

# Efectos adversos a largo plazo sobre el sistema endócrino vinculados al tratamiento del cáncer

Long term adverse effects on endocrine system related to cancer treatment

Mahuad Carolina V<sup>1</sup>, Vicente Á<sup>1</sup>, Aizpurua F<sup>1</sup>, Casali C<sup>1</sup>, Cicco J A<sup>1</sup>, Zerga M<sup>1</sup>, Garate G M<sup>1</sup>

*1-Servicio de Hematología, Hospital Alemán*

cmahuad@hospitalaleman.com, avicente@hospitalaleman.com

*Fecha de recepción: 21 /08/2014  
Fecha de aprobación: 21/01/2015*



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA: 34-53  
Volumen 19 n° 1  
Enero-Abril 2015

## Resumen

Los efectos adversos a largo plazo sobre el sistema endocrino son complicaciones frecuentes del tratamiento oncológico. Son más frecuentes o relevantes en la población pediátrica y en adolescentes ya que la expectativa de vida es larga y el diagnóstico se realiza en una etapa de crecimiento acelerado. De ahí la necesidad de realizar el monitoreo adecuado de estos pacientes. Además, los tratamientos gonadotóxicos pueden producir infertilidad. Se describen los efectos a largo plazo sobre la glándula tiroides, hipófisis, el síndrome metabólico, los cambios en la composición grasa del cuerpo y finalmente sobre el sistema reproductivo, destacando los métodos de preservación de la fertilidad.

**Palabras clave:** cancer, efectos endocrinológicos tardíos, quimioterapia, radioterapia, preservación fertilidad, falla ovárica prematura, criopreservación

## Abstract

Late endocrine adverse effects of treatment are frequent in survivors of cancer. Considering the long life expectancy among the pediatric population, these events are specially relevant. The exposition to gonadotoxic chemotherapy and radiotherapy are the main causes of fertility impairment. We describe the long term effects over thyroids, hypofisis, metabolic syndrome, the changes in body fat distribution, and finally, fertility preservation in women and males exposed to cancer treatment.

**Keywords:** cancer, endocrine late effects., chemotherapy, radiation therapy, fertility preservation, premature ovarian failure, cryopreservation

## Introducción

El tratamiento del cáncer puede causar efectos adversos sostenidos a largo plazo, llamados efectos tardíos del tratamiento del cáncer (cirugía, quimio-inmuno-hormono y radioterapia). Dichos efectos tardíos, dependerán del tipo de tratamiento recibido y duración del mismo. Es por ello, que todos los sobrevivientes, deben mantener visitas de seguimiento a largo plazo, destinadas al diagnóstico precoz, monitoreo y tratamiento de cualquier evento adverso tardío.

Los datos más relevantes respecto de efectos tardíos del tratamiento del cáncer, se describen en poblaciones pediátricas o adolescentes, ya que la expectativa de vida es larga, el diagnóstico se realiza en una etapa de crecimiento acelerado y el impacto terapéutico, es consecuentemente mayor y evidenciable a lo largo del seguimiento. La mayoría de los eventos adversos descritos en las poblaciones pediátricas, son potencialmente objetivables en adultos, con lo cual, la pesquisa de los mismos, no debe desestimarse a lo largo del seguimiento clínico post tratamiento.

Si bien las secuelas a largo plazo pueden ser anticipadas basadas en la exposición terapéutica del individuo, la magnitud del riesgo de presentar manifestaciones individuales, puede ser influenciadas por numerosos factores. Dentro de los factores considerados en la valoración de riesgo se incluyen:

### Factores vinculados al tumor

- Localización tumoral
- Efectos directos sobre tejidos vecinos
- Disfunción orgánica inducida por el tumor
- Efectos mecánicos tumorales

### Factores relacionados con el tratamiento

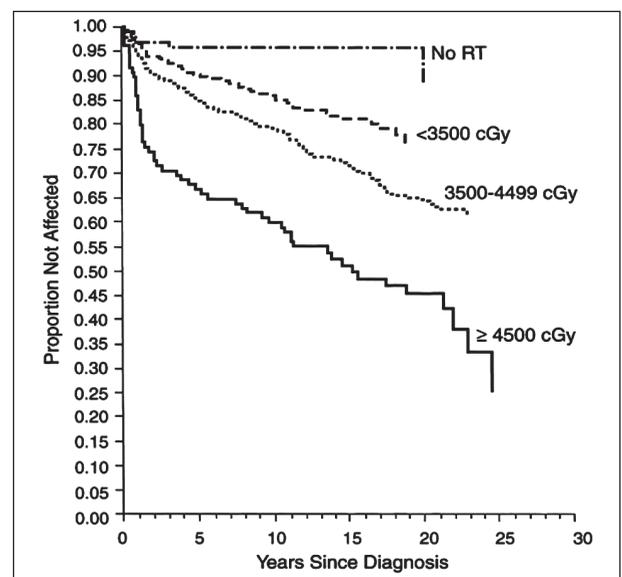
- Radioterapia: dosis total, fraccionamiento, extensión del campo de radioterapia, tipo de radioterapia instaurada
- Quimioterapia: tipo de agentes, intensidad de dosis, dosis acumulada, esquema
- Cirugía: técnica, sitio
- Utilización de estrategias terapéuticas combinadas
- Transfusión de hemocomponentes
- Trasplante de médula ósea

### Factores vinculados al huésped

- Género
- Edad al diagnóstico

- Momento del diagnóstico y tratamiento utilizado
- Desarrollo
- Predisposición genética
- Sensibilidad inherente al tejido y a su capacidad de reparación
- Funcionalidad de los órganos no afectados por el tratamiento del cáncer
- Situación clínica previa al diagnóstico de cáncer
- Estatus socioeconómico
- Hábitos

La mayoría de los tratamientos instaurados pueden potencialmente causar efectos adversos tardíos (**Figura 1**).



**Figura 1:** Probabilidad de desarrollo de hipotiroidismo en función de la dosis de radioterapia recibida sobre la glándula tiroides. Datos provenientes del Childhood Cancer Survivor Study (8).

En el presente capítulo, se enfatizarán los efectos adversos endócrinos y especialmente sobre el aparato reproductor.

## Efectos adversos tardíos sobre el sistema endócrino

Algunas estrategias terapéuticas contra el cáncer, pueden afectar el sistema endócrino, el cual se conforma por glándulas y órganos responsables de la generación de hormonas, así como la generación de gametas: óvulos y espermatozoides. (**Tabla 1**)

tratamiento

**Tabla 1.** Efectos adversos tardíos asociados al tratamiento del cáncer

Tipo de tratamiento	Efectos adversos tardíos
Quimioterapia	Cataratas Menopausia precoz Problemas cardiovasculares (antraciclinas) Infertilidad Insuficiencia hepática Enfermedad pulmonar Osteoporosis Obesidad Toxicidad neurológica, sensitiva/motora Disminución de la capacidad pulmonar total Incremento del riesgo de otras neoplasias
Radioterapia	Cataratas Xerostomía y pérdida de piezas dentarias Enfermedad coronaria Hipotiroidismo Infertilidad Fibrosis pulmonar Trastornos gastrointestinales Trastornos en la memoria, demencia Sordera Osteoporosis Quemaduras, disminución de la movilidad en el área tratada Dolor Incremento del riesgo de otras neoplasias
Cirugía	Linfedema Alteración en la imagen corporal Menopausia, andropausia Complicaciones vinculadas al tipo de cirugía (ej. adherencias o bridas, suboclusiones intestinales) Dolor

- 1- Glándula tiroides
  - a. Hipotiroidismo
  - b. Hipertiroidismo
  - c. Nódulos tiroideos
  - d. Disfunción tiroidea post trasplante
- 2- Hipófisis
  - a. Deficiencia en los niveles de hormona de crecimiento
  - b. Anomalías gonadales
  - c. Hipotiroidismo
  - d. Deficiencia adreno-cortical
  - e. Hiperprolactinemia
- 3- Síndrome Metabólico
- 4- Cambios en la composición grasa del cuerpo: obesidad e incremento en la grasa corporal total
- 5- Ovario y testículos

### 1- Afecciones tardías sobre la glándula Tiroides

Las disfunciones tiroideas, dentro de las que se encuentran el hipotiroidismo primario, el hipertiroidismo, bocio o nódulos tiroideos, son eventos adversos disfunciones

tardíos comunes en la utilización de radioterapia en campos de radiación que incluyen la glándula tiroides en forma incidental. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Eventos adversos tiroideos a largo plazo

Tratamiento predisponente	Efecto endócrino/metabólico	Vigilancia
<i>mIBG = metaiodobenzilguanidina; TSH = tirotrófina</i>		
Tratamiento radiante sobre la glándula tiroides; tiroidectomía	Hipotiroidismo primario	Niveles de TSH
Tratamiento radiante sobre la glándula tiroides	Hipertiroidismo	Nivel de tiroxina libre (T4 libre)
		Niveles de TSH
Tratamiento radiante sobre la glándula tiroides, incluyendo mIBG	Nódulos tiroideos	Función tiroidea
		Ecografía tiroidea

Dentro de las patologías comunes en las cuales se puede utilizar dicha indicación se encuentran el linfoma de Hodgkin, tumores del sistema nervioso central, sarcomas de cabeza y cuello, y la leucemia linfoblástica aguda (en los casos en que se indica radioterapia holocraneana).

#### Hipotiroidismo

En la mayoría de los casos descritos, el desarrollo de hipotiroidismo se objetiva dentro de los 2 a 5 años post-tratamiento, sobre todo, si se trata de pacientes en población pediátrica o adolescente. Sin embargo, nuevos casos pueden ocurrir en forma tardía. Los reportes sobre disfunción tiroidea difieren dependiendo de la dosis de radiación, el tiempo de seguimiento y los criterios bioquímicos utilizados para definir hipotiroidismo<sup>(1)</sup>. Las anomalías más frecuentemente reportadas son la elevación de la tirotrófina (TSH), descenso de la tiroxina (T<sub>4</sub>), o ambas<sup>(2-5)</sup>. De las tres opciones, el perfil de laboratorio más frecuente es el del hipotiroidismo subclínico (TSH elevada con niveles de T3 y T4 libres normales en un paciente asintomático). La conducta al respecto en función de la historia natural de la enfermedad en estos pacientes, no es clara. Sin embargo, dado que la hipofunción tiroidea se asu-

me por daño directo sobre la glándula, la mayoría de los endocrinólogos, sugieren suplementación con levotiroxina. Dicha conducta se apoya en el hecho que la corrección metabólica tendría beneficio clínico cardiovascular, gastrointestinal y en la función neurocognitiva, en pacientes que pueden también potencialmente presentar eventos tardíos por el tratamiento recibido en dichos órganos.

Con los protocolos de radioterapia actuales, en los cuales la dosis acumulada sería menor, se espera una reducción en la incidencia de hipotiroidismo. En un estudio que incluyó 1677 niños y adultos tratados con radioterapia cervical por linfoma de Hodgkin entre 1961 y 1989, el riesgo de presentar hipotiroidismo subclínico luego de 26 años post tratamiento fue de 47%, con un pico de incidencia entre los 2 a 3 años post tratamiento<sup>(6,7)</sup>.

Datos provenientes del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)<sup>(8)</sup> describen que de 1791 sobrevivientes, 34% reportó haber sido diagnosticado al menos con una anomalía en los estudios tiroideos a lo largo del seguimiento. Para el caso del hipotiroidismo en particular, existió una clara relación con la dosis recibida, siendo reportado un riesgo del 20% a 20 años en pacientes que recibieron menos de 35 Gy; 30% para aquéllos que recibieron entre 35 Gy y

44.9 Gy y; 50% para quienes recibieron más de 45 Gy sobre la glándula tiroidea (**Figura 1**). En base a estos datos, el riesgo relativo (RR) calculado para hipotiroidismo fue 17.1 y para hipertiroidismo 8.0. Asimismo, el RR calculado para la presencia de nódulos tiroideos durante el seguimiento fue de 27.0. El tiempo transcurrido en el seguimiento desde la finalización del tratamiento oncoespecífico fue un factor de riesgo independiente tanto para hipotiroidismo como para hipertiroidismo, incrementándose dicho riesgo en los primeros 3 a 5 años desde el diagnóstico de cáncer. Para el caso de nódulos tiroideos, el riesgo se incrementó a partir de los 10 años de seguimiento; siendo las mujeres, la población con mayor riesgo para presentar hipotiroidismo y nódulos tiroideos<sup>(8)</sup>.

Del mismo modo, niños y adolescentes expuestos a radioterapia de cabeza y cuello, presentan un riesgo incrementado para el desarrollo de hipotiroidismo primario. El grupo Alemán de Oncología radiante pediátrica, reportó 1086 pacientes tratados en 62 centros, dentro de los cuales, 404 pacientes recibieron radioterapia sobre la glándula tiroidea y/o hipófisis. La información sobre el seguimiento se halló disponible para 264 pacientes (60.9%; con una media de seguimiento de 40 meses: el 22.7% presentaba valores de función tiroidea fuera de la normalidad<sup>(9)</sup>.

El uso de inhibidores de tirosin kinasa se asocia con disfunción tiroidea, frecuentemente hipotiroidismo clínico o subclínico. Los mecanismos fisiopatológicos propuestos son: atrofia tiroidea inducida directamente por el fármaco o por inhibición de su vascularización, depleción progresiva de las reservas tiroideas e inhibición de la captación de yodo.

Se recomienda iniciar tratamiento con hormona tiroidea cuando los valores de TSH sean mayores de 10 uU/ml.<sup>(10,11)</sup>.

### *Hipertiroidismo*

Si bien el hipertiroidismo es menos frecuente que el hipotiroidismo, tiene mayor repercusión clínica. Aparece por lo general 1 a 10 días luego de la radioterapia.

Son factores de riesgo las dosis mayores a 35 Gy y el sexo femenino. La inflamación y destrucción del tejido tiroideo produce la liberación a la circulación de hormonas preformadas a nivel coloide.

Puede manifestarse con dolor local o bocio, además

de los síntomas de tirotoxicosis. El tratamiento consiste en antiinflamatorios, esteroides y beta-bloqueantes, destinados a controlar los síntomas y disminuir la inflamación local<sup>(12)</sup>. En casos severos, se puede utilizar ipodato, (no disponible en nuestro país) que es un contraste iodado que bloquea la conversión de T4 a T3 y reduce los niveles de hormona tiroidea a nivel tisular<sup>(13)</sup>.

### *Nódulos tiroideos*

Cualquier campo de radioterapia que incluya la glándula tiroidea, se asocia con un incremento en el riesgo de neoplasias, las cuales pueden ser benignas (usualmente adenomas) o malignas (más frecuentemente carcinoma papilar)<sup>(8,15)</sup>. Las manifestaciones clínicas de neoplasias tiroideas en la población de sobrevivientes al tratamiento del cáncer, oscilan desde lesiones asintomáticas, pequeños a grandes nódulos solitarios a bocios gigantes intratorácicos que comprimen estructuras adyacentes<sup>(17)</sup>.

Basados en una cohorte de 3254 niños sobrevivientes al tratamiento del cáncer tratados antes de 1986 y monitoreados por 25 años, el riesgo de presentar adenomas tiroideos fue mayor cuanto mayor fue la dosis de radioterapia sobre la glándula, alcanzando un plateau con dosis mayores a 10 Gy. Asimismo, el riesgo de adenoma tiroideo por unidad de dosis de radioterapia fue mayor si la radioterapia fue utilizada en pacientes menores de 4 años<sup>(14)</sup>. La radioterapia en edades más tempranas también se asoció a un riesgo incrementado de carcinoma tiroideo<sup>(14,17)</sup>.

Más aún, el riesgo incrementado de presentar nódulos/cáncer de tiroidea también fue observado en asociación con quimioterapia, independientemente de la exposición a tratamiento radiante<sup>(14,15)</sup>.

### *Disfunción tiroidea post trasplante*

Dentro de los sobrevivientes a trasplante de médula ósea, se describe del mismo modo un riesgo incrementado en el desarrollo de disfunción tiroidea a largo plazo. Dicho riesgo es más bajo (15-16%) en pacientes que recibieron radioterapia corporal total fraccionada, respecto de quienes recibieron una única dosis de radioterapia corporal total (46-48%). Sin embargo, en un reporte del Fred Hutchinson Cancer Research Center, el riesgo de presentar disfunción tiroidea a largo plazo no fue diferente entre niños expuestos a radioterapia corporal total, respecto de quienes recibieron regímenes condicionantes basa-

dos en busulfan, ( $P = .48$ )<sup>(18)</sup>. Como se mencionara previamente, la alteración de laboratorio más frecuente de hallar es la del hipotiroidismo subclínico (TSH elevada con niveles normales de hormonas tiroideas libres en un paciente asintomático)<sup>(19,20)</sup>.

## 2- Afecciones tardías sobre el eje Hipotálamo-hipofisario

Las personas sobrevivientes al tratamiento del cán-

cer se encuentran expuestos a presentar un variado espectro de anomalías neuroendócrinas, principalmente debido a la terapia radiante sobre el hipotálamo. Las seis hormonas de la hipófisis anterior y sus principales factores reguladores hipotalámicos, se encuentran detallados en la **Tabla 3**.

Esencialmente todos los ejes hipotálamo-hipofisarios se encuentran expuestos a dicho riesgo<sup>(21-23)</sup> (**Tabla 4**).

**Tabla 3:** Hormonas de la hipófisis anterior y sus principales factores reguladores hipotalámicos

Hormona hipofisaria	Factor Hipotalámico	Regulación hipotalámica sobre la hormona hipofisaria
<i>(-) = inhibitoria; (+) = estimulatoria</i>		
Hormona de crecimiento	Hormona liberadora de la hormona de crecimiento	+
	Somatostatina	-
Prolactina	Dopamina	-
Hormona luteinizante	Hormona liberadora de gonadotrofinas	+
Hormona folículo estimulante	Hormona liberadora de gonadotrofinas	+
Tirotrófina	Hormona liberadora de hormonas tiroideas	+
	Somatostatina	-
Adrenocorticotrofina	Hormona liberadora de corticotrofina	+
	Vasopresina	+

**Tabla 4.** Efectos tardíos pituitarios

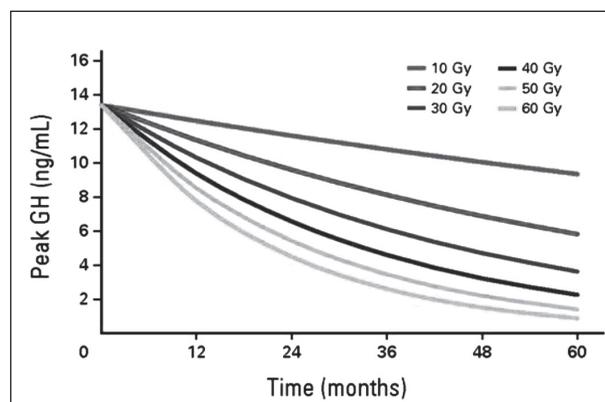
Tratamiento predisponente	Efectos endócrinos/metabólicos	Forma de pesquisa
<i>BMI = índice de masa corporal; FSH = hormona folículo estimulante; LH = hormona luteinizante</i>		
Radioterapia con impacto en el eje hipotálamo-pituitario	Déficit en hormona de crecimiento	Evaluación del estado nutricional
		Altura, peso, BMI, desarrollo según Tanner Curva de velocidad de crecimiento cada 6 meses
Radioterapia con impacto en el eje hipotálamo-pituitario	Pubertad precoz	Altura, peso, BMI, desarrollo según Tanner Niveles de FSH, LH, estradiol o testosterona
Radioterapia con impacto en el eje hipotálamo-pituitario	Deficiencia de gonadotrofinas	Pubertad, desarrollo y función sexual Amenorrea secundaria
		Estadificación según Tanner
		Niveles de FSH, LH, estradiol o testosterona
Radioterapia con impacto en el eje hipotálamo-pituitario	Insuficiencia adrenal central	Anorexia, deshidratación episódica, hipoglucemia, letargo, hipotensión inexplicable
		Evaluación y seguimiento por endocrinología en todas las personas con exposición $\geq 30$ Gy

Tratamiento predisponente	Efectos endócrinos/metabólicos	Forma de pesquisa
Radioterapia con impacto en el eje hipotálamo-pituitario	Hiperprolactinemia	Galactorrea Amenorrea
		Niveles de prolactina
Radioterapia con impacto en el eje hipotálamo-pituitario	Sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico	Altura, peso, BMI
		Tensión arterial
		Glucosa en ayunas y perfil lipídico
Radioterapia con impacto en el eje hipotálamo-pituitario	Hipotiroidismo central	Niveles de T4 libre

### Deficiencia de hormona de crecimiento

La deficiencia de hormona de crecimiento es el evento adverso más frecuente de la radioterapia craneana en sobrevivientes de tumores primarios encefálicos. El riesgo se incrementa con la dosis de radioterapia y el tiempo transcurrido luego del tratamiento. La deficiencia de hormona de crecimiento es la más frecuente y sensible a bajas dosis. Otros déficits hormonales requieren dosis más elevadas y el momento de manifestación clínica de la deficiencia suele ser más tardío que para el caso de la hormona de crecimiento<sup>(24)</sup>. La prevalencia estimada en función de los reportes en las distintas series de casos se estima en un 35.6%<sup>(25)</sup>. En la actualidad, con la utilización de radioterapia más focalizada, se estima un significativo descenso en el daño neuroendócrino a largo plazo. Aproximadamente entre el 60-80% de los pacientes pediátricos que reciben tratamiento por tumores primarios en el sistema nervioso central con dosis mayores a 30 Gy, tendrán niveles disminuidos de hormona de crecimiento en respuesta pruebas secretorias dentro de los 5 años del tratamiento radiante. La relación dosis-respuesta tiene un umbral entre los 18 Gy a 20 Gy; cuanto mayor sea la dosis de radioterapia, más temprano será el déficit luego del tratamiento. En un estudio de radioterapia conformada sobre tumores primarios de sistema nervioso central, se evidenció ya dentro de los 12 meses post tratamiento, un déficit significativo en los niveles de hormona de crecimiento, dependiendo de la dosis-volumen recibida sobre el hipotálamo<sup>(26)</sup>. En la **Figura 2**, se observa el impacto sobre los niveles de hormona de crecimiento en función de la dosis de radioterapia y tiempo, en pacientes pediátricos tratados con radioterapia conformada por tumores primarios de sistema nervioso central<sup>(27)</sup>. Como es de fácil comprensión, el impacto en el desarrollo será mucho mayor en poblaciones

pediátricas y en adolescentes (crecimiento y desarrollo acelerados), respecto de adultos, en quienes la hormona de crecimiento mantiene fundamentalmente una función trófica sobre los tejidos.



**Figura 2:** Pico de hormona de crecimiento (GH) en función a la dosis media hipotalámica y tiempo luego del tratamiento radiante.

Cabe destacar, que la radioterapia del sistema nervioso central en el marco del tratamiento de leucemias, confiere del mismo modo un riesgo incrementado de déficit de hormona de crecimiento. Sklar *et al*<sup>(27)</sup> evaluaron 127 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, tratados con 24 Gy, 18 Gy o sin radioterapia holocraneana. El cambio en estatura fue significativamente mayor en el grupo que no recibió radioterapia, respecto de los grupos expuestos a dicho tratamiento, independientemente de la dosis utilizada. Sin embargo, los sobrevivientes al tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la infancia, que son tratados sólo con quimioterapia, se encuentran del mismo modo expuestos al riesgo de presentar baja estatura en la adultez, a pesar que el mayor riesgo se registra en aquéllos expuestos a radioterapia craneoespinal<sup>(28)</sup>. Se identificaron como factores de riesgo independiente para presentar baja estatura en la adultez dentro de los sobrevivientes al

tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda: tratamiento previo a la pubertad, altas dosis de radioterapia craneoespinal ( $\geq 20$  Gy vs.  $< 20$  Gy), cualquier tratamiento radiante espinal y el sexo femenino.

Es fundamental en el seguimiento de los pacientes la evaluación de la curva de velocidad de crecimiento en forma semestral a fin de detectar precozmente la existencia de baja talla y derivar en caso de necesidad al endocrinólogo infantil<sup>(31)</sup>. Otros factores no endocrinológicos podrían contribuir a la baja talla, como el daño directo de la radioterapia sobre las vértebras, el uso de altas dosis de corticoides y la malnutrición.

El déficit de hormona de crecimiento debe ser tratado con terapia de reemplazo hormonal. Respecto de este último punto, existe controversia por el potencial incremento en el riesgo de recurrencia del tumor primario y neoplasias secundarias. La mayoría de los estudios, sin embargo, presentan evidencia de calidad limitada por sesgos de selección y número pequeño de pacientes. Existe un estudio en el cual se evaluaron 361 sobrevivientes al tratamiento del cáncer desarrollado en el CCSS, en el cual se comparó el riesgo de recurrencia de la enfermedad, el riesgo de padecer nuevas neoplasias y muerte, entre individuos con y sin tratamiento con hormona de crecimiento. El riesgo relativo de recurrencia de la enfermedad fue 0.83 (95% CI, 0.37–1.86) para el grupo tratado con hormona de crecimiento. En este grupo, se diagnosticaron subsiguientemente 15 neoplasias, todos tumores sólidos, confiriendo un riesgo relativo de 3.21 (95% CI, 1.88–5.46) para este grupo. Aquéllos individuos que presentaron nuevas neoplasias, fueron en su mayoría sobrevivientes al tratamiento de leucemias agudas. El seguimiento a largo plazo, mostró una disminución de dicho riesgo<sup>(29,30)</sup>. Comparativamente, el tratamiento con hormona de crecimiento confirió un exceso de riesgo del doble respecto de la población no tratada, para el desarrollo de neoplasias subsiguientes (RR, 2.15; 95% CI, 1.33–3.47,  $P < .002$ ); siendo los meningiomas, los tumores más frecuentes (9 de 20 tumores). Nuevamente, estos datos deben ser tomados con precaución por las limitaciones de los estudios y los sesgos de los mismos.

#### *Anomalías gonadales*

El desarrollo puberal puede verse adversamente afectado por el tratamiento oncológico, sobre todo,

el tratamiento radiante sobre el sistema nervioso central. Se conoce que dosis mayores a 18 Gy pueden resultar en pubertad precoz<sup>(31)</sup>. Un estudio mostró que la edad de desarrollo puberal se correlaciona positivamente con la edad en la cual se produjo la irradiación craneoespinal. Como se describió previamente, el impacto en la pubertad precoz en niños con deficiencia de hormona del crecimiento vinculada a radioterapia es significativa, y el momento en el inicio del reemplazo hormonal es especialmente importante en niñas con déficit de hormona de crecimiento, también expuestas al riesgo de desarrollar pubertad precoz<sup>(32,33)</sup>. Con dosis altas de radioterapia craneana ( $> 35$  Gy), pueden verse deficiencias en los niveles de gonadotropinas, presentando una incidencia acumulativa del 10% al 20% entre los 5 y 10 años post tratamiento<sup>(34-36)</sup>.

#### *Hipotiroidismo*

Los sobrevivientes al tratamiento de cáncer que presentan hipotiroidismo central durante la niñez y la pubertad, presentan consecuencias clínicas profundas y muchas veces subestimadas. Los síntomas del hipotiroidismo central, entre ellos astenia, edemas, mareos, sequedad de piel y mucosas, pueden tener un inicio tan gradual que pueden ser imperceptibles y sólo reconocerse luego del inicio de tratamiento de reemplazo hormonal. Con dosis superiores a 42 Gy sobre el hipotálamo, se describe un incremento en el riesgo de presentar deficiencias en los niveles de TSH,  $44\% \pm 19\%$  (dosis  $\geq 42$  Gy) y  $11\% \pm 8\%$  (dosis  $< 42$  Gy)<sup>(37)</sup>. Ello ocurre hasta en el 65% de los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales, 43% de niños tratados por tumores en nasofaringe, 35% de los pacientes expuestos a trasplante de médula ósea sin exposición a tratamiento radiante y 10 a 15% de los sobrevivientes al tratamiento quimioterápico por leucemias agudas<sup>(38)</sup>.

#### *Deficiencia adreno-cortical*

La deficiencia de adenocorticotrofina (ACTH) es una de las deficiencias neuroendocrinas menos frecuentes luego del tratamiento quimio-radioterápico del cáncer, sin embargo, debe sospecharse frente a dichos antecedentes, y sobre todo, ante la documentación de déficits en algún otro eje hipotálamo-pituitario. El déficit de los niveles de ACTH puede ocurrir en pacientes que han recibido radioterapia craneana sin exceder los 24 Gy y ha sido reportado en

menos del 3% de los pacientes tratados con quimioterapia sola<sup>(39)</sup>. Se debe tener en cuenta que el uso de altas dosis de corticoides, muy frecuentemente indicados en las enfermedades oncohematológicas, y su suspensión posterior, puede generar insuficiencia adrenocortical. Debe destacarse que los déficit parciales, pueden presentar síntomas muy sutiles y pasar desapercibidos. Sin embargo, así como en la deficiencia completa, los déficits parciales de ACTH pueden generar riesgo vital frente a situaciones de estrés mayor como interurrencias infecciosas, cirugías, hemorragia digestiva o procedimientos endoscópicos bajo anestesia, de ahí la importancia de la sospecha y detección de estos cuadros.

### Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia ha sido descrita en pacientes que han recibido dosis de radioterapia mayores a 50 Gy sobre el hipotálamo o quienes han sido sometidos a una cirugía con disrupción de la integridad del tallo hipofisario. La hiperprolactinemia puede resultar en el retardo puberal. En mujeres adultas, puede ocasionar galactorrea, irregularidades menstruales, disminución en la libido, calores o tufordas, infertilidad, osteopenia; mientras que en los hombres adultos, la hiperprolactinemia puede gene-

rar impotencia y pérdida de la libido. Debe tenerse en cuenta que el hipotiroidismo primario puede generar hiperprolactinemia como resultado de la hiperplasia tirotrófica y lactotrofa, probablemente por la hipersecreción del factor hipotalámico liberador de tirotrófina (TRH). En estos pacientes en particular, la respuesta secretoria de prolactina frente al estímulo de TRH es exagerada<sup>(36)</sup>.

### 3- Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico se asocia a eventos cardiovasculares y mortalidad cardiovascular. Las definiciones de este síndrome han evolucionado a lo largo de los años, pero generalmente incluyen la combinación de obesidad central (visceral, abdominal) y al menos dos de los siguientes:

- Hipertensión
- Dislipidemia aterogénica (triglicéridos elevados, bajos niveles de HDL)
- Anomalías en el metabolismo de la glucosa (hiperglucemia de ayuno, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina, DBT 2)<sup>(39)</sup>

En la **Tabla 5** se describen los criterios de Síndrome metabólico según la Federación Internacional de Diabetes<sup>(40)</sup>.

**Tabla 5:** Definición del síndrome metabólico de la FID<sup>(40)</sup>

-Obesidad central Circunferencia de cintura (según etnia) 1	
<b>Más 2 de los siguientes rasgos:</b>	
-Nivel alto de triglicéridos	≥1,7 mmol/L (150 mg/dL) o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos
-Nivel bajo de colesterol HDL	<1,03 mmol/L (40 mg/dl.) en varones <1,29 mmol/L (50 mg/dl.) en mujeres o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos
-Hipertensión arterial	Sistólica: ≥130 mmHg o diastólica: ≥85 mmHg o seguir un tratamiento para una hipertensión previamente diagnosticada
-Altos niveles de glucosa en plasma	Glucosa en plasma en ayunas ≥5,6 mmol/l (100 mg/dl.) o diabetes tipo 2 ya diagnosticada Si está por encima de los 5,6 mmol/l ó 100 mg/dl., se recomienda enérgicamente la realización de un test oral de tolerancia a la glucosa, pero no es necesario para definir la presencia del síndrome.

1- Si el IMC es >30kg/m<sup>2</sup>, se da por hecho que existe obesidad central y no es necesario medir la circunferencia de la cintura.

2- En la práctica clínica, también se acepta la alteración de la tolerancia a la glucosa, pero todos los informes epidemiológicos sobre prevalencia del síndrome metabólico deberían usar tan sólo el nivel de glucosa en plasma en ayunas y la presencia de diabetes ya diagnosticada para evaluar este criterio. Se puede añadir la prevalencia que también incorpore los resultados del test de glucosa a las 2 horas como hallazgo suplementario.

Se ha identificado un incremento en el riesgo de presentar síndrome metabólico en sobrevivientes al tratamiento del cáncer (tanto expuestos a radioterapia como quimioterapia). Los sobrevivientes a largo plazo del tratamiento por leucemia linfoblástica aguda (LLA), especialmente aquéllos tratados

con radioterapia craneana, podrían estar expuestos a mayor prevalencia de algunos factores de riesgo cardiovasculares potencialmente modificables, tales como la DBT, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión y obesidad<sup>(41-43)</sup>. (Tabla 6)

**Tabla 6.** Efectos tardíos sobre el síndrome metabólico

Tratamiento predisponente	Efectos potenciales	Forma de pesquisa
<i>BMI = índice de masa corporal</i>		
Radioterapia corporal total Esquemas quimioterápicos con altas dosis de esteroides	Síndrome metabólico	Examen anual: peso, talla, BMI, tensión arterial Medición de circunferencia de cintura
		Laboratorio: glucosa en ayunas y perfil lipídico anual

En una cohorte de adultos jóvenes tratados por LLA (edad promedio 30 años), el 62% presentaba al menos un factor de riesgo cardiovascular y el 30% dos o más<sup>(44)</sup>. En otro estudio no se observó diferencia significativa cuando se compararon 75 sobrevivientes del tratamiento de LLA con una población control apareada por sexo y edad<sup>(45)</sup>. Sin embargo, los sobrevivientes que presentaron síndrome metabólico fueron más propensos a presentar deficiencias en los niveles de hormona de crecimiento y factor liberador de hormona de crecimiento. Aquéllos que recibieron radioterapia craneoespinal, presentaron con mayor frecuencia disfunciones endócrinas y presentaron dos o más componentes del síndrome metabólico.

Se ha observado asimismo un incremento en el riesgo cardiovascular en pacientes sometidos a trasplantes alogéneos de médula ósea<sup>(46,47)</sup>. Un grupo de investigadores franceses reportaron una prevalencia global de síndrome metabólico en una cohorte de 184 sobrevivientes tratados por LLA del 9.2% (95% CI, 5.5–14.4)<sup>(48)</sup>. Es de destacar que el género, la edad al diagnóstico, el tratamiento esteroideo, el

tratamiento radiante craneoespinal no fueron predictores significativos de riesgo para el síndrome metabólico. Sin embargo, el trasplante hematopoyético con irradiación corporal total en el condicionamiento, representa un factor de riesgo mayor para su desarrollo (OR, 3.9,  $P = .03$ ). Otros investigadores, reportaron un incremento significativo en el riesgo de hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa o desarrollo de diabetes mellitus luego de la exposición a radioterapia corporal total<sup>(39,49,50)</sup>.

**4- Cambios en la composición grasa del cuerpo: obesidad e incremento en la grasa corporal total**

Diversos grupos han reconocido el incremento en la incidencia de obesidad relacionada al tratamiento en pacientes con diagnóstico de LLA y tumores de SNC, sobre todo, expuestos a tratamiento radioterápico craneano. Asimismo, los pacientes tratados con radioterapia o cirugía por craneofaringiomas, presentan un incremento significativo en la prevalencia de obesidad mórbida, vinculada al daño del eje hipotálamo-pituitario-adrenal resultante de la resección quirúrgica<sup>(51-57)</sup>. (Tabla 7)

**Tabla 7.** Efectos tardíos en la composición corporal

Tratamiento predisponente	Efectos tardíos potenciales	Forma de pesquisa
<i>BMI = índice de masa corporal</i>		
Radioterapia craneal	Sobrepeso/obesidad	Examen anual: altura, peso, BMI, tensión arterial
		Laboratorio: glucosa en ayunas y perfil lipídico cada 2 años

Más aún, sumado a los factores determinados por el tratamiento, el estilo de vida y medicación asociada, son factores contribuyentes al riesgo de obesidad. Un reporte del CCSS identificó como factores de riesgo independientes para el desarrollo de obesidad en sobrevivientes al tratamiento del cáncer los siguientes<sup>(58)</sup>:

- Diagnóstico de cancer entre los 5 y 9 años (RR, 1.12; 95% CI, 1.01–1.24)
- Secuelas físicas que dificulten el movimiento (RR, 1.19; 95% CI, 1.06–1.33)
- Radioterapia hipotálamo-pituitaria en dosis de 20 Gy to a Gy (RR, 1.17; 95% CI, 1.05–1.3;  $P = .01$ )
- Uso de paroxetina como antidepresivo (RR, 1.29; 95% CI, 1.08–1.54)

El desarrollo de obesidad luego de la radioterapia craneana es un fenómeno multicausal incluyendo factores tales como: el déficit de hormona de crecimiento, la alteración de la sensibilidad a la leptina, la reducción del nivel de actividad física y el gasto calórico basal<sup>(59,60)</sup>. Más aún, los pacientes expuestos a radioterapia corporal total durante la infancia por indicación de trasplante alogeneico, presentan un cambio significativo en la composición corporal con incremento del total de grasa corporal, a pesar de presentar BMI adecuados<sup>(61)</sup>. Se ha observado un descenso longitudinal en el BMI relacionado con la pérdida de masa magra en sobrevivientes de patologías oncohematológicas tratados con trasplante alogeneico de médula ósea; evento adverso que ha sido atribuido al condicionamiento con radioterapia corporal total y la severidad del rechazo crónico (GVH crónico)<sup>(62)</sup>. En la actualidad, continúa siendo un punto de controversia, si los tratamientos actuales de la LLA sin radioterapia craneana, se asocian a un incremento sostenido en el BMI.

### 5- Testículos y ovarios : Efectos adversos a largo plazo sobre el aparato reproductivo y fertilidad

El tratamiento de la enfermedad oncológica requiere la administración de drogas gonadotóxicas o de radioterapia que pueden provocar infertilidad. Este es un problema que afecta en forma considerable la calidad de vida de los pacientes en edad fértil sobrevivientes a neoplasias hematológicas y no hematológicas.

Es fundamental informar acerca del riesgo de falla ovárica precoz o de azoospermia, y plantear cuáles

son los métodos de preservación de la fertilidad en el momento en que se realiza el diagnóstico de la enfermedad oncológica<sup>(63)</sup>. Un problema frecuente en la práctica es el tiempo disponible, ya que, según el método, se necesitan varios días para realizarlos y esto podría retrasar el tratamiento oncológico. Como consecuencia, las entidades que requieren tratamiento de urgencia (leucemias, linfoma de Burkitt), tienen reducidas las opciones para preservar la fertilidad.

#### *Infertilidad en los pacientes con enfermedad oncohematológica*

Los mecanismos que producen infertilidad en el paciente oncohematológico están relacionados

- a- Con la enfermedad
- b- Con el tratamiento específico: - quimioterapia  
- radioterapia

#### a- Relacionados con la enfermedad oncohematológica

Aunque no se conocen los mecanismos fisiopatológicos, la enfermedad oncológica en sí misma puede tener un efecto directo en la fertilidad. Muchos estudios han demostrado alteración en la producción de espermatozoides previo al inicio del tratamiento en pacientes con leucemia y linfoma<sup>(64)</sup>, y se ha comprobado que hombres con linfoma de Hodgkin pueden tener oligospermia o azoospermia hasta en un 70% de los casos<sup>(65)</sup>. En las mujeres el efecto de la enfermedad en la función ovárica es menos claro. Sin embargo, un estudio realizado en pacientes con Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin (LNH), demostró una respuesta disminuida a la fertilización in vitro y menor dosaje sérico de hormona antimülleriana comparado con controles sanos, sugiriendo que la enfermedad per se podía ser deletérea para la función ovárica<sup>(66)</sup>.

Probablemente, otros factores contribuyan a la infertilidad inducida por la enfermedad, como el estado inflamatorio sistémico que genera la misma, con una respuesta inmune aumentada y liberación de citoquinas que alteran el funcionamiento gonadal<sup>(67)</sup>. Además del efecto directo de la enfermedad, la fertilidad también puede alterarse por variaciones en los niveles hormonales, como en el caso de compromiso del sistema nervioso central por enfermedades hematológicas que provocan disfunción del eje hipotálamo-hipofisiario<sup>(68)</sup>.

b- Relacionados con el tratamiento

- Quimioterapia

El impacto en la función gonadal depende del tipo y dosis de droga utilizada. La edad en que se inicia el tratamiento tiene relación inversa: cuánto más joven, menor es el riesgo de infertilidad. Los citostáticos inducen apoptosis del pool de folículos primor-

diales, daño en la corteza ovárica, atresia ovárica y disminución del flujo sanguíneo, por lo tanto muchas mujeres presentan menopausia precoz y falla ovárica prematura. (Tablas 8 y 9) No existe evidencia de aumento de complicaciones obstétricas en los embarazos de las mujeres sobrevivientes a cáncer que recibieron quimioterapia, ya que por lo general los citostáticos no dañan el útero<sup>(69)</sup>.

**Tabla 8:** Riesgo de amenorrea en mujeres tratadas con quimioterapia

RIESGO DE AMENORREA EN MUJERES TRATADAS CON QUIMIOTERAPIA		
RIESGO	PROTOCOLO	USO HABITUAL
Alto (>70% de las mujeres con amenorrea post tratamiento)	Cualquier droga alquilante + irradiación corporal total	Régimen condicionante para trasplante de progenitores hematopoyéticos para leucemia, linfoma, mieloma
	Ciclofosfamida Dosis total: -5g/m2 en mujeres > 40 años -7,5g/m2 en mujeres <20 años	LNH, régimen condicionane para trasplante
	Protocolos con procarbazona MOPP > 3 ciclos BEACOPP > 6 ciclos	Linfoma Hodgkin
Intermedio (30-70% de las mujeres desarrollan amenorrea post tratamiento)	Ciclofosfamida Dosis total: 5g/m2 en mujeres entre 30- 40 años	LNH, régimen condicionane para trasplante
	Protocolos con cisplatino	LNH, LH
Bajo (<30% de las pacientes con amenorrea post tratamiento)	Protocolos con agentes no alquilantes o con dosis bajas de alquilantes (CHOP, CVP, ABVD, poli quimioterapia para leucemia)	LNH, LH, leucemias
	Antraciclinas + citarabina	LMA
Muy bajo (no efecto en menstruaciones)	Poli quimioterapia con esquemas que contengan vincristina	LLA
Desconocido	Ac monoclonales	LNH, LH
	Inhibidores de tirosin kinasa (imatinib/nilotinib/dasatinib)*	LMC

\*Se debe alertar a los pacientes bajo inhibidores de tirosin kinasa del riesgo de teratogenicidad descripto con el uso de imatinib. adaptadas de: Loren AW et al.

**Tabla 9:** Riesgo de azoospermia en hombres tratados con quimioterapia

EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA SOBRE LA PRODUCCIÓN DE ESPEERMATOZOIDES		
RIESGO DE AZOOSPERMIA PERMANENTE	PROTOCOLO	USO HABITUAL
Alto riesgo	Cualquier droga alquilante + irradiación corporal total	Régimen condicionante para trasplante de progenitores hematopoyéticos para leucemia, linfoma, mieloma
	Ciclofosfamida Dosis total: -7,5g/m <sup>2</sup>	Régimen condicionane para trasplante
	Protocolos con procarbazona MOPP > 3 ciclos BEACOPP > 6 ciclos	Linfoma Hodgkin
	Protocolos con temozolamida + RT craneal	LNH del SNC
Intermedio: no es común la azoospermia permanente, pero es probable	Protocolos con cisplatino > 400mg/m <sup>2</sup>	LNH, LH
Bajo: por lo general azoospermia transitoria	Protocolos con agentes no alquilantes o con dosis bajas de alquilantes (CHOP, CVP, ABVD, poliquimioterapia para leucemia)	LNH, LH, leucemias
	Antraciclinas + citarabina	LMA
Muy bajo: no efecto en la producción de espermatozoides	Poliquimioterapia con esquemas que contengan vincristina	LLA
Desconocido	Ac monoclonales	LNH, LH
	Inhibidores de tirosin kinasa (imatinib/ nilotinib/dasatinib)	LMC

adaptada de: Loren AW et al.

Las drogas más gonadotóxicas utilizadas en hematología son los alquilantes. Dentro de los protocolos indicados para LNH, el régimen CHOP tiene un bajo impacto en la función gonadal: produce 5% de infertilidad con una tasa de embarazo de 50%(70) y el protocolo hyper C VAD 14% de infertilidad con una tasa de embarazo del 40% (71).

El uso del esquema ABVD en los pacientes con LH, raramente resulta en falla ovárica precoz. En el hombre puede provocar azoospermia transitoria, con recuperación de la espermatogénesis luego del

tratamiento en la mayoría de los pacientes<sup>(72)</sup>. Otros esquemas más intensivos, como BEACOPP, pueden comprometer la fertilidad en forma permanente porque provocan azoospermia y amenorrea prolongada<sup>(73)</sup>.

En el caso de las leucemias agudas, la tasa de infertilidad depende si se requiere o no trasplante de médula ósea. En los casos en que no se realiza trasplante, el riesgo es bajo en la mayoría de los protocolos de poliquimioterapia, ya que las dosis de alquilantes utilizadas son bajas<sup>(74)</sup>.

Los regímenes condicionantes utilizados previo al trasplante tienen alta toxicidad ya sea con o sin irradiación corporal total (ICT). Utilizan por lo general altas dosis de alquilantes y la tasa de embarazo varía entre 0,6 y 11% (75,76).

Es importante destacar que si bien algunos esquemas son menos gonadotóxicos, existe la posibilidad de falla al tratamiento y recurrencia de la enfermedad que podrían requerir tratamientos más gonadotóxicos en momentos en que los métodos de preservación de fertilidad no podrían realizarse, debido a la exposición previa a la quimioterapia o por falta de tiempo suficiente. Como no se puede predecir la en-

fermedad refractaria y recaída, las opciones de preservación de fertilidad deberían ser discutidas con los pacientes en el momento del diagnóstico de la enfermedad oncohematológica.

- Radioterapia

En la mujer, el daño ovárico post radiación depende de la edad, dosis y campo de irradiación. La radioterapia pélvica puede tener impacto en la función ovárica y también en el útero, alterando su vascularización y crecimiento en el caso de que se reciba radioterapia en la infancia (**Tabla 10**).

**Tabla 10:** Riesgo de amenorrea en mujeres tratadas con radioterapia

RIESGO DE AMENORREA EN MUJERES TRATADAS CON RADIOTERAPIA		
RIESGO	PROTOCOLO	USO HABITUAL
Alto (>70% de las mujeres con amenorrea post tratamiento)	RT abdominal o pélvica >6 Gy en adultos >10 Gy en niñas post puberales >15 Gy en niñas pre puberales	LH
	RT craneal >40Gy	LNH SNC
	Irradiación corporal total	Régimen condicionante para trasplante
Intermedio (30-70% de las mujeres desarrollan amenorrea post tratamiento)	RT abdominal o pélvica 5-10 Gy en niñas post puberales 10-15 Gy en niñas pre puberales	LH, LLA

*adaptada de: Loren AW et al.*

Dosis de 4-6 Gy producen pérdida del 50% de la población folicular(77), mientras que la ICT expone a las pacientes a alto riesgo de falla ovárica permanente, alrededor de 55-80% (78). A menor edad, menos afectación o menor daño. Se puede considerar ooforopexia, que es el cambio de ubicación de los ovarios, de manera que queden localizados fuera del campo de la radiación, especialmente si se requiere cirugía abdominal para el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad de base.

Es importante recordar que la radioterapia cerebral puede afectar el eje hipotalámico-hipofisario con la consecuente desregulación de la ovogénesis. Además, como se mencionó previamente, la exposición uterina a altas dosis de irradiación puede inducir cambios en la vasculatura que disminuyen la per-

fusión uteroplacentaria, o generar cambios en el miometro reduciendo la elasticidad, distensibilidad y volumen uterino ante un embarazo. Como consecuencia, se han reportado complicaciones obstétricas como recién nacidos pretérmino, bajo peso al nacer, retardo del crecimiento intrauterino y pérdidas fetales en mujeres expuestas a irradiación pélvica(79).

En el hombre, el uso de radioterapia está asociado a infertilidad según la dosis utilizada y el tipo celular comprometido con el campo de radioterapia (**Tabla 11**). Los túbulos seminíferos son sensibles a dosis tan bajas como 0,1 Gy con producción de arresto temporario de espermatogénesis mientras que las células de Leydig son resistentes a dosis tan altas como 20 Gy (80).

**Tabla 11:** Riesgo de azoospermia en hombres tratados con radioterapia

EFECTO DE LA RADIOTERAPIA SOBRE LA PRODUCCIÓN DE ESPERMATOZOIDES		
RIESGO DE AZOOSPERMIA PERMANENTE	PROTOCOLO	USO HABITUAL
Alto riesgo	RT testicular >6 Gy en niños >2.5 en adultos	LNH
	RT craneal >40 Gy	LNH SNC
	Irradiación corporal total	Régimen condicionante para trasplante
Intermedio: no es común la azoospermia permanente, pero es probable	RT testicular 1-6 Gy en niños	
Bajo: por lo general azoospermia transitoria	RT testicular <2 Gy en adultos	LNH, leucemias

adaptada de: Loren AW et al.

El tiempo para la recuperación de la producción de espermatozoides depende de la dosis recibida, con los valores más bajos de recuento de espermatozoides 6 meses post radioterapia (**Tabla 12**).

**Tabla 12.** Tiempo de recuperación de función gonadal según dosis de radioterapia recibida (81)

Dosis de radiación (Gy)	Tiempo de recuperación
< 1	9- 18 meses
2-3	30 meses
≥4	≥ 5 años

La ICT genera un riesgo alto de infertilidad permanente: menos de un 20% de los pacientes recupera su función gonadal<sup>(81)</sup>.

### Tratamiento de preservación de la fertilidad

Es imprescindible como se mencionó previamente que los métodos de preservación de la fertilidad sean planteados al momento del diagnóstico. Es responsabilidad del equipo tratante abordar el tema ya que el paciente por lo general por desconocimiento, o por preocupación acerca del pronóstico de su enfermedad, no tiene en cuenta la fertilidad como prioridad.

Es importante destacar que en las pacientes con menopausia precoz o falla ovárica prematura inducida por radiación o quimioterapia, debe iniciarse terapia de reemplazo hormonal (TRH), con el objetivo de

controlar los síntomas, fundamentalmente vasomotores, pero también psicológicos, (depresión, labilidad emocional), y urogenitales (atrofia vaginal). En este grupo etario, la TRH reduce el riesgo a largo plazo de enfermedades cardiovasculares, cognitivas, y de osteoporosis, y su uso, no ha sido asociado a incremento de cáncer de mama. Se recomienda utilizar estrógenos junto con progesterona para prevenir el desarrollo de hiperplasia endometrial<sup>(82,83)</sup>. El manejo de estas pacientes debe ser multidisciplinario.

### Preservación de la fertilidad en el hombre

#### Criopreservación de esperma

Es el método utilizado por la mayor parte de los pacientes que buscan preservar su fertilidad. Es sencillo y provee la mejor calidad de esperma con un

costo muy bajo. Se debe recolectar vía eyaculación luego de 48 hs de abstinencia. Se requieren de dos a tres muestras debido a que muchas veces, como se mencionara previamente, la producción de espermatozoides está reducida por la enfermedad, y se deben obtener previo a la quimioterapia para asegurar la integridad del ADN y la calidad del semen<sup>(84)</sup>.

La tasa de paternidad con semen criopreservado de pacientes con cáncer oscila entre 33 y 56%<sup>(85)</sup>. Si bien la viabilidad de los espermatozoides no se conoce, se han logrado embarazos con esperma preservado hasta 28 años<sup>(86,87)</sup>.

No es un método apto para niños prepuberales que no han iniciado la espermatogénesis. En estos pacientes la preservación de tejido testicular para auto-transplante es una opción, aunque es un tratamiento experimental y según la enfermedad de base existe el riesgo teórico de reintroducir la enfermedad en el huésped al transplantar el tejido<sup>(88)</sup>.

El uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas no ha logrado beneficios en hombres expuestos a quimioterapia, y no está recomendada como protección previo al tratamiento<sup>(89)</sup>.

### **Preservación de la fertilidad en la mujer**

La elección del método de preservación de fertilidad depende de la edad de la paciente, del diagnóstico, tipo de tratamiento, tiempo disponible según la urgencia del tratamiento oncoespecífico y de la presencia de una pareja masculina o acceso, en caso de que la paciente lo acepte, a banco de esperma<sup>(63)</sup>.

#### *Criopreservación de embriones*

Consiste en la fertilización *in vitro* con criopreservación de embriones por vitrificación<sup>(90)</sup>. Es recomendada a mujeres en edad reproductiva con pareja masculina o dispuestas a recurrir a donante de esperma. Requiere de estimulación ovárica para poder extraer óvulos como paso previo, por lo que se necesitan entre 2 y 3 semanas antes de realizar la quimioterapia<sup>(72)</sup>. Si bien es ideal estimular al ovario dentro de los 3 primeros días del inicio del ciclo menstrual, se ha comprobado que la estimulación fuera de esa fecha puede ser efectiva<sup>(91)</sup>.

Una alternativa cuando no hay tiempo disponible es realizar la extracción de ovocitos inmaduros sin estimulación ovárica, seguida de la maduración de los mismos *in vitro* y finalmente fertilización *in vitro*<sup>(92)</sup>. No se recomienda realizar la criopreservación

luego de la quimioterapia porque la calidad de los ovocitos puede disminuir y por el daño en el ADN que los citostáticos provocan en los mismos. Por este motivo, es ideal esperar 6 meses luego del tratamiento oncológico antes de iniciar el intento de concepción.

Si bien la criopreservación de embriones es efectiva y segura, muchas mujeres pueden preferir otros métodos por motivos éticos, religiosos, legales o prácticos (posibilidad de separación o divorcio, probabilidad de muerte por la enfermedad o por complicaciones del tratamiento).

En nuestro país no existe legislación para los embriones criopreservados.

La ley 26.862 sólo contempla la cobertura por parte de las obras sociales de los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida, e incluye la preservación de ovocitos en el caso de enfermedad que pueda comprometer la fertilidad, pero no hace mención acerca de la criopreservación de embriones.

#### *Criopreservación de ovocitos maduros*

También requiere estimulación ovárica y extracción de óvulos guiado por ecografía por lo que se requiere posponer 2 a 3 semanas la quimioterapia. Se han reportado resultados positivos en fertilización asistida comparables con los obtenidos con óvulos no criopreservados<sup>(93,94)</sup>. Es una opción para las mujeres sin pareja que no quieren recurrir a donante de esperma o bien para aquellas que por motivos éticos o religiosos rechazan la criopreservación de embriones.

#### *Supresión ovárica*

La destrucción de folículos en el ovario de pacientes sometidas a quimioterapia, provoca disminución de hormonas esteroides sexuales e inhibinas con la consiguiente pérdida de inhibición de la secreción de hormona folículo estimulante (FSH). De este modo, el aumento de FSH incrementa la diferenciación y maduración de folículos que serán expuestos al daño por quimioterapia en forma exponencial<sup>(95)</sup>.

El uso de agonistas de GnRH interrumpe la secreción aumentada de FSH, preservando folículos y ovocitos para una futura concepción. Sin embargo, no hay datos a favor del beneficio del uso de GnRH<sup>(96)</sup>, por lo que no se lo considera un método efectivo para preservar la fertilidad<sup>(63)</sup>. Tendrían la ventaja de disminuir el sangrado menstrual durante el tra-

tamiento quimioterápico, principalmente cuando se usan drogas que provocan plaquetopenia.

#### *Criopreservación de tejido ovárico y transplante*

Es considerado un método experimental aunque se han reportado casos de embarazos exitosos. Es una opción para niñas pre-pubescentes. Sin embargo, existe el riesgo de que en determinadas enfermedades al transplantar el tejido ovárico se reintroduzcan células que puedan provocar recaída de la enfermedad, como en el caso de las leucemias<sup>(97)</sup>.

#### **Conclusiones**

Los pacientes sometidos a tratamiento oncológico pueden tener efectos adversos a largo plazo en el sistema endócrino. El riesgo de padecerlos estará en función del tipo de citostático recibido, de las dosis de radioterapia aplicada y de otros factores individuales vinculados al paciente. El conocimiento por parte de los médicos tratantes de estas entidades es importante para poder realizar en el seguimiento de los pacientes los estudios de pesquisa o screening para detectarlos en forma precoz.

La fertilidad y los métodos de preservación de la fertilidad son fundamentales en los pacientes de edad fértil que se enfrentan a un tratamiento oncológico y deben ser discutidos al diagnóstico. Las opciones deben ser detalladas al paciente para poder determinar la factibilidad de realizarlas, según presencia de pareja, consideraciones éticas o religiosas, costos y tiempo disponible de acuerdo a urgencia del tratamiento.

#### **Declaración de conflictos de interés:**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés

#### **Bibliografía**

- Gleeson HK, Darzy K, Shalet SM: Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16 (2): 335-48
- Sklar CA: Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scale and breadth of the problem. *Acta Paediatr* 1999; 88 (433): 1-4
- Shalet SM: Endocrine sequelae of cancer therapy. *Eur J Endocrinol* 1996; 135 (2): 135-43
- Oberfield SE, Chin D, Uli N, et al.: Endocrine late effects of childhood cancers. *J Pediatr* 1997; 131 (1 Pt 2): S37-41
- Hancock SL, McDougall IR, Constine LS: Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31 (5): 1165-70
- Hancock SL, Cox RS, McDougall IR: Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991; 325 (9): 599-605
- Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, et al.: Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984; 53 (4): 878-83
- Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al.: Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (9): 3227-32
- Bölling T, Geisenheiser A, Pape H, et al.: Hypothyroidism after head-and-neck radiotherapy in children and adolescents: preliminary results of the "Registry for the Evaluation of Side Effects After Radiotherapy in Childhood and Adolescence" (RiSK). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81 (5): e787-91
- Fallahi P, Ferrari S, Vita R, et al.: Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13 (6): 723-733
- Perez Lopez G, Carrasco de la Fuente M, Menacho R, et al.: Management of hypothyroidism secondary to tyrosine kinase inhibitors: description of treatment in three distinct clinical settings. *Endocrinol Nutr* 2011; 58 (2) : 94-6
- Gauna A, Novelli J, Sanchez A. *Hipertiroidismo*. Fundación José Luis Novelli. Ed 2008
- Arem R, Munipalli B. Iodate therapy in patients with severe destruction-induced thyrotoxicosis. *Arch Intern Med* 1996; 156 (15): 1752-7
- Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, et al.: Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res* 2010; 174 (6): 741-52
- Haddy N, El-Fayech C, Guibout C, et al.: Thyroid adenomas after solid cancer in childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84 (2): e209-15
- Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, et al.: Thyroid cancer in childhood cancer survivors: a detailed evaluation of radiation dose response and its modifiers. *Radiat Res* 2006; 166 (4): 618-28
- Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al.: Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 2005; 365 (9476): 2014-23
- Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, et al.: Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood* 2009; 113 (2): 306-8
- Sanders JE: The impact of marrow transplant preparative regimens on subsequent growth and development. The Seattle Marrow Transplant Team. *Semin Hematol* 1991; 28 (3): 244-9
- Borgström B, Bolme P: Thyroid function in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994; 13 (1): 59-64

21. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, et al.: Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2003; 97 (3): 663-73
22. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al.: Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328 (2): 87-94
23. Sklar CA: Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44 (2): 489-503
24. Darzy KH, Shalet SM: Hypopituitarism following radiotherapy. *Pituitary* 2009; 12 (1): 40-50
25. Mulder RL, Kremer LC, van Santen HM, et al.: Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2009; 35 (7): 616-32
26. Merchant TE, Goloubeva O, Pritchard DL, et al.: Radiation dose-volume effects on growth hormone secretion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52 (5): 1264-70
27. Sklar C, Mertens A, Walter A, et al.: Final height after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: comparison of no cranial irradiation with 1800 and 2400 centigrays of cranial irradiation. *J Pediatr* 1993; 123 (1): 59-64
28. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al.: Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 2007; 150 (4): 370-5, 375.e1
29. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al.: Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (9): 3494-8
30. Bogarin R, Steinbok P: Growth hormone treatment and risk of recurrence or progression of brain tumors in children: a review. *Childs Nerv Syst* 2009; 25 (3): 273-9
31. Nandagopal R, Laverdière C, Mulrooney D, et al.: Endocrine late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Horm Res* 2008; 69 (2): 65-74
32. Didcock E, Davies HA, Didi M, et al.: Pubertal growth in young adult survivors of childhood leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13 (10): 2503-7
33. Shalet SM, Crowne EC, Didi MA, et al.: Irradiation-induced growth failure. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992; 6 (3): 513-26
34. Rappaport R, Brauner R, Czernichow P, et al.: Effect of hypothalamic and pituitary irradiation on pubertal development in children with cranial tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54 (6): 1164-8
35. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, et al.: Timing of menarche among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (4): 854-8
36. Armstrong GT, Whitton JA, Gajjar A, et al.: Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009; 115 (11): 2562-70
37. Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, et al.: Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. *J Clin Oncol* 2008; 26 (7): 1112-8
38. Rose SR: Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12 (3): 97-104
39. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).: Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106 (25): 3143-421
40. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120 : 1640-5
41. Chow EJ, Simmons JH, Roth CL, et al.: Increased cardiometabolic traits in pediatric survivors of acute lymphoblastic leukemia treated with total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16 (12): 1674-81
42. Surapolchai P, Hongeng S, Mahachoklertwattana P, et al.: Impaired glucose tolerance and insulin resistance in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: prevalence and risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010; 32 (5): 383-9
43. Veringa SJ, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ, et al.: Blood pressure and body composition in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (2): 278-82
44. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, et al.: Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23 (7): 424-30
45. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, et al.: Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 107 (6): 1303-12
46. Shalitin S, Phillip M, Stein J, et al.: Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37 (12): 1109-17
47. Paris C, Yates L, Lama P, et al.: Evaluation of metabolic syndrome after hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (2): 306-10

48. Oudin C, Simeoni MC, Sirvent N, et al.: Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia. *Blood* 2011; 117 (17): 4442-8
49. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, et al.: Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (11): 4401-7
50. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, et al.: Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007; 109 (4): 1765-72
51. Sahakitrungruang T, Klomchan T, Supornsilchai V, et al.: Obesity, metabolic syndrome, and insulin dynamics in children after craniopharyngioma surgery. *Eur J Pediatr* 2011; 170 (6): 763-9
52. Müller HL: Childhood craniopharyngioma--current concepts in diagnosis, therapy and follow-up. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6 (11): 609-18
53. Müller HL: Childhood craniopharyngioma: current controversies on management in diagnostics, treatment and follow-up. *Expert Rev Neurother* 2010; 10 (4): 515-24
54. Simoneau-Roy J, O'Gorman C, Pencharz P, et al.: Insulin sensitivity and secretion in children and adolescents with hypothalamic obesity following treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72 (3): 364-70
55. Vinchon M, Weill J, Delestret I, et al.: Craniopharyngioma and hypothalamic obesity in children. *Childs Nerv Syst* 2009; 25 (3): 347-52
56. May JA, Krieger MD, Bowen I, et al.: Craniopharyngioma in childhood. *Adv Pediatr* 2006; 53: 183-209
57. Müller HL, Gebhardt U, Teske C, et al.: Post-operative hypothalamic lesions and obesity in childhood craniopharyngioma: results of the multinational prospective trial KRANIOPHARYNGEOM 2000 after 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol* 2011; 165 (1): 17-24
58. Green DM, Cox CL, Zhu L, et al.: Risk factors for obesity in adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (3): 246-55
59. Oeffinger KC: Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (2 Suppl): 462-7; discussion 468
60. Brennan BM, Rahim A, Blum WF, et al.: Hyperleptinaemia in young adults following cranial irradiation in childhood: growth hormone deficiency or leptin insensitivity? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50 (2): 163-9
61. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, et al.: Degree of fatness after allogeneic BMT for childhood leukaemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27 (8): 817-20
62. Inaba H, Yang J, Kaste SC, et al.: Longitudinal changes in body mass and composition in survivors of childhood hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012; 30 (32): 3991-7
63. Loren AW, Manqu PB, Brennan L, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; 31:2500-10
64. Halak J, Kotetti PN, Sekhon et al. Cryopreservation of sperm from patients with leukemia: is it worth the effort? *Cancer* 1999;85:1973-8
65. Rueffer, Breuer K, Josting A et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol* 2001;12:1307-11
66. Lawrenz B., Fehn T, won Wolff M et al. Reduced pre-treatment ovarian reserve in premenopausal female patients with Hodgkin lymphoma or non Hodgkin lymphoma evaluation by using antimullerian hormone and retrieved oocytes. *Fertil Steril*.2012;98:141-4
67. Dohle GR. Male infertility in cancer patients. *Int J Urol* 2010;17:327 -31
68. Sabanegh J, Ragheb AM. Male infertility after cancer. *Urology* 2009;73:225-31
69. Green DM, Whitton JA, Stovall M et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a pot from the Childhood Cancer Survivor Study. *Am j Obstet Gynecol* 2002;187:1070-80
70. Elis A, Tevet A, Yeushalmi R et al. Fertility status among women treated for aggressive non Hodgkin's Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2006;47(4):623-7
71. Seshadri T, Hourigan MJ, Wolf M et al. The effect of the Hyper-CVAD chemotherapy regimen on fertility and ovarian function. *Leuk Research* 2006;30(4):483-5
72. Bedoschi G, Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation. 2013;99(6):1496-502
73. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008(1); 111:71-6
74. Kreuser ED, Hetzel W, Heit W et al. Reproductive and endocrine gonadal functions in adults following multidrug chemotherapy for acute lymphoblastic or undifferentiated leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6(4):588-95
75. Salooja N, Szydlo RM, Socie G et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: a retrospective survey. *Lancet* 2001;358(9278):271-6
76. Development following marrow transplantation for leukemia. *Blood* 1986;68(5):1129-35
77. Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1989;1(2): 75-9
78. Spinelli S, Chiodi S, Bacigalupo A et al. Ovarian recovery after total body irradiation at allogeneic bone marrow transplantation. Long term follow up of 79 females. *BMT* 1994; 14(3):373-80

79. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C et al. Female survivors of childhood cancer: preterm birth and low birth weight among their children. *J Natl Cancer Inst* 2006;9(20):1453-61
80. Osterberg E, Ramasamy R, Masson P et al. Current practices in fertility preservation in male cancer patients. *Urol Ann* 2014;6(1):13-7
81. Gonzalez C, Boada M, Dvena M et al. Concise Review: Fertility preservation: an update. *Stem Cells translational medicine* 2012;1:668-72
82. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Practice and research clin Obstetr and Gynaecology* 2009; 23: 120-140
83. Vujovic S, Brincat M, Erel Tamer et al. Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010; 67: 91-93
84. Lee SJ, Schove L, Partridge A et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-31
85. van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Insei W et al. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril* 2008;90:2245-50
86. Feldschuh J, Brassel J, Durso N et al. Successful sperm storage for 28 years. *Fertil Steril* 2005;84(4):1017
87. Horne G, Atkinson A, Pease EH et al. Live birth with sperm cryopreserved for 21 years prior to cancer treatment: case report. *Hum Reprod* 2004;19(6):1448-9
88. Franck P, Duffner U, Schulza-Seemann W et al. Testicular relapse after 13 years of complete remission of acute lymphoblastic leukemia. *Urol Int.* 1998;60(4):239-41
89. Johnson DH, Linde R, Haisworth JD et al. Effect of a luteinizing hormone releasing hormone agonist given during combination chemotherapy on posttherapy fertility in male patients with lymphoma: Preliminary observations. *Blood* 1985; 65(4):832-6
90. Hyman JH, Tulandi T: Fertility preservation options after gonadotoxic chemotherapy. *Clin Med Insights Reprod Health* 2013; 7:61-9
91. Sonmezer M, Turkuoglu I, Coskun U et al. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril* 2011; 95(6): 2125.e9-11
92. Telfer EE, McLaughlin M. In vitro development of ovarian follicles. *Semin Reprod Med* 2011;29(1): 15-23
93. Borini A, Bianchi V. Criopreservation of mature and immature oocytes. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(4):763-74
94. Huang JY, Chian RC, Gilbert L, et al. Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. *Am J Surg* 2010; 200(1):177-83
95. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist co-treatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes or ovaries. *The Oncologist* 2007; 12(9):1044-54
96. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008; 14(6): 543-52
97. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, et al. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. *Blood* 2010;116(16): 2908-14