

Estimulación Ovárica en pacientes con cáncer de mama

Elkin Muñoz, MD¹; Naira González, MD¹; Luis Muñoz, MD²; Jesús Aguilar, PhD¹; and Juan A García Velasco, MD³.

¹ IVI Vigo; ² Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-Bogotá ³ IVI Madrid, Universidad Rey Juan Carlos.

Jesus.Aguilar@ivi.es

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre mujeres menores de 50 años. Las mejoras en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, han supuesto un importante descenso en la mortalidad en los últimos 20 años. En muchos casos, la quimioterapia y radioterapia tendrán efectos adversos en la función reproductiva. Por lo tanto, antes de que el tratamiento contra el cáncer afecte a la fertilidad, los clínicos deberían ofrecer algunas posibilidades para la preservación de la fertilidad en mujeres con posteriores deseos reproductivos.

Para poder obtener un número suficiente de ovocitos para vitrificación ovocitaria o embrionaria, una estimulación ovárica es necesaria. Nuevos protocolos que previenen la exposición a concentraciones elevadas de estradiol durante la estimulación con gonadotropinas, mediciones para evitar el retraso en el inicio del tratamiento oncológico, o el resultado de la estimulación ovárica se encuentran recogidos en esta revisión.

No hay evidencia de asociación entre estimulación ovárica y cáncer de mama. Parece que hay otros factores más relevantes que la estimulación ovárica. Entre los que podrían modificar el riesgo de padecer cáncer de mama, se encuentran partos, edad a la edad del nacimiento, edad a la que sucedió la menarquia y antecedentes familiares.

Hay una relación entre cáncer de mama y estrógenos exógenos. Por lo tanto, los protocolos específicos para estimular a pacientes con cáncer de mama, incluyen agentes antiestrogénicos como el letrozol. Mediante el empleo de Letrozol y FSH recombinante, los pacientes desarrollan un crecimiento folicular múltiple con incrementos suaves de estradiol en sangre.

La estimulación ovárica controlada es de unos diez días, y postulamos nuevas estrategias para comenzar dicha estimulación lo antes posible. Protocolos para

empezar durante la fase lútea, o tras inducir la menstruación, permiten hoy en día evitar el retraso en el inicio de la estimulación ovárica.

Pacientes con cáncer de mama tienen menor respuesta a la estimulación ovárica que aquellas sin cáncer estimuladas con los protocolos convencionales de gonadotropinas.

Aunque muchos centros ofrecen la posibilidad de preservación de la fertilidad y muchos pacientes se someten a una estimulación ovárica, no existen en la actualidad suficientes estudios para evaluar la recurrencia, las tasas de curación o de mortalidad en estas mujeres.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre las mujeres menores de 50 años. Se estima que durante el año 2012, 1.67 millones de nuevos casos de cáncer de mama fueron diagnosticados en todo el mundo; 25% de todos los cánceres, según datos de la OMS. Este porcentaje es algo mayor en los países industrializados (1,2).

Es la neoplasia más prevalente en las mujeres en edad reproductiva. En Europa la incidencia de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas es de 30/100.000 (3,4). Mientras en Estados Unidos se calcula que 1 de cada 202 mujeres desarrollará antes de los 39 años, un cáncer de mama invasivo (2).

Los avances logrados en el diagnóstico temprano y tratamiento hacen que cada vez sea mayor el número de mujeres que logran superar el cáncer de mama. En 2009 el riesgo de muerte por cáncer, de cualquier tipo, en los Estados Unidos se estimó un 20% menor que en 1991 (3). La reducción de la mortalidad hace que las pacientes se planteen otros objetivos una vez superada la enfermedad. La fertilidad es una necesidad que preocupa a las pacientes que sobreviven al cáncer.

Los tratamientos oncológicos afectan a la capacidad reproductiva de la mujer. El efecto adverso que la quimioterapia y la radioterapia provocan sobre la fertilidad es bien conocido. Los estudios iniciales demostraron depleción folicular y alteración funcional del ovario (5,6). Aunque no siempre el resultado es un fallo ovárico. En algunas ocasiones los tratamientos se asocian con recuperación de los ciclos menstruales, pero con problemas reproductivos durante a largo plazo. Así, la realización de una fecundación *in vitro* y crioconservación embrionaria poco tiempo después del tratamiento puede conllevar algunos posibles riesgos genéticos para los ovocitos en desarrollo (7) El cáncer de mama es la causa más frecuente de preservación de la fertilidad. Se calcula que aproximadamente la mitad de las mujeres que realizan un

tratamiento de preservación de la fertilidad son pacientes con cáncer de mama (8).

Quimioterapia en cáncer de mama

Existe evidencia que la quimioterapia produce un incremento en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama. El objetivo de la quimioterapia es erradicar la enfermedad micrometastásica responsable de la recidiva y la progresión de la enfermedad. (9,10,12,13).

La administración de 6 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas reduce el riesgo de muerte anual en un 38% para mujeres menores de 50 años, y de aproximadamente el 20% para mujeres entre 50 y 69 años, El beneficio es independiente del uso de tamoxifeno, el estado del receptor de estrógeno, el estado ganglionar u otras características tumorales. Estos esquemas, basados en antraciclinas, son claramente más eficaces que otros protocolos tipo CMF (ciclofosfamida, metotrexate, fluoracilo) (9,10,12). La adhesión de taxanos combinada con antraciclinas ha demostrado superioridad en las tasa de supervivencia para los tumores biológicamente más agresivos (10).

El impacto de los tratamientos sobre la función ovárica depende de: el agente quimioterápico empleado, la dosis, la edad, la reserva ovárica, la asociación de varios fármacos o de radioterapia (11,12)

Las pacientes en estadio II de la enfermedad y aquellas en estadio I con tumor mayor de 1cm deben ser advertidas sobre el efecto gonadotóxico de la quimioterapia, ya que está formará parte de su esquema terapéutico (13). El riesgo de amenorrea no es igual para todos los tipos de tratamientos sino que varía en relación del tipo de quimioterapia y radioterapia (Tabla 1).

Alto riesgo >80%	Radioterapia externa que incluya la región pélvica CMF, CEF, CAF x 6 ciclos. Mujeres > de 40 años (CMF :ciclofosfamida, metotrexate, fluoracilo CEF:ciclofosfamida, epirubicina, fluoracilo CAF: ciclofosfamida,doxorubicina, fluoracilo)
Riesgo Intermedio	CMF, CEF, CAF x 6 ciclos. Mujeres 30-39 años

	AC x 4 en mujeres >40 años (Doxorrubicina/ ciclofosfamida)
Bajo Riesgo <20%	CMF, CEF, CAF x 6 ciclos en mujeres <30 años AC x 4 en mujeres <40 años
Riesgo muy bajo o No riesgo	Vincristina Metotrexate Fluoracilo
Riesgo desconocido	Taxanos Oxaliplatino Irinotecan Anticuerpos monoclonales (Trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) Inhibidores de la Tirosin- Kinasa (ertolinib, imatinib)
Tabla basada ASCO recommendations on Fertility Preservation in cancer patients.(11)	

La adición de taxanos a los esquemas de tratamiento basados en antraciclinas (AC, FEC, FAC) forma parte de las recomendaciones de las guías prácticas en Oncología (14). El efecto gonadotóxico de los taxanos y del trastuzumab no está bien establecido, y ambos son elementos esenciales en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. La adhesión de taxanos al esquema AC (ciclofosfamida,doxorrubicina) produce un aumento significativo en la tasa de amenorrea post-quimioterapia en mujeres mayores de 40 años, pero no en jóvenes (15).

Asociación entre estimulación ovárica y cáncer.

No hay evidencias absolutas de asociación entre estimulación ovárica y cáncer. Según un meta-análisis reciente, no se ha podido relacionar la estimulación ovárica en tratamientos de FIV con la aparición de cáncer de cuello de útero endometrio u ovario; aunque el período de seguimiento máximo en los estudios fue de 10 años (16). Un estudio retrospectivo de cohortes que incluyó a más de 20.000 mujeres, con seguimiento medio de 15 años; encontró un mayor número de tumores borderline de ovario en pacientes sometidas a FIV comparadas con mujeres subfértiles que no realizaron FIV. Esta diferencia no se encontró para cáncer epitelial de ovario (17).

Los estudios que buscan la relación entre cáncer de mama y estimulación ovárica presentan resultados contradictorios. Son estudios de casos y controles, con un número insuficiente de pacientes (18,19). Parece lógico pensar que si existiera asociación entre la estimulación ovárica controlada

(EOC) y el cáncer de mama, los tumores desarrollados después de estimular una mujer deberían presentar una sobreexpresión de receptores de estrógenos (RE). Un estudio analiza las características histológicas y moleculares de los cánceres de mama diagnosticados hasta 24 meses después de la EOC. Cuando las compara con un grupo control de la misma edad sin exposición a EOC, no encontró diferencias entre los dos grupos (20).

¿Cómo estimular a una paciente con cáncer de mama?

Las opciones para preservar la fertilidad en pacientes oncológicas son varias: criopreservación embrionaria, vitrificación de ovocitos, congelación de tejido ovárico y maduración in vitro de ovocitos. Estas dos últimas técnicas, de uso menos extendido, se consideran experimentales, a pesar que existe una experiencia prologada con su uso (21,22,23). La criopreservación de embriones es la técnica más extendida y en la que existe mayor experiencia. En los últimos años la vitrificación de ovocitos se ha convertido en una técnica ampliamente utilizada (24). Tanto la criopreservación de embriones como la de ovocitos se realizan, usualmente, tras la EOC.

Un ciclo convencional de FIV requiere aproximadamente 10-14 días de EOC con gonadotropinas para lograr el desarrollo multifolicular. Esto se traduce en una elevación del estradiol sérico hasta 10-15 veces más alto que los niveles fisiológicos. Para evitar esta elevación de estradiol en pacientes con cáncer de mama se han desarrollado protocolos de estimulación con gonadotropinas asociadas a Tamoxifeno o Inhibidores de la Aromatasa (Letrozol) (25-31). El pico máximo de estradiol en los protocolos de estimulación ovárica con tamoxifeno o con letrozol es ligeramente superior a los niveles alcanzados en un ciclo natural; en torno a los 300-350 pg/ml. (26).

El protocolo más extendido para estimular pacientes con cáncer de mama consiste en la administración vía oral de letrozol 5mg desde el día 2-3 del ciclo, en condiciones de reposo ovárico (FSH<13 UI/L/E2<60 pg/ml). Después de dos días de tratamiento con letrozol se añade una dosis variable de FSH recombinante (FSHr) entre 150-300 UI/día. Cuando la concentración de estradiol sérico sobrepasa los 250 pg/ml o los folículos alcanzan un tamaño mayor de 13 mm de diámetro medio, se inicia la administración de antagonistas de la GnRh, para evitar el pico prematuro de LH. Se monitoriza el crecimiento folicular hasta que al menos dos de los folículos alcancen los 20 mm de diámetro medio y en ese momento se desencadena la ovulación con agonistas de la GnRh. Al comparar el uso de agonistas de la GnRh frente hCG como desencadenante de la ovulación se comprobó que los agonistas consiguen un descenso mayor y más rápido de los niveles de estradiol sin disminuir el número de ovocitos maduros obtenidos en la punción o tasa de fecundación (27,28).

Este protocolo con Letrozol junto con FSHr e inducción final de la ovulación con agonistas (triptorelina) se ha aplicado de forma extendida, independiente del fenotipo molecular del cáncer de mama (25-31).

No hay evidencia de que la exposición de los ovocitos al letrozol aumente los defectos congénitos al nacimiento. Sin embargo, se desconoce el efecto en caso que los embriones sean expuestos a letrozol sistémico (30, 31).

Novartis, la empresa encargada de la producción de femara (letrozol) no apoya el uso de este fármaco como inductor de la ovulación, En España, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha aprobado su uso compasivo en pacientes con cáncer de mama.

¿Cómo evitar el retraso en el inicio de la estimulación?

En pacientes oncológicas no es conveniente el retraso en el inicio de la EOC. Por ello es usual que se comience la estimulación fuera de los días 2-3 del ciclo menstrual. La estrategia varía en función del momento del ciclo:

En fase proliferativa precoz cuando no existe todavía dominancia folicular se inicia la estimulación aunque la paciente no esté en el día 2-3 del ciclo. Si el ciclo está en fase proliferativa después de la dominancia folicular y el tamaño folicular es ≥ 18 mm de diámetro medio se realiza la punción del folículo y vitrificación del ovocito. Posteriormente se aplica el antagonista de GnRH durante 5 días. Si el folículo dominante es menor de 18 mm, se estimula con dosis mínimas de FSH, hasta que el folículo alcance los 18 mm de diámetro medio y se procede a la punción folicular. Después se administra el antagonista de la GnRh durante 5 días.

Cuando la paciente está la fase secretora del ciclo, se confirma la ovulación mediante ecografía y determinación analítica de estradiol y progesterona. Se administra el antagonista de la GnRH durante 4-5 días y posteriormente se inicia la estimulación. El objetivo de los antagonistas de la GnRH es lograr niveles de estradiol por debajo de 60 pg/ml y no retrasar el tratamiento hasta el inicio de un nuevo ciclo de forma fisiológica (27,28,32,33).

En algunos casos se ha intentado aplicar gonadotropinas durante la fase secretora. Esto pretende simular la aparición de una segunda oleada de gonadotropinas endógenas que se producen de manera fisiológica. Sin embargo, la estimulación ovárica que se inicia durante la fase secretora es una estrategia con resultados variables (33).

Respuesta a la estimulación ovárica en pacientes oncológicas

El cáncer se asocia con un estado de catabolismo aumentado y malnutrición. Muchas pacientes experimentarán pérdida de peso, que puede afectar al eje hipotálamo hipofisario y disminución de la capacidad reproductiva. La situación de stress psicológico puede provocar un aumento de la prolactina y los opioides endógenos. Además pueden disminuir las gonadotropinas y por tanto afectar la fertilidad (35). Es decir, la enfermedad puede afectar al ovario y la respuesta de éste inclusive antes de la quimioterapia o la radioterapia (36).

Los estudios de reserva ovárica en los que se mide la Hormona Anti Mülleriana (AMH) demuestran que las mujeres con cáncer tienen menores niveles de AMH antes de recibir el tratamiento de quimioterapia que la esperada para su edad (37). El recuento de folículos antrales también es menor en mujeres con cáncer comparadas con mujeres control (Kao CN, 2011 Fertil Steril S119 (38)).

Las últimas investigaciones hablan de la posible implicación de algunos oncogenes en la menor respuesta del ovario a la estimulación, como el BCRA1 (39).

Basándose en estas premisas varios estudios han comparado los resultados de la EOC en pacientes oncológicas y pacientes FIV no oncológicas. Un reciente metaanálisis concluye que las mujeres con cáncer sometidas a EOC para preservar la fertilidad por patología oncológica obtienen un menor número de ovocitos que las pacientes sanas de igual edad (34, 36). Otros hallazgos incluyen; una mayor duración de la EOC y dosis más altas de gonadotropinas en pacientes oncológicas (32).

Nuestro grupo ha demostrado que las mujeres con cáncer de mama producen 2.4 menos ovocitos que mujeres de la misma edad estimuladas con un protocolo convencional de FIV (34). No existen estudios prospectivos aleatorios comparando el citrato de clomifeno o el tamoxifeno más las gonadotropinas con un protocolo convencional con solo gonadotropinas (40)

Otros grupos encuentran resultados diferentes. Oktay demuestra que el número de ovocitos y de embriones obtenido en un grupo estimulado con letrozol fue similar al de pacientes estimuladas con otros protocolos (26, 30)

¿Es seguro estimular a pacientes con cáncer?

Existen pocos estudios que evalúen el riesgo potencial de someter a pacientes con cáncer de mama a una EOC. Con el protocolo de letrozol más FSHr e inducción final de la ovulación con agonista de la GnRH, se garantiza niveles bajos de estrógenos que disminuyen el temor acerca de la seguridad de la EOC (40).

Hasta el momento no se ha encontrado diferencias en la tasa de supervivencia o recurrencia del cáncer de mama en las pacientes que han realizado una EOC

comparadas con aquellas no expuestas a EOC. Los estudios tienen algunas limitaciones en la metodología, como el insuficiente tamaño muestral y el periodo de seguimiento corto (41,42,43). Un estudio realizó el seguimiento de pacientes durante un período de tiempo variable (272- 660 días) posterior a la EOC. No encontraron diferencias en la recurrencia del cáncer de mama cuando las comparan con pacientes no sometidas a EOC (30).

En pacientes con cáncer de mama que tienen indicación de quimioterapia, esta se suele empezar 6-8 semanas después de la cirugía. Sin embargo, en los estadios iniciales de la enfermedad este tiempo se puede retrasar hasta 12 semanas sin diferencias en el pronóstico (44). Es posible, inclusive realizar dos ciclos de EOC en el intervalo de tiempo entre cirugía y el inicio de la quimioterapia. Esta estrategia obtiene mejores resultados en cuanto a número de ovocitos y embriones sin mostrar diferencias en la recurrencia (43). En general podemos afirmar que la EOC no demora el inicio de la quimioterapia, pero es necesario que las pacientes sean remitidas de forma temprana desde que se produce el diagnóstico a un especialista en fertilidad. Es también necesario que el tratamiento de preservación de la fertilidad sea autorizado por el oncólogo responsable de la paciente.

Las células mamarias tumorales y normales no responden a las gonadotropinas (FSH, LH) o al hCG (45). Por el contrario si existe proliferación celular y crecimiento de las líneas cancerígenas RE+, con la exposición a estrógenos y es dosis dependiente. La exposición a progesterona o citrato de clomifeno evidenció un descenso en la proliferación celular de la línea RE- con mutación de BRCA1. Por otro lado, la hCG mostró un efecto protector (39). Estos hallazgos apoyan la idea de que la EOC con mínima elevación de los niveles de estradiol no supone un riesgo añadido para el cáncer de mama.

Conclusión

La preservación de la fertilidad es una opción para muchas mujeres que superan un cáncer de mama. La congelación de embriones y vitrificación de ovocitos son las dos opciones de tratamiento más extendidas y ambas requieren de una EOC previa. La EOC no se asocia al riesgo de cáncer de mama. Los protocolos de estimulación con agentes anti.estrógeno han mostrado eficacia, con una elevación mínima de los niveles de estradiol. Existen estrategias para inducir el estado basal ovárico con antagonistas de la GnRH y evitar el retraso en el inicio de la estimulación. La reserva y respuesta ovárica son menores en mujeres con cáncer de mama. Son necesarios estudios bien diseñados para evaluar la seguridad, la supervivencia y período libre de enfermedad a largo plazo de la estimulación ovárica en mujeres con cáncer de mama.

Lista de abreviaturas

ICSI	Intracytoplasmicsperminjection
TRA	Técnica de reproducción asistida
FIV	Fecundación in Vitro
hCG	Gonadotropina coriónica humana
FSH	Hormona folículo estimulante
GNRH	Hormona estimulante de gonadotropinas
LH	Hormona luteinizante
EOC	Estimulación Ovárica Controlada
RE	Receptor Estrógenos
PR	Receptor Progesterona
RFA	Recuento Folículos Antrales
FAC	Fluoracilo Adriamicina (Doxorrubicina) Ciclofosfamida
FEC	Fluoracilo Epirubicina Ciclofosfamida
CMF	Ciclofosfamida Metotrexate Fluoracilo
AC	Adriamicina (Doxorrubicina) ciclofosfamida
TAC	Taxotere (Docetaxel) Adriamicina (Doxorrubicina) Ciclofosfamida
TCH	Taxotere (Docetaxel) Carboplatino Herceptin (trastuzumab)

Conflicto de interés

No hay conflicto de interés

Bibliografía

1. GLOBOCAN (2012) **Estimated cancer Incidence, Mortality and Prevalence WorldWide in 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization.** [<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>]

2. Siegel R, Naishadaham D., Jemal A. (2013) **Cancer Statistics, 2013.** *Cancer J Clin* ;**63**: 11-30
3. Glass AG, Lacey Jr JV, Carreon JD, Hoover RN, (2007) **Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status.** *J. Natl. Cancer Inst.* **99** (15):1152-1161.
4. Martos MC, Saurina C, Feja C, Saez M, Burriel MC, Barceló MA, Gomez P, Renart G, Alcalá T, Marcos-Gragera R.(2009) **Accurately estimating breast cancer survival in Spain: cross-matching local cancer registers with the National Death Index.** *Rev Panam Salud Pública.* **26**, 51-4.
5. Hilmestein-Braw R, Peters H., Faber M. (1978) **Morphological study of the ovaries of leukemia children.** *British Journal of cancer* **38** 82-87
6. Chapman R.M., Sutcliffe S.B, Malpas J.S. (1979) **Cytotoxic-induced ovarian failure in women with Hodking's disease. I. Hormone function.** *Journal of the American Medical Association* **242**: 1877-1881
7. Blumenfeld Z, Eckman A (2005). **Tratamientos oncológicos y supervivencia folicular** in *Cuadernos de Medicina Reproductiva volume 11 numero 2* ed: Adalia Farma 33-43.
8. Letourneau, J. M., Ebbel, E. E., Katz, P. P., Oktay, K. H., McCulloch, C. E., Ai, W. Z., Chien, A. J., Melisko, M. E., Cedars, M. I. and Rosen, M. P. (2012), **Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer.** *Cancer*, **118**: 1933–1939. doi: 10.1002/cncr.26403
9. EBCTCG (2005) **Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials.** *Lancet* ; **365**: 1687-717
10. EBCTCG (2012) **Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long term outcome among 100 000 women in 123 randomized trials.** *Lancet* ;**379**:432-44
11. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H., Patrizio P.,Wallace W.H., Hagerty K., Beck L.N., Brennan L.V., Oktay K (2006) **American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer patients.** *J Clin Oncol* ;**24**:2917-2931
12. Kim S.S., Klemp J., Fabian C. (2011) **Breast cancer and fertility preservation.** *Fertil Steril*; **95**:1535-43
13. Goldhirsch A, Ingle J.N., Gelber R.D., Coates A. S., Thurliman B, Senn H.J (2009) **Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on primary therapy of early breast cancer.** *Ann Oncol*; **20**:1319-29
14. **Breast Cancer. Practice Guidelines in Oncology** (2013).
[http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp]
15. Tham YL, Sexton K., Weiss H., Elledge R., Friedamn L., Kramer R. (2007) **The rates of chemotherapy-Induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane.** *Americal journal of clinical Oncology.* **30** 126-132.

16. Siristatidis C, Sergentanis T.N., Kanavidis P, Trivella M, Sotiraki M, Mavromatis I, Psaltopoulou T., Skalkidou A., Petridou A.(2013) **Controlled ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer a systematic review and meta-analysis.** *Hum Reprod Update*; **19**: 105–123.
17. Leeuwen F. E., Klip H., Mooij T.M., Van de Swaluw, Lambalk C. B., Kortman M., Laven J.S.E., Jansen C.A.M, Helmerhorst F. M., Cohlen B. J., Willemsen J.M., Smeenk, Simons A.H.M. , van der Veen F., Evers J.L.H., van Dop P.A., Macklon N.S., Burger C. W.(2011) **Risk of borderline and invasive ovarian tumors after ovarian stimulation for in vitro fertilization in a large Dutch cohort.** *Hum Reprod*; **26**: 3456-465.
18. Doyle P, Maconochie N.n Bertal, V., Swerdlow, A.J., Tan S.L (2002) **Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK.** *Hum Reprod* ; **17**(8):2209-13.
19. Brinton, LA. Scoccia, B. Moghissi, K.S., Westhoff, C.L. Althuis, M.D., Mabie, J.E., Lamb E.J (2004) **Breast cancer risk associated with ovulation stimulating drugs.** *Hum Reprod* ; **19**:2005-2013
20. Sönmezer M., Cil A. P., Oktem O., Oktay K.(2010) **Breast cancer diagnosis following ovarian stimulation: Are the tumors different?** *Reprod Biomed Online*; **21**: 266-271
21. Wallace W. H., Kelsey W. T., Anderson R.A (2012)**Ovarian cryopreservation: experimental or established and a cure for the menopause?** *Reproductive BioMedicine Online* ; **25**: 93–95
22. Donnez J., Silber S., Andersen C. Y., Demeestere I., Piver P., Meirou D., Pellicer A., Dolmans M (2011) **Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births.** *Annals of medicine*; **43**: 437-450
23. Anderson R.A., Wallace W. H. B., Baird T., **Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes.** *Reproduction* (2008) **136**; 681-689.
24. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. **Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes.** *Fertil Steril*, in press
25. Sonmezer M., Oktay K.(2006) **Fertility Preservation in Young Women Undergoing Breast Cancer Therapy.** *The Oncologist* ; **11**:422-436
26. Oktay k., Hourvitz A., Shanin G., Oktem O., Safro B., Cil A., Bang H. (2006) **Letrozole reduces estrogen and gonadotropin exposure in women with breast cancer undergoing ovarian stimulation before chemotherapy.** *J Clin Endocrinol Metab* ; **91**:3885-90
27. Oktay K., TürkÇüoglu I., Rodriguez-Wallberg K.A.(2010) **GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation.** *Reproductive BioMedicine Online*; **20**:783-788.
28. Reddy J., Oktay K(2012) **Ovarian stimulation and fertility preservation with the use of aromatase inhibitors in women with breast cancer.** *Fertil Steril* ;**98**: 1363-69.

29. Oktay K., Buyuk E., Davis O (2003) **Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen.** *Hum Reprod*; **18**: 90-95
30. Oktay K. (2005) **Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation.** *J Clin Oncol*; **23**: 3858-3859
31. Checa M., Robles A., Sastre i Cuadri M., Gonzalez M., Brassersco M., Carreras R. (2012) **The effects of letrozole on ovarian stimulation for fertility preservation in cancer- affected women.** *Reprod Biomed Online*; **24**: 606-10
32. Quintero B., Helmer A., Qun Huang J., Westphal L. M (2010) **Ovarian stimulation for fertility preservation in patients with cancer.** *Fertil Steril*; **93**:865-867
33. Von Wolff M., Thaler C. J., Frambach T., ZeebC.,Lawrenz B, Popovici R. M., Strowitzki S (2009) **Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase.** *Fertil Steril*; **92**: 1360-1365
34. Domingo J., Guillén V., Ayllon Y., Martínez M., Muñoz E., Pellicer A., García-Velasco J.A. (2012) **Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment.** *Fertil Steril* ; **97**: 930-934
35. Speroff L., Fritz M. **Clinical gynecologic endocrinology and infertility.** Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2005.
36. Friedler S., Koc O., Gidoni Y., Raziel A., Ron R.(2012) **Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis.** *Fertil Steril*; **97**:125-133
37. Anderson R and Wallace W. **Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cáncer.** *Fertil Steril.* 2013 May;**99**(6):1469-75.
38. **Kao CN**
39. Oktay K., Kim Y., Barad D. Babayev S.N (2010) **Association of BRCA1 mutations with occult primary Ovarian insufficiency possible explanation for the link between infertility and breast ovarian cancer.** *JClin Oncol* ; **28**:240-244.
40. **Dahhan T**, Balkenende E, van Wely M, Linn S, Goddijn M. **Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor positive breast cancer undergoing oocyte or embryo cryopreservation in assisted reproduction.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD010240. DOI: 10.1002/14651858.CD010240.pub2.
41. Yager, J.D., Davidson N(2006). **Estrogen carcinogenesis in Breast Cancer.** *N Engl J Med*; **354**:270-82

42. Oktay K., Buyuk E., Libertella N., Akar m, Rosenwaks Z.(2005) **Fertility Preservation in Breast Cancer Patients: A Prospective Controlled Comparison of Ovarian Stimulation With Tamoxifen and Letrozole for Embryo Cryopreservation.** *J Clin Oncol* ; **23**: 4347-53
43. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K.(2013) **Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients.** *Fertil Steril* ; **100**: 1681-685
44. Lohrisch C., Paltiel C., Gelmon K Speers C., Taylor S., Barnett J, Olivotto IA (2006) **Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer .** *J Clin Oncol*; **24**:4888-94

45. Boukadi S., Cooley A. Hardy A. Matthews L., Zelivianski S. Jeruss J (2012) **Impact of infertility regimens on breast cancer cell: follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone lack a direct effect on breast cell proliferation in vitro.** *Fertil Steril*; **97**:440-4
46. Cooley, A., Matthews, L., Zelivianski, S., Hardy A, Jeruss, J.S. (2012) **Effect of infertility and pregnancy-related hormones on breast cell proliferation in vitro.** *Human Reprod*; **27**: 146-152.