

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo Traducción y comentarios sobre el artículo “Responses to fertility treatment among patients with cancer: a retrospective cohort study”**

Nombre revisor: Belén Acevedo Martín. Hospital Fundación Jiménez Díaz

**1.- Artículo Original:**

A. V. Dolinko, L. V. Farland, S. A. Missmer, S. S. Srouji, C. Racowsky and E. S. Ginsburg.  
Responses to fertility treatment among patients with cancer: a retrospective cohort study.  
Fertility Research and Practice (2018) 4:3

**2.- Resumen del Artículo:**

**Introducción:**

Los tratamientos para el cáncer tienen impactos negativos significativos en la fertilidad femenina, pero el impacto del cáncer en sí mismo en la fertilidad aún debe aclararse. Si bien algunos estudios han demostrado que, en comparación con las mujeres sanas, las que tienen cáncer requieren dosis más altas de gonadotropinas, lo que resulta en una disminución del rendimiento de los ovocitos, mientras que otros han demostrado resultados comparables entre los dos grupos. El propósito de este estudio es evaluar si existe una asociación entre cualquier tipo de cáncer, y la respuesta a la estimulación ovárica para el banco de óvulos y embriones.

**Metodología**

Estudio de cohorte retrospectivo, donde se revisaron los ciclos de estimulación ovárica realizados desde junio de 2007 hasta octubre de 2014 en un solo centro médico académico para identificar los realizados para mujeres con cáncer que se someten a preservación de la fertilidad (n = 147) o mujeres sin cáncer que se someten a su primer tratamiento (Ciclo debido a la infertilidad del factor masculino, n = 664). De las 147 mujeres sometidas a preservación de la fertilidad, 105 tenían cáncer local (tumores malignos sólidos en estadio I-III) y 42 tenían cáncer sistémico (tumores malignos hematológicos o sólidos en estadio IV). La respuesta a la estimulación ovárica se comparó entre estos dos grupos y las mujeres sin cáncer.

**Resultados:**

Al ajustar la edad y el IMC, las mujeres con cáncer sistémico tuvieron un recuento de folículos antrales (AFC) más bajo que las mujeres sin cáncer o cáncer local. Las mujeres con cáncer sistémico requirieron dosis más altas de FSH que las mujeres sin cáncer o cáncer local, y tuvieron una mayor proporción de ovocitos a AFC que las mujeres sin cáncer o cáncer local, pero con mayores probabilidades de cancelación del ciclo en comparación con las mujeres sin cáncer o cáncer local. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos para la duración de la estimulación, el número de ovocitos y los ovocitos maduros recuperados, o el número de embriones creados.

### Conclusiones:

Las mujeres con cáncer alcanzan rendimientos similares de ovocitos y embriones que las mujeres sin cáncer, aunque las que tienen cáncer sistémico requieren dosis más altas de FSH y tienen un mayor riesgo de cancelación del ciclo.

## **2.1 Introducción:**

Aproximadamente 47.500 mujeres entre las edades de 15 y 39 años fueron diagnosticadas con cáncer en los Estados Unidos en 2012. A medida que se han desarrollado nuevas opciones de tratamiento, las tasas de supervivencia a 5 años para las pacientes con cáncer han mejorado y un número cada vez mayor de mujeres esperan reanudar la vida después del tratamiento. Sin embargo, las terapias disponibles a menudo son gonadotóxicas y amenazan a las mujeres con pérdida de fertilidad. Si bien está bien establecido que los tratamientos contra el cáncer tienen un impacto negativo significativo en la fertilidad femenina, aún se debate si la presencia de cáncer tiene un impacto perjudicial en la función ovárica y/o en la respuesta a la estimulación ovárica controlada.

En las últimas décadas, se han desarrollado varias opciones para preservación de la fertilidad (PF), que incluyen la crioconservación de ovocitos y embriones. Si bien el almacenamiento de embriones es una opción bien establecida, la crioconservación de ovocitos maduros se ha actualizado recientemente en

Estados Unidos de una estrategia experimental a una opción terapéutica aceptada.

Anteriormente, hemos demostrado que las mujeres con cáncer que se sometieron a PF en nuestro programa requirieron una dosis total más alta de gonadotropinas y produjeron un número menor de ovocitos maduros que las pacientes control de fertilización in vitro (FIV) no oncológicas, aunque el número total de ovocitos recuperado y el número de embriones producidos no fue significativamente diferente. Si bien ahora se acepta la crioconservación de embriones y ovocitos y se recomiendan técnicas para la PF, los datos sobre los resultados con la transferencia de embriones descongelados o la fertilización de ovocitos descongelados y la posterior transferencia de embriones en pacientes con cáncer son limitados.

Los objetivos de este estudio fueron ampliar nuestro conocimiento de las posibles asociaciones entre el tipo de malignidad en la función ovárica, la estimulación ovárica y las tasas de embarazo después de la transferencia de ovocitos/embriones descongelados. Nuestro objetivo es proporcionar información más sólida para asesorar a pacientes diagnosticadas de neoplasias malignas sobre la eficacia de la PF.

## **2.2 Metodología**

### Criterios de selección

. Entre el 9 de julio de 2007 y el 31 de octubre de 2014, se realizaron en nuestra institución 13.221 ciclos de estimulación ovárica controlada, con o sin inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI). Todos los datos del ciclo se revisaron retrospectivamente para identificar a las mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida (TRA) para crioconservar óvulos y/o embriones para PF en el contexto de un diagnóstico de cáncer (n = 153 ciclos).

En los análisis primarios, las mujeres con cáncer se agruparon según la distribución de su cáncer como local (malignidad sólida en estadio I-III) o sistémica (hematológica [es decir, leucemia o linfoma] o malignidad sólida en estadio IV). Estos pacientes también se clasificaron según su tratamiento contra el cáncer antes de la FP como: 1) sin quimioterapia; 2) exposición a cualquier quimioterapia; o 3) la exposición a tamoxifeno o letrozol durante la estimulación. Las mujeres con cáncer sistémico se subclasificaron como si tuvieran o no exposición a quimioterapia o radiación abdominal antes de la PF. Debido a que existe evidencia de que el estado de portador de BRCA puede afectar los resultados, las mujeres con cáncer también fueron subclasificadas como aquellas con cáncer de mama que fueron o no portadoras de mutaciones en el gen BRCA (ya sea BRCA-1 o BRCA-2), o que fueron diagnosticados con otros cánceres. Las mujeres con cáncer de mama sin estado de portador

de BRCA conocido fueron excluidas de este análisis, al igual que una mujer a la que se le diagnosticó cáncer de mama y de tiroides.

### **2.3 Resultados:**

En todas las mujeres se evaluaron la edad, recuento de folículos antrales (AFC) y la hormona antimülleriana (HAM), al igual que las dosis iniciales y de FSH, los niveles séricos de estradiol en el momento de la HCG, la duración de estimulación, número total de folículos, número total de ovocitos y número de ovocitos maduros recuperados, número de embriones obtenidos y si el ciclo fue cancelado o no.

Para las mujeres que volvieron a usar sus óvulos y/o embriones congelados en ciclos subsiguientes, se anotó la duración de la congelación de óvulos/embriones y el uso de un portador gestacional, al igual que los resultados de las transferencias, incluidos los resultados del embarazo, la edad gestacional al momento del parto, y pesos de nacimiento.

#### Protocolo de estimulación y recuperaciones

Un equipo interdisciplinario aconsejó exhaustivamente a todas las mujeres sometidas a preservación de la fertilidad acerca de los riesgos y beneficios de someterse a la estimulación ovárica, ya sea antes o después de su tratamiento contra el cáncer, incluido el riesgo potencial de defectos congénitos en los hijos en pacientes recientemente expuestas a enfermedades sistémicas.

Las mujeres sin cáncer fueron estimuladas durante la fase folicular temprana de sus ciclos menstruales, de forma convencional. Debido a la urgencia para el inicio de los tratamientos oncológicos, las mujeres con cáncer fueron estimuladas durante la fase folicular temprana o en cualquier momento de su ciclo menstrual.

Se utilizaron varios tipos diferentes de protocolos para la estimulación ovárica. Se identificó un grupo control, compuesto por mujeres que se sometieron a su primer ciclo de estimulación ovárica para la FIV debido a la infertilidad del factor masculino, sin evidencia de causas femeninas de infertilidad (n = 664). Estas mujeres fueron seleccionadas porque representan mujeres presumiblemente fértiles, lo que permite la identificación de cualquier diferencia en los resultados de estimulación ovárica atribuibles exclusivamente al cáncer.

Además, los ensayos aleatorios no han encontrado que los resultados de la FIV difieran entre los ciclos agonista y antagonista de la GnRH. A las mujeres con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos se les ofreció letrozol o tamoxifeno como medicamentos adjuntos durante el ciclo de estimulación para reducir el riesgo teórico derivado de una mayor exposición al estrógeno, como se describió anteriormente.

La mayoría de los pacientes con cáncer se sometieron a protocolos antagonistas de la GnRH (n = 139). Para los pacientes sometidos a un inicio de estimulación aleatoria, se administraron gonadotropinas exógenas en cualquier momento durante el ciclo menstrual.

#### Resultados

Las mujeres con cáncer sistémico eran más jóvenes ( $27.1 \pm 6.4y$ ) que aquellas con cáncer local ( $33.6 \pm 4.8y$ ) o sin cáncer ( $34.6 \pm 4.2y$ ), pero tenían niveles más bajos de AMH ( $2.0 \pm 2.2$  ng / ml) que las mujeres con cáncer local ( $2.8 \pm 2.7$  ng / ml) o ningún cáncer ( $3.4 \pm 3.3$  ng / ml).

Como se indicó anteriormente, la mayoría de las mujeres sin cáncer fueron estimuladas mediante protocolos de agonista de la GnRH, mientras que la mayoría de las mujeres con cáncer sistémico o local fueron estimuladas usando protocolos antagonistas de GnRH.

Además, no todas las mujeres con cáncer comenzaron la estimulación en la fase folicular temprana (21%). El 40.5% de aquellas con cáncer sistémico y el 14.3% de aquellas con cáncer local fueron estimuladas en un momento aleatorio durante sus ciclos menstruales.

En cuanto a los diagnósticos de cáncer, aproximadamente a la mitad se le había diagnosticado cáncer de mama (53,7%), y el 79,4% de ellos informaron tumores BRCA negativos. A una mujer se le diagnosticó cáncer de mama y tiroides en el momento de la estimulación ovárica.

#### Efecto del cáncer

Las mujeres con cáncer sistémico tuvieron un AFC más bajo al inicio del estudio, en comparación con las que no tenían cáncer ( $p = 0,003$ ) o cáncer local ( $p = 0,04$ ). Las mujeres con cáncer local o sistémico comenzaron a recibir dosis más altas de FSH en comparación con las mujeres sin cáncer (ambas  $p < 0,001$ ); y ambos requirieron dosis totales más altas de FSH (ambos  $p < 0,001$ ). Las mujeres con cáncer sistémico recibieron un inicio más alto ( $p < 0,001$ ) y dosis totales de FSH ( $p = 0,0031$ ) que las mujeres con cáncer local. Además, las mujeres con cáncer sistémico tenían mayores probabilidades de sufrir una cancelación del ciclo en comparación con las mujeres sin cáncer ( $p < 0,001$ ) o cáncer local ( $p = 0,0016$ ). Aquellas personas con cáncer sistémico que no se sometieron a una cancelación del ciclo tuvieron un número total de folículos menor en el día de la HCG que las mujeres sin cáncer; esto se debió principalmente al ajuste por edad ( $p = 0,02$ ). Las mujeres con cáncer sistémico también tuvieron una mayor proporción de óvulos recuperados en comparación con la AFC del ciclo (proporción ovocito/AFC) que las mujeres sin cáncer ( $p = 0,01$ ) o cáncer local ( $p = 0,04$ ), así como una mayor relación ovocito maduro/ AFC ( $p=0,02$  y  $p=0,04$ , respectivamente). No obstante, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos con respecto a la duración de la estimulación, el número de ovocitos y ovocitos maduros recuperados, o el número de embriones 2PN obtenidos.

#### Efecto de la quimioterapia previa.

Las mujeres con cáncer que recibieron quimioterapia antes de la FP ( $n = 38$ ) tuvieron un AFC inicial más bajo que las mujeres sin cáncer ( $4.7 \pm 4.5$  vs.  $9.4 \pm 7.2$ ,  $p < 0.0001$ ). Estas mujeres comenzaron a recibir dosis más altas de FSH ( $467.7 \pm 160$  vs.  $289.0 \pm 121.3$  IU,  $p < 0.0001$ ), y recibieron dosis totales más altas de FSH ( $4168.7 \pm 160.0$  vs.  $1839.2 \pm 1294.7$  IU,  $p < 0.0001$ ) durante una estimulación más larga ( $12.9 \pm 2.5$  vs.  $11.7 \pm 2.0$  días,  $p = 0.002$ ). Tenían un número de folículos total más bajo en el día de la hCG ( $11.5 \pm 6.3$  frente a  $12.9 \pm 6.6$ ,  $p < 0.0001$ ), tenían menos ovocitos ( $14.6 \pm 9.3$  frente a  $15.7 \pm 8.6$ ,  $p = 0.001$ ) y menos ovocitos maduros recuperados ( $11.8 \pm 7.7$  vs.  $12.0 \pm 7.1$ ,  $p = 0.004$ ), con menos embriones obtenidos ( $6.2 \pm 6.7$  vs.  $8.9 \pm 6.3$ ,  $p = 0.0002$ ). Estas mujeres también tenían 22.2 veces más probabilidades de tener una cancelación del ciclo que las mujeres sin cáncer.

Las mujeres con cáncer pero sin quimioterapia antes de la estimulación ovárica ( $n=49$ ) también comenzaron con dosis más altas de FSH ( $348.2 \pm 163.9$  UI frente a  $289.0 \pm 121.3$  UI,  $p < 0.0001$ ) y requirieron dosis totales de FSH significativamente más altas ( $2508.7 \pm 1697.5$  UI vs.  $1839.2 \pm 1294.7$  UI,  $p < 0,0001$ ) que las mujeres sin cáncer. Los dos grupos no difirieron en el AFC basal, el número total de folículos el día de la hCG o el número total de ovocitos maduros recuperados. Se observaron resultados similares para el subgrupo de mujeres con cáncer que no recibieron quimioterapia, pero que recibieron tamoxifeno o letrozol como medicamentos complementarios durante sus ciclos ( $n=60$ ). En particular, los niveles séricos de estradiol para mujeres que no habían estado expuestas a quimioterapia ( $1824.8 \pm 1091.6$  pg / mL,  $p = 0.001$ ) y que habían recibido quimioterapia previa ( $1344.8 \pm 685.1$  pg / mL,  $p < 0.0001$ ) fueron menores que para mujeres sin cáncer ( $2229.0 \pm 905.7$  pg / mL). En los análisis de sensibilidad, después de la restricción a los casos tratados con letrozol solamente, se observaron tendencias similares ( $812.9 \pm 600.0$  pg / mL,  $p < 0.0001$ ).

Las mujeres con cáncer sistémico que se sometieron a quimioterapia o radiación abdominal antes de la PF tuvieron un AFC basal más bajo ( $p < 0,0001$ ). Estas mujeres comenzaron a recibir dosis más altas de FSH ( $p < 0,001$ ) y recibieron dosis totales más altas de FSH ( $p < 0,0001$ ) durante una estimulación más larga ( $p = 0,003$ ) que las mujeres sin cáncer. Además, tenían mayores probabilidades de cancelación del ciclo ( $p < 0,0001$ ), menores números totales de folículos el día de la hCG ( $p = 0,0007$ ), tenían menos ovocitos ( $p = 0,01$ ) y ovocitos maduros ( $p = 0,02$ ) recuperados, así como menos embriones ( $p = 0,0008$ ) obtenidos en comparación con mujeres sin cáncer. El índice de ovocitos ( $p = 0,01$ ) y de ovocitos maduros a AFC ( $p = 0,006$ ) en estas mujeres también fue más alto que en mujeres sin cáncer. Aquellos que no habían estado expuestos a ninguna quimioterapia o radiación abdominal antes de la FP, comenzaron a recibir dosis más altas de FSH ( $p = 0,001$ ) que las mujeres sin cáncer. Sin embargo, su dosis total de FSH no fue significativamente mayor que en

las mujeres sin cáncer y, curiosamente, se recuperó un número significativamente mayor de ovocitos y ovocitos maduros (ambos  $p = 0,03$ ), con más embriones obtenidos ( $p < 0,0001$ ). Los pacientes con cáncer sistémico que se habían sometido a quimioterapia o radiación abdominal antes de la preservación de la fertilidad fueron estimulados de manera más agresiva, pero exhibieron una respuesta más pobre a la estimulación ovárica en comparación con los pacientes con cáncer que no habían recibido ningún tratamiento contra el cáncer antes del inicio del ciclo. Se utilizaron dosis de inicio más altas ( $p = 0,002$ ) y dosis totales de FSH ( $p = 0,0004$ ), se observaron menos folículos totales en el activador de hCG ( $p = 0,01$ ), menos ovocitos totales ( $p = 0,0004$ ) y ovocitos maduros ( $p = 0,0010$ ) se recuperaron y se obtuvieron menos embriones ( $p < 0,0001$ ).

No se exploró el efecto del tiempo transcurrido entre la quimioterapia previa y / o la estimulación ovárica y de radiación en los resultados de preservación de la fertilidad debido a las duraciones variables del tratamiento.

#### Efecto de la fase del ciclo menstrual.

En comparación con las mujeres sin cáncer, si las mujeres con cáncer fueron estimuladas en la fase folicular temprana ( $n = 109$ ) o en un momento aleatorio de su ciclo menstrual ( $n = 33$ ), usaron dosis iniciales más altas de FSH ( $288.26 \pm 120.72$  UI) vs.  $383.6 \pm 175.4$  y  $319.3 \pm 162.5$  UI, respectivamente) y dosis totales más altas de FSH ( $1835.0 \pm 1293.3$  UI vs.  $2965.6 \pm 1961.7$  y  $2727.27 \pm 1617.2$  UI, respectivamente). Aquellos que se sometieron a una estimulación de inicio aleatorio tendieron a dosis de FSH iniciales y totales más bajas que aquellos con cáncer que se sometieron a una estimulación folicular temprana, y tenían mayores probabilidades de tener una cancelación del ciclo en comparación con las mujeres sin cáncer [OR: 6.95 (2.16– 22,38),  $p < 0,05$ ]. De las cinco mujeres que se sometieron a una estimulación de inicio aleatorio y tuvieron una cancelación del ciclo, todas habían recibido quimioterapia previa (cuatro de ellas agentes alquilantes) y tres tenían niveles de AMH de 0,3 (los niveles no estaban disponibles para los otros dos pacientes). Esto sugiere que la cancelación fue debida a la disminución de la reserva ovárica, en lugar del efecto de la estimulación de inicio aleatorio. Además, el grupo de inicio aleatorio tuvo más ovocitos ( $23.0 \pm 18.9$ ) y ovocitos maduros ( $16.1 \pm 9.5$ ) recuperados que las mujeres sin cáncer ( $15.7 \pm 8.6$  y  $12.0 \pm 7.1$ , respectivamente) o aquellas con cáncer que se sometieron a estimulación folicular temprana ( $16.6 \pm 14.7$  y  $12.5 \pm 10.6$ , respectivamente), aunque ninguna de estas diferencias alcanzó significación. Este patrón de asociación fue consistente en un análisis de intención de tratar después de la inclusión de ciclos cancelados en cada grupo.

#### Efecto del cáncer de mama y la mutación BRCA.

Debido a que el cáncer de mama es la neoplasia maligna más común en mujeres en edad reproductiva, se investigó cualquier asociación entre la presencia de cáncer de mama y la mutación BRCA en los resultados de ovario.

Las mujeres con cáncer de mama comenzaron a recibir dosis significativamente más altas de FSH que las que no tenían cáncer. Además, las mujeres con cáncer de mama que fueron BRCA-negativas tuvieron significativamente menos ovocitos extraídos que las mujeres sin cáncer, con menos cigotos creados. Estas diferencias no se observaron en mujeres con cáncer de mama que fueron portadoras de mutaciones BRCA 1 o 2, sin embargo, tuvimos un poder limitado ( $n = 13$ ) para detectar asociaciones.

#### Criopreservación y resultados del embarazo.

Todas las mujeres con cáncer que tuvieron ovocitos recuperados y/o embriones creados fueron elegidos para la criopreservación. Hasta la fecha, 19 de los 147 pacientes con cáncer han fallecido. Una de las 147 mujeres volvió a usar sus ovocitos congelados, lo que resultó en una transferencia, y 15 regresaron a usar sus embriones congelados para un total de 18 transferencias (ver Fig. 1). Ninguno de los ciclos de transferencia empleó la detección genética previa a la implantación (PGS), ya que no recomendamos el PGS en mujeres con cáncer debido a que muchos embriones son mosaicos y pueden dar como resultado un nacimiento vivo. Ocho mujeres tenían cáncer de mama, dos tenían cáncer de cuello uterino y una tenía leucemia mieloide crónica, síndrome de mielodisplasia, cáncer de endometrio con cáncer de

ovario endometriode, liposarcoma recurrente y cáncer de pulmón. Las tasas de nacidos vivos fueron de 40.0% por ciclo de inicio (8 de 20 ciclos), 42.1% por transferencia de embriones (8 de 19) y 50% por mujer tratada (8 de 16). Siete partos dieron lugar a nacimientos únicos (edad gestacional en el momento del parto de 38 + 6/7 a 41 + 2/7 semanas), y uno dio lugar a un parto de gemelos (edad gestacional, 35 + 6/7 semanas). Los pesos al nacer oscilaron entre 2381 y 4706 g con un promedio de 3478 g. Uno de los pacientes que tenía un embarazo único en útero subrogado murió poco después del parto; esto se había anticipado y se obtuvieron extensas consultas médicas, sociales y éticas antes del ciclo de transferencia de embriones crioconservados. Al momento de escribir este artículo, un embarazo estaba en curso y un embarazo resultó en un aborto espontáneo.

### **3.- Comentario:**

En este estudio, comparamos la respuesta ovárica a gonadotropinas y los resultados del ciclo de las mujeres diagnosticadas con cáncer que se sometieron a FIV con fines de PF con las mujeres sanas, probablemente fértiles, cuyas parejas tenían infertilidad por factor masculino. Estos datos muestran que el número de ovocitos y embriones obtenidos para las mujeres con cáncer es equivalente al de las mujeres sin cáncer, particularmente cuando la estimulación ovárica se realiza antes de la quimioterapia. Sin embargo, las mujeres con cáncer requieren dosis más altas de gonadotropinas para lograr esos rendimientos. En comparación con las que tienen cáncer local, las mujeres con cáncer sistémico y la exposición previa a la quimioterapia tienen un mayor riesgo de cancelación del ciclo. Para los pocos pacientes que han regresado a usar sus ovocitos o embriones crioconservados, la tasa de administración global fue de 40% por inicio de ciclo y 42.1% por transferencia de embriones. A nuestro entender, este es uno de los estudios de cohorte más grandes para investigar el efecto del cáncer en los resultados de la PF.

Nuestros datos mostraron que las mujeres con cáncer local tenían AFC similar al inicio del estudio que las que no tenían cáncer. Estos resultados son consistentes con estudios previos que no muestran diferencias en la AFC basal entre mujeres sin cáncer con quimioterapia y mujeres sin cáncer. Sin embargo, las mujeres con cáncer sistémico, y específicamente aquellas con quimioterapia previa o exposición a la radiación abdominal, tuvieron un AFC basal significativamente más bajo, lo que demuestra que la quimioterapia y la radiación abdominal a menudo son gonadotóxicas. Esto también es consistente con un estudio reciente que encontró que las mujeres con linfoma tienen AFC basal más baja incluso antes de la quimioterapia en comparación con las mujeres sin cáncer u otros tipos de cáncer.

Con respecto a las características de estimulación, las mujeres con cáncer comenzaron a recibir dosis significativamente más altas de FSH que las mujeres sin cáncer. Las dosis iniciales más altas pueden sugerir una tendencia subyacente entre los especialistas que tratan a todas las mujeres con cáncer, independientemente de las pruebas de referencia de la función y reserva ovárica. En la subpoblación de pacientes con cáncer sistémico y quimioterapia previa o exposición a la radiación abdominal, es probable que las dosis iniciales más altas sean el resultado de la respuesta apropiada de los médicos a una AFC basal más baja. Mujeres con cáncer local y mujeres con cáncer sistémico y quimioterapia / exposición previa a la radiación posteriormente recibieron dosis totales más altas de FSH que las mujeres sin cáncer. En contraste, los estudios previos no demostraron diferencias significativas en la dosis total de gonadotropinas necesarias para estimular el desarrollo folicular en mujeres con cáncer. Estos resultados son particularmente notables, ya que el protocolo antagonista de la GnRH, que es el más utilizado en esta cohorte, generalmente requiere una dosificación de FSH total más baja que otros protocolos agonista de la GnRH .

Sin embargo, parece que una dosis más alta de FSH puede superar la disminución de la capacidad de respuesta ovárica, ya que encontramos que las mujeres con cáncer local tenían rendimientos de ovocitos similares a las mujeres sin cáncer. En mujeres con cáncer sistémico y exposición previa a quimioterapia/radiación, las dosis más altas de FSH total dieron como resultado una proporción significativamente mayor de ovocitos a AFC que las mujeres sin cáncer, lo que quizás indique un mejor reclutamiento folicular. Por lo tanto, nuestros resultados se suman a una literatura conflictiva, en la que algunos estudios anteriores informaron

rendimientos de ovocitos significativamente más bajos y tasas de fertilización reducidas en mujeres con cáncer, mientras que otros no encontraron diferencias en el número de ovocitos recuperados de mujeres con cáncer .

Tomadas en conjunto, estas observaciones sugieren un efecto adverso similar del cáncer en la función gonadal en mujeres como se informó anteriormente en hombres diagnosticados con cánceres en etapa avanzada o sistémicos. Varios estudios informaron disfunción testicular y anomalías del semen en pacientes con linfoma de Hodgkin .Curiosamente, un estudio mostró que la disminución de la fertilidad fue más significativa en el contexto de un aumento de la tasa de sedimentación del eritrocito (ESR) y la enfermedad en estadio avanzado, lo que sugiere que la inflamación sistémica puede interferir con la función gonadal Desafortunadamente, no tuvimos acceso a los niveles de ESR o proteína C reactiva en la mayoría de los pacientes en nuestra cohorte de estudio y, por lo tanto, no podemos comentar sobre ninguna relación entre los niveles de estos marcadores de inflamación y la respuesta ovárica.

Nuestros datos sugieren que en nuestros pacientes con cáncer, la estimulación de inicio aleatorio solía requerir dosis totales más bajas de gonadotropinas y, de manera interesante, resultó en un mayor número de ovocitos recuperados y embriones obtenidos que la estimulación convencional en la fase folicular temprana. Esto contrasta con un estudio previo que mostró que las mujeres con cáncer que se sometían a ciclos de inicio aleatorio requerían dosis totales más altas de gonadotropinas durante un estímulo más prolongado que las mujeres que experimentaban un inicio convencional, aunque los rendimientos de ovocitos y embriones no eran diferentes. Sin embargo, los resultados sugieren que la estimulación de inicio aleatorio es efectiva para la PF urgente.

Los resultados en pacientes con cáncer de mama sugieren que la positividad de BRCA no tiene un impacto negativo en la recuperación de ovocitos, aunque los requisitos de dosis de FSH más altos sí lo hacen;

sugieren una menor respuesta ovárica entre estos pacientes en comparación con los pacientes con tumores BRCA negativos. Esto se suma a la literatura ya conflictiva en la que un estudio encontró recuperación de ovocitos significativamente más bajos en mujeres con cáncer de mama BRCA positivo que en mujeres con cáncer de mama BRCA negativo, mientras que otro no mostró diferencias significativas en el número de ovocitos o embriones.

El estudio actual es uno de los pocos que evalúa las tasas de embarazo después de la PF. Encontramos una tasa de entrega del 42,1% por transferencia, que consideramos buena para la transferencia de embriones en el día 3 en el contexto de estos pacientes que han tenido todos, no solo de buena calidad, congelados y posteriormente descongelados y transferidos. Esta tasa también es coherente con nuestros informes anteriores, así como con los de otros, que van del 12 al 75%. Sin embargo, todos los estudios, incluido el nuestro, tienen tamaños de muestra pequeños que varían de 4 a 33 pacientes. Se planean estudios de seguimiento a medida que más pacientes vuelven a utilizar sus ovocitos y/o embriones crioconservados.

El estudio actual tiene varios puntos fuertes. Como uno de los estudios más grandes realizados para examinar los resultados de la estimulación ovárica con fines de PF en mujeres con enfermedad maligna, tuvimos el poder estadístico para comparar los resultados del ciclo de mujeres sanas con infertilidad por factor masculino con las de mujeres con diferentes tipos y estadios de cánceres. Además, pudimos realizar análisis de subgrupos, de lo contrario no es factible con poblaciones más pequeñas de pacientes. Aunque varios estudios han intentado estratificar a las mujeres con cáncer por tipo (p. Ej., Hematológico, mamario, tracto gastrointestinal, etc.), el tamaño de los grupos fue pequeño en todos menos en un estudio, lo que limita la interpretación de los datos. Además, la mayoría de los estudios publicados excluyeron a mujeres con cáncer que habían estado expuestas a la quimioterapia; por lo tanto, el conocimiento sobre la respuesta ovárica después de la quimioterapia es escaso. Sin embargo, en realidad, el tratamiento del cáncer no siempre puede retrasarse (por ejemplo, en casos de leucemia aguda) y la estimulación ovárica no puede iniciarse siempre antes de la quimioterapia. Los hallazgos de nuestro estudio ayudarán a llenar estos vacíos de conocimiento y serán valiosos cuando se asesore a la paciente sobre FP. En conjunto, nuestros hallazgos contribuyen a la evidencia disponible de que

1) la PF debe ofrecerse a mujeres premenopáusicas diagnosticadas con cáncer

2) incluso después de la quimioterapia, la estimulación ovárica puede producir ovocitos aunque, en comparación con las pacientes sin cáncer, es posible que se necesiten dosis más altas de gonadotropina y aumente el riesgo de cancelación del ciclo.