

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN LA PACIENTE ONCOLÓGICA

Dra. Dolors Manau. Hospital Clínic de Barcelona

La preservación de la fertilidad es la aplicación de procedimientos, médicos, quirúrgicos y de laboratorio para preservar la fertilidad en niños o adultos que estén en situación de riesgo antes del fin natural de su vida reproductiva. El interés por la preservación de la fertilidad en pacientes que han de someterse a tratamientos gonadotóxicos está en aumento. Esto se debe a varias razones. En primer lugar, existe un incremento progresivo en las últimas décadas en la supervivencia de los pacientes afectos de cáncer, sobre todo en edades infantiles, básicamente por la mejoría de los tratamientos. Se estima que en el 2010, en Estados Unidos 1 de cada 250 adultos será superviviente de un cáncer infantil. Paralelamente se ha producido en los últimos años, un desarrollo importante en determinadas técnicas de reproducción asistida abriendo nuevas opciones preventivas. Por otro lado, el cáncer de mama, que es el más frecuente en la mujer, aparece en una de cada 228 mujeres antes de los 40 años. Este factor, junto al hecho de que muchas mujeres posponen su deseo gestacional hace que puedan llegar a dicha situación sin haber cumplido su deseo reproductivo (Jemal, 2008)

El aumento progresivo de la supervivencia en los enfermos de cáncer ha de ir paralelo a la mejora de su calidad de vida, minimizando los efectos secundarios de los tratamientos a los que han de someterse. Por este motivo muchas sociedades médicas han publicado ya sus recomendaciones al respecto (ASRM, 2008; ACOG, 2008). Es de destacar la publicada por la American Society of Clinical Oncology (Lee, 2006). Es un ejemplo también la creación de la International Society Fertility Preservation (ISFP, <http://www.isfp-fertility.org>). Vamos a tratar aquí especialmente aquellas técnicas de reproducción asistida útiles en el campo de la preservación de la fertilidad.

VALORACIÓN DEL DAÑO GONADAL

El aspecto fundamental en la atención de la paciente en riesgo de perder su fertilidad es la correcta valoración del grado de lesión gonadal que le va a ocasionar el tratamiento antineoplásico. Esto es difícil de determinar pues depende de múltiples factores y de

cierta variabilidad individual, pero básicamente habremos de tener en cuenta dos factores: el grado de toxicidad del tratamiento y la edad de la paciente.

Con respecto a la radioterapia, una dosis de 20 Gy pueden provocar una menopausia definitiva en una mujer de menos de 40 años, mientras que una dosis de sólo 6 Gy pueden hacerlo por encima de los 40 años. Por otro lado, los diferentes tratamientos de quimioterapia lesionan las células de la granulosa, de la teca y los ovocitos. Se produce una marcada pérdida folicular. Es conocida la diferente capacidad de lesión ovárica por parte de los distintos tratamientos antineoplásicos. El fallo ovárico puede aparecer en un 15% de las leucemias agudas mieloblásticas tratadas, en un 44% de los linfomas no Hodgkin, en un 32% en el linfoma de Hodgkin o en un 50% en el cáncer de mama (Meirrow, 2000).

El otro factor a tener en cuenta, a parte del tipo de agente antineoplásico o dosis de irradiación, es la edad de la paciente. A mayor edad mayor daño gonadal. En el intento de valorar el riesgo real e individual que tiene una paciente, se han realizado estudios con marcadores de reserva ovárica (FSH basal, hormona antimulleriana, inhibina B...) pero presentan un valor predictivo limitado.

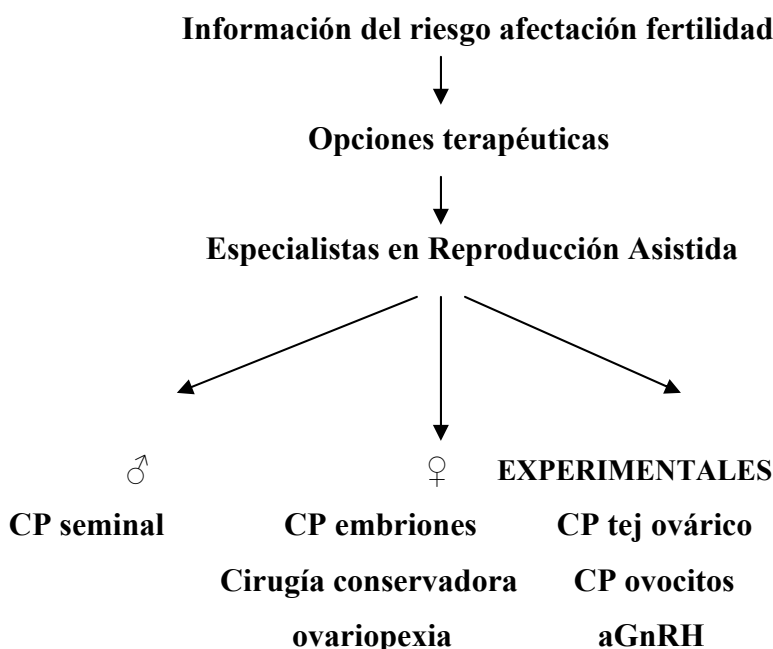
Un aspecto importante es que el daño gonadal puede objetivarse por la aparición de una amenorrea definitiva después del tratamiento oncológico, pero hemos de considerar que puede producirse un daño sobre el ovario que ocasione un fallo ovárico oculto, continuando los ciclos menstruales durante un tiempo después de la finalización del tratamiento. Es decir, el hecho de continuar con ciclos regulares no significa que no se haya producido una lesión irreversible sobre el pool ovocitario de la mujer. Estudios de seguimiento de estas pacientes a largo plazo han evidenciado la aparición de menopausia prematura en mayor incidencia que en la población normal (Sklar, 2006).

Riesgo de amenorrea permanente en la mujer en tratamiento con radio y quimioterapia (Sociedad Americana de Oncología, 2006)

Grado de riesgo	Tratamiento antineoplásico
Alto riesgo (>80%)	<ul style="list-style-type: none">- Trasplante de médula ósea (TMO) con ciclofosfamida (CFM) / irradiación corporal total o CFM / busulfán- Irradiación directa sobre zona ovárica- CMF, CEF, CAF x 6 ciclos en mujer de ≥ 40 años (terapia adyuvante del cáncer de mama con combinación de CFM/metotrexate/fluorouracilo/doxorubicina/epirubicina)
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none">- CMF, CEF, CAF x 6 ciclos en mujer de 30-39 años (terapia adyuvante del cáncer de mama con combinación de CFM ,metotrexate /fluorouracilo /doxorubicina/epirubicina)- AC x 4 ciclos en mujer de ≥ 40 años (tratamiento adyuvante de cáncer de mama con doxorubicina/CFM)
Bajo riesgo (< 20%)	<ul style="list-style-type: none">- ABVD(doxorubicina /bleomicina /vinblastina /dacarbacina)- CHOP x 4-6 ciclos (CFM /doxorubicina /vincristina/ prednisona)- CVP (CFM/vincristina/prednisona)- AML (antraciclina/ cytarabina)- ALL (múltiples fármacos)- CMF, CEF, CAF x 6 ciclos en mujer de <30 años (terapia adyuvante del cáncer de mama con combinación de CFM/Metotrexate /fluorouracilo /doxorubicina /epirubicina)- AC x 4 ciclos en mujer de <40 años (tratamiento adyuvante de cáncer de mama con doxorubicina/CFM)
Muy bajo riesgo/ no riesgo	<ul style="list-style-type: none">- Vincristina, Metotrexate, Fluoruracilo
Desconocido	<ul style="list-style-type: none">- Taxanos, Oxaliplatino, Irinotecano, anticuerpos monoclonales, inhibidores de la tirosin quinasa

DISTINTAS OPCIONES DE PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

Ante una paciente que debe iniciar un tratamiento gonadotóxico existen diferentes opciones para la preservación de su fertilidad futura. Estas técnicas no sólo van dirigidas a pacientes oncológicas, sino que también pueden aplicarse a pacientes con enfermedades autoinmunes severas (LES, esclerosis múltiple,...) u otras que requieran tratamientos agresivos potencialmente gonadotóxicos. Cada una de estas técnicas tiene sus limitaciones y posibles efectos iatrogénicos por lo que hay que individualizar nuestra actuación en cada paciente. De todas las opciones disponibles, la criopreservación embrionaria junto a técnicas quirúrgicas conservadoras son procedimientos de eficacia demostrada (ej: trachelectomía, transposición de ovarios...). El resto son opciones que debemos considerarlas hoy por hoy experimentales.



Criopreservación embrionaria

La congelación de embriones sobrantes en los ciclos de fecundación in vitro es una técnica bien establecida. El porcentaje de supervivencia al proceso de descongelación es de 40 a un 90% dependiendo del estadio en el que se ha realizado la criopreservación. La tasa de implantación de estos embriones está alrededor del 25-30%. Esta técnica necesita un tratamiento hormonal de estimulación ovárica previo de una duración media de unas dos semanas. Dicho tratamiento generalmente se inicia en los primeros días del ciclo menstrual (puede realizarse en otros momentos del ciclo pero los resultados son peores). Por lo tanto puede significar un retraso en el inicio del tratamiento oncológico de 4 a 6 semanas y no debe realizarse en neoplasias hormonodependientes. Tampoco en pacientes prepúberes o sin pareja. El éxito de esta técnica está directamente relacionado con la edad y grado de respuesta ovárica al tratamiento (a mayor respuesta a la estimulación, mayor número de ovocitos obtenidos y de embriones fecundados). Se ha descrito que la respuesta a la estimulación ovárica en estas pacientes puede ser inferior (más días de estimulación, mayor dosis de gonotropinas requerida...) debido quizá al contexto de enfermedad neoplásica en el que se encuentran.

Criopreservación ovocitaria

La criopreservación se utilizó inicialmente en la congelación de semen y posteriormente en embriones, obteniéndose unos resultados satisfactorios. Sin embargo la congelación de ovocitos siguió un camino distinto. El ovocito es una célula con unas características morfológicas y biofísicas que la hacen especialmente sensible al proceso de congelación y que explican las dificultades de esta técnica. Es una célula de gran tamaño y alto contenido de agua. Esto hace que los crioprotectores y la velocidad de congelación sean muy importantes pues se forman microcristales durante el descenso de temperatura que dañan la célula. En segundo lugar, el ovocito está rodeado de una zona pelúcida que puede endurecerse durante el proceso y dificultar su posterior fecundación. Finalmente el ovocito maduro se encuentra en metafase de la segunda división meiótica, exponiendo los cromosomas alineados en el huso meiótico, hecho que puede conllevar a alteraciones en los mismos. Desde el inicio hasta nuestros días han ido apareciendo diferentes técnicas que han resuelto estos problemas. La introducción de la microinyección espermática intracitoplasmática (ICSI) como técnica para conseguir la fecundación ovocitaria, solucionó las bajas tasas de fecundación existentes y muy recientemente una nueva técnica de congelación rápida, la vitrificación, ha mejorado considerablemente las tasas de implantación y de gestación (Kuwayama, 2007)

Para la criopreservación de ovocitos, al igual que para la de embriones, se requiere una estimulación hormonal ovárica previa de unas dos semanas de duración, iniciándose generalmente en los primeros días de un ciclo menstrual. Por otro lado, no se requiere que la paciente tenga pareja, pues los ovocitos van a congelarse sin fecundar. Las tasas de supervivencia y de implantación descritos mediante la vitrificación son del 85 y 45%.

Criopreservación de tejido ovárico

Esta es una técnica mediante la cual se han conseguido hasta el momento 7 embarazos. Se indica cuando no se dispone de tiempo para realizar una estimulación ovárica para criopreservar ovocitos o embriones. Se basa en la supervivencia de los folículos primordiales presentes en el córtex ovárico a los procesos de congelación y descongelación. Los folículos primordiales con ovocitos inmaduros en su interior pueden ser criopreservados directamente sin necesidad de una estimulación hormonal previa por lo que este procedimiento puede indicarse y realizarse de una manera rápida y sin tiempo de demora. Los folículos primordiales son menos sensibles a las lesiones de congelación pues son de pequeño tamaño, con una actividad metabólica disminuida y sin zona pelúcida. Las primeras tasas de supervivencia del tejido y su posterior funcionalidad fueron observadas en un primer momento en experimentación animal (Donnez, 2009).

La técnica consiste en la realización de una laparoscopia para obtener una muestra del córtex ovárico (biopsia amplia, ooforectomía, decortización ovárica unilateral) para en el mismo momento realizar la escisión de la pieza en varias piezas de 1mm de grosor para que el crioprotector pueda difundir fácilmente. Posteriormente se realiza la congelación del tejido. Parte de éste es estudiado para descartar presencia de micrometástasis. En un segundo momento, una vez la paciente está libre de enfermedad el tiempo suficiente como para permitirle un embarazo, se realiza el implante del injerto ovárico. Este se puede realizar de manera heterotópica o bien ortotópica. Las gestaciones conseguidas hasta el momento son en injertos ortotópicos, es decir, reintroduciendo parte del tejido criopreservado una vez descongelado a nivel de la superficie medular del ovario contralateral o bien en la fosa ovárica. En el heterotópico se implanta en un lugar fácilmente asequible y bien vascularizado, a nivel subcutáneo o

intramuscular, como puede ser a nivel de los rectos anteriores en la zona abdominal o bien en la zona braquial. En el trasplante ortotópico la función del tejido se recupera en pocas semanas aunque ya se ha observado que su duración es limitada en el tiempo (máximo de tres años). La gestación conseguida puede ser espontánea o bien mediante un proceso de fecundación in vitro.

Este procedimiento presenta dos limitaciones. En primer lugar existe el riesgo teórico de reinserción de células tumorales. Esto se ha descrito en estudios con animales (Shaw, 1996) pero nunca en humanos. Pero sí es importante tener en cuenta las micrometástasis ováricas que pueden estar presentes en el contexto de determinados procesos neoplásicos y que conllevaría el riesgo de que el ovario fuera un reservorio de células residuales malignas.

Riesgo de afectación ovàrica		
Riesgo bajo (< 0,2%)	Riesgo moderado (0,2-11%)	Riesgo alto (>11%)
Tumor Wilms LNH LH Sarcoma osteogénico Ca. escamoso de cérvix	Cáncer de mama Adenocarcinoma cérvix	Leucemia Neuroblastoma

El segundo problema todavía no resuelto satisfactoriamente es la isquemia del tejido descongelado en el momento del reimplante. Es en el momento de realizar el injerto y antes de que se forme la neovascularización cuando se produce la mayor pérdida de folículos debido a la isquemia (Donnez, 2009)

Protección con aGnRH

Este también es un tratamiento experimental cuya eficacia no ha sido totalmente demostrada. Existen numerosos estudios que evidencian un efecto protector de su utilización durante el tratamiento con quimioterapia. El mecanismo a través del cual protegería al ovario del efecto nocivo de los fármacos no es totalmente conocido. Se supone que es por la disminución de la vascularización del ovario o un posible efecto de disminución del reclutamiento folicular. El principal problema de estos estudios es que no son randomizados y que no hacen un seguimiento a largo plazo de las pacientes pudiendo infravalorar el porcentaje real de fallos ováricos ocultos (Oktay, 2007)

Cirugía conservadora

Se entiende como tal la que preserva útero u ovarios del efecto nocivo del tratamiento oncológico. Son un ejemplo la traquelectomía en casos de cáncer de cérvix en estadios precoces o bien la transposición ovárica antes de tratamientos con radioterapia pélvica.

VALORACIÓN DE LA PACIENTE EN LA PRESERVACION DE LA FERTILIDAD

Una Unidad de Preservación de la Fertilidad ha de disponer de:

- 1 o 2 médicos especializados
- 1 o 2 biólogos especializados
- Equipo multidisciplinar (oncólogo, ginecólogo, hematólogo, enfermera, psicólogo...)
- Circuito rápido y fácil para derivar a las pacientes desde el mismo hospital o bien de hospitales del área de influencia)
- Presentación del programa en el mismo hospital y en los de la zona cada 1 o 2 años

En la primera valoración de la paciente hemos de conocer el estado de su enfermedad y darle un consejo terapéutico individualizado, para ello hemos de considerar las siguientes variables:

- Edad. Estas opciones preventivas han de plantearse en pacientes de menos de 40 años, especialmente si no tienen hijos.
- Estado general de la paciente.
- Tipo de cáncer, estadio y pronóstico. Una paciente con un cáncer avanzado y mal pronóstico vital no sería candidata a entrar en este programa.
- Posibilidad de metástasis en el ovario.

- Tiempo disponible para iniciar el tratamiento. En general necesitamos dos semanas de tratamiento hormonal para conseguir la estimulación ovárica necesaria para la criopreservación de ovocitos o embriones.
- Importancia de la fertilidad para la paciente.
- Reserva ovárica. Hay que realizar una ecografía transvaginal para ver la morfología ovárica y realizar el recuento de los folículos antrales.
- Dar el documento del consentimiento informado después de una información realista y detallada. Es importante explicar bien a la paciente que algunas de estas técnicas son hoy por hoy experimentales.

En este primer contacto lo más importante es valorar el riesgo de daño gonadal que existe y dar una opción individualizada a la paciente, a la vez que una información detallada. Es imprescindible contactar siempre con su oncólogo.

En nuestro programa hemos valorado 63 pacientes remitidas de los servicios de oncología, hematología y enfermedades autoinmunes. De estas 28 fueron excluidas por diferentes razones: edad avanzada, no posibilidad de realizar el tratamiento, mal estado general o no aceptación de la paciente. Se realizaron 21 laparoscopias para criopreservación córtex ovárico (ooforectomía unilateral, biopsia amplia o bien decortización ovárica unilateral) y 9 estimulaciones para criopreservación de ovocitos o embriones. En el grupo de criopreservación ovárica, la mayor parte de las pacientes tenían cáncer de mama y en segundo lugar linfoma de Hodgkin. En el grupo de criopreservación ovocitos/embriones la mayoría de las pacientes presentaban el diagnóstico de linfoma de Hodgkin y de enfermedad de Crohn. Nuestra serie es concordante con otras publicadas (Anderson, 2008).

Es muy importante una buena valoración de la paciente y un contacto fácil con su oncólogo. Nuestra actitud siempre será recomendar la técnica con mayor porcentaje de éxito (criopreservación embrionaria/ovocitaria) siempre y cuando dispongamos de tiempo para realizar la estimulación ovárica y no exista contraindicación al tratamiento hormonal. Si el riesgo de pérdida de fertilidad es alto, no se dispone de tiempo o bien no puede realizarse un tratamiento hormonal, nos plantearemos una criopreservación del córtex ovárico. En determinadas circunstancias será la combinación de varias técnicas lo

más adecuado para la paciente (ej: criopreservación córtex ovárico y posteriormente aGnRH durante el tratamiento de quimioterapia...)

LÍNEAS DE FUTURO

Existen otras técnicas emergentes que podrán tener un lugar en este campo. Una de ellas es la **maduración in vitro de los ovocitos**. Consiste en realizar una punción folicular sin haber realizado una estimulación ovárica previa. Así recuperamos ovocitos en estadio inmaduro que posteriormente pueden madurarse in vitro. Esto nos permitiría no retrasar el inicio del tratamiento oncológico y estaría indicado en pacientes con contraindicación a una estimulación hormonal ovárica. Presenta el inconveniente el bajo rendimiento de la técnica, pues se observan bajas tasa de fecundación e implantación (Oktay, 2008)

Otra línea en desarrollo es la optimización de la criopreservación de tejido ovárico. Recientes estudios investigan la opción del **trasplante pedicular de todo el ovario** aunque presenta problemas en cuanto a la técnica quirúrgica y al modelo de criopreservación pues el crioprotector tiene más dificultad en perfundir toda la pieza (Bromer, 2009). También aquí se aplica la nueva técnica de congelación que es la vitrificación.

Otro camino que se está desarrollando es la **estimulación hormonal del ovario en pacientes con cáncer de mama**, mediante protocolos con utilización de fármacos (letrozol, inhibidor de la aromatasas) que evitan la elevación importante en los niveles de estradiol durante la estimulación. Siempre hay que plantearse esta opción dentro del marco de ensayos clínicos controlados y previa aceptación por el comité ético responsable (Oktay, 2005).

Probablemente el futuro pase por la **maduración in vitro de los folículos** obtenidos de la biopsia ovárica, sin necesidad del reimplante (Xu, 2009). Hoy por hoy todavía no es posible. Aunque sí se ha conseguido el crecimiento de folículos humanos al realizar un xenotrasplante en ovarios de ratones (Dolmans, 2008).

También se investiga con posibles sustancias que protejan de la lesión gonadal, como sería el caso de la **esfingosina-1-fosfato**, que inhibe la apoptosis ovocitaria en el ratón causada por la doxorubicina. Aunque parece que no sería protectora frente a la radioterapia (Morita, 2000)

Por último tener en cuenta que hemos de trabajar para conseguir:

- Una educación y concienciación de los oncólogos en el tema de preservación de la fertilidad de la paciente oncológica
- Definir bien la seguridad y eficacia de los distintos tratamientos
- Definir buenos marcadores de la funcionalidad ovárica y del riesgo de gonadotoxicidad
- Desarrollo de las técnicas de laboratorio y especialmente del desarrollo folicular in vitro
- Potenciar un trabajo multidisciplinario en beneficio último de la paciente

RESUMEN DE CONCEPTOS ESENCIALES

1.- El aumento en la supervivencia de los pacientes con cáncer en las últimas décadas conlleva el desarrollo de las técnicas de preservación de la fertilidad futura de estos pacientes

2.- Valorar con exactitud el riesgo de daño gonadal individual de una paciente es difícil pero se basa fundamentalmente en dos factores: el grado de toxicidad del tratamiento y la edad de la paciente

3.- Tras la valoración de la paciente hemos de considerar la mejor opción terapéutica como aquella de mejor eficacia demostrada y con el mínimo riesgo iatrogénico. Siempre hay que dar una información detallada y real sin crear falsas expectativas.

4.-Hoy por hoy la técnica más eficaz es la criopreservación embrionaria. La criopreservación ovocitaria, la del cortex ovárico y el tratamiento con aGnRH se consideran aún experimentales.

5.-Múltiples técnicas se están desarrollando de cara a un futuro próximo, es necesario un trabajo multicéntrico y bajo el marco de ensayos clínicos adecuados, para sacar conclusiones correctas

6.- Han de crearse comités que incluyan ginecólogos, especialista en técnicas de reproducción asistida, hematólogos, oncólogos, peditras, psicólogos...para una mejor atención a estas pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96
- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. "Ovarian tissue and oocyte cryopreservation". *Fertil Steril* 2008; 90(S3):241-245.
- ACOG Committee Opinion. "Ovarian tissue and oocyte cryopreservation". *Obstet Gynecol* 2008; 111(5):1255-56.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge A, Patrizio P, Wallace W, Hagerty K et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917-2931.
- Meirrow D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:123-131
- Sklar Ch, Mertens A, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Casper C et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Nat Cancer Inst* 2006; 98: 890-96.
- Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the cryotop method. *Theriogenology* 2007; 67 (1): 73-80
- Donnez J, Jadoul P, Van Langendonck A, Van Eyck A, Dolmans M. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2009 (en prensa)
- Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod* 1996; 11(8): 1668-73
- Donnez J, Squifflet D, Dolmans M. Frozen-Thawed Ovarian Tissue Replants. *Semin Reprod Med* 2009; 27(6):472-78
- Oktay K, Sönmezer M, Öktem O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy-induced gonadal injury. *The Oncologist* 2007;12: 1055-66

- Anderson RA, Wallace W, Baird D. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: indications and outcomes. *Reproduction* 2008; 136: 681-89.
- Oktay K, Demirtas E, Son W, Lostritto K, Chian R, Tan S. In Vitro maturation of germinal vesicle oocytes recovered after premature luteinizing hormone surge: description of a novel approach to fertility preservation. *Fertil Steril* 2008; 89 (1):228.e19-22
- Bromer J, Patrizio P. Fertility preservation: the rationale for cryopreservation of the whole ovary. *Semin Reprod Med* 2009; 27(6):465-471
- Oktay K, BuyukE, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4347-53.
- Xu M, Barrett S, West-Farrell E, Kondapalli L, Kiesewetter S, Shea L et al. In vitro grown human ovarian follicles from cancer patients support oocyte growth. *Hum Reprod* 2009; 24: 2531-40
- Dolmans M, Yuan W, Camboni A, Torre A, Van Langendonck A, Martinez-Madrid B, Donnez J. Development of antral follicles after xenografting of isolated small human preantral follicles. *Reprod Biomed Online* 2008; 16:705-11.
- Morita Y, Pérez GI, Paris F et al. Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000; 6:1109-1114