

# Preservación de fertilidad con análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias (GnRH) en pacientes sometidas a tratamiento médico oncológico\*

*Dra. Paula Cortiñas de Sánchez*

*Clínica Santa Sofía y Salud Chacao, Caracas*

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el potencial que tiene la utilización de los análogos de GnRH en la conservación de la función ovárica a mediano y largo plazo en pacientes sometidas a quimioterapia.

**Métodos:** Se evaluó la recuperación de la función ovárica de 6 pacientes sometidas a tratamiento oncológico que fueron tratadas concomitantemente con análogo de GnRH, mediante la medición de FSH, estradiol sérico y presencia de menstruaciones.

**Ambiente:** Clínica Santa Sofía y Salud Chacao, Caracas.

**Resultados:** Cinco de las seis pacientes evaluadas (83,3 %), recuperaron su función ovárica posterior al tratamiento oncológico y con análogo de GnRH.

**Conclusiones:** El uso de análogos de GnRH durante el tratamiento médico oncológico pareciera ser una alternativa válida para la protección de la función ovárica.

**Palabras clave:** Ovario. Quimioterapia. Análogos GnRH. Fertilidad. Linfoma.

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate the potential of GnRH analogs use during chemotherapy in the preservation of short and long term ovarian function.

**Methods:** Evaluation of ovarian function by measuring FSH, seric estradiol and menses, in six patient after use of GnRH analogs during chemotherapy.

**Setting:** Clinica Santa Sofia y Salud Chacao, Caracas

**Results:** Five of six patients (83,3 %) reassumed their ovarian function after chemotherapy plus GnRH analog.

**Conclusion:** The use of GnRH seems to be a good alternative to protect ovary function during chemotherapy.

**Key words:** Ovary. Chemotherapy. GnRH analogs. Fertility. Linfoma.

## INTRODUCCIÓN

El avance obtenido en el tratamiento del cáncer, sobre todo en pacientes jóvenes, ha dado lugar a una mayor supervivencia y, por ende, a la necesidad de obtener una calidad de vida adecuada, con el mínimo de secuelas producto de estos tratamientos. La supervivencia a los 5 años posterior al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin es de 90 %, leucemia aguda linfocítica del 67 %, tumor de Wilms del 77 % y carcinoma de mama del 70 % al 75 % (1). La enfermedad de Hodgkin es la afección neoplásica maligna más frecuente en la población entre 15 y 24 años, además, el 25 % de los casos de cáncer de mama ocurren en mujeres en edad reproductiva (2). El tratamiento con fármacos antineoplásicos trae como consecuencia la disminución de la reserva

folicular, es decir, de la cantidad de ovocitos que tiene una mujer en el momento de la pubertad, por lo que, como consecuencia, hay una disminución o cese total de la actividad ovárica. Los efectos sobre la función ovárica pueden ser totales, como se aprecia en las pacientes que presentan falla ovárica después del tratamiento con quimioterapia, o parciales, donde se ve disminuida la reserva folicular de la paciente y, aunque la función ovárica se recupera de forma temporal posterior a la quimioterapia, puede haber una falla ovárica prematura. El análisis anatomopatológico de los ovarios posterior al efecto químico y radiológico producido por el tratamiento oncológico se caracteriza por atrofia ovárica y disminución de la reserva ovocitaria (3). Este proceso de atrofia se inicia con inflamación de la célula de la pregranulosa y disrupción de los folículos primordiales con pérdida

\* Trabajo de incorporación como Miembro Titular de la SOGV el 28 de octubre de 2010.

del lumen y del oocito. Se induce apoptosis de las células de la pregranulosa y luego en los folículos primordiales, que no son viables debido a la falta de soporte de las células que lo rodean.

La edad de la paciente y la dosis acumulada, así como el tipo de agentes antineoplásicos, son los factores más importantes que inciden en el tipo de falla gonadal (4). Los agentes alquilantes son reconocidos ampliamente como altamente gonadotóxicos debido a que estos no son ciclo específicos y pueden dañar los folículos primordiales en reposo, mientras que agentes ciclo específicos, como 5 fluoracilo y metotrexate no tienen efecto en la reserva ovárica. En estudios realizados en ratones, la ciclofosfamida ha producido falla gonadal en las más bajas dosis del agente y con cada dosis adicional la pérdida de folículos primordiales aumenta, así como la incidencia de falla ovárica. Pacientes que reciben este agente tienen un porcentaje de falla ovárica de 4 a 9,3 veces mayor que en los controles sanos.

Los agentes alquilantes forman parte de los esquemas usuales de tratamiento en pacientes con linfomas, leucemias y cáncer de mama y el rango de edades de estas patologías incluye a las pacientes con potencial pérdida de fertilidad a una edad temprana. En general, se observa falla ovárica prematura en aproximadamente el 34 % de las pacientes sometidas a quimioterapia (5). La infertilidad femenina, aunque no afecta la supervivencia de estas pacientes, impacta significativamente su calidad de vida. La supervivencia a los 5 años en pacientes jóvenes con cáncer (linfoma, leucemia y mama) es cada vez mayor debido a los avances en los tratamientos utilizados, como se mencionó anteriormente. En vista de esto, se ha traído a la discusión médica la necesidad de preservar la función ovárica y garantizar la fertilidad futura de estas pacientes.

Debido a que las células en división son más sensibles a la quimioterapia, teóricamente, la utilización de análogos de GnRH con el fin de evitar la maduración ovocitaria, podría prevenir el daño que el tratamiento oncológico producirá sobre los ovocitos en todas sus fases de maduración (6). En un trabajo realizado en pacientes con linfoma, se utilizó análogos de GnRH durante la quimioterapia y se encontró que las pacientes que recibieron el tratamiento oncológico más el análogo de GnRH, tuvieron un porcentaje de falla ovárica del 7 %, comparado con el grupo control, que tuvo un porcentaje de falla ovárica del 50 % (5). Estudios preliminares han dado resultados similares con respecto a los antagonistas de GnRH (6,7). El efecto protector de los análogos de GnRH es

más acentuado en pacientes jóvenes, probablemente debido a que poseen una reserva folicular mayor (3). Un estudio realizado en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama en estadios II y III, se utilizó goserelina en combinación con quimioterapia dependiendo del perfil de cada una de las pacientes, obteniéndose conservación de la función ovárica en el 100 % de las pacientes menores de 40 años y del 56 % en pacientes mayores de 40 años, además de ventajas adicionales en la supervivencia (8). Similar resultado se obtuvo en pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama que utilizaron goserelina durante la quimioterapia (9).

Los mecanismos fisiopatológicos que explicarían los beneficios de los análogos de GnRH en pacientes sometidas a tratamiento médico oncológico son los siguientes (10,11): disminución de la FSH a nivel hipofisiario, que da lugar a un menor reclutamiento ovocitario a nivel ovárico, por lo que evita la exposición de folículos en crecimiento (momento en el cual son más sensibles debido a las mitosis que se producen en las células que rodean al folículo) al fármaco antineoplásico; disminución de la perfusión útero-ovárica con menor penetración de fármacos a ese nivel; efecto directo sobre el ovario, activando los receptores de GnRH que inhiben la apoptosis; disminución de la producción de aromatasa y hormona anti-mülleriana a nivel ovárico; aumento de la esfingosina-1-fosfato, que protege contra los efectos del fármaco antineoplásico (inhibición de apoptosis); protección de células indiferenciadas de la línea germinal que parecieran tener la capacidad de generar folículos primordiales *de novo*.

En Venezuela (12) la incidencia de linfoma no Hodgkin en mujeres para 2008 fue de 476 casos y de 136 casos para linfoma Hodgkin, de los cuales 262 (55 %) y 131 (47 %) respectivamente, eran menores de 45 años. La incidencia de leucemias fue de 748, de las cuales 544 (72 %) eran menores de 45 años. La incidencia de cáncer de mama para ese mismo año fue de 3 564 casos, de los cuales 1 078 (30 %) eran pacientes menores de 45 años. Es decir, que una proporción importante de las pacientes que presentan estas patologías, tendrán una falla ovárica prematura después del tratamiento por encontrarse en edad fértil y se verá afectada su fertilidad en el mediano y/o largo plazo.

El objetivo de esta investigación es evaluar el potencial que tiene la utilización de los análogos de GnRH en la conservación de la función ovárica a mediano y largo plazo. Es un estudio piloto que incluye 6 pacientes.

## MÉTODOS

Este es un estudio piloto, no controlado, no aleatorizado, realizado en Caracas, Venezuela, en diferentes centros asistenciales (Clínica Santa Sofía y Salud Chacao). Previo consentimiento informado por parte de las pacientes o sus representantes, se incluyeron aquellas pacientes menores de 45 años que iban a ser sometidas a tratamiento con medicamentos antineoplásicos que afectaban la función ovárica, que manifestaron sus deseos de conservar su fertilidad.

### Criterios de inclusión:

1. Diagnóstico confirmado de neoplasia con indicación de quimioterapia.
2. Edad entre la posmenarquía y 45 años.
3. Escala de valoración funcional de Karnofsky 80 % -100 %, y Zubrod 0-1.
4. Valores hematimétricos y bioquímicos de funcionalidad por sistemas que permitan el uso de quimioterápicos combinados con intervención hormonal.

Las pacientes fueron evaluadas de la siguiente manera:

Historia clínica y examen físico, ultrasonido ginecológico con medición de volumen ovárico previo al tratamiento. En cualquier día del ciclo y al menos 15 días previo al tratamiento antineoplásico, se inició tratamiento con análogos de GnRH (goserelina 10,8 mg subcutáneo o leuprolide 11,25 mg intramuscular) cada 3 meses durante el tiempo que duró el tratamiento

oncológico y hasta 1 mes después de su culminación. En pacientes menores de 16 años y en las que presentaron síntomas climatéricos, se indicó TRH concomitante o terapia hormonal add-back (tibolona 2,5 mg/d o combinaciones de estrógeno-progestágeno) y suplemento de calcio. Las pacientes con neoplasias hormonodependientes tales como cáncer de mama, no recibieron el tratamiento de reemplazo hormonal. Se realizó medición de FSH, LH y estradiol séricos en fase proliferativa al reiniciarse las menstruaciones, posterior al tratamiento oncológico.

Se consideró el diagnóstico de falla ovárica postratamiento en aquellas pacientes cuyos exámenes de laboratorio y ultrasonido pélvico sean compatibles con hipogonadismo hipergonadotrópico un año después de culminar la quimioterapia.

En vista de ser un estudio piloto y debido al poco tiempo de seguimiento de las pacientes incluidas, se presentan los resultados a corto plazo que están relacionados con la recuperación de la función ovárica posterior al tratamiento oncológico.

Los resultados finales y a largo plazo establecerán el número de embarazos obtenidos por las pacientes incluidas en el presente estudio.

## RESULTADOS

Hasta el momento, se han evaluado 6 pacientes sometidas a quimioterapia por diversas patologías, que expresaron su deseo de conservar su fertilidad y de participar en este estudio (Cuadro 1). Dos pacientes

Cuadro 1

Paciente	Edad <sup>1</sup>	Diagnóstico	Tratamiento	Menstruaciones	Análogo	FSH <sup>2</sup>	E2 <sup>3</sup>
1	15	Linfoma Hodgkin	ABVD <sup>5</sup>	Sí	Leuprolide	2,6	62
2	23	Linfoma Hodgkin	ABVD <sup>5</sup>	Sí	Goserelina	2,7	18
3	35	Cáncer de mama	Adriamicina, docetaxel, gemcitabina	Sí	Goserelina	6	47
4	42	Cáncer de mama	Adriamicina, docetaxel, gemcitabina	Sí	Goserelina	5	45
5	25	Linfoma no Hodgkin	CHOP <sup>4</sup>	Sí	Leuprolide	2,1	29
6	40	Linfoma Hodgkin	CHOP <sup>4</sup>	No	Leuprolide	39	10

1. años

2. UI/mL

3. Estradiol sérico (UI/ml).

4. Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

5. Adriamicina, dacarbacina, bleomicina y vinblastina.

(cuatro y cinco), recibieron el tratamiento luego de iniciarse la quimioterapia y no 15 días antes, debido a que su condición física así lo ameritaba. Dos pacientes (cinco y seis) fueron sometidas a trasplante de médula ósea. De las seis pacientes que recibieron tratamiento con análogos durante la quimioterapia, cinco (83,3 %) reasumieron su función ovárica, como lo demuestra la presencia de menstruaciones y los valores de FSH y estradiol compatibles con función ovárica adecuada. Hasta el momento, no se ha informado de la presencia de embarazos en este grupo de pacientes; sin embargo, solo una paciente (cuatro) tiene pareja y está asistiendo actualmente a un centro de fertilización asistida.

## DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó la eficacia del uso de análogos agonistas de GnRH en la conservación de función ovárica en pacientes sometidas a agentes quimioterápicos por una patología oncológica. Es la presentación de resultados preliminares, debido a que, por el breve tiempo de seguimiento de las pacientes, así como la decisión personal de algunas de ellas, no ha sido posible establecer el porcentaje de embarazos del grupo evaluado. Sin embargo, los resultados son alentadores, ya que la mayoría de las pacientes (83,3 %), posterior al tratamiento oncológico, retomaron su función ovárica normal.

El primer caso publicado en Venezuela, corresponde a una paciente de 18 años con linfoma no Hodgkin, que recibió leuprolide durante la quimioterapia y retornó su función ovárica a la normalidad después del tratamiento (13).

Los resultados obtenidos en el presente estudio, son similares a los de otras series cuyos porcentajes de recuperación de función ovárica oscilan entre 86 % y 96 % posterior a tratamiento con análogos de GnRH durante la quimioterapia (6,8,9,14-16). Existen varios agentes quimioterápicos que han demostrado ser gonadotóxicos (17): ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, clorambucil, melfalan, busulfan, vinblastina, citarabina, cisplatino y procarbina, entre otros. Es importante destacar, que todas las pacientes fueron sometidas a una combinación de fármacos que incluía algunos de los mencionados anteriormente, agentes quimioterápicos que afectan la función ovárica. Ninguna de las pacientes evaluadas presentó trastornos menstruales que pudieran hacer sospechar algún trastorno hormonal posterior al tratamiento y los valores de FSH y estradiol, se han mantenido dentro de los rangos normales durante el

tiempo que estas pacientes han sido evaluadas (hasta 4 años). Este estudio presenta algunas limitaciones, como lo es no disponer de los valores previos de FSH, LH y estradiol de las pacientes, así como la medición previa y posterior de la hormona anti-mülleriana, como marcadores de reserva ovárica, debido a que este marcador es más sensible y específico que las hormonas hipofisiarias (18,19). Esto se debe a que el diseño del estudio ha ido variando en función de la disponibilidad de tiempo y recursos para las evaluaciones antes mencionadas.

Es importante destacar, que otros estudios no avalan la idea de que los análogos de GnRH protegen al ovario del daño inducido por quimioterápicos: el reporte de un caso (20), que evaluó el ovario de una paciente sometida a quimioterapia y protección con triptorelina concomitante, donde se evidenció la presencia de ovocitos en estadio de vesícula germinal, los cuales, si el tratamiento hubiera inhibido el desarrollo de folículos primordiales, no estarían presentes. Otro estudio (21), comparó dos grupos de pacientes, 9 sometidas a quimioterapia con análogos de GnRH y 13 pacientes sometidas solo a quimioterapia y no se observó diferencia entre ambos, por lo que este grupo de investigadores concluye que el uso concomitante de análogos durante la quimioterapia tiene poco o ningún efecto sobre la función ovárica ulterior. Un estudio reciente (22), no encontró diferencia en la disminución de la hormona antimülleriana, antes y después de la quimioterapia, en pacientes con y sin tratamiento con análogos GnRH, sin embargo, se evaluó un grupo de 23 pacientes.

La *American Society of Clinical Oncology* (23), dentro de las pautas para conservación de fertilidad en pacientes sometidas a tratamiento oncológico, considera la supresión ovárica con análogos de GnRH como método experimental, sin embargo, afirma que las pacientes deben ser invitadas a participar en protocolos de investigación para poder evaluar de forma contundente la utilidad de esta medida. La ventaja de la utilización de los análogos de GnRH, a la espera de resultados que consideren la inclusión de este recurso como parte de los protocolos de tratamiento, es que no interfiere con el tratamiento oncológico, sirve como anticonceptivo, evita sangrados por alteraciones hematológicas producto del tratamiento oncológico y los efectos secundarios descritos no son graves y pueden ser manejados farmacológicamente sin ninguna complicación.

En conclusión, el uso de análogos de GnRH durante el tratamiento médico oncológico pareciera ser una alternativa válida para la protección de la

función ovárica. Se hace necesario estructurar, debido a los resultados alentadores de este estudio piloto, una investigación que involucre un número mayor de participantes, con mediciones que nos permitan comparar la función ovárica antes y después del tratamiento y su evaluación en el tiempo.

#### REFERENCIAS

1. Meiorow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol.* 2000;169:123.
2. Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: The role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;187:93.
3. Meiorow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update.* 2001;7:535.
4. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:1718-1729.
5. Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R, Rowe JM. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13(Suppl 1):138.
6. Pereyra Pacheco B, Méndez Ribas JM, Milone G, Fernández I, Kvicala R, Mila T, et al. Use of GnRH Analogs for functional protection for the ovary and preservation of fertility during cancer treatment in adolescents: A preliminary report. *Gynecol Oncol.* 2001;81:391-397.
7. Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA, Goldberg JM. Ovarian function preservation in the cancer patient. *Fertil Steril.* 2004;81:243.
8. Recchia F, Saggio G, Amiconi G, di Blasio A, Cesta A, Candelero G, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer.* 2006;106:514.
9. Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L, Bell C, Sertoli MR, Bighin C, et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol.* 2006;17:74.
10. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril.* 2008;89:166.
11. Franke HR, Smit WM, Vermes I. Gonadal protection by a gonadotropin-releasing hormone agonist depot in young women with Hodgkin's disease undergoing chemotherapy. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20:274.
12. MPPS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2010.
13. Burgos-Briceño L, Gimón RV, Pizzi R, Passariello R, Angeli-Greaves M, Schally AV. Protection of ovarian function by an LHRH agonist in a fertile woman receiving chemotherapy for Hodgkin's disease: A case report. En: Rogríguez-Armas O, editor. *Proceedings of the XIV World Congress on Fertility and Sterility.* Caracas Venezuela; 1992.p.351.
14. Fox KR, Scialla J, Moore H. Preventing chemotherapy-related amenorrhea using leuprolide during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:13.
15. Blumenfeld Z, Eckman A. Preservation of fertility and ovarian function and minimization of chemotherapy induced gonadotoxicity in young women by GnRH-a. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;34:40.
16. Urruticoechea A, Arnedos M, Walsh G, Dowsett M, Smith IE. Ovarian protector with Goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;110:411.
17. Stroud JS, Mutch D, Rader J, Powell M, Thaker PH, Grigsby PW. Effects of cancer treatment on ovarian function. *Fertil Steril.* 2009;92:417.
18. Sills ES, Alper MM, Walsh APH. Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146:30.
19. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Anti-Müllerian hormone (AMH) defines, independent of age, low versus good-live birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2010;94:2824.
20. Azem F, Hasson J, Cohen T, Shwartz T, Mey-Raz N, Almog B, et al. Retrieval of immature oocytes after chemotherapy for Hodgkin's disease and prolonged ovarian down-regulation with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2009;92:828.
21. Azem F, Samara N, Cohen T, Ben-Yosef D, Almog B, Lessing JB, et al. Assessment of ovarian reserve following ovarian tissue banking and/or GnRH-a co-treatment prior to chemotherapy in patients with Hodgkin's disease. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25:535.
22. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol.* 2010;21(10):2052.
23. American Society of Clinical Oncology. ASCO recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients: Guideline Summary. *J Oncol Pract.* 2006;2:143.