

Plan Now, Parent Later

A GUIDE TO
Fertility Preservation Options
for Females

Author

Barbara Lockart, DNP APRN/CNP CPON®

Lisa Bashore, PhD APRN CPNP CPON®

Contributor

Barb Carr, MSN CPNP

Debra Schmidt, MSN RN CPNP

Kristin Stegenga, PhD RN CPON®

Content Reviewers

Jami Gattuso, MSN RN CPON®

Janice Nuuhiwa, MSN APN CNS CPHON®

Kristin N. Smith, BS

ABOUT THIS HANDBOOK

This handbook is published by the Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses (APHON) for educational purposes only. The material has been developed by sources believed to be reliable. The material is not intended to represent the only acceptable or safe treatment of infertility. Under certain circumstances or conditions, additional or different treatment may be required. As new research and clinical experience expand the sources of information available concerning the treatment of infertility, adjustments in treatment may be required.

APHON makes no warranty, guarantee, or other representation, express or implied, concerning the validity or sufficiency of the treatments or related information contained in this handbook.

Copyright © 2015 by the Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses

8735 W. Higgins Road, Suite 300 Chicago, IL 60631 • 847.375.4724

Fax 847.375.6478 • info@aphon.org • www.aphon.org

■ INTRODUCTION

When a child, adolescent, or young adult is diagnosed with cancer, they and their family face a number of overwhelming concerns. The survival rate for childhood cancer is now 80% (Lin et al., 2012), making quality of life after treatment an important consideration.

All medications and treatments have the potential for short- and long-term side effects. For example, hair loss during treatment is a common short-term side effect; hair typically grows back after treatment is done. Long-term effects of cancer treatment may impact patients for the rest of their lives and may not develop until years after treatment is finished. Every form of treatment has different side effects, and a patient's age, gender, treatment strategy, health prior to treatment, and previous treatments all play a role in determining whether a patient experiences a side effect, and the degree of the side effect. Your healthcare team will provide patients and families with education materials and information regarding the potential long- and short-term side effects of your child's treatment.

Many families are concerned that treatment may affect their child's ability to have children as an adult, but most childhood cancer survivors will not have problems with infertility. For those patients who are at risk for infertility due to treatment, there may be options to save fertility. If possible, it is best to explore these options before treatment begins, though some options may be available even after treatment is completed.

Sexual and reproductive health is an uncomfortable topic for many families. When thinking about saving your child's fertility, your family should consider religious and cultural beliefs, financial considerations, and your child's maturity level. This handbook is an information guide your family can use when discussing fertility issues with your oncology healthcare team or with a reproductive healthcare provider. This information may be helpful during or after treatment and as the cancer survivor grows into adulthood.

The doctors caring for children with cancer work hard to lessen the effects of treatment on a child's normal growth and development; all children treated for cancer will respond differently to their treatment.

■ NORMAL PUBERTY

MALES

The testes are the primary reproductive organs in males and are responsible for producing hormones that help the body make sperm. Prior to puberty, the testes do not make hormones and sperm. When puberty begins, usually between the ages of



9 and 16 years, the body starts making the hormone testosterone. Testosterone is responsible for many of the changes that happen during puberty, such as deepening of the voice, facial hair growth, enlargement of the penis and scrotum, and sperm production. Men make testosterone throughout their lives, but as they age the body may produce smaller amounts. After puberty, men have the potential to make sperm their entire life. However, if the body is not able to make testosterone, men are not able to make sperm.

FEMALES

The ovaries are the primary reproductive organs in females. Immature eggs are present in the ovaries before birth. Females are born with all the eggs they will ever have, as the body is not capable of making more eggs. During puberty, hormones from the brain send signals telling the ovaries to begin maturing a small number of eggs. In most cycles, one of these eggs will be released each month. If no pregnancy occurs, a woman will have her period. Estrogen and progesterone are hormones made by the ovaries once a young woman starts puberty. They are also necessary for breast growth and other changes that happen during puberty, such as widening of the hips and pubic and underarm hair growth. Menopause takes place when the ovaries stop releasing eggs, which typically occurs when a woman is in her 50s. During menopause, estrogen production dramatically decreases and menstruation stops.

PREGNANCY

Pregnancy occurs when an egg is fertilized by sperm. This typically occurs during sexual intercourse, but some women may require medical treatment (such as in-vitro fertilization) to have children. Pregnancy cannot occur if a male or female has not yet reached puberty or if the body is not able to make the hormones needed for reproduction.

■ EFFECTS OF CANCER TREATMENT ON FEMALE REPRODUCTION AND PUBERTY

Children diagnosed with cancer may have problems with fertility later in life. This is a potential long term side-effect of cancer treatment. The reproductive health of children treated for cancer will depend on many factors, including the age at the time of diagnosis, total dose and types of chemotherapies, and the combination of chemotherapy and radiation. Sometimes radiation and chemotherapy given together may increase a child's risk for fertility problems.

Other problems children may develop after cancer treatment include:

- precocious puberty: puberty that begins before age 8 years in girls
- delayed puberty: puberty that begins after age 14 years in girls
- arrested puberty: puberty that has started but then stops before completion

-
- ovarian dysfunction
 - premature ovarian failure or menopause
 - infertility
 - inability to carry a pregnancy to full term.

Each child is different and each may respond to cancer treatment differently. Not all survivors will develop these problems. The types of problems that can develop after cancer treatment

depend on the types and doses of chemotherapy, radiation, and surgery a child receives. The sections below will explain which types of treatments may cause these problems.



RADIATION EFFECTS

Children who receive radiation to the brain, abdomen, pelvis, lower spine, as well as those who receive total body irradiation (TBI), are at the highest risk for fertility problems. The dose of radiation that causes infertility is different for all children because it depends on the age of the child, and other treatments they receive.

HEAD AND TBI

Radiation given directly to the brain can cause damage to the pituitary gland. The pituitary gland makes hormones that signal the ovaries to make the hormones estrogen and progesterone. If the pituitary gland is damaged, the signals to the ovaries will be affected and the ovaries will not make the right amounts of hormones. This will impact puberty and fertility. Females who receive TBI will also have damage to their pituitary gland.

Radiation to the brain can cause delayed, precocious, or arrested puberty in females. Doses greater than 30 Gy are likely to make it difficult for a woman to become pregnant.

RADIATION TO FEMALE REPRODUCTIVE TRACT

Radiation to the pelvis, abdomen, or spine may damage the uterus or ovaries. Radiation to the uterus can make it more difficult for a woman to carry a pregnancy and increase the risk for miscarriage, premature birth, or having a baby with a low birth weight. Women may also have irregular periods or no periods after receiving radiation to the uterus. Radiation to the uterus may decrease blood flow. The uterus becomes less elastic and may not be able to grow during pregnancy, preventing a woman from being able to carry a child to full term (9 months). Women receiving

more than 5 Gy of radiation to the ovaries or uterus are more likely to experience difficulty becoming pregnant or maintaining a pregnancy.

CHEMOTHERAPY EFFECTS

The type and dose of chemotherapy will determine which fertility problems may occur in children treated for cancer. The pediatric oncologist will discuss the types of chemotherapy your child may receive. The medicines that are most likely to cause fertility problems are called alkylating agents.

Chemotherapy drugs most likely to result in fertility problems in any child with cancer include:

Alkylating Agents	Heavy Metals	Nonclassical Alkylating Agents
Cyclophosphamide	Carboplatin*	DTIC (Dacarbazine)*
Ifosfamide	Cisplatin*	Temozolomide (Temodar)*
Nitrogen Mustard		
Procarbazine		
BCNU (Carmustine)		
CCNU (Lomustine)		
Melphalan		
Thiotepa		
Busulfan		

**Less likely to result in infertility in both females and males if given without alkylating agents or heavy metals.*

The combination of chemotherapy and radiation may increase the risk for future fertility problems in females. Other factors that may influence how future fertility is affected includes

- total dose(s) of chemotherapy drugs
- patient’s pubertal status at the time treatment begins
- patient’s fertility status prior to therapy
- location and total dose of radiation.

Many females who receive chemotherapy may not develop fertility problems immediately. In fact, many females do not experience infertility, even after high doses of chemotherapy. However, the age in which females are diagnosed with cancer and treated may affect future fertility. Every survivor will respond to therapy differently, so your child will need regular check-ups during and after therapy to watch for problems.

Females who are diagnosed with cancer and require a hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) may develop infertility from high doses of alkylating agents like cyclophosphamide.

■ EFFECTS OF SURGERY ON FEMALE REPRODUCTION

Because of the proximity of the bladder to the female pelvic organs, girls who have had pelvic surgery, including cystectomy (bladder surgery), may experience sexual problems like a change, decrease, or loss of sensation to the vagina or painful intercourse. Removing one or both ovaries as part of treatment will affect fertility as well. If both ovaries are removed, she will experience menopause symptoms without replacement of hormones. If her uterus is removed for cancer treatment, she will be unable to carry a pregnancy but still may be able to have a child via a gestational carrier (surrogate) if her ovaries are spared.



Neurosurgery or surgery near the spinal cord may also cause sexual problems in females by damaging the nerves near the ovaries and uterus. This may result in a change, decrease, or loss of sensation to the vagina, or painful intercourse.

■ OPTIONS FOR SAVING FERTILITY AT THE TIME OF TREATMENT

There are many options for saving fertility in children diagnosed with cancer, but the use of each option will depend on your child's age, the severity of disease at the time of diagnosis, additional medical concerns, and cost. Insurance may not cover any expenses for experimental treatments to save fertility. The barriers to fertility preservation include the need to begin cancer treatment immediately, the cost, obtaining consent during a stressful time, as well as ethical and cultural issues.

Some options for fertility preservation, such as egg harvesting and freezing, have been performed for decades and are not experimental, though there may be research or experimental options available to your child. *Experimental* means that the safety of the treatment is not known, either because no pregnancies in humans have occurred as a result of the treatment, or there have not been enough pregnancies to understand the long-term effects of the fertility preservation technique.

OPTIONS FOR SAVING FERTILITY IN PATIENTS BEFORE PUBERTY

Nonexperimental Options

- Shielding of the ovaries during radiation therapy: a special material (lead) vest is placed over the child's uterus and ovaries. This can be done during radiation therapy that does not need to include the uterus or ovaries.
- Moving the ovaries (oophoropexy): one or both ovaries are surgically moved outside the radiation treatment field to another area of the body, usually up in the abdominal cavity. This must be done prior to radiation therapy. If the ovaries or uterus must receive radiation, this is not an option.

It is important to know that these techniques do not protect against the effects of chemotherapy. Your oncologist and radiation oncologist can tell you if these options are appropriate for your daughter.

Experimental Options

Cryopreserving, or freezing, ovarian tissue: This requires a surgical procedure in which an ovary or part of an ovary is removed. The tissue containing immature eggs is frozen for your child to use later in life. The tissue may be reimplanted inside the body, depending on the type of cancer and treatments received, or potentially, the eggs could be matured outside of the body and used later through in vitro fertilization. Although current research is promising, maturing the eggs outside of the body has not yet been done successfully in humans.

Cryopreserving requires surgery that should be performed before treatment starts. Insurance may or may not pay for this treatment or the yearly storage fees needed to keep the tissue frozen. Additionally, there will be laboratory tests that need to be completed. Insurance may not pay for these tests. The billing specialists working with the fertility preservation team will be able to provide you information regarding costs as well as check your individual insurance coverage. It is best to ask about coverage and payment rather than assuming that insurance or cost might prevent fertility preservation.

OPTIONS FOR SAVING FERTILITY IN PATIENT AFTER PUBERTY BEGINS

Nonexperimental Options

Oocyte freezing is an established method of fertility preservation. Normally, the ovaries only mature one egg for ovulation in a menstrual cycle. This option requires a female to take hormone medications that will tell her ovaries to mature multiple eggs at once. The eggs are removed surgically and then frozen. When a woman is ready to become pregnant, the eggs are thawed and fertilized with sperm. The embryo can then be put into the uterus. This process might take 2-4 weeks to complete. If cancer treatment needs to start immediately, this is not an option.

Insurance may or may not pay for oocyte freezing. There are yearly storage fees to keep eggs, embryos, and tissue frozen. Additionally, there will be laboratory tests that

need to be completed. Insurance may not pay for these tests. The billing specialists working with the fertility preservation team will be able to provide you information regarding costs as well as check your individual insurance coverage. It is best to ask about coverage and payment rather than assuming that insurance or cost might prevent fertility preservation.

Options with Mixed Results

- Gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) are hormones thought to rest the ovaries during cancer treatment. A monthly injection is given to prevent the ovaries from releasing eggs every month. More research is needed to prove if this method preserves fertility in pediatric cancer patients.
- Insurance may cover the monthly injection. The billing specialists can assist you to determine if insurance will cover this treatment.

■ REPRODUCTIVE OPTIONS FOR SURVIVORS OF CANCER

Survivors of childhood cancer who are at risk for reproductive problems may still have opportunities for having children, including

- natural conception: some survivors will still have the ability to have children naturally, but they may go through menopause earlier because of treatment
- using donated eggs or embryos
- gestational carrier or surrogacy (using another female to carry and deliver a future child)
- using frozen eggs or embryos
- adoption.

Fertile Hope, the American Society of Reproductive Medicine (ASRM), and LiveStrong are organizations that can provide support and information for cancer survivors who are dealing with reproductive issues.



The most important thing to remember is to have early fertility testing including an early referral to doctors who specialize in fertility problems.



■ SURVIVORSHIP MONITORING

Female cancer survivors who may be at any risk for reproductive problems should have yearly examinations that include height and weight measurement. Survivors should also have close and ongoing examinations of pubertal development to be sure they are progressing normally.

Blood tests may include but are not limited to hormone levels (LH, FSH, Estradiol, AMH). Because hormones can affect bone health and development, other examinations may also include bone density measurements. If any hormone or bone problems are found, the survivor may need to be referred to an endocrinologist (hormone specialist) for further testing and treatment recommendations.

Cancer survivors require lifelong examinations for many reasons, and reproductive health in survivors of childhood cancer is important.

■ HOW TO DECIDE IF FERTILITY PRESERVATION IS RIGHT FOR YOUR CHILD

Fertility preservation is a new field of medicine and there is much to learn, especially about protecting an adolescent's or young adult's ability to have children after cancer treatment. When considering options for fertility preservation, families must be aware that pregnancy may not occur, insurance may not pay for the treatment now or in the future, and the long-term effects of the treatment may not be known for years to decades.

Experimental fertility preservation options should be done under the supervision of an Institutional Review Board. This is to protect the patient from harm and to make sure that families are not taken advantage of during a particularly stressful time. Families must sign a consent stating they understand the research being done on their child. If the child is able to understand what is happening, she should also sign an assent agreeing to the procedure. When the patient turns 18 years old she should sign a new consent.

■ CONSENT

The process of consent may already be familiar to you if your child is about to start or has begun treatment. *Consent* means that you have been provided information regarding treatment, you understand the treatment, and are in agreement with the treatment plan. Any type of fertility preservation, whether standard of care or experimental, requires the consent of the patient if over the age of 18 years. If the patient is younger than 18 years and able to understand the procedure being proposed, the parent(s) will give permission and the child will assent.

There are several things to consider when giving permission for a minor child:

- The parent(s) are acting in the child's best interest and not simply meeting their desire to be a grandparent.
- Children should not be coerced into a decision regarding fertility preservation
- If parents cannot agree on fertility preservation, discussion with the healthcare team, social worker, and religious leader may be requested, as appropriate.
- Families participating in a research study may withdraw from the study at any time.
- Consent should also include what will happen to the tissue if the patient dies.
- The patient will consent for banking of tissue when he or she turns 18 years.
- The patient may decide at any time to withdraw from a study, if she is participating in research.

■ INSURANCE

Insurance coverage for fertility preservation varies from policy to policy. Childhood cancer patients and survivors are not infertile, they are at risk to become infertile later in life, which can be confusing. It is best to ask about insurance coverage before the decision is made about fertility preservation.

There may be charitable organizations in your community to assist with some of the costs of fertility preservation. The oncology social worker or fertility specialist may be available to provide information regarding cost assistance.

■ QUESTIONS FOR THE FERTILITY PRESERVATION TEAM

- What experience does the clinic have with pediatric cancer patients?
- Does the doctor know how the proposed cancer treatment will impact my child's future fertility?
- How long is the wait for an appointment?
- What experience does the doctor have with fertility preservation?
- How many successful pregnancies have occurred using this method?
- What will the clinic do to provide developmentally appropriate materials for my child?
- If English is not my first language, will consents or an interpreter be available in my native language?
- Is this standard therapy or is it experimental?
- If this is experimental technology is it part of an Institutional Review Board research protocol?
- What blood tests need to be done before fertility preservation?
- Will fertility preservation significantly delay my child's cancer therapy?
- What are the costs associated with fertility preservation and the annual storage fees?
- What will insurance pay?
- Is there assistance for families who are not able to pay the cost upfront?
- What are the possible side effects of fertility preservation?
- What is done with the tissue or eggs in the event of my child's death?
- What are other options that my child would have for family building in the future?

■ BIBLIOGRAPHY

Armstrong, G., Whitton, J., Gajjar, A., Kun, L., Chow, E., Stovall, M. et al. (2009). Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer*. DOI: 10.1002/cncr.24294. www.interscience.wiley.com.

Critchley, H. (1999). Factors of importance for implantation and problems after treatment for childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, 33, 9–14.

Green, D., Sklar, D., Boice, J., Mulvihill, J., Whitton, J., Stovall, M. et al. (2009). Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(14), 2374–2381.

Lin, C., Leach, C., Cannady, R., Cho, H., Scoppal, S., Hachy, M.,...Ward, E. (2012) *Cancer Journal for Clinicians*, 62 (4), 220–241.

Sklar, C. (1999). Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Medical and Pediatric Oncology*, 33; 2–8.

Sklar, C., Mertens, A., Mitby, P., Whitten, J., Stovall, M. et al. (2006). Premature menopause in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer study. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(13), 890–896.

■ RESOURCES

American Cancer Society

www.cancer.org

ASCO Fertility Preservation Guideline

www.asco.org

Children's Oncology Group Long Term Follow-Up Guidelines

www.survivorshipguidelines.org

LIVESTrong Fertility

www.livestrong.org/we-can-help/fertility-services/

Oncofertility Consortium

myoncofertility.org

Save My Fertility

www.saveMyFertility.org

Sharing Hope Program

www.fertilehope.com/financial-assistance/index.cfm

Distribution of this handbook is made possible
through corporate sponsorship support from Jazz Pharmaceuticals.



8735 W. Higgins Road, Suite 300
Chicago, IL 60631
847.375.4724 • Fax 847.375.6478
info@aphon.org • www.aphon.org

Planea ahora, sé madre después

UNA GUÍA
con opciones para la preservación de la fertilidad
en mujeres

Autoras

Barbara Lockart, DNP APRN/CNP CPON®

Lisa Bashore, PhD APRN CPNP CPON®

Colaboradoras

Barb Carr, MSN CPNP

Debra Schmidt, MSN RN CPNP

Kristin Stegenga, PhD RN CPON®

Revisoras de contenido

Jami Gattuso, MSN RN CPON®

Janice Nuuhiwa, MSN APN CNS CPHON®

Kristin N. Smith, BS

ACERCA DE ESTE MANUAL

Este manual ha sido publicado por Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses (APHON) con fines educativos únicamente. El contenido ha sido desarrollado por fuentes confiables y no pretende ser el único tratamiento aceptable o seguro para la infertilidad. Es posible que bajo ciertas circunstancias o condiciones sea necesario un tratamiento adicional o diferente. Podrían ser necesarios ajustes en el tratamiento a medida que nuevas investigaciones y experiencias clínicas amplían las fuentes de información disponibles sobre el tratamiento de la infertilidad.

APHON no garantiza, ni asegura, ni hace ninguna otra declaración, expresa o implícita, con respecto a la validez o suficiencia de los tratamientos o a la información relacionada contenida en este manual.

Copyright © 2015 by the Association of Pediatric Hematology/Oncology Nurses

8735 W. Higgins Road, Suite 300 Chicago, IL 60631 • 847.375.4724

Fax 847.375.6478 • info@aphon.org • www.aphon.org

■ INTRODUCCIÓN

Cuando un niño, un adolescente o un adulto joven es diagnosticado con cáncer, tanto ellos como su familia enfrentan una serie de preocupaciones abrumadoras. La tasa de sobrevivencia para el cáncer infantil es ahora de 80% (Lin et al., 2012), lo que hace que la calidad de vida después del tratamiento sea un tema importante.

Todos los medicamentos y tratamientos tienen el potencial de tener efectos secundarios a corto y largo plazo. Por ejemplo, la pérdida de cabello durante el tratamiento es un efecto secundario común a corto plazo, generalmente el pelo crece después del tratamiento. Los efectos a largo plazo del tratamiento de cáncer pueden afectar a los pacientes el resto de su vida y pueden no desarrollarse hasta años después de finalizado el tratamiento. Cada forma de tratamiento tiene diferentes efectos secundarios, y la edad del paciente, el sexo, la estrategia de tratamiento, la salud antes del tratamiento y los tratamientos previos desempeñan un papel importante en determinar si un paciente experimentará un efecto secundario y el grado del efecto secundario. El equipo de atención médica proporcionará a los pacientes y a su familia material educativo e información sobre los potenciales efectos secundarios a corto y largo plazo del tratamiento de su hijo(a).

A muchas familias les preocupa que el tratamiento afecte la capacidad de su hijo(a) para tener hijos como adulto, pero la mayoría de los sobrevivientes de cáncer infantil no tendrán problemas con la infertilidad. Puede haber opciones para preservar la fertilidad en aquellos pacientes que están en riesgo de padecer infertilidad debido al tratamiento. De ser posible, es mejor explorar estas opciones antes de que comience el tratamiento, aunque algunas opciones pueden estar disponibles incluso después de que el tratamiento se complete.

Para muchas familias, la salud sexual y reproductiva es un tema incómodo. Al pensar en salvar la fertilidad de su hijo(a), la familia debe tomar en cuenta las creencias religiosas y culturales, las cuestiones financieras y el nivel de madurez de su hijo(a). Este manual es una guía de información que la familia puede usar para discutir problemas de fertilidad con el equipo de atención oncológica o con un proveedor de atención de medicina reproductiva. Esta información puede ser útil durante o después del tratamiento y mientras el sobreviviente de cáncer llega a la edad adulta.

Los médicos que atienden a niños con cáncer trabajan duro para disminuir los efectos del tratamiento en su crecimiento y desarrollo normal. Todos los niños con tratamientos para el cáncer responderán de diferente manera a su tratamiento.

■ PUBERTAD NORMAL

VARONES

Los testículos son los principales órganos reproductores en los hombres y son responsables de producir hormonas que ayudan al cuerpo a producir esperma. Antes de la pubertad, los testículos no producen hormonas ni esperma. Cuando comienza la pubertad, por lo general entre los 9 y 16 años, el cuerpo comienza a producir la hormona testosterona. La testosterona es responsable de muchos de los cambios que ocurren durante la pubertad, como el cambio de voz, el crecimiento del vello facial, el crecimiento del pene y el escroto y la producción de esperma. Los hombres producen testosterona a lo largo de su vida, pero a medida que envejecen el cuerpo producirá cantidades más pequeñas. Después de la pubertad, los hombres tienen el potencial de producir esperma durante toda su vida. Sin embargo, si el cuerpo no puede producir testosterona, no será capaz de producir esperma.

MUJERES

Los ovarios son los principales órganos reproductores de la mujer. Los óvulos inmaduros están presentes en los ovarios antes del nacimiento. Las mujeres nacen con todos los óvulos que van a tener durante su vida, ya que el cuerpo no es capaz de producir más óvulos. Durante la pubertad, las hormonas del cerebro envían señales que le dicen a los ovarios que comiencen a madurar un pequeño número de óvulos. En la mayoría de los ciclos, uno de estos óvulos es liberado cada mes. Si no se produce un embarazo, la mujer tendrá su período menstrual. El estrógeno y la progesterona son hormonas que producen los ovarios cuando la mujer comienza la pubertad y son necesarias para el crecimiento de los senos y otros cambios que ocurren durante la pubertad, como el ensanchamiento de las caderas y el crecimiento del vello púbico y de las axilas. La menopausia tiene lugar cuando los ovarios dejan de liberar óvulos, esto normalmente ocurre cuando la mujer llega a los 50 años. Durante la menopausia, la producción de estrógeno disminuye drásticamente y la menstruación se detiene.

EMBARAZO

El embarazo ocurre cuando un óvulo es fertilizado por los espermatozoides. Esto suele ocurrir durante las relaciones sexuales, sin embargo, algunas mujeres requieren tratamiento médico (como la fertilización in vitro) para tener hijos. El embarazo no puede ocurrir si el hombre o la mujer aún no ha alcanzado la pubertad o si el cuerpo no puede producir las hormonas necesarias para la reproducción.

■ EFECTOS DEL TRATAMIENTO DE CÁNCER EN LA REPRODUCCIÓN FEMENINA Y LA PUBERTAD

Las niñas diagnosticadas con cáncer pueden tener problemas de fertilidad más adelante en su vida. Este es un potencial efecto secundario a largo plazo



del tratamiento de cáncer. La salud reproductiva de las niñas tratadas por cáncer dependerá de muchos factores, incluyendo la edad en el momento del diagnóstico, la dosis total y el tipo de quimioterapia, así como la combinación de quimioterapia y radiación. A veces, la radioterapia y la quimioterapia administradas conjuntamente pueden aumentar el riesgo de tener problemas de fertilidad.

Otros problemas que las niñas pueden desarrollar después del tratamiento de cáncer:

- pubertad precoz: comienza antes de los 8 años
- pubertad retardada: comienza después de los 14 años
- pubertad detenida: comienza pero se detiene antes de completarse
- disfunción ovárica
- insuficiencia ovárica prematura o menopausia
- infertilidad
- incapacidad para llevar un embarazo a término.

Cada niña es diferente y puede responder al tratamiento de cáncer de manera diferente. No todas las sobrevivientes desarrollarán estos problemas. El tipo de problemas que pueden desarrollarse después de un tratamiento de cáncer dependerá del tipo y dosis de la quimioterapia, la radiación y la cirugía que reciba la niña. Las siguientes secciones explicarán qué tipo de tratamiento puede causar estos problemas.

EFFECTOS DE LA RADIACIÓN

Las niñas que reciben radiación en el cerebro, el abdomen, la pelvis, la columna vertebral inferior, o irradiación corporal total (TBI), son las que están en mayor riesgo de tener problemas de fertilidad. La dosis de radiación que causa la infertilidad es diferente para cada niña, ya que depende de la edad y de otros tratamientos que reciba.

CABEZA Y TBI

La radiación administrada directamente al cerebro puede dañar la glándula pituitaria. La glándula pituitaria produce las hormonas que le indican a los ovarios que produzcan las hormonas de estrógeno y progesterona. Si la glándula pituitaria está dañada, las señales a los ovarios se verán afectadas y los ovarios no producirán las cantidades correctas de hormonas. Esto afectará la pubertad y la fertilidad. Las mujeres que reciben TBI también sufrirán daños en la glándula pituitaria.

La radiación en el cerebro puede causar pubertad retardada, precoz o detenida en las mujeres. Las dosis superiores a 30 Gy tienden a dificultar el que una mujer quede embarazada.

RADIACIÓN EN EL SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO

La radiación en la pelvis, el abdomen o la columna vertebral puede dañar el útero o los ovarios. La radiación en el útero puede hacer más difícil el que una mujer logre un embarazo y aumenta el riesgo de aborto involuntario, nacimiento prematuro, o que el bebé nazca con bajo peso. Las mujeres también pueden tener períodos menstruales irregulares o no tener ninguno. La radiación en el útero puede disminuir el flujo sanguíneo; el útero se vuelve menos elástico y es posible que no crezca durante el embarazo, lo que impide a la mujer llevar al bebé durante los 9 meses del embarazo. Las mujeres que reciben más de 5 Gy de radiación en los ovarios o el útero tienen más probabilidades de tener dificultades para quedar embarazadas o para mantener un embarazo.

EFFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA

El tipo y la dosis de la quimioterapia determinarán qué problemas de fertilidad puede ocurrir en los niñas tratadas de cáncer. El oncólogo pediatra analizará el tipo de quimioterapia que tu hija puede recibir. Los medicamentos más propensos a causar problemas de fertilidad se llaman agentes alquilantes.

Los medicamentos para la quimioterapia que más probabilidades tienen de causar problemas de fertilidad en cualquier niña con cáncer incluyen:

Agentes alquilantes	Metales pesados	Agentes alquilantes no clásicos
Ciclofosfamida Ifosfamida Mostaza de Nitrógeno Procarbazona BCNU (Carmustina) CCNU (Lomustine) Melphalan Tiotepa Busulfán	Carboplatino* Cisplatino*	DTIC (Dacarbazina)* Temozolomida (Temodal)*

**Tienen menos probabilidades de provocar infertilidad en mujeres y hombres si se administra sin agentes alquilantes o metales pesados.*

La combinación de quimioterapia y radiación puede aumentar el riesgo de futuros problemas de fertilidad en las mujeres. Otros factores que pueden influir en la fertilidad futura incluyen:

- dosis total de medicamentos para la quimioterapia
- estado puberal de la paciente al momento del inicio del tratamiento
- estado de fertilidad de la paciente antes de la terapia
- ubicación y dosis total de radiación.



Muchas de las mujeres que reciben quimioterapia no desarrollan problemas de fertilidad de inmediato. De hecho, muchas mujeres no presentan infertilidad, incluso después de altas dosis de quimioterapia. Sin embargo, la edad en la cual las mujeres son diagnosticadas con cáncer y tratadas puede afectar la fertilidad futura. Cada sobreviviente responderá a la terapia de manera diferente, por lo que su hija necesitará chequeos regulares durante y después de la terapia para observar posibles problemas.

Las mujeres que son diagnosticadas con cáncer y requieren de un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) pueden desarrollar infertilidad por altas dosis de agentes alquilantes, como la ciclofosfamida.

■ EFECTOS DE LA CIRUGÍA EN LA REPRODUCCIÓN FEMENINA

Debido a la proximidad de la vejiga a los órganos pélvicos femeninos, las niñas que han tenido cirugía pélvica, incluida una cistectomía (cirugía de vejiga), pueden experimentar problemas sexuales como alteración, disminución o pérdida de sensibilidad en la vagina o relaciones sexuales dolorosas. La extirpación de uno o ambos ovarios también afectará la fertilidad. Si ambos ovarios son removidos, experimentará síntomas de menopausia sin reemplazo de hormonas. Si se le extirpa el útero por el tratamiento, no podrá embarazarse, pero podrá tener un hijo a través de una madre sustituta (embarazo subrogado) si conserva sus ovarios.

La neurocirugía o la cirugía cerca de la médula espinal también puede causar problemas sexuales en las mujeres al dañar los nervios cerca de los ovarios y el útero. Esto puede resultar en una alteración, disminución o pérdida de sensibilidad en la vagina, o relaciones sexuales dolorosas.

■ OPCIONES PARA PRESERVAR LA FERTILIDAD AL MOMENTO DEL TRATAMIENTO

Existen muchas opciones para preservar la fertilidad de las niñas diagnosticadas con cáncer, pero el uso de cada opción dependerá de la edad de tu hija, la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico, las preocupaciones médicas adicionales y el costo. Es posible que el seguro no cubra los gastos de tratamientos experimentales para preservar la fertilidad. Los obstáculos para preservar la fertilidad incluyen la necesidad de comenzar el tratamiento de inmediato, el costo, la obtención de consentimiento en momentos estresantes, así como cuestiones éticas y culturales.

Existen opciones para la preservación de la fertilidad, como la recolección de óvulos y su congelación, que se han realizado durante décadas y no son experimentales, aunque puede haber investigaciones u opciones experimentales disponibles para tu hija. Experimental significa que no se conoce la eficacia del tratamiento, ya sea porque no se han producido embarazos en seres humanos como resultado del tratamiento, o porque no han habido suficientes embarazos para conocer los efectos a largo plazo de la técnica de preservación de la fertilidad.

OPCIONES PARA PRESERVAR LA FERTILIDAD ANTES DE LA PUBERTAD

Opciones no experimentales

- Proteger los ovarios durante la radioterapia: se coloca un chaleco especial de plomo sobre el útero y los ovarios de la niña. Esto se puede hacer durante la radioterapia que no involucra el útero o los ovarios.
- Mover los ovarios (ooforopexia): uno o ambos ovarios se trasladan quirúrgicamente fuera del campo de tratamiento de radiación a otra área del cuerpo, generalmente en la cavidad abdominal. Esto debe hacerse antes de la radioterapia. Esto no es una opción si los ovarios o el útero deben recibir radiación.

Es importante saber que estas técnicas no protegen contra los efectos de la quimioterapia. Tu oncólogo y radiólogo pueden decirte si estas opciones son apropiadas para tu hija.

Opciones Experimentales

Crioconservación, o congelación del tejido ovárico: Implica un procedimiento quirúrgico durante el cual se elimina un ovario o parte de un ovario. El tejido que contiene óvulos inmaduros se congela para que tu hija lo use en un futuro. El tejido puede ser reimplantado dentro del cuerpo, dependiendo del tipo de cáncer y de los tratamientos recibidos o, potencialmente, los óvulos podrían madurarse fuera del cuerpo y utilizarse mediante fertilización in vitro. Aunque la investigación actual es prometedora, la maduración de los óvulos fuera del cuerpo aún no ha tenido éxito en seres humanos.

La crioconservación requiere de una cirugía que debe realizarse antes del inicio del tratamiento. El seguro puede pagar o no este tratamiento o las tarifas anuales de almacenamiento necesarias para mantener el tejido congelado. Además, habrá que realizar otras pruebas de laboratorio y puede ser que el seguro no las cubra. Los especialistas en facturación que trabajan con el equipo de preservación de la fertilidad te pueden dar información sobre los costos y comprobar la cobertura de tu seguro individual. Lo mejor es preguntar sobre la cobertura y el pago y no asumir que el seguro o el costo serán un impedimento para preservar la fertilidad.

OPCIONES PARA PRESERVAR LA FERTILIDAD CUANDO YA HA EMPEZADO LA PUBERTAD

Opciones no experimentales

La congelación de ovocitos es un método establecido de preservación de la fertilidad. Normalmente, los ovarios maduran un solo óvulo para la ovulación en un ciclo menstrual. En esta opción la mujer toma medicamentos hormonales que envían la señal a los ovarios para que maduren múltiples óvulos a la vez. Los óvulos se retiran quirúrgicamente y luego se congelan. Cuando la mujer está lista para quedar embarazada, los óvulos son descongelados y fertilizados con espermatozoides. El embrión puede entonces ser puesto en el útero. Este proceso puede tardar de 2 a 4 semanas en completarse. Si el tratamiento del cáncer necesita comenzar de inmediato, esto no es una opción.

El seguro puede pagar o no la congelación de ovocitos. Hay cargos anuales por almacenar y mantener congelados los óvulos, los embriones y los tejidos. Además, habrá que realizar pruebas de laboratorio y puede ser que el seguro no las cubra. Los especialistas en facturación que trabajan con el equipo



de preservación de la fertilidad te pueden dar información sobre los costos y comprobar la cobertura de tu seguro individual. Lo mejor es preguntar sobre la cobertura y el pago y no asumir que el seguro o el costo impedirán preservar la fertilidad.



Opciones con resultados mixtos

- Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son hormonas que al parecer detienen el funcionamiento de los ovarios durante el tratamiento de cáncer. Se administra una inyección mensual para evitar que los ovarios liberen óvulos cada mes. Se necesita investigar más para probar que este método preserva la fertilidad en pacientes pediátricos con cáncers.
- El posible que el seguro cubra la inyección mensual. Los especialistas en facturación pueden ayudarte a determinar si el seguro cubrirá este tratamiento.

■ OPCIONES REPRODUCTIVAS PARA SOBREVIVIENTES DE CÁNCER

Las sobrevivientes de cáncer infantil con riesgo de padecer problemas reproductivos pueden tener oportunidades para tener hijos:

- concepción natural: algunas sobrevivientes podrán tener hijos de forma natural, pero la menopausia puede presentarse antes debido al tratamiento
- por medio de óvulos o embriones donados
- por medio de una madre sustituta o subrogación (otra mujer lleva y pare al futuro hijo)
- por medio de óvulos o embriones congelados
- adopción.

Fertile Hope, American Society of Reproductive Medicine (ASRM), y LiveStrong son organizaciones que pueden brindar apoyo e información a las sobrevivientes de cáncer que enfrentan problemas reproductivos.

Se debe recordar la importancia de realizar pruebas de fertilidad oportunas, incluyendo la derivación oportuna a los médicos especializados en problemas de fertilidad.

■ MONITOREO DE LAS SOBREVIVIENTES

Las sobrevivientes de cáncer que pueden estar en riesgo de tener problemas reproductivos, deben realizarse exámenes anuales que incluyan la medición de la estatura y el peso; así como exámenes minuciosos y continuos del desarrollo puberal para asegurarse de que progresan normalmente.

Los análisis de sangre pueden incluir, pero no limitarse a, niveles hormonales (LH, FSH, Estradiol, AMH). Debido a que las hormonas pueden afectar la salud ósea y el desarrollo, los exámenes pueden incluir la medición de la densidad ósea. Si se encuentran problemas hormonales u óseos, es posible que la sobreviviente necesite ser remitida a un endocrinólogo (especialista en hormonas) para realizar más pruebas y recomendaciones de tratamiento.

Las sobrevivientes de cáncer necesitan realizarse exámenes toda su vida por diversas razones, y la salud reproductiva en las sobrevivientes de cáncer infantil es importante.

■ CÓMO DECIDIR SI LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD ES ADECUADA PARA TU HIJA

La preservación de la fertilidad es un campo nuevo en la medicina y aún queda mucho por aprender, especialmente sobre la protección de la capacidad de una adolescente o un adulto joven de tener hijos después del tratamiento de cáncer. Al considerar las opciones para la preservación de la fertilidad, las familias deben estar conscientes de que cabe la posibilidad de que el embarazo no sea posible, de que el seguro no pague el tratamiento ahora o en un futuro, y de que los efectos del tratamiento a largo plazo pueden no conocerse durante años o décadas.

Las opciones experimentales de preservación de la fertilidad deben analizarse bajo la supervisión de una Junta de Revisión Institucional. Esto es para proteger a la paciente de ser dañada y a la familia de ser víctima de abusos en un momento particularmente estresante. Las familias deben firmar un consentimiento diciendo que comprenden de qué se trata la investigación que se está realizando con su hija. Si la niña es capaz de entender lo que está sucediendo, también debe firmar un consentimiento de acuerdo con el procedimiento. Cuando la paciente cumple 18 años debe firmar un nuevo consentimiento.

■ CONSENTIMIENTO

Es posible que ya estés familiarizado con el proceso de consentimiento si tu hija está a punto de comenzar o ha comenzado el tratamiento. El consentimiento significa que se te ha proporcionado información sobre el tratamiento, que entiendes el tratamiento y que estás de acuerdo con el plan de tratamiento. Cualquier tipo de preservación de la fertilidad, ya sea estándar o experimental, requiere del consentimiento de la paciente si es mayor de 18 años. Si la paciente es menor de 18 años y es capaz de entender el procedimiento que se propone, los padres darán su permiso y ella su consentimiento.

Hay varias cosas a considerar al dar permiso para una menor:

- Los padres actúan en el mejor interés de la niña y no simplemente por satisfacer su deseo de ser abuelos.
- Las niñas no deben ser coaccionadas para tomar una decisión sobre la preservación de la fertilidad
- Si los padres no pueden ponerse de acuerdo sobre la preservación de la fertilidad, se puede solicitar una reunión con el equipo de atención médica, la trabajadora social o el líder religioso, según corresponda.
- Las familias que participan en un estudio de investigación pueden retirarse del estudio en cualquier momento.
- El consentimiento debe incluir también qué sucederá con el tejido si la paciente muere.
- La paciente dará su consentimiento para almacenar el tejido cuando cumpla 18 años.
- Si está participando en la investigación, la paciente podrá retirarse del estudio en cualquier momento.

■ SEGUROS

La cobertura de seguros para la preservación de la fertilidad varía de una póliza a otra. Las pacientes con cáncer infantil y las sobrevivientes no son infértiles, sino que están en riesgo de volverse infértiles más adelante en la vida, lo cual puede resultar confuso. Es mejor preguntar sobre la cobertura del seguro antes de tomar una decisión con respecto a la preservación de la fertilidad.

Es posible que haya organizaciones de caridad en tu comunidad que ayuden con algunos gastos para la preservación de la fertilidad. El/la trabajador(a) social de oncología o el/la especialista en fertilidad pueden estar disponibles para proporcionarte información sobre la ayuda de gastos.

■ PREGUNTAS PARA EL EQUIPO DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

- ¿Qué experiencia tiene la clínica con niñas con cáncer?
- ¿El médico sabe cómo el tratamiento propuesto afectará la fertilidad futura de mi hija?
- ¿Cuánto hay que esperar para una cita?
- ¿Qué experiencia tiene el médico con la preservación de la fertilidad?
- ¿Cuántos embarazos exitosos han ocurrido usando este método?
- ¿Qué hará la clínica para proporcionar materiales apropiados para el desarrollo de mi hija?
- Si el inglés no es mi lengua materna, ¿se permitirá la asistencia de un intérprete en mi lengua?
- ¿Esta terapia es estándar o experimental?
- Si se trata de tecnología experimental ¿forma parte de un protocolo de investigación de la Junta Institucional de Revisión?
- ¿Qué análisis de sangre deben realizarse antes de la preservación de la fertilidad?
- ¿La preservación de la fertilidad retrasará significativamente la terapia contra el cáncer de mi hija?
- ¿Cuáles son los costos asociados con la preservación de la fertilidad y los costos anuales de almacenamiento?
- ¿Qué pagará el seguro?
- ¿Existe ayuda para las familias que no pueden pagar el costo por adelantado?
- ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de la preservación de la fertilidad?
- ¿Qué se haría con el tejido u óvulo en caso de que mi hija muera?
- ¿Qué otras opciones tiene mi hija para formar una familia en el futuro?

■ BIBLIOGRAFÍA

- Armstrong, G., Whitton, J., Gajjar, A., Kun, L., Chow, E., Stovall, M. et al. (2009). Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the childhood cancer survivor study. *Cancer*. DOI: 10.1002/cncr.24294. www.interscience.wiley.com.
- Critchley, H. (1999). Factors of importance for implantation and problems after treatment for childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, 33, 9–14.
- Green, D., Sklar, D., Boice, J., Mulvihill, J., Whitton, J., Stovall, M. et al. (2009). Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(14), 2374–2381.
- Lin, C., Leach, C., Cannady, R., Cho, H., Scoppal, S., Hachy, M.,...Ward, E. (2012) *Cancer Journal for Clinicians*, 62 (4), 220–241.
- Sklar, C. (1999). Reproductive physiology and treatment-related loss of sex hormone production. *Medical and Pediatric Oncology*, 33; 2–8.
- Sklar, C., Mertens, A., Mitby, P., Whitten, J., Stovall, M. et al. (2006). Premature menopause in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer study. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(13), 890–896.

■ RECURSOS

- American Cancer Society
www.cancer.org
- ASCO Fertility Preservation Guideline
www.asco.org
- Children's Oncology Group Long Term Follow-Up Guidelines
www.survivorshipguidelines.org
- LIVESTrong Fertility
www.livestrong.org/we-can-help/fertility-services/
- Oncofertility Consortium
myoncofertility.org
- Save My Fertility
www.saveMyFertility.org
- Sharing Hope Program
www.fertilehope.com/financial-assistance/index.cfm

La distribución de este manual es posible gracias al patrocinio cooperativo de Jazz Pharmaceuticals



8735 W. Higgins Road, Suite 300
Chicago, IL 60631
847.375.4724 • Fax 847.375.6478
info@aphon.org • www.aphon.org