiva de Mama en el Instituto Europeo de Oncología de Milán, Italia
Diplomado en Asesoramiento Genético en Cáncer Hereditario de la Universidad de Chile
Jefe Unidad de Cirugía Oncológica y Reconstructiva de Mamas Fundación Arturo López Pérez

Tema: Uso de tratamientos hormonales en pacientes con riesgo genético de cáncer ginecológico 11:25-11:45 horas

Dr. Claudia Campusano

Endocrinóloga Pontificia Universidad Católica de Chile
Profesor Asociado de la Universidad de los Andes
Subdirectora de la Clínica de la Universidad de los Andes
Miembro del Board Global de la IOF (International Osteoporosis Foundation)

Tema: Prevención y manejo de osteoporosis en pacientes oncológicas 11:50-12:10 horas

Dr. Sócrates Aedo

Ginecólogo Obstetra Universidad de Chile
Magister en Bioestadística
Profesor Metodología de la Investigación Médica Facultad Medicina Universidad Finis Terra

Tema: Evidencia sobre uso de anticonceptivos hormonales y riesgo de cáncer de mama 12:15-12:35 horas



Accesibles en

<https://socheg.org/videoteca/>



La preservación de la fertilidad es una rama emergente de la Medicina Reproductiva que incluye la **preservación de gametos y de tejido gonadal**. Permite a los individuos en riesgo de perder su capacidad reproductiva, la posibilidad de concebir su propia descendencia genética. Existen distintas recomendaciones para preservación de la fertilidad por **razones médicas**: principalmente por procesos **oncológicos** (Ej. Cáncer de mama en menores de 40 años, linfomas y leucemias entre otras), enfermedades inmunológicas que cursan con falla gonadal (Ej. LES que requiera ciclofosfamida entre otras), patologías genéticas que cursan con fallo ovárico precoz (Ej. X-Frágil, mosaicos Turner o traslaciones balanceadas) y todos las cirugías anexiales (especial énfasis en la endometriosis que ha demostrado disminución severa de la reserva ovárica por el propio trauma quirúrgico y el efecto “burnout” o consumo acelerado de la foliculos primordiales. También, existen recomendaciones no médicas o las llamadas sociales, que se corresponden a la postergación de la maternidad (toda mujer que lo plantee más allá de los 35 años o en menores de 35 años con disminución de la reserva ovárica evaluado por niveles de hormona antimulleriana o recuento de foliculos antrales).

Para comprender la importancia de la preservación de la fertilidad es importante aclarar algunos conceptos de la foliculogénesis. **La reserva ovárica es limitada** y no posee capacidad regenerativa. Existe un proceso progresivo e irreversible de la disminución de la reserva ovárica que se acelera de forma exponencial en mayores de 32-35 años. A su vez, en forma paralela a la **disminución cuantitativa de la cantidad** de foliculos primordiales, existe una disminución en la **calidad ovocitaria** (aumento exponencial de ovocitos aneuploides), reflejado en mayor prevalencia de infertilidad, abortos y que explica una disminución en las tasas de éxito de los tratamientos de reproducción asistida a mayor edad de la paciente.

La detección precoz y el aumento de la sobrevida de todos los cánceres, tanto en niños como adultos, ha traído como daño colateral de estos tratamientos exitosos un riesgo muy alto de infertilidad posterior, impactando negativamente en la calidad de vida de los pacientes. La guía clínica ASCO (American Society Clinical Oncology) sobre preservación de la fertilidad recomienda **siempre discutir el tema de fertilidad futura**, evaluar el riesgo de daño ovárico y derivar oportunamente a las pacientes a una unidad de medicina reproductiva. Al discutir el tema con las pacientes hay que ponderar: A.- Riesgo de infertilidad, dependiendo de la edad (>35 años), reserva ovárica basal (AMH < 1 ng/mL y recuento de foliculos antrales menores de 6) y tipo de tratamiento oncológico: quimioterapia (alquilantes como la ciclofosfamida), radioterapia pélvica (cáncer de cervix), radioterapia abdominal o espinal (hematológicos). B.- Posibilidad de sobrevida, C.- Tiempo disponible para realizar un tratamiento de preservación D.- Tumor hormono dependiente y E.- Posibilidad de reimplante de células tumorales.

Se han desarrollado distintas técnicas de preservación de la fertilidad. Vitrificación de ovocitos, vitrificación de embriones, criopreservación de corteza ovárica, uso de GnRH y una combinación de las anteriores. La **vitrificación de ovocitos es de elección**, requiere un tiempo de 10 +/- 2 días de estimulación ovárica controlada (uso de gonadotrofinas con el consecuente aumento de estradiol plasmático) y un procedimiento mínimamente invasivo vía culdocentesis para la punción y aspiración folicular. Los ovocitos son recuperados del líquido folicular y mediante una técnica de crioprotectores osmóticos son vitrificados en nitrógeno líquido. Esta técnica ha demostrado una sobrevida de >95% de los ovocitos guardados y no se han demostrado diferencias en tasas de embarazo, ni en los riesgos a largo plazo de los RNV con respecto a ovocitos en fresco. Además, en tumores hormono dependientes, como el cáncer de mama receptor de estrógenos positivos, podemos contener los niveles de estradiol en la estimulación ovárica controlada a niveles similares a un ciclo natural con el empleo de inhibidores de aromatasa (letrozol). Este tipo de estimulación ovárica ha demostrado su seguridad a largo plazo en la sobrevida libre de enfermedad a 5 años. Por tanto, la vitrificación ovocitaria ha demostrado su seguridad, efectividad y costo eficiencia; siendo la mejor alternativa al momento de ofrecer preservación de la fertilidad de todo tipo.

La **criopreservación de corteza ovárica** consiste en realizar una ooforectomía parcial vía laparoscópica y criopreservar láminas de corteza ovárica (principal fuente de foliculos primordiales) con crioprotectores en una técnica de congelación lenta hasta su futuro reimplante (ortotópico) en el mismo lecho ovárico o un bolsillo del ligamento ancho. Esta técnica estaría reservada en pacientes premenárquicas (sin foliculos antrales) y sin tiempo para una estimulación ovárica controlada. Se han reportado más de 140 RNV con o sin FIV, con tasas de RNV de 18 y 15% respectivamente. Sin embargo, no se han reportado rigurosamente los casos que han sido fallidos y hay poco seguimiento a largo plazo de los RNV. Por lo anterior, actualmente lo recomienda la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) sólo en contexto de estudios clínicos aprobados por comités institucionales, sin embargo, es casi seguro que a corto plazo se extienda como una herramienta de uso habitual para preservación de la fertilidad.

Existiendo hoy en día técnicas de preservación de la fertilidad eficientes como la vitrificación ovocitaria y congelación de corteza ovárica es necesario hacer conciencia de la necesidad de **ofrecer la alternativa oportunamente** a las pacientes que se someterán a tratamientos oncológicos que podrían afectar severamente su potencial reproductivo.

Manejo hormonal de la insuficiencia ovárica secundaria a quimioterapia, radioterapia y/o cirugía



► Dra. Marcela López P.



El cáncer es la segunda causa de mortalidad, en población adulta después de las causas cardiovasculares y en menores de 15 años, después de los accidentes.

Gracias a la combinación de diagnóstico y técnicas de screening más avanzadas, se detecta el cáncer en etapas más precoces y a su vez, el incremento en la efectividad de las opciones terapéuticas, conducen a una mejoría en la tasa de sobrevivida.

Así por ejemplo, la tasa de sobrevivida por cáncer de mama en población adulta es de 70-80% y por cánceres en general, en menores de 15 años es de 70-80% (tabla 1).

Tipos de cánceres más comunes por grupo etario (American Cancer Society, 2015-2016)(Tabla 1)

Infancia	Adulta Joven	Adulta Mayor
Leucemia	Cáncer de mama	Cáncer de mama
Tumores cerebrales y médula espinal	Linfoma Hodgkin y no Hodgkin	Cáncer de pulmón
Neuroblastomas	Melanoma	Cáncer colorrectal
Tumor de Wilms	Sarcoma	Cáncer endometrial
Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin	Cánceres tracto genital	Cáncer tiroides
Rabdomiosarcoma	Cáncer tiroides	Linfoma no Hodgkin
Retinoblastoma	Cáncer colorrectal	Melanoma
Cáncer óseo	Leucemia	Leucemia
	Tumores cerebrales y médula espinal	Cáncer de páncreas
		Cáncer renal

El tratamiento de estos cánceres puede incluir salpingooforectomía bilateral, radioterapia y/o quimioterapia, todos los cuales pueden producir insuficiencia ovárica.

La salpingooforectomía bilateral realizada muchas veces por enfermedad ginecológica benigna, debe ser discutida con la mujer por los riesgos que involucra. Los beneficios de reducción de riesgo de cáncer de ovario, de mama o la prevención de síndrome de ovario residual es baja, y real, sólo cuando se trata de mujeres con alto riesgo de esos cánceres, por ello no es recomendable realizarla en mujeres menores de 65 años.

La radioterapia producirá insuficiencia ovárica dependiendo de la edad de la mujer, de la dosis empleada y del sitio irradiado (mayor edad, mayor dosis y radiación pélvica). Por su parte el riesgo de la quimioterapia dependerá del agente empleado, dosis, edad de la mujer y su reserva ovárica (agentes alquilantes, mayor dosis, mayor edad y menor reserva ovárica).

Es importante antes de realizar estos tratamientos, derivar a especialista en medicina reproductiva para planificar opciones de preservación de fertilidad cuando se requiera.

La insuficiencia ovárica es un síndrome clínico definido por la pérdida de la actividad ovárica antes de la edad natural de la menopausia.

Hablaremos de Insuficiencia ovárica prematura cuando ocurre antes de los 40 años y de menopausia prematura cuando ocurre entre los 40 y 45 años. El diagnóstico se hace con historia de amenorrea u oligomenorrea de más de 4 meses de duración y niveles de FSH ≥ 30 UI/Ly estradiol < 50 pg/mL (medidos en 2 ocasiones con un intervalo de al menos 1 mes).

Se manifiesta clínicamente con alteraciones menstruales, anovulación e infertilidad, síntomas vasomotores, disturbios del sueño y ánimo, pérdida de energía, disminución de la libido, dispareunia y sequedad vaginal. Estos síntomas pueden ser intermitentes y variables en severidad, usualmente más severos y persistentes.

Las implicancias a largo plazo incluyen problemas de fertilidad, deterioro de salud ósea, riesgo de enfermedad cardiovascular, deterioro de función neurológica, mayor riesgo de enfermedades autoinmunes y también, mayor tasa de mortalidad prematura.

El manejo de estas mujeres debe ser multidisciplinario: oncólogo, endocrinólogo, especialista en medicina reproductiva, especialista en osteología, sexólogo, psiquiatra o psicólogo, según se requiera.

La terapia hormonal es el tratamiento de elección, iniciarlo lo más precozmente posible para aliviar sintomatología y prevenir las consecuencias a largo plazo, y debe mantenerse por lo menos hasta la edad promedio de la menopausia, idealmente por tiempo indefinido si no aparece una contraindicación.

La dosis o formulación apropiada para mujer joven no ha sido claramente establecida, su objetivo es sustituir la función ovárica perdida para su edad (promedio estradiol sérico en ciclo menstrual 100 pg/ml), afortunadamente la terapia en este grupo etario es bastante segura, ya que son mujeres con bajo riesgo, contraindicaciones o morbilidad asociada.

Tanto el cáncer de mama, riesgo de infarto o trombosis venosa son raros a esta edad y no se ha identificado mayor prevalencia de ellas en mujeres con insuficiencia ovárica y terapia hormonal, más bien el riesgo está relacionado con la edad. En cuanto al cáncer de endometrio, la administración de progestágenos a toda mujer con útero, aunque haya sido irradiada y tenga endometrio atrofiado, evita este riesgo. Por su parte las contraindicaciones absolutas al uso de terapia hormonal son las mismas que en mujer con menopausia natural y por ende, patologías de muy rara ocurrencia en menores de 45 años, excepto el cáncer mismo: cánceres dependientes de estrógenos, sangrado uterino anormal de causa desconocida, tromboembolismo venoso, cardiopatía isquémica, enfermedad tromboembólica arterial y enfermedad hepática aguda (tabla 2).

Tipos de cánceres de acuerdo a riesgo oncológico con terapia hormonal (Tabla 2)

TH	Ventajoso	Neutral	Desventajoso	Contraindicado
MAMA		BRCA1 ó 2 sin cáncer de mama		Cáncer de mama
GINECOLÓGICOS	Cáncer endometrio tipo 1 (E+P) Adenocarcinoma cérvix (E+P)	Cáncer endometrio tipo 2 Carcinosarcoma uterino Adenosarcoma uterino Cáncer ovario (epitelial, células germinales) Cáncer cérvix, vulva, vagina	Leiomioma Algunos tumores ováricos: endometrioides o células granulosas	Sarcoma estroma endometrial.
NO GINECOLÓGICOS	Cánceres hematológicos Melanoma local o cutáneo Cáncer colorrectal Cáncer hepático	Microprolactinoma Macroprolactinoma Cáncer renal Cáncer tiroides Cáncer pancreático	Tumores cerebrales Melanoma avanzado o metastásico Cáncer pulmón Cáncer gástrico Cáncer vejiga	Meningioma Glioma Cáncer gástrico (REP+) Cáncer vejiga (RE+)

Hormone replacement therapy in cancer survivors. Review of the literature. Pathology & Oncology Research, Jan 2019.

La terapia hormonal puede administrarse vía sistémica o local. Los beneficios de la vía sistémica es que es la única que controla toda la sintomatología y protege contra las enfermedades a largo plazo y por ello, es la recomendada. Se puede administrar como anticonceptivos hormonales combinados o como terapia de reposición hormonal clásica.

Los anticonceptivos hormonales combinados son lo recomendado cuando la mujer no desea embarazo, aunque el riesgo de ello sea bajo. Se puede indicar cualquier formulación, de acuerdo a criterios de elegibilidad de la OMS, preferir uso con intervalo libre de hormonas corto o ciclo extendido para evitar reaparición de sintomatología. En mujer con riesgo metabólico, preferir formulaciones con estradiol en vez de etinilestradiol.

La terapia de reposición hormonal incluye estrógenos sistémicos, progestágenos, STEAR (tibolona), TSEC (estrógenos equinos conjugados + bazedoxifeno), andrógenos y estrógenos locales.

La tendencia actual es el uso de 17 beta estradiol, siempre asociado a progestina en mujeres con útero, idealmente similar a la humana como la progesterona micronizada y dihidroprogesterona u otras progestinas aprobadas. Otras alternativas son TSEC o STEAR.

La dosis debe ser la adecuada para controlar la sintomatología, habitualmente se requiere dosis más altas que en menopausia natural.

No existe evidencia que permita decir que los esquemas secuenciales o continuos sean mejor uno que el otro.

En cuanto a vía de administración, el estrógeno puede ser administrado vía oral, transdérmica o vaginal. La vía transdérmica no confiere riesgo tromboembólico y debe preferirse en mujeres con riesgo o si lo prefiere. El uso local vaginal no tiene efectos sistémicos y consiste en dosis muy bajas.

La progestina puede administrarse vía oral, vaginal, DIU-LNG o intramuscular. No existe evidencia a favor de alguna vía, prevalece la tolerancia, la eventual contraindicación de alguna o el deseo de la mujer.

La terapia puede ser de uso indefinido mientras no se presente alguna contraindicación, ya que la mayoría de los efectos sobre síntomas, antiresortivos óseos y anabólicos sobre tejidos, se pierden al poco tiempo de suspenderla. Estudios recientes indican que su suspensión se asocia con mayor mortalidad, que continuar con terapia.

El uso de testosterona está recomendado sólo ante presencia de síntomas atribuibles a déficit de andrógenos, no usar por períodos mayores de 6 meses, en dosis adaptadas a mujeres y acompañando a la terapia clásica, dado riesgo de proliferación endometrial.

El seguimiento de estas mujeres, luego de iniciada la terapia debe realizarse entre 1 a 3 meses para evaluar control de sintomatología, aparición de efectos adversos, tolerancia y chequear sus parámetros metabólicos y siempre educar sobre estilos de vida saludable. Una vez logrado estos objetivos se puede controlar anualmente, chequeando los mismos parámetros y realizando los exámenes de laboratorio e imágenes correspondientes, según la edad de la mujer.

Daño ovárico por tratamiento sistémico y rol de los análogos de GnRH como protección.



► Dra. Lorena Pardo Tarragó
Clínica SG Fertility Chile



La detección precoz del cáncer, así como también la mejoría en los tratamientos oncológicos han aumentado la sobrevivencia de estos pacientes. Lo anterior, sumado a un aumento progresivo del retraso de la maternidad por causas sociales que se ha visto en los últimos años, ha generado una población sobreviviente de cáncer que no ha completado su paridad. En este contexto es que se enmarca la preservación de la fertilidad para pacientes donde los tratamientos oncológicos producirán un daño ovárico que afecte el potencial de gestar en un futuro.

Una forma didáctica de entender el efecto que se produce en la fisiología del ovario es diferenciando la función reproductiva de la función hormonal. La reproducción femenina se afecta con la edad, pues la reserva ovárica disminuye desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo. Esto se traduce en menor tasa de embarazo, así como una mayor probabilidad de aborto y de patologías del recién nacido. La función endocrina se altera por un déficit de estrógenos, lo que produce efectos en distintos sistemas del organismo, tales como óseo, cardiovascular, genitourinario etc. La reproducción femenina se termina aproximadamente a los 40-42 años mientras que la menopausia ocurre aproximadamente a los 52 años, es decir 10 años después. Eso explica por que una mujer sigue ovulando y con menstruación, pero su función reproductiva ha cesado.

El daño del ovario en una mujer con cáncer se produce por tratamientos adyuvantes como la quimioterapia y la radioterapia pélvica. Las cirugías del ovario, así como la terapia adyuvante afectan fundamentalmente la reserva ovárica, Finalmente la hormonoterapia produce retraso de la maternidad lo que implica una gestación más tardía y con peores probabilidades de éxito.

Los mecanismos de daño que producen los tratamientos gonadotóxicos no están dilucidados completamente, pero aparentemente ocurrirían en distintos sistemas según las teorías descritas. Fisiológicamente, el crecimiento de los folículos ováricos desde primordiales a antrales está determinado por un equilibrio entre la activación y la inhibición de vías de señalización intracelular y extracelular. La mayoría de los folículos primordiales permanecen en un estado de quiescencia y solo un pequeño grupo se selecciona en oleadas mensualmente (existen tres oleadas en la especie humana). Los agentes quimioterapéuticos alteran este balance aumentando la activación y depletando el pool de folículos primordiales (“burnt out”).

Otros mecanismos propuestos apuntan a la atresia de folículos antrales y dominantes mediados por factores proapoptóticos, daño vascular, estromal y destrucción de células de la granulosa con disminución de la hormona antimülleriana, quien es un compuesto que mantiene la quiescencia.

Una de las estrategias que se ha usado en pacientes que van a recibir tratamientos gonadotóxicos y que no han cumplido su paridad es la preservación de fertilidad. El patrón de oro para pacientes posmenáuricas es la congelación de ovocitos por la técnica de vitrificación. Esto permite mantener su potencial reproductivo. Sin embargo, desde los últimos 30 años se han investigado tratamientos médicos adyuvantes tendientes a mantener tanto la fertilidad como la función endocrina del ovario. Una estrategia es la supresión ovárica temporal con el uso de análogos de GnRH.

El mecanismo de acción de los agonistas, es provocar una desensibilización de la hipófisis por internalización de los receptores, que finalmente produce una disminución de la hormona foliculoestimulante (FSH). Hasta el día de hoy, no está bien claro cuál sería el mecanismo de acción del efecto protector del agonista durante la quimioterapia. Las hipótesis más validadas apuntan a una acción directa o indirecta sobre el ovario. El efecto indirecto consistiría en simular un estado prepuberal y así se podría disminuir el daño al ovario, donde los folículos se mantuvieran en quiescencia. Sin embargo, esta teoría está siendo muy debatida dado que el reclutamiento es independiente de FSH, esta hormona actúa solamente en el desarrollo folicular tardío. Por lo que se postula que el efecto sería que al suprimir la FSH, ésta disminuiría la tasa de proliferación celular e indirectamente evitaría el reclutamiento acelerado. Sin embargo, se requiere más evidencia experimental que apoye esta hipótesis.

Otra forma indirecta de protección consiste en disminuir la perfusión útero-ovárica con la subsecuente reducción potencial de exposición de folículos al efecto gonadotóxico de los quimioterápicos. El mecanismo propuesto es la disminución que el agonista produce en los transcritos de VEGF, el cual es responsable de producir los vasos de neovascularización secundarios a la quimioterapia.

También se han descrito mecanismos de protección directos. Uno de ellos dados por la presencia de receptores de GnRh en los ovarios que se inhibirían por acción del agonista. Un segundo mecanismo es por disminución la transcripción de moléculas apoptóticas.

Clínicamente existen varios metaanálisis y revisiones sistemáticas que han evaluado el uso de agonistas como adyuvante tanto en cáncer de mama como en otras patologías. Los resultados encontrados son contradictorios. Esto se debe principalmente por la heterogeneidad de los trabajos publicados en cuanto a la selección de los pacientes, a los regímenes de quimioterápicos utilizados, a la edad de la población estudiada y al objetivo primario que suele plantearse. La mayoría de los trabajos tienden a concluir en relación con la evidencia, que los agonistas tendrían un rol en restablecer la menstruación al corto plazo (12 meses), pero que esto no ocurre a plazos mayores. Sin embargo, en relación con la fertilidad, no se ha visto que su uso permita tener mayores gestaciones. Esto último, apoya el concepto que la función endocrina podría restablecerse al proteger el ovario, no así la función reproductiva. Para esto último, es necesario tener la precaución de criopreservar óvulos.

Calidad de vida y efectos tardíos de los tratamientos oncológicos



Dr. Raimundo Correa B



El avance de la medicina y un mejor entendimiento adquirido con el correr de los años en la génesis de la patología oncológica ha propiciado un avance importante tanto en las técnicas quirúrgicas como en las terapias radiantes y sistémicas, lo que ha generado un incremento en la sobrevida y en el tiempo libre de enfermedad en muchos de los tumores malignos. De hecho, en la actualidad contamos con alternativas terapéuticas para algunos tipos de tumores que antiguamente carecían de cualquier tipo de terapia.

La mayor variedad de tratamientos disponibles con el consiguiente impacto positivo en la sobrevida de los pacientes asimismo como un cambio de paradigma en el significado de los Cuidados Paliativos ha hecho que, actualmente, el tratamiento oncológico debe tener por finalidad no sólo la curación de la enfermedad sino que además debe preocuparse por velar por cuidar la integridad del paciente, enfocándose en la persona humana como un todo. En la práctica, esto ha llevado a que, en la actualidad, la mayoría de los trabajos que comparan diferentes terapias oncológicas incluyen cuestionarios relacionados a calidad de vida.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió Calidad de Vida como “la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus expectativas, sus normas y sus inquietudes”(OMS 2002). Es importante dejar en claro que se trata de una denominación subjetiva que está basada en un concepto amplio influido por múltiples variables, tales como la salud física, aspecto psicológico, nivel de autonomía, relaciones sociales, entorno, entre otros. Otros autores, como por ejemplo Van Leeuwen y colaboradores (Health and Quality of Life Outcomes, 2018), definen la calidad de vida como la intersección de la salud mental, física y social en donde cada una de ellas está integrada por numerosas variables.

En los últimos años se han descrito distintos cuestionarios que han evaluado la calidad de vida en pacientes oncológicos. Todos ellos provienen de experiencias de pacientes de países desarrollados. Sólo uno de ellos, específicamente desarrollado para pacientes en etapa avanzada de la enfermedad y en seguimiento en unidades de cuidados paliativos, ha sido validado en Chile lo que dificulta la aplicación del resto que han sido desarrollados para pacientes con pronóstico de la enfermedad más favorable puesto que las realidades y problemas de pacientes de países desarrolladas no necesariamente son los mismos que para nuestros pacientes.

La otra dificultad que se presenta es que ninguna de estas herramientas disponibles ha sido desarrollada para un tipo específico de tumores. Se sabe que los síntomas causados por las distintas terapias, en especial por la quimioterapia ceden en la mayoría de los pacientes al año de haber suspendido dicha tratamiento. Sin embargo, se desconoce el impacto que tiene un determinado tipo de tumor y su tratamiento respectivo. Esto toma especial importancia cuando uno se centra en pacientes mujeres que han sido diagnosticadas con neoplasias originadas en el tracto reproductor femenino o en la glándula mamaria puesto que el tema físico y sexual son muy relevantes para ellas, en especial para aquellas mujeres jóvenes y sexualmente activas, y estos aspectos no han sido evaluados en forma apropiada. Sólo existe data retrospectiva con un grupo de pacientes reducidos en cada uno de los estudios, lo que imposibilita obtener conclusiones válidas y poder aplicarlas en forma adecuada.

En resumen, considero fundamental resaltar que en la actualidad todo tratamiento oncológico debe tener dos finalidades, las cuales no se anteponen sino que, por el contrario, se complementan. La primera es poder extender la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad y, por otro y no por ello menos importante, elegir terapias que generen el menor impacto posible en la calidad de vida de cada paciente sometido a un tipo de tratamiento antineoplásico. Asimismo, no podemos desconocer que el hecho que el desarrollo de nuevas terapias para este tipo de enfermedades estén curando a un número significativo de personas nos genera un desafío para el futuro, que debemos hacernos cargo, en el sentido de ser capaces de dar respuesta a las distintas necesidades que cada uno de los sobrevivientes de cáncer nos planteen.



La obesidad es un estado inflamatorio subclínico y crónico, el cual se presenta como consecuencia del incremento de tejido adiposo. El tejido adiposo secreta citocinas tales como el factor de necrosis tumoral (TNF α), diversas interleukinas (IL-1, IL-6, IL-18) y quimiocinas. Estas últimas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular que son secretadas también por células del sistema inmune (linfocitos, monocitos y macrófagos) y actúan en procesos inflamatorios. Por lo tanto, es de esperar que las personas obesas presenten con mayor frecuencia un estado inflamatorio crónico en un bajo grado, el cual también ha sido asociado como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer.

Según últimos estudios son 13 los tipos de cáncer asociados a la obesidad: mama, endometrio, ovarios, tiroides, páncreas, esófago-gástrico, colon y recto, renal, próstata, vesícula, mieloma y meningioma. Según la última Encuesta Nacional de Salud (ENS) del año 2017, en Chile casi $\frac{3}{4}$ de la población tiene algún grado de sobrepeso u obesidad. Las cifras de obesidad aumentaron en un 8.3% desde la ENS del año 2010 hasta la del 2017,

posicionándonos como el 8° país más obeso del mundo, después de Reino Unido y Canadá. Datos del centro nacional de estadísticas de Estados Unidos muestran que el riesgo relativo de desarrollar cáncer endometrial se duplica con un IMC de 25 a 30 kg/m² y casi se cuadruplica con un IMC sobre 30 kg/m² ⁽¹⁾. El aumento de 5 kilos de peso en una mujer posmenopáusicas se relaciona con un 11% de riesgo de desarrollar cáncer de mama, con un 39% de desarrollar cáncer endometrial y en un 13% de desarrollar cáncer de ovarios ⁽²⁾.

Mecanismo

La sobrevivencia de las células cancerígenas depende de las interacciones con las células vecinas no malignas del estroma tumoral. Estas células incluyen fibroblastos, células endoteliales, pericitos y tejido adiposo; todos embebidos en una matriz extracelular. Los adipocitos que rodean al tumor contribuyen activamente a su crecimiento y metástasis funcionando como un órgano endocrino mediante la liberación de adipocinas, citocinas proinflamatorias y factores proangiogénicos y también, como un reservorio energético.

La rápida expansión y proliferación del tejido adiposo en la obesidad, al igual que el tejido tumoral, induce hipoxia, lo que desencadena una angiogénesis compensatoria, para asegurar así el aporte de oxígeno y nutrientes. Además, de forma similar que en tumores, la hipoxia induce la expresión del factor de transcripción HIF-1 alfa, el cual regula la síntesis de citocinas proinflamatorias y también la síntesis de proteínas extracelulares de la matriz (colágeno, metaloproteinasas, etc). Este microambiente provee un nicho para las células tumorales. Sin embargo, la base molecular de estas interacciones aún no está completamente dilucidado.

Como consecuencia de la obesidad y el consiguiente incremento de la adiposidad, se produce un aumento de la producción y circulación de estrógenos libres activos (principalmente estradiol), andrógenos y testosterona y se reducen los valores de globulinas transportadoras de hormonas sexuales. En hombres y mujeres posmenopáusicas, el tejido adiposo es el sitio principal de síntesis de estrógeno.

El estradiol aumenta la sensibilización a la insulina y a los receptores del insulin-like growth factor (IGF, «factor de crecimiento similar a la insulina»).

Por otro lado, la obesidad aumenta las concentraciones de insulina, IGF1 e IGF2, que a su vez reducen la apoptosis y promueven el crecimiento celular. La adiposidad tiene además un importante componente inflamatorio, por la producción de citocinas, como interleukinas 6 y 8, factor de necrosis tumoral alfa y proteína C reactiva. Estas producen especies reactivas de oxígeno las cuales provocan daño en el DNA, activación de oncogenes e inactivación de genes supresores de tumores. Se ha visto además, que las citocinas proinflamatorias por sí solas son capaces de provocar carcinogénesis debido a un aumento de la proliferación celular.

Prevención y tratamiento

Varios estudios han reportado que pacientes diabéticos tipo 2 tratados con metformina tienen menor incidencia de cáncer comparado con pacientes que usan otros fármacos, incluido insulina y sulfonilureas ^(3,4). Dentro de los posibles mecanismos está que la metformina aumenta la sensibilidad a la insulina y disminuye la hiperglicemia, activa el complejo AMP, disminuye liberación de citocinas proinflamatorias y aumentaría el sistema inmunológico.

La dieta mediterránea, rica en aceite de oliva extra virgen, legumbres, frutos secos y pescados, también ha demostrado disminuir la incidencia de cáncer de mama ⁽⁶⁾. El ejercicio físico tiene evidencia limitada, pero podría tener efectos beneficiosos en cuanto a la mejoría en la calidad de vida, el bienestar general y fitness cardiorespiratorio.



Heredabilidad del riesgo

La gran mayoría de los cánceres se consideran de tipo esporádico, es decir, aquellos que ocurren en pacientes que no tienen antecedentes familiares de ese tipo de cáncer o de cánceres relacionados a un síndrome hereditario. Sólo el 5 a 10% de los casos se consideran cánceres hereditarios. En estos casos, suelen verse afectados varios familiares con el mismo tipo de cáncer y afecta a múltiples generaciones siguiendo la línea del mismo linaje (madre o padre). Es en este grupo de pacientes en que tenemos la oportunidad de prevenir.

Existe un sinnúmero de mutaciones patogénicas identificadas en varios genes que aumentan el riesgo de padecer un cáncer hereditario. Un mismo gen puede estar relacionado con varios tipos de cáncer, así como un tipo de cáncer puede estar producido por mutaciones en genes diferentes. Esto se denomina Heterogeneidad Genética y es importante tenerlo en cuenta cuando sospechamos que existe el riesgo de mutación en una familia determinada.

Debemos sospechar que un cáncer puede ser de origen hereditario: cuando observamos múltiples tipos de cáncer en un mismo individuo, en especial si estos cánceres están ligados a un síndrome específico como Mama-Ovario o Colon-Endometrio (Sd. Lynch); cuando tenemos pacientes jóvenes con cáncer (en especial menores de 40 años) o cuando nos encontramos con cánceres de ocurrencia rara o poco frecuente, como cáncer de ovario, cáncer de mama triple negativo, etc.

Entonces, las pacientes que están en riesgo genético de cáncer ginecológico son básicamente las portadoras de una mutación deletérea en los genes BRCA1, BRCA2 o en el grupo de genes asociados al síndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM).

También están en riesgo aquellas pacientes portadoras de variantes de significado incierto (VUS) en estos genes, en cuya familia existe una historia de cánceres relacionados al síndrome en estudio. Por último, debemos considerar a aquellos pacientes con un alto riesgo por historia familiar, en quienes encontremos familiares de primer grado afectados por cánceres en edades tempranas, aunque no hayamos identificado una mutación deletérea en ellos.

El Síndrome Mama-Ovario (SMO), es producido por mutaciones patogénicas en los genes BRCA1 o BRCA2. Estos genes son supresores de tumores que cumplen su función en la reparación de la doble hebra de DNA. Se heredan de manera autosómica dominante, es decir, con una probabilidad de herencia de un 50%. Hoy en día existen más de 1300 mutaciones reportadas en estos genes, que son responsables del 20% de los cánceres de mama hereditarios y del 90% de los cánceres de ovario hereditarios. El 50% de los cánceres de mama hereditarios son producidos por mutaciones en BRCA1 y el 30% por BRCA2, mientras que el 70% de los cánceres de ovario hereditarios son producidos por BRCA1 y el 20% por BRCA2. El resto es producido por otros genes menos comunes.

Anticonceptivos hormonales

Respecto a los Anticonceptivos Orales (ACO) y su asociación con el cáncer de mama en pacientes con SMO existe poca evidencia certera. Kotsopoulos publicó en 2014 un estudio con cerca de 5000 pacientes mutadas BRCA1 y encontró un 18% de aumento de riesgo de cáncer de mama en usuarias de ACO versus pacientes que nunca han usado (OR 1,18%; 95% CI). Observó que el riesgo se incrementa mientras antes se haya iniciado el uso de ACO, en especial si esto fue antes de los 20 años y se incrementa también con la prolongación de su uso.

Por otro lado, Iodice y su grupo del Instituto Europeo de Oncología de Milán publican los resultados de su estudio que incluyó 6000 pacientes mutadas en BRCA1 o en BRCA2, no encontrando diferencias significativas en el riesgo de cáncer de mama en pacientes usuarias de ACO. Sin embargo, reportan un factor protector del uso ACO para el cáncer de ovario en pacientes mutadas.

Un estudio más reciente, publicado por Schrijver en 2018, incluye un análisis prospectivo y otro retrospectivo, de cerca de 6000 pacientes mutadas BRCA1 y 4000 pacientes BRCA2. Reportan que en el grupo BRCA1 prospectivo no existen diferencias significativas en el desarrollo de cáncer de mama en pacientes usuarias de ACO versus no usuarias, mientras que en el estudio retrospectivo se encontró significancia estadística con un HR de 1,39 en el total de la cohorte. También se observa que el riesgo es mayor en pacientes que inician el ACO a más temprana edad y se incrementa con los años de uso en la cohorte retrospectiva, no así en la prospectiva. Este mismo estudio reporta diferencias significativas en pacientes mutadas BRCA2 en ambos grupos (prospectivo HR1,75 y retrospectivo HR1,52), en contra del uso de ACO en pacientes con mutaciones en este gen.

Si bien los análisis prospectivos son más fidedignos por el mejor control de ciegos, en este trabajo están poco representadas las mujeres menores de 40 años. Concluye un mayor riesgo de cáncer de mama en usuarias de ACO con mutaciones en BRCA2 que en BRCA1, aunque destaca una incongruencia de los resultados en ambas ramas del estudio (prospectivo y retrospectivo).

Cáncer ovárico

Respecto al cáncer de ovario en pacientes mutadas, Gadducci de la Universidad de Pisa reporta en 2010 una disminución del riesgo de cáncer de ovario cercana al 50% en usuarias de ACO por más de 10 años versus no usuarias. Esta reducción de riesgo es mayor para mutadas en BRCA1 que en BRCA2 y es mayor con más tiempo de uso. Esta evidencia es bastante más clara y certera que lo ocurre con el cáncer de mama.

En cuanto a la terapia de reposición hormonal (THM) en el climaterio y el riesgo oncológico en pacientes mutadas, existe poca evidencia.

Estudios observacionales han demostrado un efecto positivo en cuanto a la disminución de los síntomas asociados a la menopausia en pacientes salpingooforectomizadas (SOB) de manera profiláctica con el uso de THM. El beneficio en reducción de riesgo de cáncer de mama producido por la SOB, no se ve menoscabado por el uso de THM posterior. Así lo observa Gordhandas en su revisión sistemática publicada en 2018.

Ese mismo año, Kotsopoulos publica un estudio con 872 mujeres mutadas BRCA1 a quienes se les realizó SOB con un seguimiento a 7,6 años. 377 pacientes usaron THM y 495 no usaron. La supervivencia libre de cáncer de mama no se vio modificada entre las usuarias de THM con estrógeno solo versus aquellas no usuarias. Las curvas de supervivencia se separan al incluir una progesterona en la THM, sin embargo, la diferencia encontrada no alcanzó a ser estadísticamente significativa.

En pacientes con síndrome de Lynch, asociado principalmente a cáncer de colon y endometrio, la evidencia demuestra una disminución del riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de ACO versus no usuarias, con un OR de 0,57. El efecto protector en endometrio podría persistir por más de 20 años después de la discontinuación del ACO (Gierisch et al.). Dashti publica en JAMA en 2015 un estudio con 1128 pacientes portadoras de mutaciones en genes asociados a síndrome de Lynch y confirma la protección que producen los ACO en el endometrio de pacientes mutadas.

En cuanto a la THM, no se observan diferencias entre usuarias versus no usuarias con el uso de esta terapia, aunque el número de pacientes de este subgrupo de la serie es escaso para conclusiones certeras.

Conclusiones

Podemos concluir que la evidencia es escasa en cuanto a la relación de terapias hormonales, en particular el uso de anticoncepción hormonal en cualquiera de sus formas, especialmente el uso de ACO y el aumento del riesgo oncológico de desarrollar cáncer de mama en mujeres con riesgo genético de cáncer hereditario.

Respecto al cáncer de ovario y endometrio, la evidencia es bastante más certera y otorga un rol protector al uso de ACO en pacientes mutadas para estos tipos de cánceres.

La decisión de uso de terapias hormonales en pacientes portadoras de una mutación de alta penetrancia, debe ser individualizada caso a caso, considerando aspectos como la edad, la mutación que porta, la paridad, tipo de anticoncepción solicitada, estado gonadal actual (premenopáusico o menopáusico) y la posibilidad de alternativas quirúrgicas de reducción de riesgo.

14^{as} Jornadas Anuales de SOCHEG

Endocrinología Ginecológica, Reproducción,
Anticoncepción, Climaterio, Andrología y Metabolismo

6 y 7 de noviembre

2020

SANTIAGO DE CHILE

HOTEL INTERCONTINENTAL



PROGRAMA E INSCRIPCIONES

<https://socheg.org>





Edición N° 7 , Marzo 2020
www.socheg.org