

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer”

Interrupción de la terapia endocrina para intentar un embarazo después del cáncer de mama

Nombre revisor: Ana Luque Pérez. Hospital Universitario Rey Juan Carlos.

1. - Artículo Original:

Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, Peccatori FA, Azim HA Jr, Colleoni M, Saura C, Shimizu C, Sætersdal AB, Kroep JR, Mailliez A, Warner E, Borges VF, Amant F, Gombos A, Kataoka A, Rousset-Jablonski C, Borstnar S, Takei J, Lee JE, Walshe JM, Ruíz-Borrego M, Moore HCF, Saunders C, Bjelic-Radisic V, Susnjar S, Cardoso F, Smith KL, Ferreiro T, Ribi K, Ruddy K, Kammler R, El-Abed S, Viale G, Piccart M, Korde LA, Goldhirsch A, Gelber RD, Pagani O; International Breast Cancer Study Group; POSITIVE Trial Collaborators. Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer. N Engl J Med. 2023 May 4;388(18):1645-1656. doi: 10.1056/NEJMoa2212856. PMID: 37133584.

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer antes de los 40 años. Tanto la preservación de la fertilidad como el deseo gestacional es un tema de mayor importancia para estas pacientes.

Entre las mujeres jóvenes que han padecido un cáncer de mama hormonodependiente existe la preocupación de que una gestación aumente los riesgos de recurrencia. Estudios retrospectivos no asocian el embarazo en estas pacientes con un empeoramiento de los resultados.

Por otro lado en estas pacientes, en las que se recomienda un tratamiento hormonal durante 5-10 años, tiempo en el que no se aconseja embarazo, se produce una disminución fisiológica de la reserva ovárica. Faltan datos acerca de los resultados en estas pacientes en relación a la interrupción del tratamiento hormonal para conseguir un embarazo.

El estudio POSITIVE (Pregnancy outcome and safety of interrupting therapy for women with endocrine responsive breast cancer) se diseñó para evaluar la seguridad respecto al cáncer de mama, de la interrupción temporal de la terapia hormonal para buscar gestación, en pacientes con cáncer de mama hormonodependientes.

2.2 Metodología

El estudio POSITIVE es un estudio internacional multicéntrico. Se realizó a mujeres menores de 42 años, con estadios I, II o III de cánceres hormonodependientes, que hubieran recibido terapia hormonal entre 18 y 30 meses y que desearan interrumpir el tratamiento para buscar gestación. Las pacientes podían haber recibido quimioterapia previa y se podía haber preservado o no su fertilidad, pero no debían tener evidencia clínica de recurrencia de enfermedad.

Las pacientes suspendieron la terapia hormonal 1 mes antes del reclutamiento y debían esperar 3 meses a buscar gestación desde la suspensión del mismo. La duración máxima de la interrupción de la terapia hormonal se determinó en 2 años, en los que se incluía buscar y ocurrir la gestación, el parto y la lactancia. Tras este periodo, se debía retomar la terapia hormonal hasta completar el periodo indicado de tratamiento (5 o 10 años)

El resultado principal fue el número de eventos de cáncer de mama, definidos como: Recurrencia ipsilateral o locorregional, recurrencia a distancia o aparición de cáncer invasivo contralateral.

Los resultados secundarios fueron la capacidad fértil, los resultados gestacionales, los resultados neonatales, la lactancia, el uso de técnicas de reproducción asistida, la reintroducción de terapia hormonal y la recurrencia a distancia.

Se determinó como aceptable un riesgo anual de evento de cáncer de mama del 2% e inaceptable del 4%. Se tomó como grupo control una cohorte externa de 1499 pacientes de los estudios SOFT y TEXT, que habrían cumplido los requisitos para ser reclutadas en el POSITIVE.

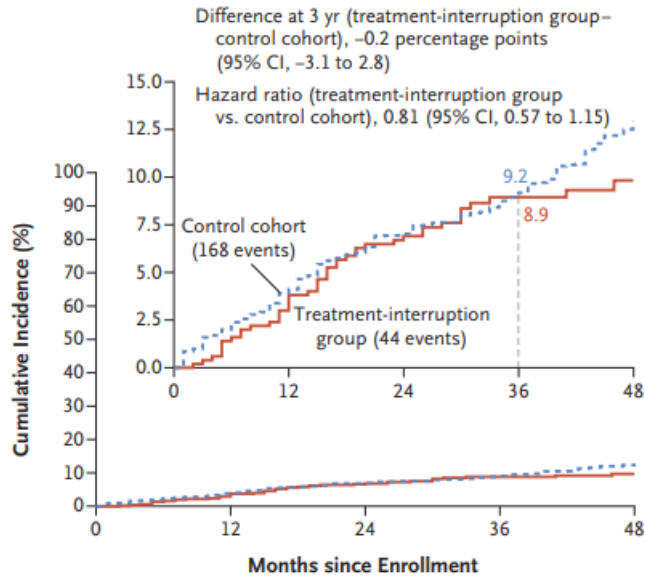
2.3 Resultados:

Se incluyeron en el estudio un total 1638 pacientes y la media de seguimiento fue de 3.4 años. La edad media de las pacientes fue de 37 años, con un 34.3% menor de 35 años. El 93.4% tenían un estadio I o II de la enfermedad. El 62% habían recibido quimioterapia.

Se definió como seguro un total de hasta 46 pacientes con evento de cáncer mama, y lo presentaron un total de 44 pacientes. La incidencia a 3 años de evento de cáncer de mama fue del 8.9% en el grupo de interrupción y del 9.2% en el grupo de control

externo. La incidencia de recurrencia a distancia a los 3 años fue de 4.5% y del 5.8% en

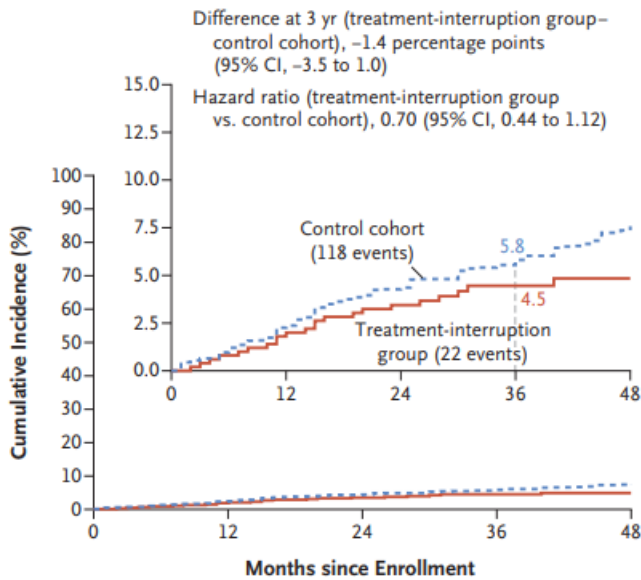
A Breast Cancer Events



No. at Risk	0	12	24	36	48
Treatment-interruption group	516	470	412	270	144
Control cohort	1499	1336	1159	943	646

el grupo control.

B Distant Recurrences



No. at Risk	0	12	24	36	48
Treatment-interruption group	516	479	428	285	153
Control cohort	1499	1349	1179	969	668

El 74% de las pacientes tuvieron al menos 1 gestación durante el estudio. El cociente de riesgo de evento de cáncer de mama asociado a la gestación fue de 0.53.

La única variable que encontró relación con una mayor tasa de gestación fue la edad menor de 35 años. El 43.3% utilizó técnicas de reproducción asistida. 317 pacientes tuvieron al menos un hijo vivo, el 86.1% de las mujeres que habían presentado al menos una gestación. El 61.8% de las mujeres con al menos un hijo vivo, dio lactancia materna. De las 415 pacientes libres de enfermedad durante al menos 2 años, el 73.3% habían reanudado el tratamiento hormonal.

3.- Discusión y conclusiones:

Se observaron 44 casos de evento de cáncer de mama en las 1638 pacientes reclutadas, lo que estaba por debajo del punto de corte de seguridad de 46 eventos de cáncer de mama. La incidencia de evento de cáncer de mama y de recurrencia a distancia fue similar a los del grupo de control externo. Esto sugiere que aunque la terapia hormonal realizada durante 5-10 años mejora sustancialmente los resultados de las pacientes con cáncer de mama hormonodependientes, una interrupción temporal para buscar gestación no parece tener efectos negativos apreciables a corto plazo.

Estudios retrospectivos previos no habían demostrado que la gestación tras un cáncer de mama tuviera un efecto negativo respecto a la supervivencia entre dichas mujeres. En un metaanálisis que incluía 112000 pacientes con cáncer de mama, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global fueron mayores en las mujeres que habían estado embarazadas respecto a aquellas que no. Los mismos resultados obtuvieron en otra cohorte de mujeres suecas en las que la supervivencia total fue mayor en el subgrupo que había tenido una gestación.

En este estudio, casi $\frac{3}{4}$ partes de las pacientes tuvieron al menos una gestación, aunque más del 40% tuvieron que acudir a técnicas de reproducción asistida. Estudios recientes han demostrado un riesgo mayor de cesárea, parto prematuro y crecimiento uterino restringido en pacientes con cáncer de mama pero parece que el tiempo desde el tratamiento hasta la gestación es clave, ya que este riesgo fue mayor en aquellas que habían concebido antes del año de comenzar la quimioterapia. En este estudio, las pacientes habían iniciado la quimioterapia al menos 18 meses antes.

Las limitaciones del estudio serían que la media de seguimiento fue solo de 3.4 años mientras que debería ser de 10 años para poder informar consistentemente a las pacientes sobre la seguridad de interrumpir el tratamiento hormonal para buscar gestación, por lo que se necesitan estudios a largo plazo. Además, la mayoría de las pacientes del estudio tenían un estadio I o II de la enfermedad.

