



Original

Efecto protector de los análogos de la GnRH sobre la capacidad reproductiva de las mujeres en edad fértil con neoplasia o enfermedad autoinmunitaria tratadas con fármacos citotóxicos. Resultado final de un ensayo clínico fase II



José M. Gris-Martínez^{a,*}, Lourdes Trillo-Urrutia^b, Juan José Gómez-Cabeza^c y Gloria Encabo-Duró^d

^a Unidad de Reproducción Asistida, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Hospital Universitario del Mar, Barcelona, España

^c Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Unidad de Densitometría Ósea, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de febrero de 2015

Aceptado el 30 de abril de 2015

On-line el 17 de julio de 2015

Palabras clave:

Preservación de la fertilidad
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina
Neoplasias
Enfermedades sistémicas

Keywords:

Fertility preservation
Gonadotropin releasing hormone analogues
Neoplasia
Autoimmune diseases

R E S U M E N

Fundamento y objetivo: Para evitar el efecto tóxico quimioterápico se ha propuesto la utilización de análogos agonistas de la GnRH (aGnRH) para inhibir la depleción de folículos ováricos. Existen controversias sobre su eficacia, por lo que se ha realizado un ensayo clínico para valorar el efecto protector de los análogos de la GnRH en mujeres afectadas de cáncer y enfermedades autoinmunitarias tratadas con fármacos citotóxicos.

Pacientes y métodos: Ensayo clínico, de fase II, unicéntrico y abierto. Durante el tratamiento quimioterápico se administraron 5 dosis de análogo antagonista de la GnRH en intervalos de 3 días y/o una dosis mensual de aGnRH. Se realizaron determinaciones hormonales previamente al inicio del tratamiento quimioterápico y al finalizar este.

Resultados: La inclusión de las pacientes se concluyó precozmente al introducir como parámetro de evaluación de la reserva ovárica la determinación de hormona antimulleriana (HAM). De las 38 pacientes seguidas, 23 (60,5%, IC95% 43,4-76,0) presentaron valores de AMH por debajo de la normalidad tras la conclusión del tratamiento. Se realizó un análisis intermedio en el que se observó que el 86,6% (IC95% 71,9-95,6) de las pacientes recuperaban el ciclo menstrual, pero estas presentaban una reducción de los niveles de HAM.

Conclusión: Aunque la mayoría de las pacientes presentaron recuperación de los ciclos menstruales, la reserva ovárica disminuyó en la mayoría de ellas, por lo que podemos concluir que la administración concomitante al tratamiento quimioterápico de análogos de la GnRH no preserva de la pérdida de la población folicular ovárica.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Protective effect of GnRH analogues on the reproductive capacity of women with neoplasia or autoimmune disease who require chemotherapy. Final results of a phase II clinical trial

A B S T R A C T

Background and objective: In order to avoid the toxic effect of chemotherapy, it has been proposed to use GnRH agonist analogues (GnRH_a) to inhibit the depletion of ovarian follicles. Nevertheless, there is controversy about its effectiveness. This clinical trial has been conducted with the aim to assess the protective effect of GnRH analogues on the reproductive capacity of women with malignancies or autoimmune diseases, which require chemotherapy.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmgris@vhebron.net (J.M. Gris-Martínez).

Patients and methods: Open phase II single-center clinical trial. During chemotherapy, a total of 5 doses of GnRH antagonist analogue at a dose interval of 3 days and/or a monthly dose of GnRH α were administered. Hormonal determinations prior to the start of the CT treatment were conducted during treatment and at the end of it.

Results: The inclusion of patients was prematurely concluded when incorporating the determination of anti-Müllerian hormone (AMH) as a parameter for assessing the ovarian reserve. Out of 38 patients, 23 (60.5%, 95%CI 43.4-76.0) had AMH values below normal following completion of treatment. An intermediate analysis was carried out observing that while most patients were recovering the menstrual cycle (86.6% 95%CI 71.9-95.6), they had reduced levels of AMH.

Conclusion: Although most patients recovered their menstrual cycles, the ovarian reserve, assessed by the concentration of AMH, decreased in many patients. Therefore, we can conclude that the concomitant treatment of chemotherapy and GnRH analogues does not preserve the loss of follicular ovarian reserve.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La supervivencia de las mujeres jóvenes afectadas de neoplasias continúa mejorando. La protección contra los efectos iatrogénicos de la quimioterapia sobre el ovario es, en la actualidad, una información muy importante que se debe dar a las pacientes.

La enfermedad de Hodgkin es la neoplasia más frecuente en la población entre los 15 y los 24 años de edad¹. Se espera una supervivencia del 90% de estos pacientes tratados con quimioterapia. Además, en algunas ocasiones se usan agentes citotóxicos para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso, la esclerodermia, la artritis reumatoide o la granulomatosis de Wegener.

El fallo ovárico prematuro es una consecuencia frecuente a largo plazo de la quimioterapia y la radioterapia. El daño citotóxico es reversible en tejidos con una rápida división celular, como la médula ósea, el tracto gastrointestinal y el timo. Así mismo, es irreversible y progresivo en el ovario, donde las células germinales son limitadas en número y no se regeneran. El estudio histológico de los ovarios tras la exposición a citotóxicos demuestra cambios que varían entre la disminución en el número de folículos y la ausencia total con cambios fibróticos².

Los agentes alquilantes son los fármacos quimioterápicos más frecuentemente relacionados con el daño gonadal. La quimioterapia combinada se usa más frecuentemente que la monoterapia, lo que supone una gran dificultad para identificar la contribución al daño celular de cada uno de los fármacos. Estos agentes no son específicos del ciclo celular, por lo tanto, no necesitan la proliferación celular para ejercer su acción citotóxica. Se cree que actúan sobre oocitos no desarrollados y sobre células de la pregranulosa de los folículos primordiales³. La ciclofosfamida es el agente mejor estudiado. Parece ser que la mostaza de fosforamida es el principal metabolito implicado en la citotoxicidad ovárica⁴.

La estrecha relación estructural y funcional entre las células de la granulosa y el oocito hace difícil establecer la diana exacta de los fármacos citotóxicos.

Existe una correlación directa entre la intensidad de la dosis y el fallo ovárico. Así mismo, la edad de la paciente y la duración de la quimioterapia son factores determinantes de la insuficiencia ovárica. Shapiro y Recht publicaron en 2001⁵ que la tasa de insuficiencia ovárica prematura, después de quimioterapia con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF) para cáncer de mama, depende de la edad y de la dosis acumulada de ciclofosfamida. Así, tras un solo ciclo de administración de CMF, únicamente un 10% de las pacientes jóvenes presentan insuficiencia ovárica prematura, mientras que ese porcentaje es del 33% en las pacientes de más edad.

Aunque diversos autores han demostrado que el tratamiento farmacológico concomitante con la quimioterapia con análogos agonistas de la GnRH (aGnRH) inhibe la depleción de folículos ováricos en animales de experimentación^{6,7}, existen controversias sobre

su aplicación en humanos. El ovario humano tiene menor concentración de receptores de GnRH, y no necesariamente tiene la misma respuesta que el de las ratas⁸.

La hipótesis de este trabajo fue que el tratamiento con aGnRH en mujeres durante el tratamiento quimioterápico previene del fallo ovárico iatrogénico.

El objetivo específico fue evaluar la reaparición del ciclo menstrual después del tratamiento con quimioterapia en mujeres afectadas de neoplasias o enfermedades autoinmunitarias, a las que se asocia un tratamiento con análogo antagonista y/o agonista de la GnRH. Además, se midieron las concentraciones de estradiol, hormona luteotropa y *follicle-stimulating hormone* (FSH, «folitropina») como parámetros analíticos del funcionalismo ovárico, y se realizó la medición de la masa ósea mediante densitometría al inicio del tratamiento y al finalizarlo. La hormona antimülleriana (HAM) es un biomarcador de los folículos primarios y de pequeños folículos antrales cuyo descenso de concentraciones refleja el descenso de la reserva ovárica. Además, las concentraciones de HAM no cambian de manera significativa a lo largo del ciclo menstrual. Por ello, decidimos incluir la determinación de HAM para definir el descenso de sus niveles séricos como el fracaso del tratamiento en la preservación de la fertilidad.

Material y método

Se trata de un ensayo clínico de fase II, unicéntrico, abierto, no aleatorizado, en el que se incluyeron mujeres de entre 18 y 45 años de edad, afectadas de enfermedades sistémicas autoinmunitarias, neoplasias o esclerosis múltiple candidatas a tratamiento quimioterápico con potencial lesivo de las células germinales ováricas. Todas tenían, previamente, analítica hormonal basal normal y ciclos menstruales regulares. Se excluyeron todas aquellas mujeres que tenían contraindicados los análogos agonistas o antagonistas de la GnRH, las mujeres menores de 18 años y las mayores de 45 años de edad, las participantes en algún otro ensayo clínico, mujeres lactando, gestantes o en riesgo de embarazo por medidas contraceptivas inadecuadas. Así mismo, no se incluyeron pacientes que hubiesen recibido cualquier fármaco en estudio en el mes anterior al inicio del ensayo. En el diseño del estudio se decidió no utilizar un grupo control, de manera que las pacientes son su propio control, al valorar los resultados antes y después del tratamiento.

El ensayo clínico tuvo la aceptación del Comité de Ética del Hospital Vall d'Hebron. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado antes de la realización de cualquier valoración en relación con el ensayo clínico, y el estudio siguió los criterios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial («Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos») adoptada por la decimotava Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3797995>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3797995>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)