

Conceptos generales sobre técnicas de preservación de la fertilidad en la paciente oncológica

General Concepts about Techniques for Fertility Preservation in Cancer Patients

Verónica de la Chica Rubio, Manuel Pantoja Garrido, Zoraida Frías Sánchez

Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España.

RESUMEN

Actualmente, la necesidad de iniciar terapias antineoplásicas, no debe suponer la renuncia a la maternidad por parte de una paciente, que aún no haya completado sus deseos genésicos. Durante los últimos años, los avances socioeconómicos en los países desarrollados, han producido un retraso en la edad en las que las mujeres inician la búsqueda de su primera gestación. El objetivo del trabajo es mostrar una revisión pormenorizada de la literatura científica referente a la quimioprolifaxis con análogos de la GnRH, criopreservación de tejido ovárico y técnicas de estimulación ovárica para criopreservación de ovocitos y/o embriones, en pacientes con patología oncológica, sin deseos genésicos cumplidos. Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura publicada en las bases de datos de PubMed, MedLine, Embase, BioMed Central y SciELO. Gracias a la mejoría de los tratamientos oncológicos, a los programas de detección precoz y a la aparición de nuevos fármacos y pautas terapéuticas, se ha incrementado la supervivencia de las pacientes con patologías oncológicas. Todo ello ha permitido el desarrollo de terapias genésicas óptimas, para este grupo de mujeres. La valoración inicial de estas pacientes debe incluir el grado de afectación de la función ovárica que les ocasionará el tratamiento y su repercusión en la reserva ovárica. La reserva ovárica es la cantidad de ovocitos que tiene la mujer en el momento del diagnóstico, ésta disminuye exponencialmente con la edad, por lo que es un factor muy importante a tener en cuenta.

Palabras clave: cáncer; oncología; preservación fertilidad; agente gonadotóxico; crio preservación tejido ovárico; reserva ovárica.

ABSTRACT

Currently, the need to initiate antineoplastic therapies should not mean giving up on motherhood by a patient who has not yet fulfilled her desire to become a mother. In recent years, socioeconomic advances in developed countries have led to a delay in the age at which women begin their search for their first pregnancy. The objective of this paper is to show a detailed review of the scientific literature regarding chemoprophylaxis with GnRH analogues, cryopreservation of ovarian tissue and ovarian stimulation techniques for cryopreservation of oocytes and / or embryos, in patients with oncological pathology, who has not fulfilled their reproductive desires. A literature review was carried out in PubMed, MedLine, Embase, BioMed Central and SciELO databases. Thanks to the improvement of oncological treatments, early detection programs and the appearance of new drugs and therapeutic guidelines, the survival of patients with oncological pathologies has increased. All this has allowed the development of optimal gene therapy for this group of women. The initial assessment of these patients should include the degree of ovarian function impairment that will cause the treatment and its impact on the ovarian reserve. The ovarian reserve is the number of oocytes that the woman has at the time of diagnosis, this decreases exponentially with age, which is a very important factor to take into account.

Keywords: cancer; oncology; fertility preservation; gonadotoxic agent; ovarian tissue preservation cryo; ovarian reserve.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años, los avances socioeconómicos en los países desarrollados, han producido un retraso en la edad en las que las mujeres inician la búsqueda de su primera gestación. Por otro lado, gracias a la mejoría de los tratamientos oncológicos, a los programas de detección precoz y a la aparición de nuevos fármacos y pautas terapéuticas, se ha incrementado la supervivencia de las pacientes con patologías oncológicas.¹

Una mención especial merecen las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama, por ser el tumor más frecuente en la mujer, y por ser diagnosticado en un alto porcentaje en mujeres durante su etapa de vida fértil (un 7 % antes de los 40 años).¹ Todo ello da lugar a un gran número de pacientes que se ven en la situación de tener que iniciar un tratamiento gonadotóxico para tratar su patología neoplásica, sin haber cumplido aún sus deseos genésicos. Es muy importante el asesoramiento y la derivación precoz de estas pacientes a un centro especializado en terapias reproductivas, para así optimizar sus posibilidades de conseguir un embarazo, una vez superada o estabilizada su enfermedad.

Las técnicas de preservación de la fertilidad han alcanzado un mayor desarrollo en la última década, por lo que es importante hacer un diagnóstico de la situación en la que se encuentra la enferma (reserva ovárica, gonadotoxicidad del tratamiento que se vaya a emplear, entre otras) para individualizar y decidir la técnica más adecuada para cada paciente.

En 2015, *Giraudi* y otros publicaron un estudio prospectivo en el que analizaban la importancia que le daban las pacientes a la preservación de la fertilidad ante el diagnóstico de un cáncer. El estudio recoge a 87 pacientes, entre 25 y 45 años, diagnosticadas de cáncer de mama, a las que se les ofreció la posibilidad de iniciar un tratamiento de preservación de la fertilidad (agonistas de GnRH, criopreservación de ovocitos o criopreservación de tejido ovárico). De las pacientes que se mostraron preocupadas por la pérdida de la función ovárica y de la fertilidad un 89,7 %, y optaron por someterse a alguna de las terapias propuestas; de ellas, 86 % optaron por los agonistas y solo un 23 % por una de las otras dos técnicas. La razón principal de elegir los agonistas fue que la mayoría de las pacientes ya tenían embarazos previos (cerca del 50 %), mientras que el miedo a retrasar el inicio de la quimioterapia (10 %), el temor a la estimulación (5 %) y por último la escasa confianza en el éxito de la criopreservación (5 %), fueron las otras causas esgrimidas que influyeron en la elección terapéutica. Por otro lado, 30 % restante de pacientes estudiadas no pudieron someterse a la criopreservación de tejido ovárico u ovocitos por razones estrictamente médicas.² El objetivo del trabajo es mostrar una revisión pormenorizada de la literatura científica referente a la quimioprofilaxis con análogos de la GnRH, criopreservación de tejido ovárico y técnicas de estimulación ovárica para criopreservación de ovocitos y/o embriones, en pacientes con patología oncológica, sin deseos genésicos cumplidos

MÉTODOS

Para realizar el presente artículo, se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura publicada en las bases de datos de PubMed, MedLine, Embase, BioMed Central y SciELO. Se utilizaron las siguientes palabras clave en español: cáncer, oncología, preservación fertilidad, agente gonadotóxico, criopreservación tejido ovárico y reserva ovárica; e inglés: assisted reproductive technology, cancer, cryopreservation, fertility preservation y oncofertility.

Esta revisión se ha centrado en aglutinar el consenso existente en torno a las diferentes técnicas de preservación de la fertilidad utilizadas en las pacientes con patología oncológica o sometidas a terapias relacionadas con este tipo de enfermedades. En la búsqueda bibliográfica no se han tenido en cuenta publicaciones en idiomas distintos al inglés o español, y tampoco publicadas antes del año 2010. Aunque la revisión incluye referencias más antiguas, dado que algunos artículos contienen reseñas de publicaciones anteriores a esta fecha.

RESERVA Y QUIMIOTOXICIDAD OVÁRICA

La valoración inicial de estas pacientes debe incluir el grado de afectación de la función ovárica que les ocasionará el tratamiento y su repercusión en la reserva ovárica. La reserva ovárica es la cantidad de ovocitos que tiene la mujer en el momento del diagnóstico, ésta disminuye exponencialmente con la edad, por lo que es un factor muy importante a tener en cuenta. La candidata ideal para una técnica de preservación de fertilidad será aquella menor de 35 años o que cuente con una buena reserva ovárica.³ Para una correcta valoración de la reserva ovárica, se deben utilizar marcadores específicos como el recuento de folículos antrales o la determinación de hormona antimülleriana (AMH). Muchos estudios han demostrado que la AMH es el mejor marcador disponible de reserva ovárica en una amplia

variedad de situaciones clínicas, como en el tratamiento de la infertilidad, en la valoración del pronóstico de vida reproductiva, en el grado de disfunción ovárica (especialmente en el síndrome de ovario poliquístico) y en el tratamiento del cáncer mediante sustancias gonadotóxicas, o tras intervenciones quirúrgicas anexiales.³⁻⁴

Los fármacos quimioterápicos tienen un diferente potencial gonadotóxico en función de los mecanismos que producen dicha toxicidad. Estos mecanismos no están totalmente esclarecidos, aunque se conoce que el daño se produce a través de distintas vías. Por un lado, la acción directa del quimioterápico o sus metabolitos sobre los folículos en crecimiento o sobre el ovocito. Y, por otro lado, el daño en las células somáticas del ovario (células de la granulosa), que como efecto secundario ocasiona la muerte celular del ovocito, y por tanto la disminución de la capacidad reproductiva de la paciente.⁵

No todos los quimioterápicos tienen el mismo potencial gonadotóxico. Entre las terapias más agresivas se encuentran las que utilizan agentes alquilantes (como la ciclofosfamida). Estos lesionan los folículos primordiales y los que se encuentran en fase de crecimiento, porque no tienen una especificidad de acción sobre el ciclo celular. Algo menos agresivos son los agentes derivados del platino como el cisplatino; mientras que los fármacos que menos toxicidad presentan son la vincristina, el metotrexato y el fluoracilo.

Aún se desconoce el riesgo de los taxanos y de los anticuerpos monoclonales, aunque estos últimos podrían tener un riesgo bajo, según los primeros resultados de los estudios desarrollados al respecto.⁵ El grado de lesión ovárica está también directamente relacionado con la dosis del fármaco y con la edad de la paciente. Parece que las pacientes que comienzan con quimioterápico teniendo una reserva ovárica más reducida tienen una mayor tasa de fallo ovárico precoz, dato que confirma un planteamiento que parece evidente a priori.⁶

TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Hoy en día disponemos de múltiples métodos para la preservación de la fertilidad, tanto médicos como quirúrgicos. Algunas son técnicas quirúrgicas tradicionales, como la traquelectomía o la transposición ovárica; mientras que otras son procedimientos de reproducción asistida ya establecidos y validados, como la criopreservación de tejido ovárico o de embriones. Actualmente, hay dos mecanismos de conservación cuya eficacia y seguridad no ha sido aún del todo esclarecida: la criopreservación de córtex ovárico y la quimioprofilaxis con análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Ambas son consideradas aún técnicas prometedoras, pero experimentales.⁷

Quimioprofilaxis con análogos de la GnRH

Se desconoce cuál es el mecanismo de acción por el que estos fármacos producen teóricamente una preservación de la función gonadal, protegiendo al DNA del daño celular, e impidiendo la apoptosis de los folículos ováricos. Hay varias teorías desarrolladas a este respecto como la disminución de la irrigación de la gónada, el bloqueo del reclutamiento folicular o la activación de genes antiapoptóticos gonadales, entre otros.⁸

Los estudios que se han realizado sobre esta técnica arrojan resultados confusos a la vez que contradictorios. Algunos han demostrado un efecto protector de los análogos de la GnRH,⁹⁻¹² mientras que otros postulan lo contrario.^{8,12-15} Además, el diseño de los estudios es bastante heterogéneo, no todos usaron los mismos parámetros para concluir si la GnRH ha tenido un efecto protector o no. Por ejemplo, en el estudio de *Moore HC y otros* (2015), se obtuvieron conclusiones a favor del tratamiento profiláctico,¹² ya que se sólo tuvieron en cuenta los niveles de hormona folículo estimulante (FSH) y la persistencia o no de amenorrea. Sin embargo, *Bildik et al.* publicaron un estudio pocos meses después, con resultados totalmente contrarios al tratamiento profiláctico con GnRH tanto en quimio como radioterapia. En este estudio las variables estudiadas fueron niveles de estradiol, progesterona y AMH, además de la expresión de genes anti-apoptóticos como el bcl-2, bcl-xL, bcl-2L2, Mcl-1, BIRC-2 y XIAP.⁸

La técnica en sí consiste en la administración de GnRH mensual, de forma paralela al tratamiento quimioterápico. Lo ideal es comenzar el tratamiento en mitad de la fase lútea, para así producir el *flare up*, seguido de la internalización de receptores y la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Si no se pudiese comenzar en fase lútea media se administraría en cualquier momento, precedido de antagonistas de la GnRH. Esta técnica de preservación de la fertilidad es utilizada en la clínica, aunque no se haya llegado a una conclusión definitiva sobre su efectividad, presenta un bajo coste, su aplicación es fácil y rápida, (sobre todo en las pacientes en las que el inicio del tratamiento no puede demorarse) y no se han descrito efectos secundarios de gravedad.

Criopreservación de tejido ovárico

Las pacientes que necesitan comenzar con un tratamiento potencialmente gonadotóxico, sin el suficiente tiempo como para realizar una inducción de la ovulación para preservación de ovocitos o embriones, son subsidiarias de este tipo de técnicas. Además, es la única opción disponible para las pacientes en edades previas a la pubertad, o mujeres con tumores de estirpes hormonodependientes.⁷ En 2015 *Donnez y otros* publicaron un artículo en el que se recogían 60 casos de recién nacidos vivos tras técnicas de preservación de tejido ovárico, según los datos que se obtuvieron de cuatro grandes centros de Dinamarca, Bélgica, España y Alemania. Se estimó que en torno al 25 % de las pacientes que se habían sometido a dichas técnicas habían concebido con éxito recién nacidos sanos.¹⁶

La corteza ovárica presenta un número determinado de folículos potencialmente útiles para el desarrollo de ovocitos y posibles embriones; esta técnica consiste en la obtención de tejido ovárico a partir del cual se puedan conseguir folículos útiles para las técnicas de reproducción asistida, y conservarlos mediante procedimientos de criopreservación. El tejido obtenido es fragmentado en el laboratorio para su estudio, ya que es importante descartar la existencia de células malignas metastásicas en la propia muestra. Normalmente, se accedió al tejido ovárico para obtener dicha muestra, mediante técnicas quirúrgicas vía laparoscópica, realizándose una resección parcial del ovario o una ooforectomía total, conservando gran parte del pedículo vascular.

El principal obstáculo es conseguir la supervivencia del tejido en las mejores condiciones y evitar su necrosis, siempre que la paciente esté libre de enfermedad y pueda iniciarse el tratamiento de fertilidad con las garantías necesarias.⁷ El reimplante del tejido ovárico criopreservado puede realizarse en una localización ortotópica (es decir, en el ovario contralateral al que se realizó la biopsia), mediante

una pequeña decorticación de la pared ovárica¹⁷ y su posterior reinserción en dicha zona, o en un bolsillo peritoneal¹⁸ de la fosa ovárica ipsilateral (si no existiese remanente de tejido anexial).

La otra opción es el procedimiento heterotópico (en algún lugar bien vascularizado y fácilmente accesible no relacionado con las regiones anexiales, como por ejemplo músculos de pared abdominal).¹⁹ Se sabe que el reimplante tiene una duración efectiva limitada,²⁰ y que se ha obtenido una mejor respuesta con los reimplantes ortotópicos que con los heterotópicos. La media de duración de la función ovárica tras el reimplante es de unos 5 años, aunque se han descrito casos en los que la paciente ha mantenido esta capacidad reproductiva incluso hasta 11 años. La duración de dicha función ovárica está ampliamente relacionada con la edad de la paciente en el momento de la criopreservación, obteniendo mejores resultados en aquellas pacientes en las que el procedimiento se realiza a edades más tempranas.¹⁶

Las ventajas del reimplante ortotópico están relacionadas con el incremento de las posibilidades de obtener una concepción natural, y la capacidad de conseguir un mejor medio para el crecimiento y desarrollo del tejido implantado (oxigenación, presión y presencia de líquido peritoneal).¹⁶ Sin embargo, con el reimplante heterotópico sólo se puede obtener una concepción mediante técnicas de inducción de la ovulación y recogida de ovocitos, para posterior fecundación in vitro. Además, este tipo de reimplante presenta más complicaciones asociadas a la isquemia y el medio donde se asienta es más hostil para el desarrollo folicular y ovocitario.¹⁷

El trasplante de ovario completo es una terapia aún en desarrollo y que presenta grandes inconvenientes, entre los que se encuentra la dificultad técnica de reimplantación por el pequeño pedículo vascular remanente, el alto riesgo de isquemia y la imposibilidad de volver a intentarlo si no es exitoso tras el primer intento.²¹ Otro aspecto muy importante a tener en cuenta en esta técnica experimental, es la posibilidad de inserción de células malignas del anejo donante al realizar el reimplante del tejido ovárico en la paciente receptora. El riesgo exacto se desconoce, pero se ha demostrado que existen estirpes tumorales que presentan una mayor probabilidad de desarrollo neoplásico que otras.

Bastings y otros publicaron una revisión sistemática en 2013, en la que se incluyeron 289 publicaciones sobre la afectación ovárica en distintos tipos de cáncer, mediante estudio anatomopatológico de la pieza congelada, reacción en cadena de polimerasas (PCR), seguimiento clínico, estudio mediante necropsias, y otros. Según sus conclusiones, la leucemia es la neoplasia con un mayor riesgo de reintroducción de la enfermedad maligna a través del reimplante ovárico, por lo que debería contraindicarse esta técnica en las pacientes afectas de dicha patología. Otros tumores de alto riesgo son el cáncer gástrico, el colorrectal y el adenocarcinoma de endometrio. El cáncer de mama y el de cérvix presentan un riesgo considerado intermedio, mientras que los tumores con menor probabilidad de reintroducción mediante el reimplante de tejido ovárico serían los de estirpe linfomatosa.²² Para evitar el riesgo asociado al reimplante, se está desarrollando mecanismos de aislamiento y maduración de folículos primordiales in vitro para la obtención de ovocitos exentos de malignidad. Ya se han conseguido embriones viables mediante esta técnica pionera. *Dal Canto* y otros han publicado recientemente un artículo en el que concluyen que no se encuentran diferencias morfológicas entre los embriones desarrollados a partir de ovocitos madurados in vivo y los desarrollados con técnicas in vitro.²³ Aunque aún no se han obtenido recién nacidos vivos mediante esta técnica experimental.

Estimulación ovárica para criopreservación de ovocitos y/o embriones

En 2013, este procedimiento dejó de definirse como una técnica experimental, según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, por lo que pasó a considerarse una estrategia que mejora los resultados actuales para conseguir una gestación satisfactoria. Por lo tanto, debería ser la utilizada sistemáticamente (siempre que las condiciones médicas de la paciente lo permitan) para la estimulación ovárica asociada a punción ecoguiada para la obtención de ovocitos. Hay que tener muy en cuenta los riesgos relacionados con la estimulación ovárica en las pacientes oncológicas, como el retraso en el inicio del tratamiento antineoplásico, el riesgo de hiperestimulación ovárica, los fenómenos tromboembólicos y la teórica estimulación de tumores con receptores estrogénicos positivos.²⁴ En estas pacientes se utilizan pautas terapéuticas distintas, ya que se debe comenzar cuanto antes el proceso de estimulación ovárica, preferiblemente en la fase folicular precoz.

Los protocolos utilizados son los comúnmente definidos como de "emergencia", desarrollando varios ciclos de reclutamiento folicular en un mismo periodo. Los antagonistas de la GnRH (que inhiben la función hipofisaria), la estimulación mediante gonadotropinas y la inducción de la ovulación con bolo de aGnRH (para prevenir la hiperestimulación ovárica), son los procedimientos más utilizados en este tipo de pacientes.²⁵ Por otro lado, en los tumores hormonodependientes, como el cáncer de mama, debe haber un cuidado especial para evitar la elevación de los niveles de estradiol, que favorecen la proliferación y el crecimiento celular de este tipo de neoplasias. Es por ello que se recomienda la utilización de fármacos antiestrogénicos asociados a las terapias convencionales, como el letrozol a dosis de 5mg/día o el tamoxifeno, que puede administrarse en dosis aún más elevadas de hasta 20mg/día. El tratamiento con letrozol se iniciaría entre el segundo o tercer día del ciclo, administrándose conjuntamente con la hormona recombinante foliculo estimulante (rFSH) o la gonadotropina menopáusica humana (hMG), y se mantendría tras la punción ovárica. La terapia con tamoxifeno, sin embargo, se puede iniciar pocos días tras la exposición a las gonadotropinas y se mantendría durante todo el protocolo de tratamiento.²⁶

CONCLUSIONES

Actualmente, la necesidad de iniciar terapias antineoplásicas, no debe suponer la renuncia a la maternidad por parte de una paciente, que aún no haya completado sus deseos genésicos. Es necesario que los profesionales sanitarios estén formados en el manejo de las diferentes indicaciones y técnicas de preservación de la fertilidad, procurando, si fuera necesario, la derivación precoz de este tipo de pacientes a los centros de referencia en este tipo de terapias. Es importante individualizar cada caso y valorar los riesgos globales de la posible afectación gonadal que ejercen estos tratamientos sobre las pacientes. Por ello, es necesaria la selección de los fármacos adecuados y ajustar la dosis de los mismos; así como tener en cuenta tanto la edad, como los antecedentes obstétricos de la paciente. Si se reúnen las condiciones necesarias, la criopreservación de ovocitos se considera la mejor opción dentro de las diferentes técnicas de preservación de la fertilidad, para conseguir una gestación, en pacientes afectas con patologías de origen oncológico. En los casos en los que esté contraindicada esta terapia, se puede poner en práctica alguna de las otras técnicas descritas, aunque aún se considere que se encuentran en fase experimental. Las líneas de investigación abiertas en la actualidad para mejorar la seguridad y el

rendimiento de las distintas técnicas de preservación, tienen como objetivo principal avanzar en el aislamiento y cultivo *in vitro* de los folículos primordiales, además de desarrollar estructuras tisulares ováricas artificiales que puedan servir de soporte a los mismos.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(1):7-30.
2. Giraudi S, Lambertini M, Anserini P, Poggio F, Iacono G, Abate A, et al. Prospective study of fertility preservation strategies in Young early breast cancer patients: the PREFER (Pregnancy and Fertility) trial. *Annals of Oncology.* 2015;26(S6):3-25.
3. Broer SL, Broekmans FJ, Laven JS, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):688-701.
4. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;26(12):26.
5. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do Chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update.* 2012 Sep-Oct; 18(5):525-35.
6. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer.* 2012;118:1933-9.
7. The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue cryopreservation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014;101:1237-43.
8. Bildik G, Akin N, Senbabaoglu F, Sahin GN, Karahuseyinoglu S, Ince U et al. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation *in vitro*. *Hum Reprod.* 2015 Dec; 30(12):2912-25
9. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91:694-97.

10. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117:561-7.
11. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306:269-76.
12. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med.* 2015;372:923-32.
13. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol.* 2011;29:2334-41.
14. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacey M, Gross-King M, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo) adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:533-8.
15. Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy induced ovarian damage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121:78-86.
16. Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(8):1167-70.
17. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9:735-49.
18. Donnez J, Jadoul P, Pirard C, Hutchings G, Demylle D, Squifflet J, et al. Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease. *Fertil Steril.* 2012;98(3):720-5.
19. Kim SS. Assessment of long-term ovarian function after ovarian transplantation of frozen-thawed ovarian tissue to the heterotopic site: 10-year longitudinal follow-up study. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29:489-93.
20. Andersen C, Silver S, Bergholds S, Jorgensen J, Ernst E. Longterm duration of function of ovarian tissue transplants: case reports. *Reprod BIomed Online.* 2012;25:128-32.
21. Courbiere B, Caquant L, Mazoyer C, Frnakc M, Lornage J, Sallie B. Difficulties improving ovarian functional recovery by microvascular transplantation an whole vitrification. *Fertil Steril* 2009; 91:2697-706.
22. Bastings L, Beerendonk CC, Westphal JR, Massuger LF, Kaal SE, van Leeuwen FE, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5):483-506.

23. Dal Canto M, Novara PV, Coticchio G, Mignini Renzini M, Brambillasca F, Brigante C, et al. Morphokinetics of embryos developed from oocytes matured in vitro. J Assist Reprod Genet. 2016 Feb; 33(2):247-53.

24. Pfeifer S, Goldberg J, Lobo R, Thomas M, Pisarska M, Widra E, et al. Fertility preservation in patients undergoing a gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril. 2013;100:1214-26.

25. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 2013;100(6):1673-80.

26. Shapira M, Raanani H, Meirou D. IVF for fertility preservation in breast cancer patients--efficacy and safety issues. J Assist Reprod Genet. 2015;32(8):1171-8.

Recibido: 9 de agosto de 2017.

Aprobado: 11 de septiembre de 2017.

Manuel Pantoja Garrido. Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla. España.

Correo electrónico: pantoja_manuel@hotmail.com