

Estimulación ovárica controlada de inicio aleatorio en pacientes con patología oncológica

Andrea Natalia Coscia, Mariana Beatriz Miguens, María Martina Carro, Florencia Nodar, Sergio Dario Papier

Centro de estudios en genética y reproducción CEGYR. CABA, Argentina.

Reproducción 2019;34(1):21-27

Resumen

El objetivo del presente trabajo es comparar los resultados obtenidos en los ciclos de inicio flexible versus los iniciados en fase folicular en pacientes oncológicas que congelaron ovocitos en CEGYR entre enero de 2012 y diciembre de 2018. Diseño retrospectivo y observacional. Se describen dos protocolos: el convencional, de inicio en la fase folicular temprana; y el flexible, de inicio en cualquier otro momento. Se incluyeron 71 pacientes. El 67% (48) iniciaron su estímulo en forma convencional y 23 (33%) pacientes en forma flexible. La edad promedio fue de 33,8 años en el convencional y 33,2 años en el flexible. ($p = 0,65$ IC95% -2,04 a 3,23). El número de ovocitos promedio fue 11,9 en el convencional y 10,4 en el flexible ($p = 0,47$ IC95% 2,65-5,66) y el número de ovocitos maduros (metafase II): 9,3 vs 7,6 ($p = 0,34$ IC95% 1,81 a 5,13). La duración de la estimulación mostró una diferencia estadísticamente significativa, siendo el inicio convencional de menor duración 9,7 días vs 11,3 días del grupo aleatorio ($p = 0,0019$ y un IC95% 0,61 a 2,58). Concluimos que la estimulación en pacientes oncológicas puede ser iniciada de forma inmediata sin detrimento en

la cantidad de ovocitos y con un ligero incremento de días de estimulación.

Palabras claves. Random start, inicio fase lútea, duo stim, oncofertilidad.

Controlled ovarian stimulation of random onset in patients with cancer pathology

Summary

Objectives. To determine if random start ovarian stimulation in cancer patients provides similar results compared to conventional stimulation. **Design.** Retrospective data analysis. Cancer patients undergoing oocyte cryopreservation for fertility preservation in CEGYR were reviewed from January 2012 to December 2018. Patients were grouped according to random or conventional start of ovarian stimulation. Conventional start was initiated in early follicular, random start was initiated at any other moment. **Results.** 71 cycles met inclusion criteria. Oocytes were collected of 23 (33%) patients on the random start group and 48 (67%) from the conventional one. Mean age was 33.8 years old in the conventional and 33.2 years old in the random start groups. ($p:0.65$ 95% IC -2.04-3.23). The mean number of oocytes collected were similar 11.9 (conventional) versus 10.5 (random) ($p:0.47$ 95%IC 2.65-5.66) and mean number of mature oocytes vitrified was also similar (metaphase II): 9.3 (conventional) vs 7.6 (random) ($p = 0.00.34$

Correspondencia: Andrea Natalia Coscia
Viamonte 1432, Centro de estudios en genética y reproducción CEGYR. CABA, Argentina
Tel.: 011 4372-8289
Correo electrónico: acoscia@cegyr.com

95%IC -1.81-5.13). The cycle duration was different, being the conventional shorter (9.7 days) than the random group (11.3 days) ($p = 0.0019$ 95% IC 0.61 – 2.58). **Conclusion.** Random start stimulation cycles for cancer patients can be started irrespective of menstrual cycle phase, with no impairment of oocyte yield and only a small increase of cycle duration.

Key words. Random start, start luteal phase, duo stim, oncofertility.

Introducción

A medida que transcurren los años, el campo de la oncología avanza a gran velocidad mejorando no solo la tasa de curación, sino también la tasa de supervivencia de los pacientes. Esto genera gran impacto, sobre todo, en la población joven. Cada año se diagnostican en el mundo más de 35.000 casos nuevos de cáncer en pacientes en edad reproductiva.¹ Existe un incremento en el diagnóstico de cáncer en las mujeres a edades más tempranas debido a los avances en las técnicas de detección precoz.² Por ello, cada vez son más los pacientes jóvenes con buena supervivencia y con el deseo de ser padres en el transcurso de su vida reproductiva. Por otro lado, cabe destacar las numerosas publicaciones que refieren la imposibilidad de ser padres con gametas propias como uno de los principales factores que afectan la calidad de vida de los pacientes curados o en remisión de una enfermedad oncológica.³ Es por esto que, hoy por hoy, el conocimiento de la preservación de la fertilidad y el adecuado asesoramiento no pueden faltar en la consulta oncológica. Lamentablemente, en la actualidad no es un procedimiento de rutina en la consulta oncológica la preservación de la fertilidad, estimándose que más del 50% de las pacientes no reciben asesoramiento al respecto.^{4,5}

Una barrera frecuente entre los oncólogos al momento de la derivación es la demora que se podría plantear en iniciar el tratamiento oncológico con el fin de preservar la fertilidad. Es por ello que, como especialistas en medicina reproductiva, debemos buscar nuevas estrategias para no solo acortar plazos, sino también obtener los mejores resultados para nuestras pacientes.

Las diferentes opciones para preservar la ferti-

lidad pueden ser clasificadas en técnicas establecidas y experimentales. En el caso de la mujer, las técnicas establecidas son la criopreservación de ovocitos o embriones y la técnica experimental es la criopreservación de tejido ovárico. En la actualidad, los mejores resultados en técnicas de preservación de la fertilidad se obtienen de la criopreservación de ovocitos o embriones. Por lo tanto, la estimulación ovárica controlada, en caso de ser posible, es la técnica recomendada para la preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer.⁶ Es por esto que, en lo particular, nos centraremos en la búsqueda de hallazgos que permitan mejorar los resultados en la estimulación ovárica controlada.

En los últimos años, numerosos autores han reportado la posibilidad de ignorar el clásico enfoque de inicio de la estimulación ovárica controlada, sobre todo en pacientes con urgencia de inicio de tratamiento quimio o radioterápico, suplantándolo por un inicio del tratamiento de la preservación de la fertilidad independiente del momento del ciclo menstrual en el que se encuentre la paciente.⁷⁻⁹

Clásicamente, la estimulación ovárica controlada con antagonistas de GnRH es iniciada en la fase folicular temprana. Este tipo de protocolo puede tomar entre 2-6 semanas de tiempo, dependiendo del momento en el que la paciente inicie su nuevo ciclo menstrual.⁹ Con el fin de acortar tiempos es que surgen los protocolos de estimulación ovárica de inicio flexible. Este enfoque permitiría acortar tiempos, obteniendo resultados comparables.^{7,10}

El conocimiento que se tiene en la actualidad sobre la dinámica folicular está basado, en su mayor parte, en estudios de fisiología realizados en animales domésticos, de granja, primates y ratones, en los que se describe la presencia de oleadas/ondas de reclutamiento folicular múltiples en un mismo ciclo interovulatorio.

Hasta hace poco tiempo atrás, se daba por entendido que el desarrollo folicular en humanos se iniciaba únicamente en la fase folicular temprana y que el ciclo cumplía con sus etapas de selección, dominancia, ovulación, con la formación del cuerpo lúteo, cuyos productos de secreción impedían el reclutamiento de una nueva cohorte folicular hasta el inicio de la próxima fase folicular.

Entre las décadas de 1970 y 1980, con el desa-

rollo de la ecografía abdominal y, luego, transvaginal, se realizaron las primeras determinaciones que confirman las teorías sobre las oleadas de reclutamiento múltiple también en humanos.¹¹

Se define “oleada de reclutamiento folicular” a un grupo de folículos antrales de crecimiento sincrónico que ocurre a intervalos regulares durante el ciclo menstrual; los folículos son de diámetros similares, pero no idénticos, de entre 4 a 6 mm. La mayoría de las mujeres (68%) exhiben 2 oleadas de reclutamiento entre 2 períodos ovulatorios, mientras que el resto (32%) presentan 3 oleadas. Las mujeres que presentan 3 oleadas tienen ciclos en promedio de 29 días, mientras que aquellas en las que se observan 2 tienen una duración del ciclo de 27 días aproximadamente.¹²⁻¹⁴

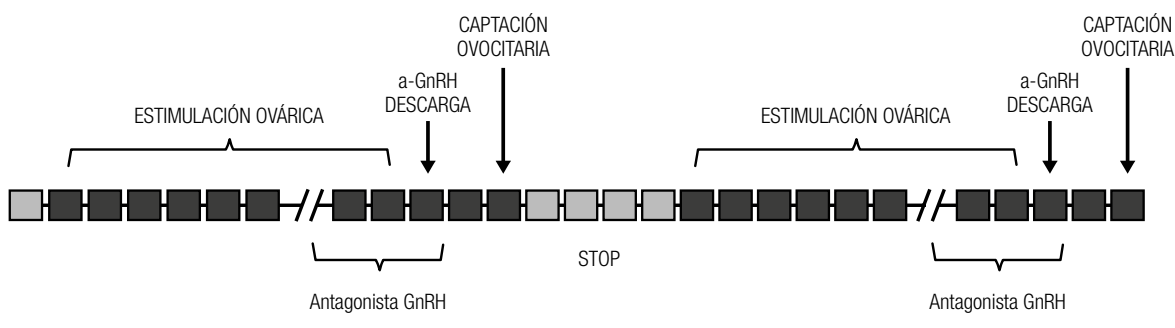
El concepto fisiológico de ondas de reclutamiento múltiple se vio reforzado cuando la evidencia clínica demostró la obtención de ovocitos maduros en pacientes oncológicas que tuvieron que iniciar un estímulo de emergencia en la fase lútea del ciclo.

El reclutamiento de los folículos antrales en fase lútea se explica por el concepto del umbral de FSH, por encima del cual se rescata la olea-

da folicular (cohorte) siendo posible alcanzar una ovulación de tipo múltiple con recuperación de ovocitos en estadio de metafase II.¹⁵ Siguiendo este mismo concepto, surgieron estrategias para el manejo de pacientes bajas respondedoras con la intención de aumentar el número de ovocitos obtenidos, realizando estimulación y *pick-up* ovocitario tanto en fase folicular como en fase lútea, esquemas conocidos como protocolo de Shangai y DuoStim (Figura 1), entre otros.^{16, 17}

Basados en la información que se posee, se partió de la hipótesis de que los resultados en pacientes a las que se les iniciaba la estimulación ovárica controlada en fase folicular debían ser comparables con los estímulos de aquellas pacientes a las que se les iniciaba el estímulo en cualquier otro momento del ciclo. Por ello, buscamos describir los diferentes tipos de estimulación ovárica controlada en pacientes con patología oncológica que se utilizan en la actualidad y sus fundamentos. Secundariamente, se buscó demostrar utilidad y fundamentos mediante los resultados obtenidos en los ciclos de inicio flexible versus los iniciados en fase folicular temprana en pacientes con patología oncológica que congelaron ovocitos en CEGYR entre enero de 2012 y diciembre de 2018.

Figura 1. Protocolo DuoStim.



Materiales y métodos

Se diseñó un estudio observacional de cohorte retrospectiva. La población de estudio fueron todas las pacientes con patología oncológica que realizaron preservación de la fertilidad en Cegyr entre los años 2012 y 2018. En dichos procedimientos se realizaron dos tipos de protocolos de estimulación: el “convencional”, de inicio en la fase folicular temprana del ciclo menstrual; y el que denominamos “flexi-

ble”, de inicio en cualquier otro momento del ciclo. Mediante la revisión de historias clínicas se obtuvieron los datos para el análisis de los resultados y se determinaron las siguientes variables: el número de ovocitos, el número de metafase II y los días de duración de la estimulación. La dosis de estimulación utilizada fue en base al conteo folicular de inicio del tratamiento. El estímulo se realizó con esquema de anta-

gonistas, con FSHr + HMG ó HMG sola, en dosis de 150UI a 300UI, en función de la reserva ovárica (evaluada en su mayoría mediante el conteo de folículos antrales). En caso de necesidad (cáncer de mamá hormono-dependiente), se indicó además letrozole 5 mg/día. La descarga de la ovulación, se realizó con análogos de GnRH (Triptorelina 0.2 mg) en algunos casos se utilizó dual trigger, agregando 1500 UI de HCGu a criterio del médico tratante. El análisis estadístico, por tratarse de variables continuas se realizó mediante T-Student.

Para la descripción de los tipos de estimulación y sus fundamentos se realizó una búsqueda bibliográfica en *PubMed* hasta marzo del 2019 en la que se incluyeron las siguientes palabras clave: *fertility preservation, random start, luteal-phase stimulation, ovarian stimulation, DuoStim*.

Resultados

Se incluyeron 71 pacientes. El 67% (n = 48) iniciaron su estímulo en forma convencional y 33% (n = 23) pacientes en forma flexible. La edad promedio fue de 33,8 años en el convencional y 33,25 años en el random, el rango de edades de nuestras pacientes fue de 20 a 43 años. ($p = 0,65$ IC95% -2,04 a 3,23).

El número de ovocitos promedio fue 11,9 en el convencional y 10,4 en el random ($p = 0,47$ IC95% 2,65-5,66) y el número de ovocitos maduros (metafase II): 9,3 vs. 7,6 ($p = 0,34$ IC95% 1,81-5,13) respectivamente.

La duración de la estimulación mostró una diferencia estadísticamente significativa, siendo el inicio convencional de menor duración 9,7 días vs. 11,3 días del grupo aleatorio ($p = 0,0019$ y un IC95% 0,61 a 2,58). Tabla I.

Tabla 1. Comparación de características y resultados en esquema convencional versus aleatorio en ciclos de estimulación ovárica para criopreservación de ovocitos de pacientes con diagnóstico de cáncer.

	ESTÍMULO ALEATORIO n = 23 (33%)	ESTÍMULO CONVENCIONAL n = 48 (67%)	VALOR p
Edad promedio	32,25	33,8	NS
Ovocitos promedio	10,4	11,9	NS
Ovocitos MII	7,6	9,3	NS
Duración estimulación	11,3	9,7	$p = 0,0019$

NS: no significativo
 $p = 0,0019$ - IC95% 0,61 a 2,58

Discusión

En la actualidad más del 80% de los pacientes oncológicos logran curarse de la enfermedad, pero deben enfrentar efectos adversos ocasionados por la quimio y radioterapia. Uno de ellos es la disminución de la reserva o la falla ovárica.

Tal como fue aclarado en un principio, el objetivo del trabajo se centra en la criopreservación de ovocitos en sí, y de la elección del protocolo de estímulo que conlleve el menor tiempo y con el cual podamos obtener los mejores resultados.

El tiempo es un factor importante para todos los pacientes, pero es fundamental para aquellos con una previsible pérdida o disminución rápida de la fertilidad. Generalmente, estas pacientes cuentan con una sola posibilidad para realizar un

ciclo de estimulación y obtener un número apropiado de ovocitos.

Tipos de estimulación

Dentro de las opciones actuales para realizar la estimulación ovárica controlada contamos con el esquema de inicio aleatorio o flexible conocido como *random start* que, de acuerdo con los diferentes estudios publicados, entre ellos los de Kuang¹⁸ y Chen,¹⁹ no ha demostrado inferioridad en cuanto a las tasas de embarazo ni incremento en la incidencia de defectos congénitos.

De acuerdo con la mayoría de los trabajos, los ciclos de inicio en fase lútea son más prolongados, en coincidencia con los hallazgos obtenidos en el presente estudio.

Dependiendo del momento del ciclo en el que se presente la paciente para iniciar su estimulación, las diferentes estrategias utilizadas pueden ser resumidas de la siguiente manera:

- **Inicio de estímulo en fase folicular temprana a media:** protocolo convencional con antagonistas de GnRH con HMG o FSHr, agregar el antagonista cuando el tamaño folicular sea ≥ 14 mm, uso de agonista de GnRH triptorelina

0.2 mg s.c. (s.c.: subcutáneo) con 3 folículos que midan ≥ 17 mm. Se recomienda que la dosis de estímulo sea 50 IU mayor que la que se utilizaría habitualmente²⁰ (Figura 2).

- **Inicio de estímulo en fase folicular tardía:** cuando un folículo ya alcanza un tamaño ≥ 14 mm, inducción de ovulación con triptorelina 0,2 mg s.c. seguido de una estimulación en fase lútea inmediatamente después de la ovulación²⁰ (Figura 3).

Figura 2. Protocolo de estímulo en fase folicular temprana a media. La dosis de estímulo suele ser 50 IU mayor que la que se utilizaría habitualmente.

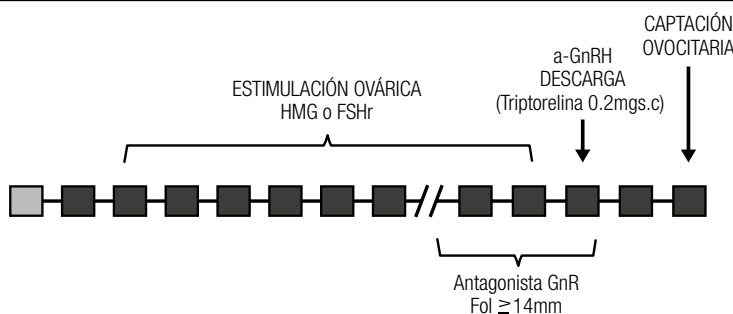


Figura 3. Protocolo de estímulo en fase folicular tardía.

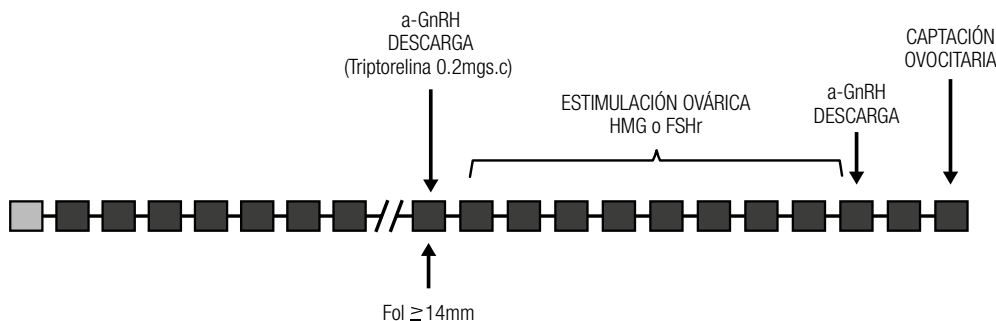
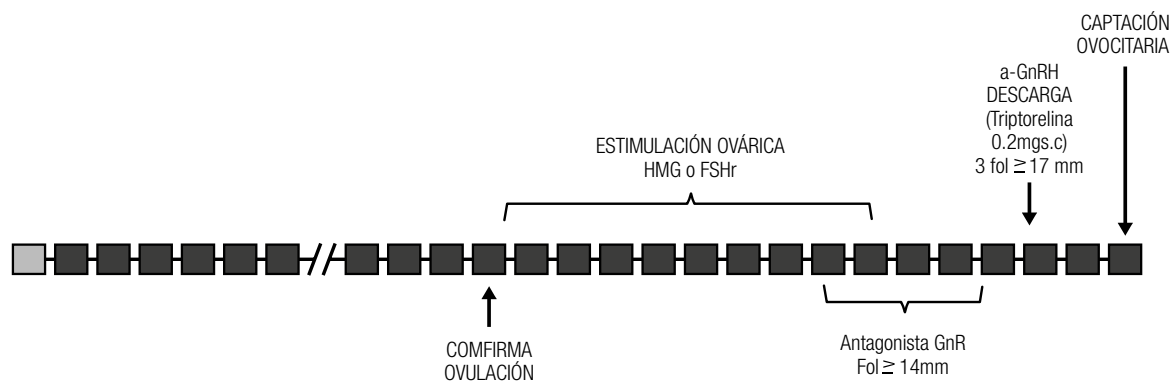


Figura 4. Protocolo de estimulación en fase lútea. La dosis de estímulo suele ser mayor que la que se utilizará habitualmente.



• **Inicio de la estimulación en fase lútea:** se utiliza el protocolo convencional de antagonistas, con FSH r o HMG, el antagonista se aplica cuando de la nueva cohorte el folículo mayor alcance un tamaño ≥ 14 mm, uso de agonista de GnRH triptorelina 0,2 mg s.c. con 3 folículos que midan ≥ 17 mm. Se recomienda que la dosis de estímulo sea 50 IU mayor que la que se utilizaría habitualmente²⁰ (Figura 4).

En nuestra experiencia el inicio de la estimulación en fase folicular tardía se realiza luego de inducir una supresión hipofisaria con cetorelix 0,25 mg/día, 2 a 3 dosis previo al inicio de la estimulación con gonadotrofinas. El manejo de la fase lútea fue similar al descrito anteriormente.

La correcta recuperación y ausencia de SHEO (Síndrome de Hiperestimulación Ovárica) agilizan el comienzo de las terapias oncológicas.²¹ En estos casos, la utilización de agonistas de GnRH para la maduración final de ovocitos disminuye o anula la posibilidad de un síndrome de hiperestimulación.²² Así como evidencia el trabajo de Cakmak y Rosen,¹⁰ en nuestra experiencia hemos observado que la utilización de agonista de GnRH para la maduración final y descarga no disminuye el número de ovocitos MII obtenidos, anulando la aparición de SHEO, ya que induce a la luteólisis y disminuye el nivel de estrógenos postpunción (útil sobre todo en pacientes con tumores hormonodependientes).

En aquellas pacientes con tumores hormonodependientes, es de suma importancia mantener niveles estrogénicos similares a los del ciclo natural; en estos casos hemos utilizado inhibidores de aromatasas como el letrozole 2,5 mg cada 12 horas desde el primer día de estímulo, manteniéndolo hasta el día de la descarga y continuándolo luego de la aspiración hasta que el nivel sérico de estradiol fuera menor o igual al 50 pg/L.²³ También se describen protocolos con el uso de tamoxifeno, pero los trabajos publicados hasta el momento muestran mejor respuesta a la estimulación cuando se utiliza letrozole.²⁴

Dentro de las nuevas alternativas, y en base a lo analizado con respecto a las oleadas foliculares, Ubaldi y col.¹⁷ demostraron que la doble estimulación (DuoStim) resulta en un similar número de ovocitos recuperados, tasa de MII y número de embriones euploides obtenidos, sin

diferencias significativas con el grupo control. Esto ofrece nuevas esperanzas para las pacientes con diagnóstico de cáncer y con la necesidad urgente de preservación de la fertilidad. Sin lugar a dudas, el DuoStim representa una buena y segura alternativa en las pacientes en las cuales obtener ovocitos competentes es una tarea urgente (Figura 4).

Tipo de respuesta en la paciente oncológica

En pacientes con cáncer, tanto la neoplasia maligna como la condición multisistémica del paciente pueden tener un impacto en la respuesta a la estimulación ovárica. El aumento del estado catabólico, la desnutrición y el aumento de la hormona del estrés podrían afectar el eje hipotálamo-gonadal y disminuir la fertilidad.²⁵ También se ha sugerido una posible asociación adversa entre la presencia de un proceso neoplásico y la reserva ovárica o la calidad ovocitaria.^{25, 26} Un metaanálisis realizado por Friedler en el año 2012 muestra una menor respuesta a la estimulación, pero debido a la alta heterogeneidad deberían esperarse nuevas publicaciones para llegar a una conclusión definitiva.²⁷ A pesar de la literatura, en nuestra experiencia no hemos encontrado diferencias significativas en el número de ovocitos recuperados en pacientes oncológicas en comparación con la población general. Como recomendación se debería informar a la paciente que la capacidad de respuesta a la estimulación ovárica podría verse alterada en ciertos casos por la enfermedad de base.

Conclusión

En nuestra experiencia, en pacientes oncológicas, la vitrificación de ovocitos como estrategia para preservar fertilidad resulta una técnica de fácil implementación. Concluimos que la estimulación en pacientes oncológicas puede ser iniciada en forma inmediata, independientemente del ciclo menstrual, sin detrimento en la cantidad de ovocitos y con un ligero incremento de días de estimulación.

Esto facilita el trabajo interdisciplinario con el especialista en oncología brindando un asesoramiento adecuado y precoz a las pacientes oncológicas en edad reproductiva. Consideramos de extrema importancia la implementación de programas de oncofertilidad y el trabajo multidisciplinario.

Referencias

1. Coccia PF, Pappo AS, Altman J y col. Adolescent and young adult oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12: 21-32.
2. De Vos M, Smits J, Woodruff TK. Fertility preservation in woman with cancer. *Lancet* 2014; 384: 1302-1310.
3. Rowan K. Fertility preservation during treatment is a growing issue for women. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 294-296.
4. Anderson RA, Weddell A, Spoudeas HA y col. Do doctors discuss fertility issues before they treat young patients with cancer? *Hum Reprod* 2008; 23: 2246-2251.
5. Corney RH, Swinglehurst AJ. Young childless women with breast cancer in the UK: a qualitative study of their fertility-related experiences, options, and the information given by health professionals. *Psych-oncology* 2014; 23: 20-26.
6. American Cancer Society. Cancer facts and figs 2012. Atlanta: American Cancer Society. Disponible en: <http://www.cancer.org>.
7. Cakmak H, Kat Z, Cedars MI y col. Effective method for emergency fertility preservation: Random-Start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2013; 100: 1673-1680.
8. Quin N, Chen Q, Hong Q. Flexibility in starting ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle for treatment of infertile women with the use of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2016; 106: 334-341.
9. Rashidi BH, Tehrani ES, Ghaffari F. Ovarian stimulation for emergency fertility preservation in cancer patients: a case series study. *Gynecol Oncol Rep* 2014; 10: 19-21.
10. Cakmak H, Rosen MP. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil Steril* 2013; 1476-1484.
11. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: a review. *Hum Reprod Update* 2012; 18 (1): 73-91.
12. Baerwald A, Adams G, Pierson R. Characteristics of ovarian follicular wave dynamics in women. *Biol Reprod* 2003; 69: 1023-1031.
13. Baerwald A, Adams G, Pierson R. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril* 2003; 80: 116-122.
14. Ginther OJ, Gastal EL, Gastal MO y col. Comparative study of the dynamics of follicular waves in mares and women. *Biol Reprod* 2004; 71: 1195-1201.
15. Robertson DM, Gilchrist RB, Ledger WL y col. Random start or emergency IVF/in vitro maturation: a new rapid approach to fertility preservation. *Womens Health (Lond)* 2016; 12 (3): 339-349.
16. Kuang Y, Chen Q, Hong Q y col. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online* 2014; 29 (6): 684-691.
17. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A y col. Follicular vs. luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril* 2016; 105 (6): 1488-1495.
18. Kuang Y, Hong Q, Chen Q y col. Luteal-phase ovarian stimulation is feasible for producing competent oocytes in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment, with optimal pregnancy outcomes in frozen-thawed embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2014; 101: 105-111.
19. Chen H, Wang Y, Lyu Q y col. Comparison of live-birth defects after luteal-phase ovarian stimulation vs. conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization and vitrified embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2015; 103: 1194-1201.
20. Von Wolff M, Germeyer A, Liebenthron J y col. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 297 (1): 257-267. doi:10.1007/s00404-017-4595-2
21. Anderson RA, Kinniburgh D, Baird DT. Preliminary experience of the use a gonadotrophin-releasing hormone antagonist in ovulation induction/in vitro fertilization prior to cancer treatment. *Hum Reprod* 1999; 14: 2665-2668.
22. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update* 2011; 17: 510-534.
23. Oktay K, Turan V, Bedoschi G y col. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2424-2429.
24. Meirrow D, Raanani H, Maman E y col. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyper-stimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility preservation treatment strategies. *Fertil Steril* 2014; 102 (2): 488-495.
25. Agarwal A, Said TM. Implications of systemic malignancies on human fertility. *Reprod Biomed Onlines* 2004; 9: 673-679.
26. Pal L, Leykin L, Schifren JL y col. Malignancy may adversely influence the quality and behavior of oocytes. *Hum Reprod* 1998; 13: 1837-1840.
27. Friedler S, Koc O, Gidoni Y y col. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 97 (1): 125-133.