

Preservación de la fertilidad en situaciones especiales: pacientes oncológicas

*Dra Marianela Stechina
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Integrante del equipo de Fertilidad HIGA San Martin*



Introducción

Los recientes avances en la terapia oncológica han hecho que el número de sobrevivientes a distintos tipos de cáncer haya aumentado en forma significativa en los últimos años.

En las últimas dos décadas, la tasa de supervivencia a 5 años ha aumentado en forma global en la mujer de 54 a 62 %.

- La tendencia actual de postergar la maternidad por encima de los 35 años se asocia a una declinación natural de la fertilidad en relación directa con la edad.
- Además muchas mujeres con cáncer se encuentran en edad reproductiva y aun no tienen hijos o no han completado sus deseos de maternidad.
- Así, nació la Preservación de la Fertilidad de la mano de la oncología



Paradigma de la Preservación de la fertilidad



Preservación de la fertilidad

Es un conjunto de procedimientos quirúrgicos, médicos o de laboratorio que tienen como objetivo mantener la **CAPACIDAD DE LA MATERNIDAD/PATERNIDAD GENETICA**, en aquellos adultos o niños que presentan riesgo de sufrir infertilidad antes del final natural de su vida reproductiva.

- Rama de la medicina reproductiva?? Nueva especialidad???



Patología oncológica en mujeres en edad reproductiva

- **Año 2010:** 1 de cada 250 personas es sobreviviente de una patología tumoral.
- **9,5 %** de los pacientes oncológicos tienen menos de 40 años.
- Se estima que en forma global en el grupo etario de mujeres de 15 a 39 años la incidencia de cáncer es de 45,4 por 100.000 y en el grupo de 40 a 45 años es de 183,7 por 100.000.
- Tomando como ejemplo el cáncer de mama (el más frecuente en la mujer) la tasa de sobrevivida a 5 años aumento de 75,2 % en la década del 70 a 87 % en la actualidad .
- **El problema es que la supervivencia se asocia a un compromiso de la reserva ovárica**

Patología oncológica en mujeres en edad reproductiva

Incidencia en aumento en los últimos 10 años en mujeres menores de 50 años:

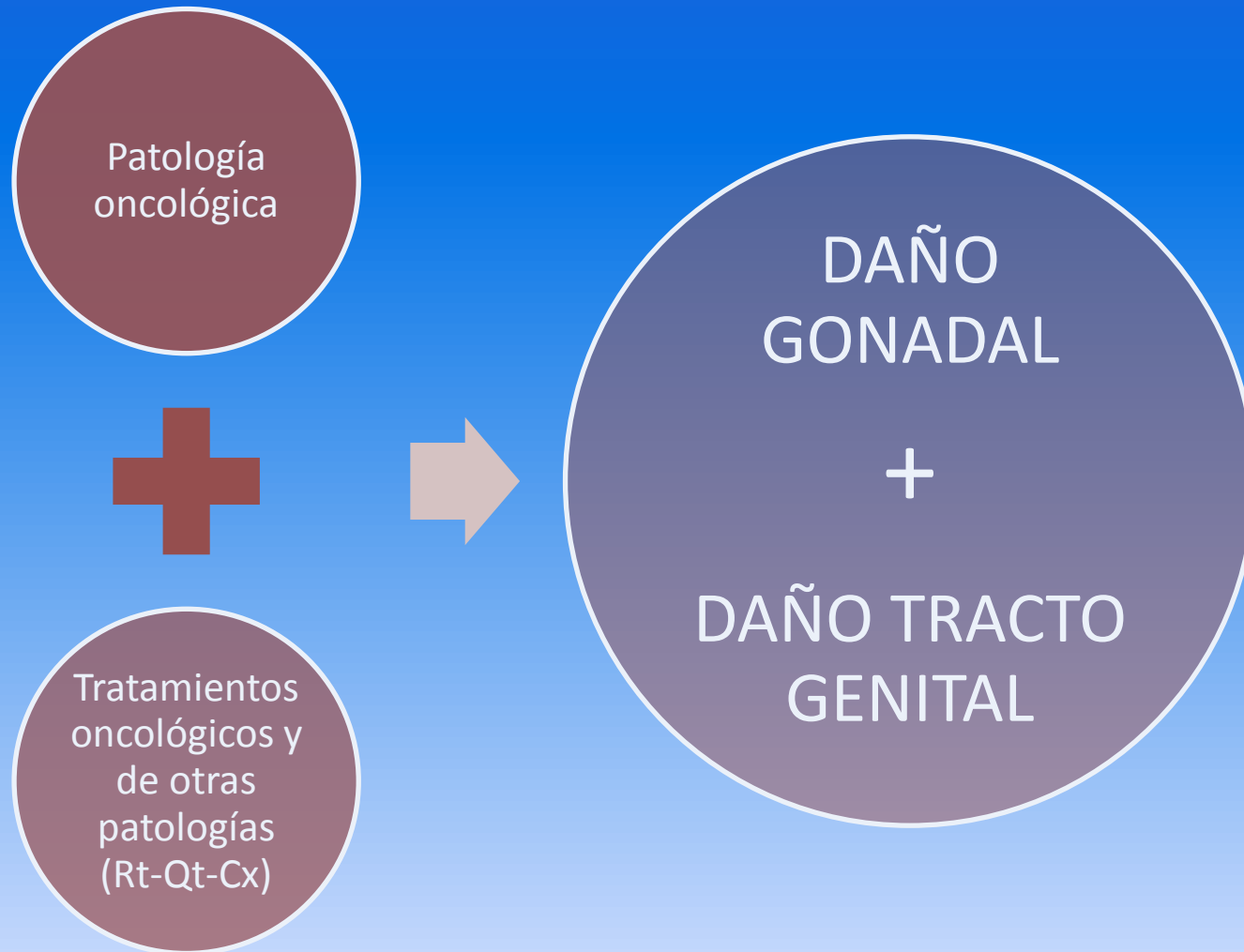
- ❖ Subtipos de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes (entre 15 y 29 años): linfoma melanoma, tiroides, SNC, leucemia, ginecológico, mama, aparato digestivo , sarcomas, tejidos solidos , cavidad oral y faringe.
- ❖ Subtipos de cáncer en adultos jóvenes(25 y 45 años): linfomas, leucemias, melanomas, canceres ginecológicos.

Patología oncológica en mujeres en edad reproductiva

CANCER DE MAMA

- 5 al 7 % de los cánceres de mama invasores (11.000/año) son en mujeres menores de 40 años.
- **Peor pronóstico en mujeres jóvenes :**
 - + 70 % detección con masa palpable/40 % axila positiva +++
 - + Marcadores tumorales de mal pronóstico:
 - Her2 positivo/RE negativo o triple negativo
- Probable mutación de BCRA : mayor riesgo de nuevo cáncer de mama y cáncer de ovario
- Quimioterapia sistémica reduce la recurrencia en un 50 %
- El 90 % sobrevive los 5 años.

Impacto de la patología oncológica sobre la reproducción



Riesgo de infertilidad posterior al tratamiento oncológico- Factores de riesgo



Efecto de la edad


La edad de la paciente al momento del diagnóstico y tratamiento oncológico es **MUY IMPORTANTE**

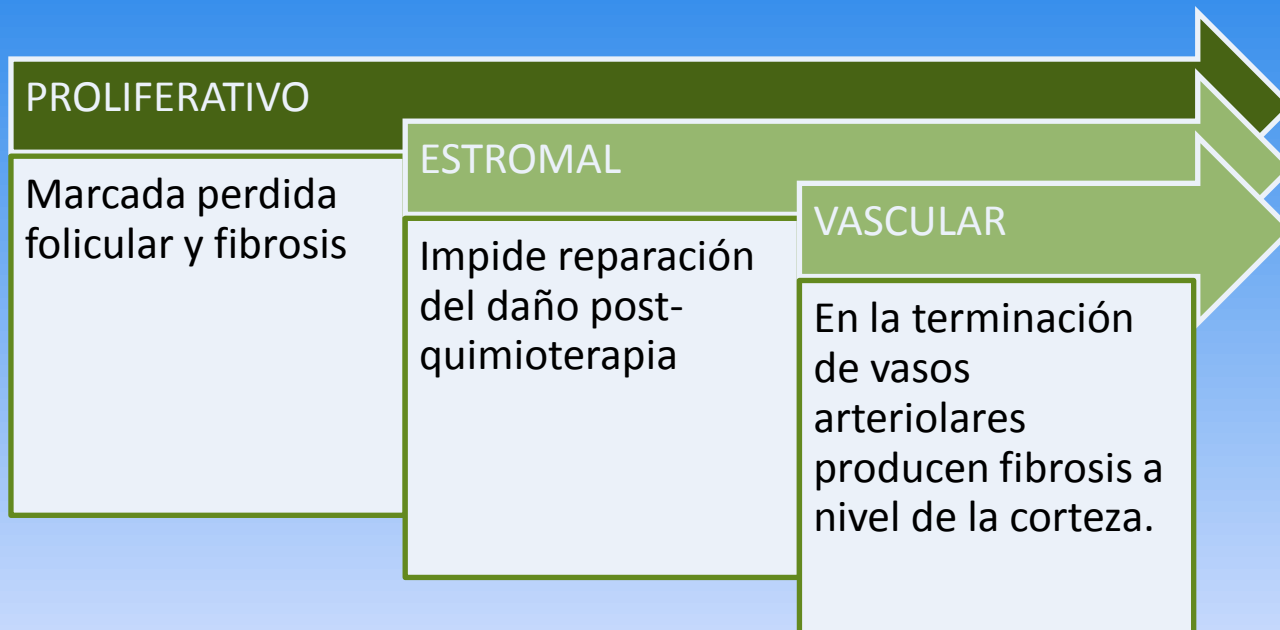


la posibilidad de desarrollar una falla ovárica, una menopausia precoz y como consecuencia una esterilidad permanente es mayor en aquellas mujeres mayores de 25 años.





Impacto de la quimioterapia sobre la gónada

- Gónada  **MAYOR vulnerabilidad que el tracto reproductivo**
- La atresia folicular es irreparable
- Pérdida de la función endocrina y reproductiva
- El epitelio espermático tiene mayor capacidad de regenerarse que el folicular
- La mayoría de las drogas producen daño a nivel de los 3 compartimientos



¿Todos los tratamientos quimioterapicos tienen el mismo impacto sobre la fertilidad?

- ❖ Es difícil conocer el impacto de los tratamientos
- ❖ No se conoce con certeza la sensibilidad de las células gonadales
- ❖ La dosis letal media se extrae de modelos animales ; existen grandes diferencias en las respuestas de las pacientes
- ❖ A mayor edad  mayor riesgo de daño
- ❖ Tratamientos mas agresivos  mayor perdida folicular
- ❖ NO todas las drogas son GONADOTÓXICAS : depende de distintos factores.

Tipo de agente citotóxico y dosis acumulativa

La **Toxicidad Gonadal** de los agentes quimioterápicos se relaciona con la edad de la paciente, la clase de quimioterápico utilizado y la dosis.

- Los agentes alquilantes, como la ciclofosfamida, son extremadamente gonadotóxicos porque no son ciclo celular específicos y pueden dañar los folículos primordiales, no así los agentes como el metrotexato, que son ciclo celular específicos y de bajo riesgo.



Tipo de agente citotxico y dosis acumulativa

Table 2 Risk of treatment-related infertility with the main anticancer therapies (modified from the original [9])

Degree of risk	Type of anticancer treatment	
	Women	Men
High risk (>80 % risk of permanent amenorrhea in women; prolonged azoospermia in men)	-HSC transplantation with cyclophosphamide/TBI or cyclophosphamide/busulfan -External beam radiation to a field that includes the ovaries -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles in women ≥ 40 years	-Radiation > 2.5 Gy to testis -Chlormambucil (1.4 g/m ²) -Cyclophosphamide (19 g/m ²) -Procarbazine (4 g/m ²) -Melphalan (140 mg/m ²) -Cisplatin (500 mg/m ²) -BCNU (1 g/m ²) and CCNU (500 mg/m ²)
Intermediate risk (40 % - 60 % risk of permanent amenorrhea in women; likelihood of azoospermia in men especially when given with other sterilizing agents)	-BEACOPP -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles in women age 30-39 -AC x 4 cycles in women ≥ 40 years -AC or EC x 4 → Taxanes	-Busulfan (600 mg/kg) -fosfamide (42 g/m ²) -BCNU (300 mg/m ²) -Nitrogen mustard -Actinomycin D
Low risk (<20 % risk of permanent amenorrhea in women; only temporary reductions in sperm counts in men especially when not given with other sterilizing agents)	-ABVD in women ≥ 32 years -CHOP x 4-6 cycles -CVP -AML therapy (anthracycline/cytaabine) -ALL therapy (multi-agent) -CMF, CEF, CAF, TAC x 6 cycles in women ≤ 30 years -AC x 4 cycles in women ≤ 40 years	-Carboplatin (2 g/m ²) -Doxorubicin (770 mg/m ²) -Thiotepa (400 mg/m ²) -Cytosine arabinoside (1 g/m ²) -Vinblastine (50 g/m ²) -Vincristine (8 g/m ²)
Very low or no risk (risk of permanent amenorrhea in women; temporary reductions in sperm count in men but additive effects are possible)	-ABVD in women < 32 years -Methotrexate -Fluorouracil -Vincristine -Tamoxifen	-Amsactine -Bleomycin -Dacarbazine -Daunorubicin -Epirubicin -Etoposide -Fludarabine -Fluorouracil -6-mercaptopurine -Methotrexate -Mitoxantrone -Thioguanine -Prednisone -Interferon-α
Unknown risk (risk of permanent amenorrhea in women; effect on sperm production in men)	-Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) -Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib)	-Oxaliplatin -irinotecan -Monoclonal antibodies (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) -Tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, imatinib) -Taxanes

HSC hematopoietic stem cell, TBI total body irradiation, CMF cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, CEF cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil, CAF cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, TAC docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide, BEACOPP doxorubicin, bleomycin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, procarbazine, BCNU carmustine, CCNU lomustine, AC doxorubicin, cyclophosphamide, EC epirubicin, cyclophosphamide, ABVD doxorubicin, bleomycin, vinblastin, dacarbazine, CHOP cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, CVP cyclophosphamide, vincristine, prednisone, AML acute myeloid leukemia, ALL acute lymphocytic leukemia

Amenorrea asociada a quimioterapia

Table 1. The Rate of Chemotherapy-Related Amenorrhea Associated With Standard Chemotherapy Regimens

Chemotherapy	Age ≤30 y	Age 31–35 y	Age 36–40 y	Age >40 y
CMF ^{50,a}	19%	30%–40%		80%–95%
CMF ^{14,a,b}	40%			76%
CMF ^{14,a}	4%		50%	86%–100%
CEF ⁵¹	47%			80%–100%
A-containing ¹⁴	0%	33%		96%–100%
AC ¹²	13.9%		68.2%	
AC-T ¹²	9%–13%		65%–73%	
AC-T +/- H ¹⁵	9%–20%	19%–47%	21%–61%	No data
AC-TH ¹²	0%–14%		56%–67%	
TH ¹⁸	28%			

Abbreviations: A, doxorubicin; AC, doxorubicin/cyclophosphamide; CEF, cyclophosphamide/epirubicin/5-fluorouracil; CMF, cyclophosphamide/methotrexate/5-fluorouracil; H, trastuzumab; T, paclitaxel; TH, paclitaxel/trastuzumab.

^aEither these data reflect combinations of cyclophosphamide administration route (intravenous vs oral) and duration, or those specifics are not available.

^bAll patients treated with CMF for at least 3 months.

Waks A. Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety. . J Natl Compr Canc Netw. 2016 Mar;14(3):355-63

Review

Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety

Adrienne G. Waks, MD,^{a,b} and Ann H. Partridge, MD, MPH^b

Abstract

As treatment paradigms improve and young women live longer after a breast cancer diagnosis, there is an increasing need to define the fertility-related problems that premenopausal women with breast cancer face, and, more importantly, to find solutions. This article discusses what is known regarding fertility risks associated with standard breast cancer treatment regimens and limitations of that information. We outline established and emerging techniques for fertility preservation, including recent developments surrounding the controversial utility of gonadotropin-releasing hormone agonists through chemotherapy, and review available data on the safety of pregnancy in breast cancer survivors. We highlight opportunities for further investigation, and contextualize fertility-related concerns in the modern treatment landscape. Above all, we stress the importance of this topic in a patient-centered approach to breast cancer care for young women.

J Natl Compr Canc Netw 2016;14(3):355-363

Impacto de la radioterapia sobre la fertilidad

- ❖ Afecta a los folículos en los distintos estadios de desarrollo
- ❖ La RADIACION daña a las células de la granulosa en división; el **ovocito es relativamente RESISTENTE**.
- ❖ Resultado :
 - atrofia ovárica y reducción de la reserva ovocitaria
 - alteraciones hormonales (4 a 8 semanas).
- ❖ La **FALLA OVARICA** es dependiente de la edad y de la dosis recibida
- ❖ 600 cGy producen falla ovárica en el 100 % de las mujeres mayores de 40 años.

Impacto de la radioterapia sobre la fertilidad

- ❖ Amplia variación **INTERINDIVIDUAL** : existen embarazos en mujeres que recibieron dosis altas de radioterapia en la pelvis
- ❖ Los embarazos producidos post-radioterapia o quimioterapia
No han mostrado un aumento de anomalías congénitas
- ❖ MAYOR riesgo de aborto espontáneo post-radioterapia :
¿ efecto adverso sobre el endometrio?

Ley NACIONAL

En julio del 2013, a nivel nacional se reglamentó la Ley Nº 26.862 de "Acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida" a través del Decreto 956/2013, que apareció publicado en el Boletín Oficial

La autoridad de aplicación de la norma y de la reglamentación es el Ministerio de Salud de la Nación y, en lo que resulte materia de su competencia, la Superintendencia de Servicios de Salud.

...ARTICULO 2°.- Definiciones. Se entiende por técnicas de reproducción médicamente asistida a todos los tratamientos o procedimientos para la consecución de un embarazo. Se consideran técnicas de baja complejidad a aquellas que tienen por objeto la unión entre óvulo y espermatozoide en el interior del sistema reproductor femenino, lograda a través de la inducción de ovulación, estimulación ovárica controlada, desencadenamiento de la ovulación e inseminación intrauterina, intracervical o intravaginal, con semen de la pareja o donante.

Se entiende por técnicas de alta complejidad a aquellas donde la unión entre óvulo y espermatozoide tiene lugar por fuera del sistema reproductor femenino, incluyendo a la fecundación in vitro; la inyección intracitoplasmática de espermatozoide; la **criopreservación de ovocitos y embriones**; la donación de ovocitos y embriones y la **vitrificación de tejidos reproductivos**.

Programa PROTEGER

Es un programa de los Laboratorios Ferring para ayudar a preservar la fertilidad de pacientes con diagnóstico de cáncer o enfermedad del tejido conectivo que necesiten criopreservar sus óvulos antes de un tratamiento quimioterápico, radioterapéutico o quirúrgico.

- Se inició en agosto del 2014 a nivel nacional.
- Pone a disposición en forma gratuita su línea de gonadotropinas (medicamentos), con el objetivo de ayudar y acelerar el inicio de la estimulación previa a la extracción de dichos óvulos.



Programa PROTEGER

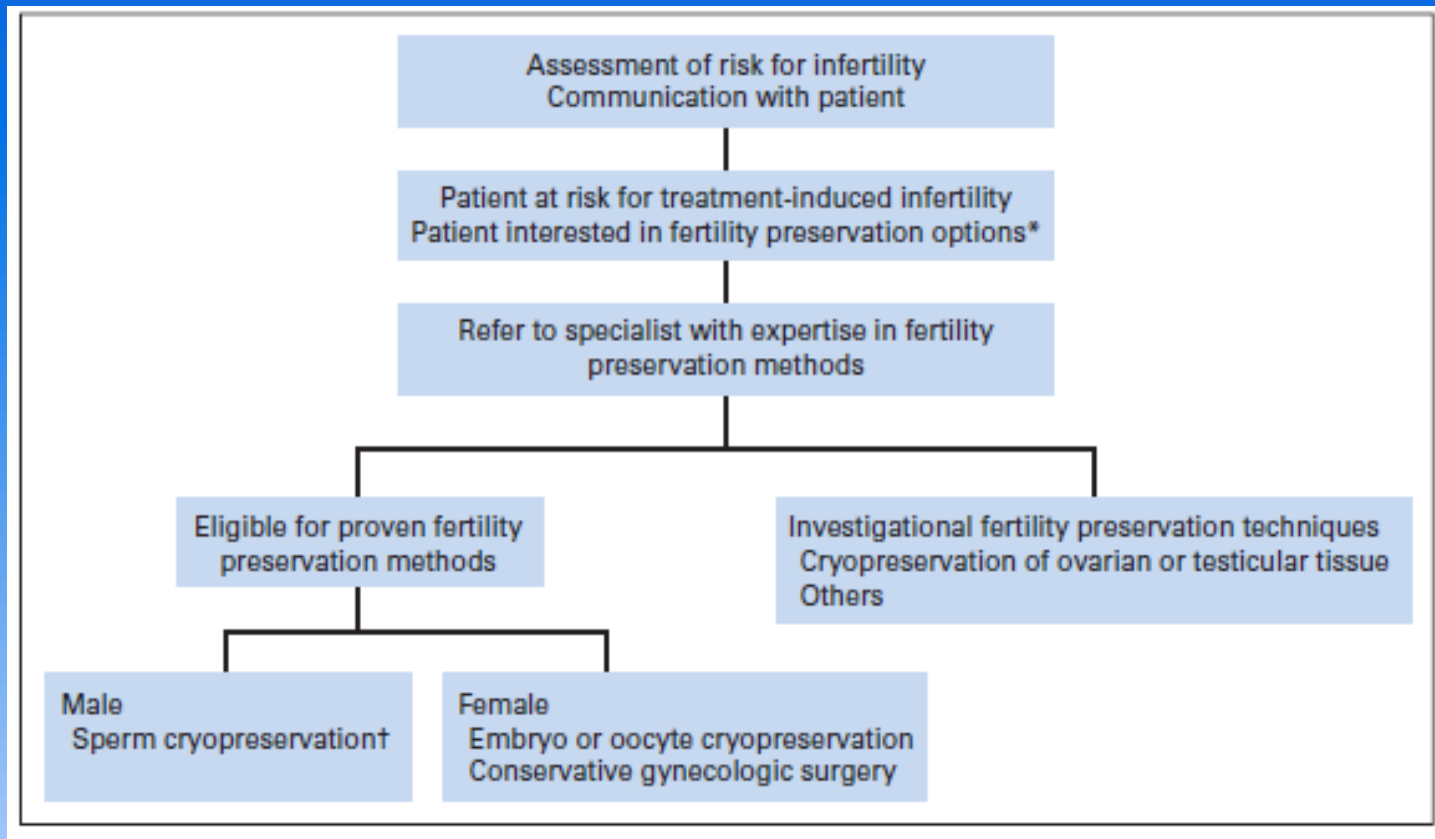
◦ Requisitos

- + Mujer en edad fértil mayor de 18 años, residente en la Republica Argentina con enfermedad oncológica activa
- ´+ Tratamiento oncológico no iniciado
 - + No haber recibido quimioterapia en los últimos seis meses
 - + Prescripción medica según dosis y criterio del profesional
 - + Aceptación y firma de la paciente del consentimiento informado

Alcance:

NO incluye otras practicas como preservación de embriones, tejido ovárico o bloqueo del eje HHG.

Algoritmo



Loren AW et al. American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19): 2500-10.

Circuito

Diagnostico Triage inicial

- Internación/diagnóstico de enfermedad
- Consulta con oncólogo
- Estaficación/programación de tipo y tiempo de tratamientos
- Derivación especialista en fertilidad

Evaluación medica

- Consulta con equipo de fertilidad. Coordinación con oncólogo
- Discusión y elección de estrategia de PF mas apropiada
- Planteo de otras alternativas reproductivas(OD o adopción)

Evaluación Asistencial

- Evaluación integral
- Asistencia psicológica paciente/padres
- Personal entrenado para asesoramiento y consentimientos
- Circuito de cobertura por OS por Ley


Estrategias de preservación de la fertilidad en mujeres que van a ser sometidas a tratamiento oncológico:

- Criopreservación de embriones.
- Criopreservación de ovocitos (vitrificación)
- Criopreservación de tejido ovárico.
- Trasposición ovárica
- Protección ovárica hormonal con análogos de GnRH.
- Protección con agentes antiapoptóticos. (la Esfingosina 1- Fosfato resulta prometedora. Solo existen estudios en animales.)

Terrado G. Indicaciones, estrategias y aspectos clínicos en la preservación de la fertilidad. Reproducción. 2014. 29; 3: 104-105 .



CRIOPRESERVACION

- Principio de la Criopreservacion  es «SUSPENDER» la biología celular por tiempo indefinido y obtener su viabilidad en algún punto futuro.
- La criopreservacion de material biológico permite la conservación de células por tiempo indefinido **SIN afectar su viabilidad ni causar daño genético.**
- El material biológico se conserva a -196 °C, en nitrógeno líquido
- A esta temperatura **NINGUNA REACCION BIOLOGICA** puede tener lugar. (actividad metabólica, reacción enzimática, crecimiento, reproducción, respiración celular) El agua solo existe en estado sólido.
- Para lograrlo, las células deben exponerse a CRIOPROTECTORES, y debe hacerse en determinado rango de temperatura de enfriamiento y calentamiento.

Criopreservacion embrionaria

Se requiere la realización de todos los pasos que forman parte de una FIV (hiperestimulación ovárica controlada + punción folicular+ fertilización in vitro).

- Este proceso dura aproximadamente 2 a 3 semanas y requiere la administración de gonadotrofinas, lo que eleva los niveles de estradiol sérico a niveles suprafisiológicos. Esta situación puede ser riesgosa para el pronóstico de ciertos tipos de cáncer.
- **Cuestionamientos éticos -legales en el caso de que se produzca el fallecimiento de la paciente.**
- **Falta de pareja**
- **No es opción en niñas pre-púberes y adolescentes**

Vitrificación de ovocitos

Es un **congelado ultrarrápido**



solidifica el líquido aumentando en extremo su viscosidad y evitando la formación de cristales.

- DIFICULTADES

- Célula de gran volumen
- Baja relación volumen-superficie
- Célula rodeada de varias capas
- célula con una compleja organización subcelular
- desestructuración del citoesqueleto.

- VENTAJAS

- menor formación de hielo intracelular en ovocitos y blastocistos
- tasas de sobrevida 80-85% ovocitos y hasta 100 % en blastocistos.
- protocolos simples, rápidos y económicos

Vitrificación de ovocitos

Excelente alternativa a la criopreservación embrionaria (sin reparos éticos y puede ofrecerse a pacientes sin pareja).

Cuestión: como y cuando realizar la hiperestimulación ovárica controlada.

- En casos de no poder demorar el inicio del tratamiento oncológico: se utilizan esquemas de estimulación en diferentes momentos del ciclo
- **Factores limitantes**: técnica de preservación
edad de la mujer
numero de MII obtenidos.



Numero de ovocitos MII a preservar

Human Reproduction, Vol.27, No.7 pp. 2030–2035, 2012
Advanced Access publication on May 2, 2012 doi:10.1093/humrep/des131

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

Reproductive potential of a metaphase II oocyte retrieved after ovarian stimulation: an analysis of 23 354 ICSI cycles

D. Stoop*, B. Ermini, N.P. Polyzos, P. Haentjens, M. De Vos, G. Verheyen, and P. Devroey

Centre for Reproductive Medicine, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Laarbeeklaan 101, B-1090 Brussels, Belgium

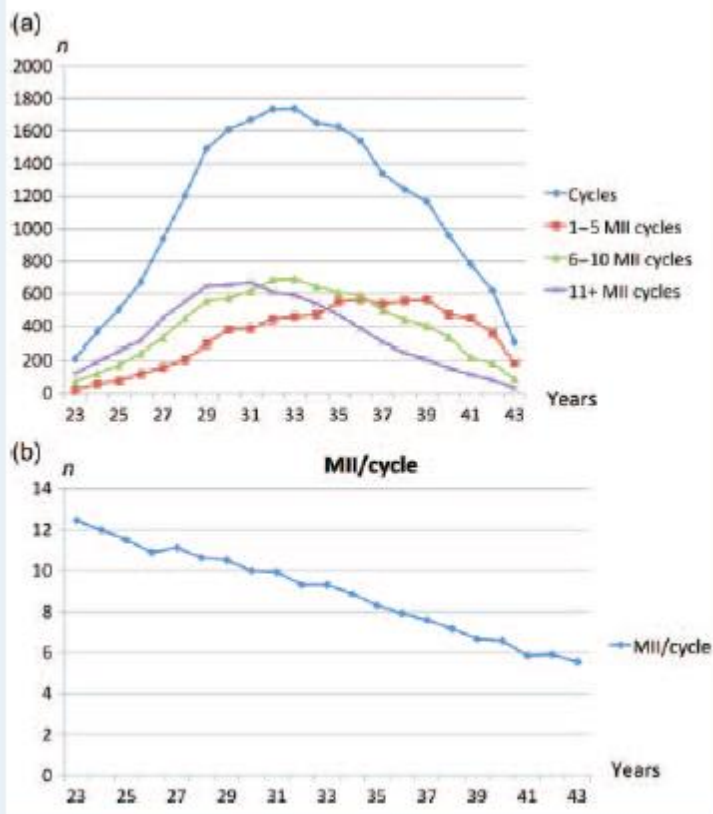


Figure 1 (a) Distribution of cycles and (b) number of mature [metaphase II (MII)] oocytes, by age.

Se tendrían que realizar varios ciclos HOC para obtener un buen número de ovocitos MII (**recomendado es entre 12 a 20**)

- Estudio: se analizaron 23354 ciclos con 207267 ovocitos de mujeres entre 23 a 43 años.
- La eficiencia de un MII para lograr un RN vivo es en promedio < 4,47 % (se requiere 20 ovocitos para obtener un RN) para el grupo de mujeres de ≤ 37 años.; y depende de la respuesta ovárica. En mayores de 38 años disminuye significativamente a 3,8 % y a los 43 años es del 0,78%, y depende principalmente de la edad.

Stoop D y col. Reproductive potential of a metaphase II oocyte retrieved after ovarian stimulation: an analysis of 23 354 ICSI cycles . Hum Reprod. 2012 Jul;27(7):2030-5.

Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation

Ana Cobo, Ph.D.,^a Juan A. García-Velasco, M.D.,^b Aila Coello, Ph.D.,^a Javier Domingo, M.D.,^c

Antonio Pellicer, M.D.,^a and José Remohí, M.D.,^a

^aIVI-Valencia, Institut Universitari IVI, Valencia; ^bIVI-Madrid, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid; ^cIVI-Las Palmas, Las Palmas; and ^dIVI Foundation, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain

Objective: To provide a detailed description of the current oocyte vitrification status as a means of elective fertility preservation (EFP).
Design: Retrospective observational multicenter study.

Setting: Private university-affiliated center.

Patients: A total of 1,468 women who underwent EFP because of age or having associated a medical condition other than cancer (January 2007 to April 2015).

Interventions: None.

Main Outcome Measure(s): Survival and cumulative live birth rate (CLBR) per consumed oocyte.

Results: Mean age was higher with EFP due to age versus having an associated medical reason (37.7 y [95% confidence interval (CI) 36.5–37.9] vs. 35.7 y [95% CI 34.9–36.3]). In total, 137 patients (9.3%) returned to use their oocytes. Overall survival rate was 85.2% (95% CI 83.2–87.2). Live birth rate per patient was higher in women ≤ 35 years old than ≥ 36 years old (50.9% [95% CI 32.7–67.3] vs. 22.9% [95% CI 14.9–30.9]). CLBR was higher and increased faster in younger women. The gain in CLBR was sharp from 5 (15.4%, 95% CI –4.2 to 35.0) to 8 oocytes (40.8%, 95% CI 13.2–68.4), with an 8.4% gain per additional oocyte. In the ≤ 35 -year-old group, the increase was slower with 10–15 oocytes, reaching a plateau CLBR of 85.2%. A milder increase (4.9% gain) was observed in the ≥ 36 -year-old group (from 5, 1% [95% CI –0.6 to 10.7] to 19.9% [95% CI 8.7–31.1]) when 5–8 oocytes were consumed, reaching the plateau with 11 oocytes (CLBR 35.6%). Forty babies were born.

Conclusion(s): At least 8–10 metaphase II oocytes are necessary to achieve reasonable success. Numbers should be individualized in women >36 years old. We suggest encouraging women who are motivated exclusively by a desire to postpone childbearing because of age, to come at younger ages to increase success possibilities. (Fertil Steril® 2016;105:755–64. ©2016 by American Society for Reproductive Medicine.)

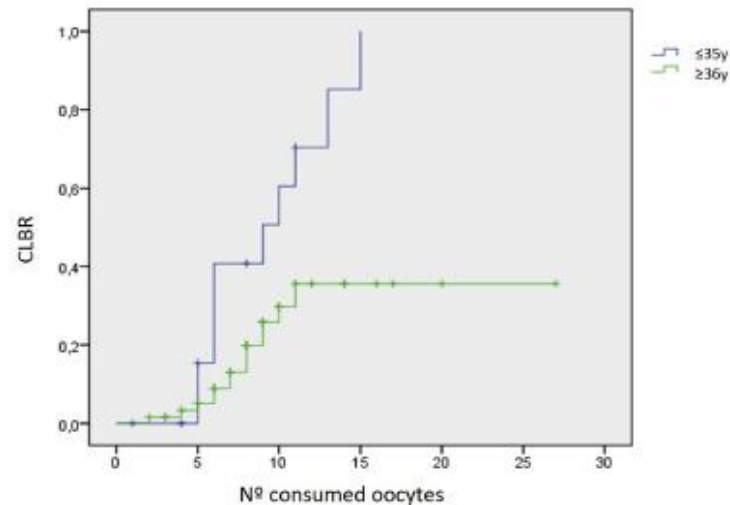


Use your smartphone to scan this QR code and connect to the full text.

- Otro estudio recomienda entre 8 a 10 MII, en mujeres menores de 36 años, con un probabilidad de Rn vivo del 40 %

Cobo A y col. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. Fertil Steril. 2016 Mar;105(3):755-764

CLBR according to age (≤ 35 vs ≥ 36) and N° oocytes consumed



≤ 35 years old		≥ 36 years old	
N°oocytes	CLBR (IC95%)	N°oocytes	CLBR (95% CI)
5	15,4 (-4,2-35,0)	5	5,1 (-0,6-10,7)
8	40,8 (13,2-68,4)	8	19,9 (8,7-31,1)
9	50,6 (31,6-79,6)	9	25,8 (12,7-38,9)
10	60,5 (34,5-89,5)	10	29,7 (15,2-34,2)
15	85,2 (60,5-100)	11	35,6 (18,4-52,8)

Kaplan-Meier plotting of the cumulative live birth rates (CLBR) of at least one baby, depending on the total number of consumed oocytes and categorized by age (≤ 35 y and ≥ 36 y). Overall comparisons: log rank (Mantel-Cox); $P=0.003$; Tarone-Ware; $P=0.011$. The table shows the CLBRs and 95% confidence intervals (CI) when 5–15 oocytes were consumed, according to age.

Cobo. Oocyte vitrification for elective FP. Fertil Steril 2016

¿Que pasa con el Recién Nacido?

No hay diferencias significativas en cuanto a eventos obstétricos desfavorables ni resultados perinatales.

ORIGINAL ARTICLES: ASSISTED REPRODUCTION

Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes

Ana Cobo, Ph.D., Vicente Serra, M.D., Nicolás Garrido, Ph.D., Inés Olmo, M.D., Antonio Pellicer, M.D., and José Remohí, M.D.

Instituto Valenciano de Infertilidad, Universidad de Valencia, Valencia, Spain.

Objective: To assess outcomes after oocyte vitrification on obstetric and perinatal outcomes compared with those achieved with fresh oocytes.

Design: Retrospective cohort study.

Setting: Private university-affiliated IVF center.

Patient(s): Children born after use of vitrified oocytes (1,027 from 804 pregnancies) and fresh oocytes (1,224 from 996 pregnancies). Singleton and multiples pregnancies from own and donated ova were included.

Intervention(s): Oocyte vitrification by the Cryotop method.

Main Outcome Measure(s): Pregnancy, delivery, and neonatal outcomes.

Result(s): Vitrification had no clinically relevant adverse effects on obstetric and perinatal outcomes after adjusting for potential confounders. No differences were found between the vitrified and fresh oocyte groups in the rate of obstetric problems (including diabetes, pregnancy-induced hypertension, preterm birth, anemia, and cholestasis), gestational age at delivery, birth weight, Apgar scores, birth defects, admission to neonatal intensive care unit (NICU), perinatal mortality, and puerperal problems. Only a greater number of invasive procedures (adjusted odds ratio 2.12; 95% confidence interval 1.41–3.20), and a reduced occurrence of urinary tract infection (adjusted odds ratio 0.51; 95% confidence interval 0.28–0.91), were observed in the vitrified oocytes group.

Conclusion(s): Although our data, the largest series to date, suggest that oocyte vitrification does not increase adverse obstetric and perinatal outcomes in children conceived with vitrified oocytes, further studies with larger samples are required to reinforce our conclusions. (Fertil Steril® 2014;102:1006–15. ©2014 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Assisted reproduction, oocyte vitrification, perinatal outcome, pregnancy problems

Discuss: You can discuss this article with its authors and with other ASRM members at <http://fertsterforum.com/coboa-obstetric-perinatal-babies-vitrified-oocytes/>



Use your smartphone to scan this QR code and connect to the discussion forum for this article now.*

* Download a free QR code scanner by searching for "QR scanner" in your smartphone's app store or app marketplace.

Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications

Juan A. García-Velasco, M.D.,^{1,2} Javier Domingo, M.D.,³ Ana Cobo, Ph.D.,² María Martínez, M.D.,⁴ Luis Carmona, M.D.,⁵ and Antonio Pellicer, M.D.⁶

¹ NI-Madrid, Madrid; ² IVI-Las Palmas, Las Palmas; ³ IVI-Valencia, Valencia; and ⁴⁻⁶ Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain

Objective: To evaluate the results of controlled ovarian hyperstimulation (COH) for oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications.

Design: A retrospective, multicenter, observational study performed between March 2007 and June 2012.

Setting: University-affiliated infertility clinics.

Patient(s): Of 540 nononcological patients and 475 oncological patients, we performed 1,080 oocyte vitrification cycles, 725 for nonmedical reasons and 355 in patients affected with cancer. Cycle outcome is presented, including 30 women who returned to use their frozen eggs with 20 pregnancies obtained, 6 newborns, and 8 ongoing pregnancies.

Intervention(s): Controlled ovarian hyperstimulation, oocyte retrieval, warming of oocytes, and ET in those who already came back.

Main Outcome Measure(s): Days of stimulation, total dose of gonadotropins, estradiol (E) and F levels, number of oocytes retrieved and vitrified, pregnancy rate (PR).

Result(s): Comparable results were obtained in both groups of patients, with lower total dose of gonadotropins used and lower serum E₂ levels in patients affected with cancer. Frozen/thawed oocytes performed similarly in both groups.

Conclusion(s): Patients who vitrify eggs for medical or nonmedical reasons perform similarly, as observed in this large series. This technique offers realistic expectations to both groups of patients to have a child with their own eggs. These data could be used to adequately counsel our patients. (Fertil Steril® 2013;99:1994-9. ©2013 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Fertility preservation, oocyte vitrification, cancer, social freezing, newborn

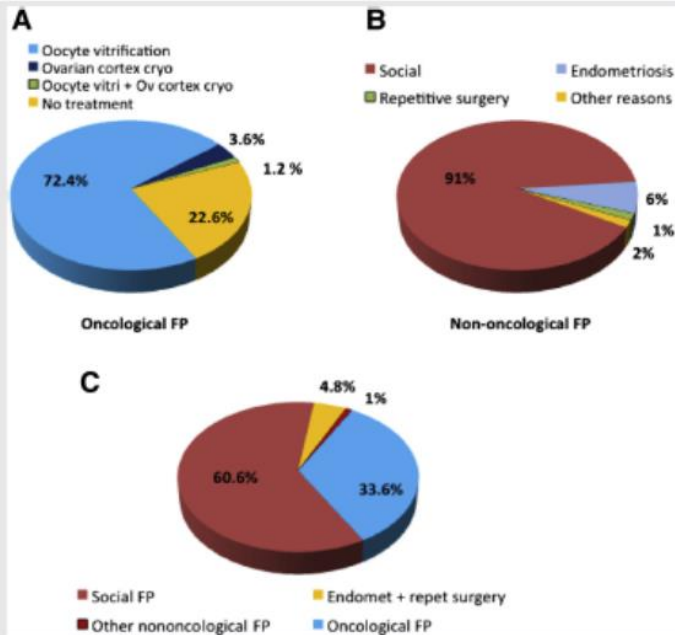
Discuss: You can discuss this article with its authors and with other ASRM members at <http://fertilityforum.com/garcia-velasco-oocyte-vitrification-fertility-preservation-cancer/>



Use your smartphone to scan this QR code and connect to the discussion forum for this article now.*

*Download a free QR code reader by scanning the "QR" symbol in your smartphone app store or on the website.

- Estudio retrospectivo, multicentrico y observacional (grupo IVI)(03/2007-06/2012)
- Estudio: 1080 ciclos de vitrificación de ovocitos (560 en pacientes no oncológicas y 475 en pacientes oncológicas)
- Grupo de pacientes oncológicas: 475 mujeres con promedio de edad de 31,9 años, El cáncer mas frecuente fue el de mama (67%), seguido de Linfoma Hodgkin (11%), linfoma No Hodgkin (5%), y tumores gastrointestinales(3,5%).
- Un total de 340 pacientes optaron por la vitrificación de ovocitos (71,6%) y 24 pacientes por otras alternativas.
- 111 pacientes (22,6%) optaron por no realizar preservación de la fertilidad.



(A) Fertility preservation (FP) options distribution of the oncological patients. (B) Distribution of nononcological patients according to their indication to cryopreserve (cryo) oocytes. (C) Indications of all the FP cases from our program. Endomet = endometriosis; Ov = ovarian; repet = repeat. García-Velázquez. 5-year experience with oocyte vitrification. *Fertil Steril* 2013.

TABLE 1

Patient demographics and characteristics of the stimulation cycles for both oncological and nononcological FP patients.

	Nononcological FP (n = 560)	Oncological FP (n = 355)
Age (y)	36.7 ± 4.2	31.9 ± 5.1 ^a
Previous children	–	11.3%
Days from 1st visit to COH	–	9.4
Length of stimulation (d)	10.1 ± 2.1	9.5 ± 5.9 ^a
Cancellation rate (%)	2.7	6.7 ^a
Total no. of oocytes	7,225	4,104
Total MI (%)	5,498 (76)	2,939 (71.6) ^a
MI/patient	9.9	8.5
Total FSH/hMG with letrozole (IU)	–	1,493 ± 940
Total FSH/hMG (IU)	3,038 ± 337	1,851 ± 979 ^a
Peak serum E ₂ at triggering with letrozole (pg/mL)	–	404 ± 676
Peak serum E ₂ at triggering (pg/mL)	2,214 ± 566	1,369 ± 1,371 ^a

Note: FP = fertility preservation; MI = metaphase II.
^a P < .001.

García-Velázquez. 5-year experience with oocyte vitrification. *Fertil Steril* 2013.

- Resultados: con esquemas de bajas dosis de gonadotropinas y un bajo nivel de E2 sérico, se obtuvieron 20 embarazos, 6 RN vivos y 8 en evolución.
- **Conclusión:** las pacientes que vitrifican ovocitos por razones medicas y no medicas tienen una evolución similar . Esta técnica ofrece la posibilidad real de tener un hijo utilizando sus propios óvulos.

Preservación de fertilidad en mujeres con cáncer de mama

- Las pacientes con cáncer de mama que deben recibir QT tienen **MAYOR riesgo** de infertilidad (tumores > 1 cm, ganglios positivos, receptores hormonales negativos.)
- La Radioterapia en el tratamiento del Cáncer de mama NO se asocia a toxicidad ovárica significativa.
- Los agentes alquilantes (ciclofosfamida) son particularmente **GONADOTOXICOS**, especialmente en mujeres mayores a 40 años
- Evaluar posibilidad de criopreservación entre la cirugía y el inicio de QT

LO MAS IMPORTANTE ES EL ASESORAMIENTO



TODAS LAS SITUACIONES
SON DIFERENTES.



Preservación de fertilidad en mujeres con cáncer de mama

- Si la paciente es joven y tiene RE positivos → criopreservación o búsqueda de embarazo postratamiento

En CM RE positivos/ RP positivos: estimulación con inhibidores de aromatasa o tamoxifeno.

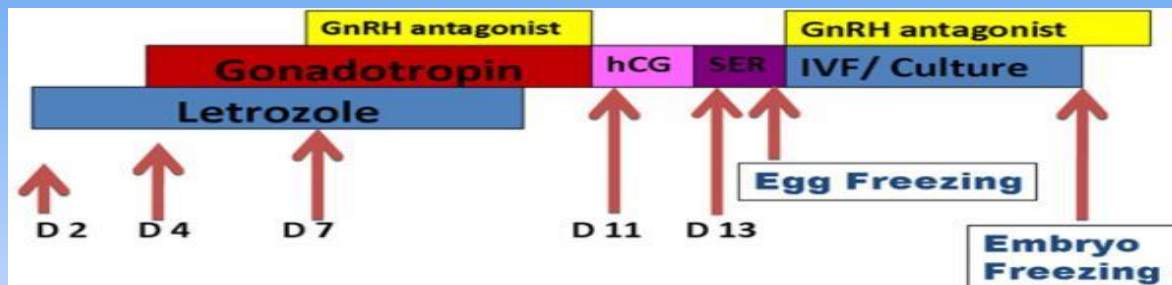
- INHIBIDORES DE AROMATASA**: estimulación ovárica con bajos niveles de estrógeno circulante.

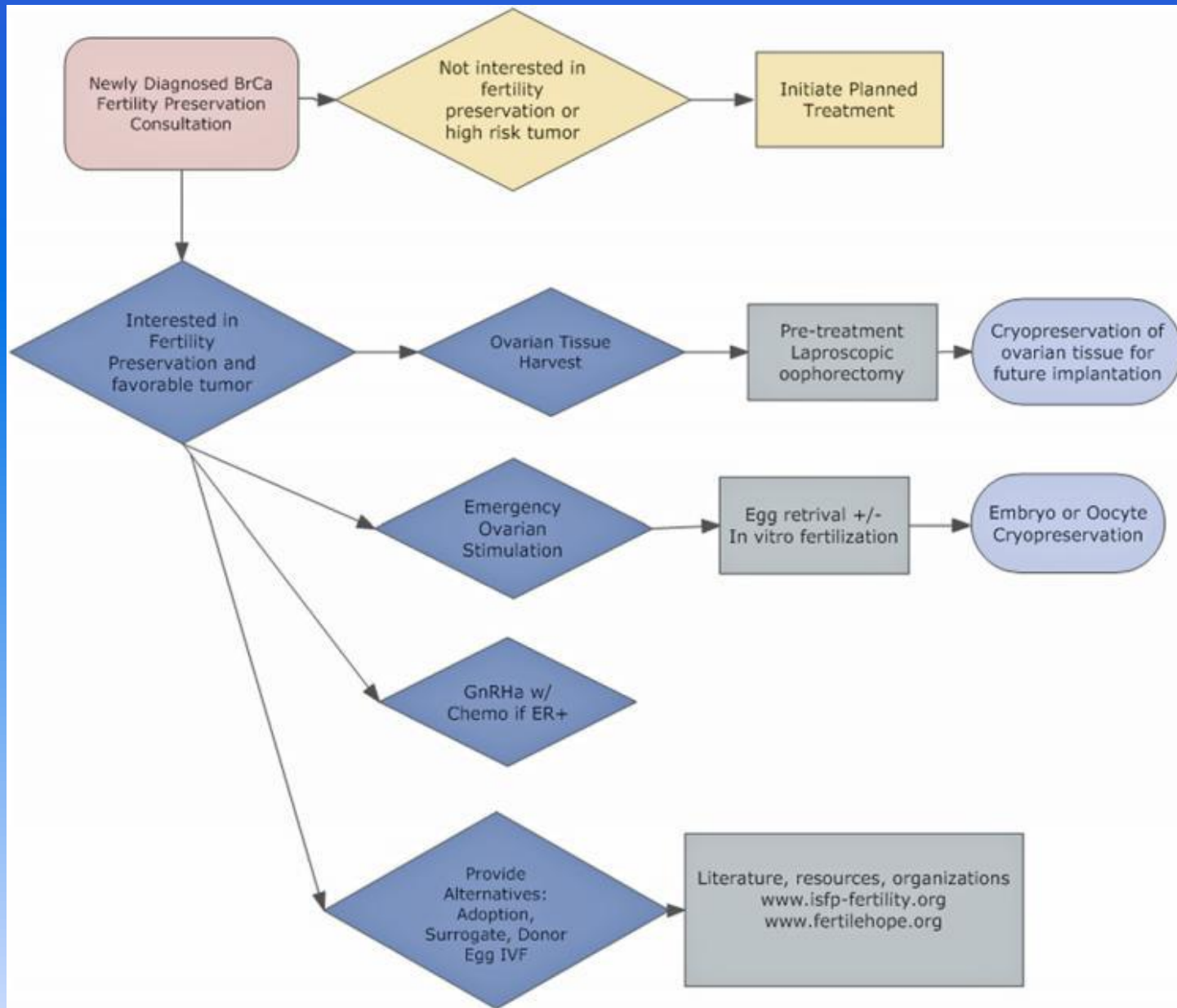
ANASTROZOL Y LETROZOLE: inhibidores selectivos esteroides, reversibles y muy potentes.

Dosis: menos de 5 mg disminuyen el nivel de estrógeno hasta un 99 %

Se administran vía oral. Vida media 45 horas.

Esquema de HOC: bajas dosis de Gn + inhibidores de aromatasa.



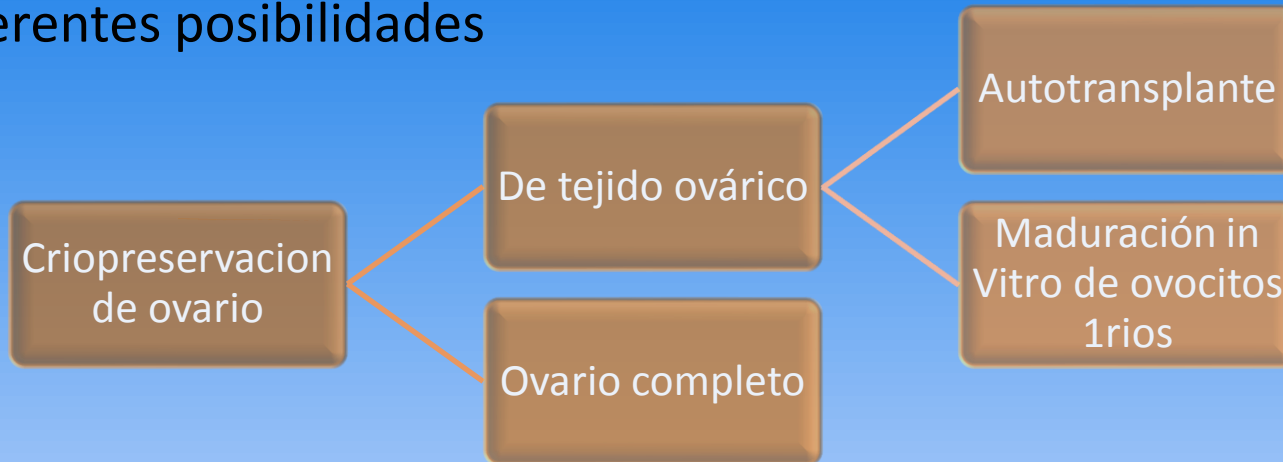


Criopreservacion de tejido ovárico

Es una técnica experimental

Indicada en niñas prepuberes y mujeres adultas menores de 35 años.

- Riesgo de reimplantar células malignas: NO en leucemia!!
- Diferentes posibilidades



Trasposición ovárica

Es un procedimiento quirúrgico que se realiza para evitar la irradiación folicular en los casos de radioterapia pelviana.

- Puede hacerse por cirugía laparoscópica
- Posibilidad de fracaso según radiación dispersa, dosis de RT y edad de la paciente.

Protección hormonal con análogos de GnRH.

Técnica consiste en la utilización de análogos de GnRH en simultaneo con la administración del tratamiento oncológico.

Los reportes en la literatura no son concluyentes

VENTAJAS del uso de análogos de GnRH para suprimir ovario antes o durante el tratamiento :

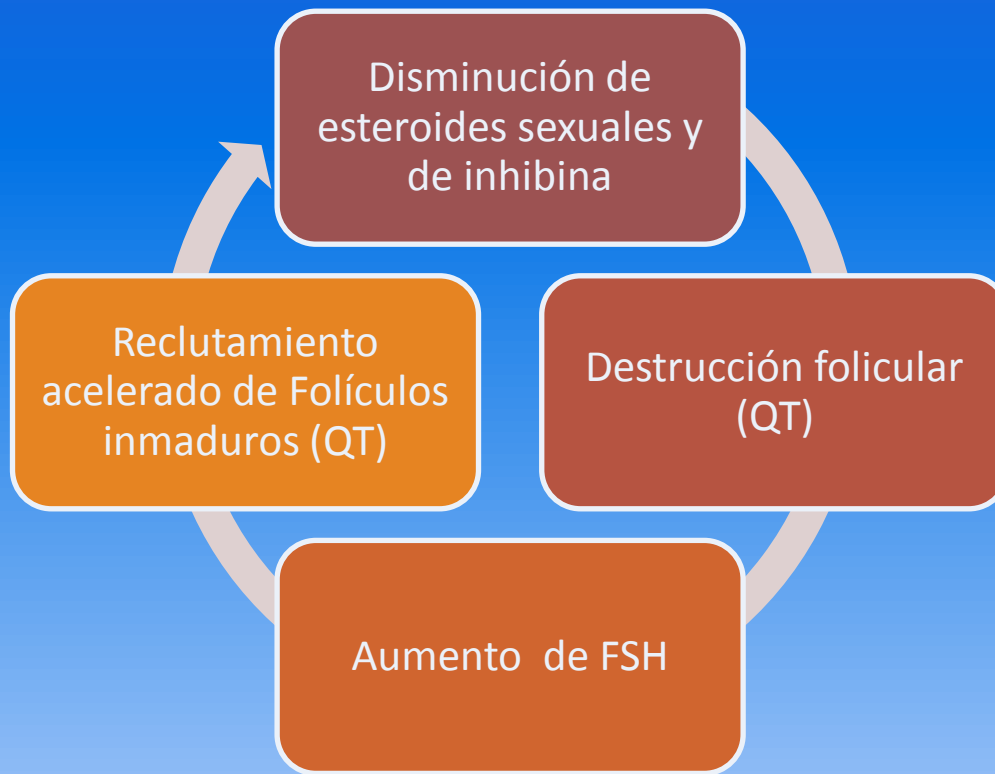
- Alternativa simple
- Pocos efectos adversos
- Permite su aplicación en situaciones en las que otras alternativas no son viables (urgencia en iniciar quimioterapia, niñas prepuberes)

Protección hormonal con análogos de GnRH.

• Mecanismo de acción

- El fundamento se basa en que: las células en división son más sensibles a los efectos citotóxicos de los agentes alquilantes que aquellas que están en reposo.
- Mediante fármacos INHIBITORIOS del eje sería posible reducir la tasa de foliculogénesis y conseguir que el epitelio germinal sea menos susceptible a los efectos gonadotóxicos
- Los análogos de GnRH tienen un **EFFECTO INHIBITORIO de la función gonadal**, y la administración continua produce una respuesta BIFÁSICA
 - + liberación inicial de FSH y LH (FLARE UP o desensibilización)
 - + seguida de un agotamiento hipofisario de GN (hipofisectomía química).

- Los agentes alquilantes por otro lado



- Los análogos de GnRH impiden la liberación y aumento de la FSH (capacidad desensibilizante de la hipófisis)

Cochrane Database of Systematic Reviews

Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women.
Review Intervention

- Chen H, Jinke Li, Tao Cui, Lina Hu. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11).
- La revisión incluyó estudio clínicos randomizados que mostraron que la administración de agonistas GnRH intramuscular/subcutánea fue efectiva para la protección de la ovulación y el ritmo menstrual, mientras que la administración intranasal no demostró efecto protector sobre los ovarios.
- No se encontró diferencias significativas en cuanto a las tasas de embarazo ni en el recuento de folículos antrales entre los distintos grupos.

- Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Cotreatment During Chemotherapy May Increase Pregnancy Rate in Survivors.

- Blummenfeld Z, Zur H, Dann E. *Oncologist* 2015 Nov;20(11):1283-9.

- Estudio: 286 pacientes (QT+ GnRH) vs 188 pacientes (QT sola)

- Resultados:

- +ciclicidad ovarica:87%(ag GnRH+QT)vs 49%(QT sola)

- + FOP: 13 % (ag GnRH + QT) vs 51% (QT sola)

- + Embarazos espontáneos: 65.6% (ag GnRH+ QT) vs 37.9% (QT sola)

- ($p = .0004$, OR 3.12, 95% CI 1.7–5.8).

- Conclusiones: La utilización de análogos de GnRH durante la quimioterapia incrementa en forma significativa la tasa de embarazo además del beneficio de recuperación de la función ovarica ciclica.

Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis

Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):906-14.

La revisión de 28 Trials controlados randomizados sugirió un potencial beneficio del co-tratamiento con análogos GnRH durante la QT en mujeres premenopausicas, con altas tasas de retorno espontaneo de las menstruaciones y la ovulación (con diferencias significativas entre los grupos) pero no mejoro las tasa de embarazo.

- Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials.

Yang B1, Shi W, Yang J, Liu H, Zhao H, Li X, Jiao S. *Breast*. 2013 Apr;22(2):150-7.

- Se analizaron 5 estudios clinicos randomizados de 528 pacientes (GnRH + QT =274 versus QT sola =254). Significativamente un menor número de pacientes experimentaron FOP luego de la QT + analogos GnRH, mostrando un RR 0.40 (vs QT sola, 95% intervalo de confianza [CI] 0.21-0.75). En contraste, ambos grupos mostraron similares ritmos menstruales (RR = 1.31, 95% CI 0.93-1.85) y embarazos espontaneos (RR = 0.96, 95% CI 0.20-4.56).
- CONCLUSION:** La administración concomitante de agonistas GnRH durante la QT en el tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopausicas tiene un efecto protector contra la FOP secundaria a QT en el primer año de tratamiento, pero no se demostro efecto sobre el ritmo menstrual ni la tasa de embarazo espontaneo.

BMC Med. 2016; 14: 1. 2016 Jan 4.

- Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting

Lambertini M, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, Costa M, Revelli M, Salvagno F, Alessandra Gennari, Filippo M. Ubaldi, Giovanni B. La Sala, Cristofaro De Stefano, W. Hamish Wallace, Ann H. Partridge, and Paola Anserini

- Recomendacion: la supresión ovárica con el uso de análogos de GnRH durante la QT debe ser considerada una estrategia confiable para preservar la función ovárica y la fertilidad, salvo en las pacientes con cancer de mama; a la espera de nuevos datos que demuestren tanto la seguridad como la eficacia del procedimiento. (I, A)*. (*CYA, HAA, GBLS and WHW disagree with this statement, considering the strategy still experimental).

Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

*Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, Lindsay Nohr Beck, Lawrence Brennan, Anthony J. Magdalinski,
Ann H. Partridge, Gwendolyn Quinn, W. Hamish Wallace, and Kutluk Oktay*

En conclusión

- No hay datos definitivos para recomendar la utilización de análogos de GnRH para preservación de la fertilidad al administrarse antes o durante la QT.
- Sin embargo la supresión ovárica completa que producen por varias semanas luego de su administración, podría tener un beneficio adicional al provocar amenorrea durante la quimioterapia que prevenga complicaciones como metrorragias profundas.

Gonadotrophin-releasing hormone agonists for fertility preservation: unraveling the enigma?

Noa Hasky^{1,†}, Shiri Uri-Belapolsky¹, Keren Goldberg¹, Irit Miller¹,
Hadas Grossman¹, Salomon M. Stemmer², Irit Ben-Aharon^{2,†,*},
and Ruth Shalgi^{1,‡}

¹Department of Cell and Developmental Biology, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel ²Institute of Oncology, Davidoff Center and Rabin Medical Center, Petah-Tiqva and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

*Correspondence address: Institute of Oncology, Davidoff Center, Rabin Medical Center, Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel Aviv, Israel. Tel: +972-52-3051517; E-mail: iritbenaharon@gmail.com

Submitted on July 16, 2014; resubmitted on December 27, 2014; accepted on February 3, 2015

STUDY QUESTION: Can gonadotrophin-releasing hormone agonists (GnRH-a) preserve long-term fertility when administered prior to and concomitantly with chemotherapy?

SUMMARY ANSWER: GnRH-a display a differential protective effect on fertility, depending upon the specific chemotherapy-induced mechanism of ovarian injury.

WHAT IS KNOWN ALREADY: The role of GnRH-a in fertility preservation has been constantly debated and their use is considered experimental due to conflicting clinical evidence and paucity of data regarding their mechanism for ovarian protection.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION: *In vivo* model: 7–8 weeks old imprinting control region (ICR) mice were injected with GnRH-a (Leuprolide-acetate) or saline prior to and concomitantly with cyclophosphamide, doxorubicin or saline and sacrificed at various time-points on a longitudinal follow-up; 24 h ($n = 36$), 1 week ($n = 40$), 1 month ($n = 36$) and 9 months ($n = 66$) post chemotherapy treatment. Blood samples were drawn on Day 0 and on a monthly basis after chemotherapy treatment. On the day of sacrifice, blood samples were drawn and ovaries excised and processed for either immunohistochemistry (IHC), protein or RNA extraction. *In vitro* model: 21–23 days old Wistar-derived rats were sacrificed, their ovaries excised and primary granulosa cells (PGC) were either isolated for *in vitro* culture, or processed for immunofluorescence (IF) as well as for protein or RNA extraction.

MATERIALS, SETTING, METHODS: Ovarian reserve was estimated by serial measurements of serum anti-mullerian hormone (AMH), quantified by the AMH Gen II ELISA assay. Ovarian AMH and phosphorylated Akt (pAkt) were detected by immunoblotting. Vascular endothelial growth factor (VEGF) was measured by quantitative PCR. Ovarian GnRH receptor (GnRHR), AMH and CD34 were visualized by IHC, and apoptosis was evaluated using TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase)-mediated dUDP nick-end labeling (TUNEL).

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: Cyclophosphamide-induced ovarian injury caused a prompt decrease in AMH level ($P < 0.01$) and a further long-term decline in serum AMH ($P = 0.017$), indicating damage to the ovarian reserve. Pretreatment with GnRH-a diminished AMH-decrease ($P < 0.05$) and maintained serum AMH level in the long run ($P < 0.05$). Doxorubicin-exerted ovarian-vascular-injury is also displayed by an acute increase in ovarian VEGF level ($P < 0.05$) and a sustained decrease in serum AMH level ($P < 0.001$). This was followed by ovarian recovery manifested by increased neovascularization. GnRH-a delayed the recovery in AMH level and decreased the level of VEGF ($P < 0.001$), thus interfering with the vascular recovery subsequent to doxorubicin-induced vascular damage.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION: To portray the differential mechanism of each chemotherapy, cyclophosphamide and doxorubicin were given separately, whereas most of the clinical protocols include several types of chemotherapies. Thus, future study should explore a prospective evaluation of various chemotherapies, as well as combined chemotherapeutic protocols.

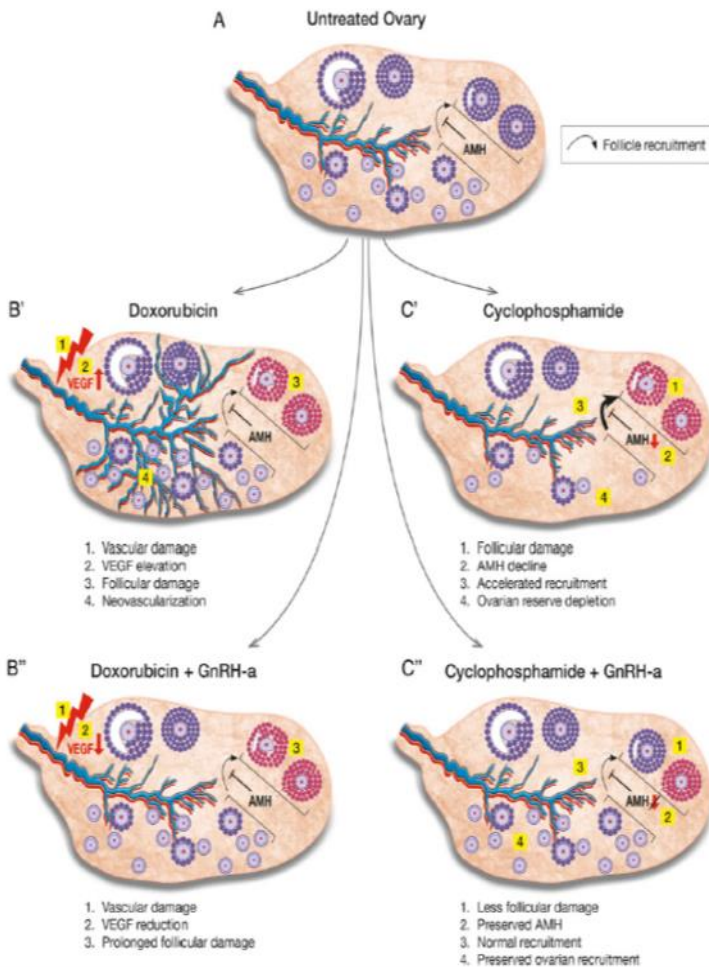


Figure 6 The potential of GnRH agonist (GnRH-a) for fertility preservation is chemotherapy-specific. **(A)** In the untreated ovary, the secretion of anti-Müllerian hormone (AMH) by growing follicles inhibits primordial follicle (PMF) recruitment thus maintaining a physiological state of PMF dormancy that is crucial for a long lasting ovarian reserve. Blood vessels are predominantly localized to the ovarian hilum. **(B')** Doxorubicin (Dxr)-induced vascular damage causes transient inhibition of follicular growth and results in vascular endothelial growth factor (VEGF) elevation as part of the ovarian recovery mechanism, manifesting later on as cortical neovascularization. **(B'')** Co-administration of GnRH-a with Dxr, blunts VEGF elevation, thus compromising the vascular ovarian recovery process and prolonging follicular impairment. **(C')** Cyclophosphamide (Cyc)-direct follicular damage results in AMH decline that diverts the paracrine balance maintaining PMF dormancy toward accelerated recruitment, thus depleting the ovarian reserve. **(C'')** Co-administration of GnRH-a with Cyc results in less follicular apoptosis and preserved AMH that maintains PMF dormancy and protects the ovarian reserve.

Este estudio demuestra que los análogos de GnRH reducen la tasa de pérdida folicular en respuesta a la quimioterapia con ciclofosfamida, mientras que la administración de análogos de GnRH concomitantemente con Doxorubicina ejerce un efecto adverso sobre la vasculatura, afectando el crecimiento folicular.

- En la práctica clínica, los análogos de GnRH pueden ser considerados como un tratamiento en la población de pacientes tratados con agentes alquilantes para proteger la reserva ovárica.
- No estarían indicados en pacientes tratados con protocolos con Doxorubicina.

Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, Lindsay Nohr Beck, Lawrence Brennan, Anthony J. Magdalinski, Ann H. Partridge, Gwendolyn Quinn, W. Hamish Wallace, and Kutluk Oktay

A B S T R A C T

Alison W. Loren, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia; Anthony J. Magdalinski, Private Practice, Sellersville, PA; Pamela B. Mangu, American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA; Lindsay Nohr Beck, LIVESTRONG Foundation's Fertile Hope Program, Austin, TX; Kutluk Oktay, Innovation Institute for Fertility Preservation, New York Medical College, Rye and New York, NY; Lawrence Brennan, Oncology Hematology Care, Crestview Hills, KY; Ann H. Partridge, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Gwendolyn Quinn, Moffitt Cancer Center, Tampa, FL; and W. Hamish Wallace, Royal Hospital for Sick Children, Edinburgh, United Kingdom.

Published online ahead of print at www.jco.org on May 28, 2013.

A.L. and K.O. were Update Panel Co-Chairs.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Copyright © 2013 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. No part of this document may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without written permission

Purpose

To update guidance for health care providers about fertility preservation for adults and children with cancer.

Methods

A systematic review of the literature published from March 2006 through January 2013 was completed using MEDLINE and the Cochrane Collaboration Library. An Update Panel reviewed the evidence and updated the recommendation language.

Results

There were 222 new publications that met inclusion criteria. A majority were observational studies, cohort studies, and case series or reports, with few randomized clinical trials. After review of the new evidence, the Update Panel concluded that no major, substantive revisions to the 2006 American Society of Clinical Oncology recommendations were warranted, but clarifications were added.

Recommendations

As part of education and informed consent before cancer therapy, health care providers (including medical oncologists, radiation oncologists, gynecologic oncologists, urologists, hematologists, pediatric oncologists, and surgeons) should address the possibility of infertility with patients treated during their reproductive years (or with parents or guardians of children) and be prepared to discuss fertility preservation options and/or to refer all potential patients to appropriate reproductive specialists. Although patients may be focused initially on their cancer diagnosis, the Update Panel encourages providers to advise patients regarding potential threats to fertility as early as possible in the treatment process so as to allow for the widest array of options for fertility preservation. The discussion should be documented. Sperm and embryo cryopreservation as well as oocyte cryopreservation are considered standard practice and are widely available. Other fertility preservation methods should be considered investigational and should be performed by providers with the necessary expertise.

Revisión de 22 nuevas publicaciones de preservación de fertilidad desde 2006 hasta 2012.

- No hubo cambios significativos en cuanto a las recomendaciones de la guía del 2006 salvo que la vitrificación de ovocitos dejó de ser una técnica experimental para ser una práctica estándar.
- Además se modificó el término de quien es responsable de informar y discutir las opciones de preservación de fertilidad : del texto anterior el término "oncologists" se reemplazó por "proveedores de cuidados de salud" (incluye médicos oncólogos, médicos radioterapeutas, oncólogos pediatras, ginecólogos oncólogos, urólogos, hematólogos, cirujanos, enfermeros, psicólogos)
- Con respecto a la utilización de análogos de GnRH , si bien se ha publicado sobre su efectividad, son necesarios estudios con un mayor número de pacientes y con un seguimiento de los marcadores de reserva ovárica, dosaje de HAM y recuento de folículos antrales.



RECOMENDABLE: ciclos de aspiración folicular para captura de óvulos y vitrificación de los ovocitos. (con esquemas de urgencia)

Ventajas:

mujeres sin pareja

impacto negativo psicológico, emocional y/o social del hecho de tener embriones criopreservados.

POSIBLE: ciclos de estimulación ovárica y criopreservación de embriones.

APLICABLE : resección ovárica translaparoscópica y ciclos de aspiración de ovocitos inmaduros.



Table 2. Potential Fertility Preservation Options for Premenopausal Patients With Breast Cancer

	Overview	Status of Clinical Adoption	Advantages	Disadvantages
Embryo cryopreservation	Ovarian stimulation starting at menses onset ⁶ Egg retrieval In vitro fertilization Cryopreservation ²⁷	Standard ²⁴	Longest established of all available methods ³	Requires hormonal stimulation Requires 2- to 6-wk treatment delay Requires male partner ⁶
Mature oocyte cryopreservation	Ovarian stimulation starting at menses onset ⁶ Egg retrieval Cryopreservation ²⁷	Standard ²⁴	No male partner needed ³	Requires hormonal stimulation Requires 2- to 6-wk treatment delay ⁶
Ovarian tissue cryopreservation for reimplantation	Oophorectomy Ovarian tissue cryopreservation Autologous reimplantation of ovarian tissue ²⁷	Investigational, potentially promising ²⁴	No hormonal stimulation needed Less treatment delay than standard methods No male partner needed ²⁷	Potential for reintroduction of cancer cells with ovarian tissue ²⁴
Ovarian tissue cryopreservation for in vitro follicle maturation	Oophorectomy Ovarian tissue cryopreservation Aspirate immature oocyte, mature in vitro In vitro fertilization Uterine transfer ²⁷	Investigational, potentially promising ²⁷	No hormonal stimulation needed Less treatment delay than standard methods No male partner needed ²⁷	
Natural cycle in vitro fertilization	Ovarian follicle aspirated during natural menstrual cycle In vitro fertilization Cryopreservation	Investigational, limited success ²⁸	No hormonal stimulation needed ²⁸	Low success rate ²⁶
GnRH agonist	Administer every 4 wk, starting 1 wk before chemotherapy ^{20,33}	Provider-dependent, controversial (see text)	Noninvasive	Mixed efficacy data (see text) Slight increase in low-grade toxicities ³³

Abbreviation: GnRH, gonadotropin-releasing hormone.

Aspectos psicoemocionales

¿Que sienten los pacientes con enfermedades oncológicas?

Están interesados en su descendencia biológica

- El interés es independiente de su pronóstico de vida, incluso con riesgo de posibles malformaciones secundarias a su tratamiento.
- La criopreservación de gametas ha demostrado ser un Factor POSITIVO para sobrellevar la patología.
- Todos los pacientes tienen derecho a **SER INFORMADOS SOBRE SUS CHANCAS DE PRESERVACION DE LA FERTILIDAD.**

Aspectos psicoemocionales

En la enfermedad oncológica, la paciente y la familia se enfrentan a la posibilidad "real" de muerte. El cáncer irrumpe en la vida de la paciente como una CRISIS.

- El impacto emocional agudo es un tipo de respuesta ante una situación profundamente perturbadora que se caracteriza por ansiedad y , en ocasiones, depresión.
- Aparecen diferentes tipos de **ANGUSTIA**: de muerte, de transformación del cuerpo, de abandono (por el temor a la pérdida de autonomía)
- El temor a la muerte, al dolor físico y al efecto de los tratamientos a corto plazo hace que la paciente y su entorno concentren su energía psíquica en el aquí y ahora; generando una dificultad para proyectarse en un futuro.

La preservación de la fertilidad juega un rol importante en mujeres jóvenes con diagnóstico de cáncer de mama al momento de la elección del tratamiento.

- Cerca del 70 % de las pacientes en edad reproductiva desea tener hijos luego de completar su tratamiento oncológico.

Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. *Cáncer* . 1999

Alrededor del 80% de la muestra considera a sí mismos de manera positiva como padres reales o potenciales. Sintiéndose lo suficientemente sano como para ser un buen padre después del cáncer fue el más fuerte predictor ($P < 0,001$) de bienestar emocional, medida por la puntuación del componente mental del SF-36.

Aspectos psicoemocionales

La preservación de la fertilidad representa una **POSIBILIDAD REAL** para que la paciente y/o la familia se conecten con un después.

- Queda implícita la posibilidad de sanar y de tener proyectos para un futuro posible , y de recuperar la normalidad.
- El factor que mas influye positiva o negativamente en la decisión de preservar la fertilidad es el ASESORAMIENTO y el haber obtenido o no información del equipo medico.
- En general, se ha observado que el riesgo de infertilidad y las opciones de preservación no son discutidas en la consulta con los oncólogos.

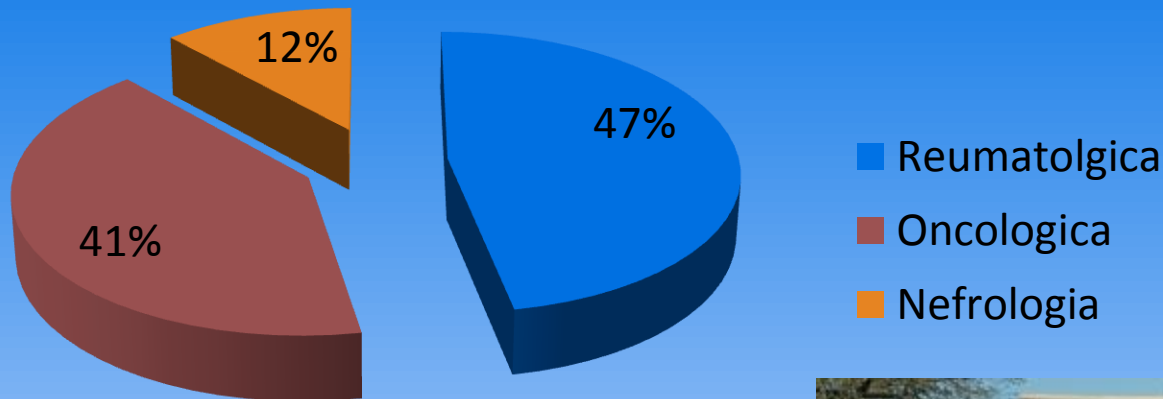
- En un estudio de mujeres menores de 40 años con diagnóstico de cáncer de mama, solo el 68 % de las pacientes refirió haber abordado el tema de fertilidad a futuro antes de iniciar el tratamiento.
- Además se observó que menos de la mitad de los médicos oncólogos derivan las pacientes a los especialistas en medicina reproductiva para asesoramiento de preservación de la fertilidad

Waks Ag. Partridge AH. Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety. J Natl Compr Canc Netw 2016;14(3):355–363

Experiencia en el Hospital San Martín La Plata

Tenemos 18 casos de PF en mujeres por causas oncológicas y por indicaciones medicas de Reumatología y Nefrología.

- La técnica utilizada es vitrificación de ovocitos.



Conclusiones

- En la cura del cáncer hoy por hoy debería considerarse no solo la erradicación de la enfermedad y la sobrevida, sino también la calidad de vida posterior, incluyendo los deseos de maternidad de la paciente.
- Al ofrecer la posibilidad de preservación de fertilidad debemos plantear los distintos protocolos disponibles teniendo en cuenta la edad, status hormonal y características de la enfermedad de base.
- Asesoramiento cuidadoso y personalizado.
- Debe tenerse en cuenta que en mujeres con cáncer la capacidad reproductiva puede estar ya comprometida por su enfermedad de base.
- La oportunidad de preservar la fertilidad de alguna forma no debería ser negada a ninguna paciente.



LO MAS IMPORTANTE ES EL
ASESORAMIENTO DE LA PACIENTE Y EL
TRABAJO EN UN EQUIPO
MULTIDISCIPLINARIO.

Muchas gracias.



Bibliografía

- Ramiro Quintana :” Preservación de la fertilidad en Medicina. Editorial Ascune. Buenos Aires. 2012.
- Waks A. Fertility Preservation in Patients With Breast Cancer: Necessity, Methods, and Safety. . J Natl Compr Canc Netw. 2016 Mar;14(3):355-63
- Lambertini M y col. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med. 2016 Jan 4;14:1.
- Loren AW et al. American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013 Jul 1;31(19): 2500-10.
- Terrado G. Indicaciones, estrategias y aspectos clínicos en la preservación de la fertilidad. Reproducción. 2014. 29; 3: 104-105 .
- Stoop D y col. Reproductive potential of a metaphase II oocyte retrieved after ovarian stimulation: an analysis of 23 354 ICSI cycles . Hum Reprod. 2012 Jul;27(7):2030-5.
- Cobo A y col. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. Fertil Steril. 2016 Mar;105(3):755-764
- Chen H, Jinke Li, Tao Cui, Lina Hu. Cochrane Database of Systematic Reviews. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. Review Intervention. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11)
- Blummenfeld Z, Zur H, Dann E. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Cotreatment During Chemotherapy May Increase Pregnancy Rate in Survivors. Oncologist 2015 Nov;20(11):1283-9.
- Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, Al-Inany HG, Falcone T. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2011 Mar 1;95(3):906-14.
- Yang B1, Shi W, Yang J, Liu H, Zhao H, Li X, Jiao S. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Breast. 2013 Apr;22(2):150-7.
- Lambertini M, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, Costa M, Revelli M, Salvagno F, Alessandra Gennari, Filippo M. Ubaldi, Giovanni B. La Sala, Cristofaro De Stefano, W. Hamish Wallace, Ann H. Partridge, and Paola Anserini. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med. 2016; 14: 1. 2016 Jan 4.
- Hasky N at col.. Gonadotrophin-releasing hormone agonists for fertility preservation: unraveling the enigma? Hum Reprod. 2015 May;30(5):1089-101