

Preservación de la fertilidad en el paciente con cáncer

M. C. GUILLÉN SACOTO^{1,2}, O. MARTÍNEZ SÁEZ^{1,2}, N. CHIC RUCHE^{1,2}, R. MORENO^{1,2},
M. VIDAL LOSADA^{1,2}, B. ADAMO^{1,2}, M. MUÑOZ MATEU^{1,2}

¹Departamento de Medicina Oncológica, Hospital Clínic, Barcelona. ²Genómica Traslacional y Terapias Dirigidas en Tumores Sólidos. L'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

RESUMEN

Durante los últimos años el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento del cáncer ha mejorado de manera sustancial la supervivencia de los pacientes. Los tratamientos, sin embargo, no están exentos de efectos secundarios. La gonadotoxicidad y la pérdida de la función reproductiva temporal o permanente son efectos adversos de especial relevancia en los pacientes diagnosticados en edad fértil.

El concepto de oncofertilidad implica un enfoque multidisciplinar que permite integrar los recursos disponibles para la preservación de la fertilidad y las necesidades reproductivas de los pacientes con cáncer.

Los avances en el desarrollo de la medicina reproductiva han mejorado la seguridad y la eficacia de las técnicas de preservación de la fertilidad en estos pacientes. La criopreservación de ovocitos, de espermatozoides o de embriones es la técnica más empleada actualmente. La valoración de las distintas estrategias disponibles para preservar la fertilidad debe ser rutinaria, individualizada, precoz durante el diagnóstico y antes de iniciar cualquier tratamiento para maximizar su eficacia y evitar retrasos en el tratamiento oncológico específico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer. Fertilidad. Gonadotoxicidad. Oncofertilidad.

INTRODUCCIÓN

Según estimaciones, en el año 2020 la incidencia de cáncer en España es de 277 394 casos. De estos, 15 793 casos (5,7 %) corresponden a pacientes de entre 0-44 años (1). En los últimos años, gracias al desarrollo de nuevas terapias, hemos presenciado un au-

ABSTRACT

In recent years, the development of new therapies for the treatment of cancer has substantially improved patient's survival. Oncologic treatments, however, have several side effects. Gonadotoxicity and temporary or permanent losses of reproductive function are adverse effects of special relevance in patients diagnosed in childbearing age.

The concept of oncofertility implies a multidisciplinary approach that allows integrating available resources for the preservation of fertility and the reproductive needs of cancer patients.

Advances in the development of reproductive medicine have improved the safety and efficacy of fertility preservation techniques in these patients. Cryopreservation of oocytes, sperm or embryos is the most widely used techniques. The assessment of the different strategies available to preserve fertility should be routinely, individualized, early during diagnosis and before starting any treatment to maximize its effectiveness and avoid delays in specific cancer treatment.

KEYWORDS: Cancer. Fertility. Gonadotoxicity. Oncofertility.

mento en la supervivencia de los pacientes afectados por varios tipos de tumores. Sin embargo, el manejo de los adolescentes y adultos jóvenes con cáncer debe implicar una perspectiva más amplia centrada no únicamente en el tratamiento de la enfermedad, sino también en el seguimiento a largo plazo de los supervivientes y una adecuada prevención y manejo

de potenciales efectos adversos permanentes o toxicidad tardía.

Las consecuencias del tratamiento en la fertilidad y en la reproducción son áreas de especial relevancia en estos pacientes. Su manejo y la selección de la técnica para la preservación de la fertilidad (PF) requieren individualización en cada caso y dependen de varios factores, como el tratamiento planificado: radioterapia (RT), cirugía, quimioterapia (QT) o combinación, neoplasia específica, edad y sexo del paciente y deseo genésico individual, entre otros.

EVALUACIÓN DE LA FERTILIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Todos los pacientes oncológicos en edad reproductiva deben recibir información respecto a la fertilidad de manera precoz en el proceso diagnóstico de su enfermedad y antes de cualquier intervención terapéutica. En todos los casos debe contemplarse la planificación familiar o deseo genésico de los pacientes. Es indispensable la coordinación multidisciplinaria y la formación de equipos de oncofertilidad para garantizar un manejo óptimo (2).

La insuficiencia gonadal y la infertilidad en los pacientes oncológicos pueden ser temporales o permanentes y pueden estar causadas por una lesión en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal o por daño directo a los órganos del aparato reproductivo. La magnitud del riesgo y de la elección de los potenciales métodos para la PF depende de múltiples factores dependientes, no solo del tratamiento, sino también de las características del paciente y de la propia enfermedad.

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE Y DE LA ENFERMEDAD

Existen varios factores a considerar relacionados con cada paciente y su enfermedad para valorar el riesgo individual y opciones de tratamiento de PF, entre ellos:

- Edad.
- Sexo.
- Desarrollo sexual (prepuberal o pospuberal).
- Potencial de fertilidad basal. Existe una considerable variabilidad individual entre pacientes de la misma edad y del mismo sexo. En las mujeres, la amenorrea es un indicador deficiente de la función ovárica y no debe considerarse como prueba de menopausia. Deben evaluarse los niveles de hormonas gonadotropas y la reserva ovárica mediante los niveles de hormona anti-mülleriana (HAM) (3). Un nivel bajo de HAM es un marcador útil para predecir las mujeres en riesgo de una mala o nula respuesta a la estimulación ovárica y otras técnicas de PF. En los hombres, el potencial

de fertilidad se evalúa mediante análisis de semen. Debe evaluarse la presencia de oligozoospermia (< 5 millones de espermatozoides/ml) o azoospermia y, si procede, los niveles de hormonas gonadotropas (4).

- Comorbilidades preexistentes, por ejemplo, la obesidad, endocrinopatías, etc.
- Síndromes hereditarios, por ejemplo, portadores de mutaciones patogénicas de BRCA.
- Consumo de sustancias tóxicas como tabaco.
- Tipo de cáncer y estadio al diagnóstico. Distintos estudios que han evaluado las características del semen previo al tratamiento en varones han descrito un aumento de la prevalencia de oligospermia y azoospermia en pacientes con cáncer testicular y linfomas de Hodgkin (5,6). Los mecanismos responsables por los que el cáncer puede tener efectos adversos directos sobre el testículo o el sistema endocrino que controla la función testicular no están completamente definidos. Se cree que la producción de b gonadotropina coriónica humana (bHCG) y la a-fetoproteína (AFP) en el cáncer de testículo puede tener un efecto sistémico a través de la interrupción del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal y un efecto local en la espermatogénesis (7). En las mujeres, la reserva ovárica o la respuesta a la estimulación ovárica no parecen verse afectadas por el diagnóstico oncológico, con excepción de las pacientes con cáncer de ovario (8).

POTENCIAL GONADOTÓXICO DE LOS TRATAMIENTOS

El potencial gonadotóxico y el mecanismo de daño de las terapias empleadas en el tratamiento del cáncer son variados. Por una parte, pueden deberse a agresiones directas por tratamientos locales sobre los órganos gonadales, como es el caso de la RT o la cirugía, y, por otro lado, pueden deberse a los efectos de los tratamientos sistémicos sobre estos tejidos o a alteraciones hormonales en el eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal.

La gonatotoxicidad de los tratamientos está ampliamente documentada. Así, por ejemplo, en el estudio de cohortes *The Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) se analizaron supervivientes de cáncer de 26 instituciones canadienses y estadounidenses menores de 21 años en el momento del diagnóstico entre enero de 1970 y diciembre de 1986, y un grupo control de hermanos sanos. Se incluyeron 3531 supervivientes y 1366 controles entre 1992 y 2004. En comparación con sus hermanas, las supervivientes de cáncer tenían un mayor riesgo (riesgo relativo [RR] 1,48 [IC 95 %, 1,23-1,78]; $p < 0,0001$) de infertilidad clínica, que fue más pronunciada en las más jóvenes (RR 2,92 [IC 95 %, 1,18-7,20], $p = 0,020$, en ≤ 24 años; 1,61 [1,05 -2,48], $p = 0,029$, de 25 a 29 años,

y 1,37 [1,11-1,69], $p = 0,0035$, de 30 a 40 años). Las dosis mayores de radiación pélvica y QT con agentes alquilantes se asociaron fuertemente con la infertilidad (9).

QUIMIOTERAPIA

El potencial gonadotóxico de los tratamientos sistémicos no es uniforme y su efecto puede ser temporal o definitivo en función de la edad, la dosis total, la densidad de dosis utilizadas, la duración del tratamiento y la clase del fármaco. Además, la QT se administra generalmente en esquemas combinados, por lo que la estimación de los efectos individuales de cada fármaco no es adecuada.

En las mujeres, los ovarios son el órgano del aparato reproductor femenino más sensible a la QT. La mayoría de los agentes quimioterápicos afectan a las células en división y, por lo tanto, tienen potencial de afectar a los ovocitos y a los folículos, lo que provoca fallo ovárico precoz o disfunción ovárica. Las mujeres más jóvenes se ven afectadas con menos frecuencia, presumiblemente porque tienen más reserva de ovocitos (Tabla I).

El grado clínico de disfunción ovárica (es decir, oligomenorrea, amenorrea transitoria y menopausia establecida) está esencialmente relacionado con la extensión de la lesión causado por la QT. La oligomenorrea o la amenorrea temporal son las consecuencias del daño a células productoras de esteroides y a los ovocitos de folículos (10). Es más probable que la menstruación se restablezca en mujeres más jóvenes y en las que reciben

regímenes menos gonadotóxicos. Se desconoce qué porcentaje de pacientes desarrollarán posteriormente menopausia establecida. Según el régimen de QT, la menstruación puede reaparecer incluso después de 2-3 años de terminar el tratamiento.

En un estudio prospectivo que investigó los factores que afectan la preservación de la menstruación en pacientes con cáncer de mama ($n = 595$) tratadas con: FAC (5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida), AC (doxorubicina, ciclofosfamida) \pm taxanos o CMF (ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo), se observó que, después de un año de terminar el tratamiento, las mujeres que recibieron CMF tenían más probabilidades de presentar amenorrea persistente. En los regímenes con AC, la adición de taxanos resultó en tasas más altas de amenorrea. Hasta un 85 % de las pacientes menores de 35 años recuperaron la menstruación después de 6 meses de finalizar el tratamiento; en las mujeres de 35-40 años, sin embargo, solo un 61 % (11).

Los agentes alquilantes como busulfán, ciclofosfamida, lomustina y procarbazona tienen el mayor potencial de inducir fallo ovárico y son los fármacos mejor documentados. Las acciones citotóxicas de los fármacos de esta categoría no son específicas del ciclo celular, alteran pares de bases y causan roturas de cadena simples y dobles en el ADN. Por lo tanto, son capaces de producir una pérdida masiva de folículos al inducir daño genómico en los ovocitos y células somáticas de folículos primordiales y folículos en crecimiento (12). Por el contrario, los agentes antimicrotúbulos (taxanos)

TABLA I
RIESGO DE AMENORREA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA*

<i>Riesgo</i>	<i>Tratamiento</i>
<i>Alto > 80 %</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Trasplante de células hematopoyéticas • CMF en mujeres de > 40 años • Esquemas basados en antraciclinas en mujeres de > 40 años
<i>Medio 20-80 %</i>	<ul style="list-style-type: none"> • CMF y esquemas basados en antraciclinas en mujeres de 30-40 años • Esquemas basados en antraciclinas y taxanos • FOLFOX en mujeres de > 40 años
<i>Bajo < 20 %</i>	<ul style="list-style-type: none"> • CMF y esquemas basados en antraciclinas en mujeres de < 30 años • FOLFOX en < 40 años • BEP o EP en < 30 años • Alcaloides de la vinca • Antimetabolitos
<i>Desconocido</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos monoclonales • Terapias dirigidas • Inmunoterapia

CMF: ciclofosfamida, metotrexate, 5-fluorouracilo; FOLFOX: ácido folínico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino; BEP: bleomicina, etopósido, cisplatino; EP: etopósido, cisplatino.

*Adaptado de Lambertini M, et al. (2).

y las antraciclinas se considera que tienen gonadotoxicidad moderada. Los fármacos antimetabolito, como metotrexato y 5-fluorouracilo, y alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina) tienen un mínimo potencial gonadotóxico, posiblemente debido a que sus efectos son dependientes del ciclo celular. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, el uso combinado de fármacos y la edad de las pacientes influye en la gonadotoxicidad de los tratamientos. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo publicado por Cercek y cols. que evaluó la incidencia de amenorrea inducida por FOLFOX en 119 mujeres menores de 50 años tratadas con terapia adyuvante para cáncer colorrectal se reportó un 16 % de amenorrea persistente. Este porcentaje aumentó hasta un 24 % cuando se trataba de mujeres mayores de 40 años (13).

En los hombres muchos fármacos pueden asociarse tanto a una interrupción de la espermatogénesis (lesión epitelio germinal) como a una alteración en la producción de testosterona (lesión de las células de Leydig). En el testículo, las células del epitelio germinal tienen los índices mitóticos y meióticos más altos y, por tanto, son más vulnerables a los efectos tóxicos de la QT. El grado de daño del epitelio germinal está influenciado por la etapa de maduración sexual del testículo. El recuento de espermatozoides comienza a disminuir a las pocas semanas de la exposición a QT y generalmente se observa azoospermia después de dos o tres meses (14).

Entre los agentes gonadotóxicos, los más importantes, al igual que en las mujeres, se encuentran los fármacos alquilantes. La dosis total mínima aproximada a la que la toxicidad gonadal de la ciclofosfamida es de 100 mg/kg, y con dosis acumuladas de ciclofosfamida de 6 a 10 g provocan azoospermia irreversible (15). Los antiandrógenos (flutamida, ciproterona, bicalutamida...), el ketoconazol y la cimetidina pueden causar dispermatoogénesis al inhibir la producción o acción de andrógenos testiculares (16).

RADIOTERAPIA

La RT forma parte del tratamiento de diversos tumores y puede producir alteración en la función reproductiva en ambos sexos. La edad y el esquema de irradiación administrada (dosis total, número de fracciones y duración) es un determinante importante del efecto biológico sobre los tejidos involucrados.

La irradiación al sistema nervioso central puede afectar el momento del inicio de la pubertad, provocar hiperprolactinemia o causar deficiencia de gonadotropinas si el eje hipotalámico-hipofisario está involucrado en el campo de radiación (17).

La irradiación directa sobre los tejidos gonadales es más tóxica que la QT en hombres y mujeres (18). En el hombre, la radiación ionizante altera directamente la espermatogénesis. Se ha documentado su-

presión transitoria de la espermatogénesis a partir de dosis de 0,015 Gy, mientras que dosis superiores a 6 Gy suelen causar azoospermia e infertilidad irreversibles. Además de la dosis de radiación, la vulnerabilidad de los testículos depende de la edad y del estado puberal del varón (19).

En la mujer, la radiación sobre los ovarios provoca atrofia y disminución en el número de folículos. Los efectos tóxicos de la irradiación también varían con la edad y con la dosis empleada. Se ha estimado que dosis < 2 Gy son capaces de producir daño en los ovocitos y dosis superiores a 6 Gy causan consistentemente hipogonadismo en mujeres > 40 años (20). Wallace y cols. Describieron un modelo para predecir el fallo ovárico utilizando la edad y la dosis de radiación. Demostraron que la dosis de RT a la que la insuficiencia ovárica se produce en el 97,5 % de pacientes disminuye con la edad en el momento del tratamiento. Al nacer, 20,3 Gy; a los 10 años, 18,4 Gy; a los 20 años, 16,5 Gy; y a los 30 años, 14,3 Gy (21).

La irradiación pélvica también puede potencialmente conducir a la infertilidad por disfunción uterina debida a daño directo sobre el endometrio, el miometrio y las estructuras vasculares del útero. Se han descrito resultados adversos en el embarazo, como abortos espontáneos, mortinatos, restricciones de crecimiento fetal, preeclampsia y partos prematuros en supervivientes expuestas a radiación uterina durante la infancia (22).

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN LAS MUJERES

Las técnicas para la PF con mayor probabilidad de generar descendencia con éxito son la criopreservación de ovocitos (CPO), de embriones o de tejido ovárico. También se puede valorar la transposición de ovarios y la protección gonadal con hormonoterapia, aunque con menor probabilidad de eficacia (Tabla II).

Criopreservación de ovocitos

La CPO requiere una estimulación ovárica controlada (EOC) mediante la administración de gonadotropina durante al menos dos semanas para estimular el crecimiento folicular múltiple, en asociación con un examen ecográfico repetido y la evaluación de biomarcadores hormonales. Después de la inducción de la ovulación, los ovocitos recuperados se evalúan morfológicamente y se criopreservan como óvulos maduros mediante procedimientos de congelación lenta o vitrificación. La eficacia de esta técnica está directamente relacionada con la edad de las pacientes y con su reserva ovárica basal.

TABLA II
TÉCNICAS PARA LA PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

<i>Método</i>	<i>Consideraciones</i>
<i>Criopreservación ovocitos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de mínimo dos semanas para estimulación ovárica controlada
<i>Criopreservación embriones</i>	Requiere la presencia de pareja/ donante
<i>Criopreservación de tejido ovárico</i>	De preferencia en mujeres < 36 años No supone retraso en el tratamiento oncológico
<i>Transposición de tejido ovárico</i>	De preferencia en mujeres < 40 años
<i>Criopreservación de esperma</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica de elección en varones pospuberales
<i>Criopreservación de tejido testicular</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Experiencia limitada • Considerado experimental en algunos países • Debe realizarse solo en centros especializados
<i>Blindaje gonadal durante la Radioterapia</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce la dosis total de radiación a los ovarios 4-5Gy • Técnica complementaria a otros métodos
<i>Gonadoprotección médica con aLHRH</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia limitada en mujeres y no demostrada en hombres • Técnica complementaria a otros métodos o cuando estos no están disponibles • Puede disminuir los efectos de la menopausia precoz

Esta última puede ser valorada mediante la determinación de niveles de HAM.

La EOC con análogos LHRH (aLHRH) y la consiguiente exposición a niveles de estrógeno suprafisiológicos han generado dudas respecto a la seguridad de su uso en pacientes con neoplasias hormonossensibles. Para evitar este pico estrogénico, se utiliza concomitantemente un inhibidor de la aromataasa, como letrozol (23). Recientemente se publicó un metaanálisis en el que se incluyeron 11 estudios con 2121 pacientes (990 tratadas con EOC con letrozol y 1131 EOC sin letrozol). Se observó que la adición de letrozol a la EOC no tuvo un efecto negativo en el número de ovocitos maduros recolectados (razón media [MR] = 1,00, IC 95 %, 0,87-1,16; p = 0,967). Adicionalmente, el uso de letrozol se asoció con una disminución significativa de los niveles máximos de estradiol (MR = 0,28, IC 95 % = 0,24-0,32; p < 0,001). Se observaron resultados similares en el análisis secundario, incluyendo solo pacientes con cáncer de mama (24).

La información respecto a la seguridad desde el punto de vista oncológico (tasa de recaídas y supervivencia libre de enfermedad) a largo plazo es todavía limitada. Recientemente se publicó un estudio retrospectivo que incluyó a 329 mujeres con cáncer de mama a las que se realizó PF (n = 207) frente a no PF (n = 122) antes del tratamiento oncológico. Con una mediana de seguimiento de 43 meses, no se observaron diferencias en las tasas de supervivencia libre de enfermedad entre ambos grupos (93 % frente a 94 %; HR 0,7; IC 95 %, 0,3-1,7) (25).

Kim y cols. publicaron resultados parecidos en un estudio similar en 2016 (26).

Los datos sobre las tasas de embarazo y de nacidos vivos después de criopreservación ovárica en pacientes oncológicas son escasos. Un estudio encontró una tasa de nacidos vivos del 35 % en 80 pacientes oncológicas que intentaron un embarazo mediante técnicas de reproducción asistida (27). Por otro lado, es importante considerar que la tasa de utilización de material criopreservado en pacientes con cáncer es en general baja, de un 10-23 % para embriones congelados y de un 7 % para ovocitos congelados, según algunas series de casos (28-31). Aunque los pacientes sometidos a estos procedimientos no siempre se siguen de forma rutinaria, algunas de las causas documentadas incluyen la recurrencia de enfermedad y el fallecimiento de los pacientes, la consecución de embarazos espontáneos y embarazos subrogados y la separación de las parejas, entre otros.

Criopreservación de embriones

La criopreservación de embriones después de fertilización *in vitro* (FIV) es una técnica bien establecida para la PF en mujeres menores de 40 años. El desarrollo científico de este método es anterior a la CPO y era la técnica de elección en las mujeres hasta hace algunos años (32). Sin embargo, la creación de embriones requiere tanto de ovocitos obtenidos previamente mediante EOC como de espermatozoides y, por lo tanto, además

de los requisitos establecidos previamente para la CPO, es necesaria la presencia de una pareja o donante masculino en el momento del diagnóstico. Estos factores han provocado que no sea la técnica más empleada actualmente.

La probabilidad de éxito depende del número y de la calidad de los embriones almacenados y de la edad de las pacientes. La tasa de nacidos vivos en mujeres menores de 35 años es del 46,8 %, y disminuye a un 21 % en mujeres de 38 a 40 años (33).

Criopreservación de tejido ovárico

La criopreservación del tejido ovárico (CTO) es otra alternativa para preservar la fertilidad en mujeres con cáncer. Aunque su uso todavía no es universal, cada vez existe más evidencia sobre su eficacia y su seguridad.

Este método tiene algunas ventajas frente a la criopreservación de ovocitos o embriones, ya que no requiere EOC previa y puede realizarse de manera inmediata. Además, no requiere madurez sexual y, por lo tanto, puede ser el único método disponible en niñas. Finalmente, también permitiría restaurar la función endocrina en algunas pacientes, lo que disminuye los efectos secundarios sistémicos de una menopausia precoz (34).

Esta técnica consiste en la obtención de biopsias de la corteza ovárica mediante laparoscopia y su almacenamiento posterior mediante congelación lenta o vitrificación. A continuación, cuando se considere oportuno, el tejido ovárico se trasplanta a las pacientes. Las complicaciones inmediatas relacionadas con el procedimiento son raras, de menos del 2 %.

Un aspecto importante a considerar es el riesgo potencial de reimplantación de células malignas en las pacientes, especialmente en aquellas con diagnóstico previo de leucemia o tumores con alto riesgo de metástasis ováricas. En 2018, se publicó un estudio en el que se analizaron los resultados de más de 300 mujeres en las que se realizó trasplante de tejido ovárico (TTO). El 87 % de las pacientes tenían diagnóstico de cáncer al momento de la CTO, en su mayoría neoplasias hematológicas (37 %) y cáncer de mama (24 %). Se reportó recaída de la enfermedad oncológica posterior al TTO solo en 9 pacientes, sin que se documentara una relación directa al TTO. En el 95 % de las pacientes se documentó recuperación de la función endocrina durante el primer año. En un total de 95 pacientes se consiguieron 131 embarazos y 87 nacidos vivos. El principal factor asociado al éxito es la edad de las pacientes, con los mejores resultados en mujeres menores de 35 años (35).

Transposición ovárica y protección gonadal durante la radioterapia

Existen dos métodos disponibles para proteger los ovarios de la lesión inducida por radiación pélvica

o de abdomen inferior: la transposición ovárica y el blindaje gonadal. Estos procedimientos están indicados en mujeres ≤ 40 años con diagnóstico de tumores ginecológicos como, por ejemplo, el carcinoma de cérvix o vagina, el carcinoma rectal o anal, el sarcoma de Ewing y el linfoma de Hodgkin pélvico. Estas técnicas, además de preservar la fertilidad, mantienen la función endocrina ovárica (36).

La transposición ovárica consiste en movilizar quirúrgicamente los ovarios fuera del campo de radiación planificado. Se realiza mediante laparotomía o laparoscopia (esta última de elección para disminuir complicaciones y el retraso en el inicio de la RT). Las complicaciones son raras e incluyen torsión ovárica, lesión vascular, infarto de la trompa de falopio, dolor ovárico crónico, formación de quiste ovárico y migración de los ovarios a su posición original antes del inicio del tratamiento radioterápico.

La tasa de éxito en la preservación de la función ovárica varía entre el 30 % y el 90 % y depende de la magnitud de la radiación dispersa, de la dosis de radiación y de la edad de la paciente. Aunque la literatura es limitada, se han descrito tasas de embarazo variables del 0-50 %. Debe considerarse que la transposición ovárica no evita los efectos nocivos de la radiación en el útero y otras estructuras pélvicas que también pueden influir en estos resultados (37,38).

La protección o blindaje gonadal durante la RT mediante escudos de plomo reduce la dosis de RT esperada a 4-5 Gy (2). Actualmente esta técnica no se considera un método de elección debido a la mayor eficacia de otros procedimientos, pero su uso puede contemplarse como complementario en algunos casos.

Gonadoprotección hormonal

Los aLHRH suprimen la función ovárica y, por lo tanto, se ha teorizado que protegen el ovario en el contexto de una agresión tóxica como la QT. Sin embargo, los folículos ováricos todavía están expuestos a estos agentes que dañan el ADN, a pesar de que se suprime la producción de hormonas.

La eficacia de este método para la PF o la función ovárica es difícil de evaluar debido a la heterogeneidad de los estudios, a la población evaluada y a sus resultados. En muchos de los estudios se describe la recuperación de la menstruación como marcador de la función ovárica. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, esto no necesariamente se relaciona con el estado menopáusico de una paciente, tampoco predice futuras gestaciones ni se relaciona con la tasa de nacidos vivos, que es, en última instancia, el objetivo de cualquier método de PF. Por otro lado, el uso temporal de aLHRH durante el tratamiento con QT se ha evaluado principalmente en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y la evidencia de su uso en otras neoplasias es más limitada.

En el 2015, Moore y cols. publicaron un estudio en el que se aleatorizó a 257 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama temprano no luminal a recibir o no aLHRH (goserelina) durante el tratamiento de QT. El objetivo primario fue la recuperación de la función ovárica a dos años, medida por la reanudación de la menstruación y los niveles de FSH. Los objetivos secundarios incluyeron tasas de embarazo y supervivencia sin enfermedad. 218 pacientes fueron evaluables (105 en el grupo de QT/goserelina y 113 en el grupo de QT). Con una mediana de seguimiento de cuatro años, la tasa de fallo ovárico precoz fue del 8 % en el brazo de goserelina y del 22 % en el brazo de QT sola (OR 0,30; IC 95 %: 0,09-0,97; $p = 0,04$) (39). En el 2018 se publicaron los resultados a largo plazo. La incidencia acumulada de embarazos a cinco años fue superior en el grupo experimental (23,1 %, IC 95 %, 15,3-31,9 %, y 12,2 %, IC 95 %, 1/4 6,8 % a 19,2 %, respectivamente; OR 2,34; IC 95 %, 1,07-5,11; $p = 0,03$) (40). A pesar de los resultados, este estudio ha sido ampliamente criticado por problemas metodológicos debido a que se evaluó la presencia de menstruación como marcador de la función ovárica y no se analizó el uso de terapias de reproducción asistida para conseguir los embarazos, entre otros.

En un metaanálisis en el que se incluyeron más de 800 pacientes premenopáusicas con cáncer de mama temprano, Lambertini y cols. concluyeron que el uso de aLHRH temporalmente mientras se administra QT disminuye la tasa de fallo ovárico precoz (FOP) (14 frente a 31 %, OR 0,38; IC 95 %, 0,26-0,57). Sin embargo, en el metaanálisis los datos no se corrigieron por diferencias en los criterios de FOP y los datos de FOP a dos años estaban disponibles en < 50 % de las pacientes. La información respecto a la tasa de embarazos postratamiento estaba disponible en 726 casos. Aunque menos del 10 % de las pacientes tuvieron un embarazo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el número de embarazos en las pacientes tratadas con aLHRH (37 % frente a 20 %; tasa de incidencia, 1,83; IC 95 %, 1,06-3,15; $p = ,030$) (41).

Cuando no es posible utilizar métodos probados para la PF como la CPO, embriones o tejido ovárico, puede considerarse el uso de aLHRH como un método alternativo o complementario y no como reemplazo de otras técnicas. Puede considerarse su uso en las mujeres en las que se desee reducir la probabilidad de FOP y sus consecuencias, no solo relacionadas con la infertilidad, sino con la función endocrina ovárica.

TÉCNICAS PARA LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN LOS HOMBRES

CRIOPRESERVACIÓN DE ESPERMA

La criopreservación de esperma es el método de elección para los adolescentes pospuberales y adultos

que se someten a un tratamiento gonadotóxico y desean preservar la fertilidad. Existe un riesgo potencialmente mayor de daño genético en los espermatozoides que se obtienen posteriormente al inicio de cualquier tratamiento. Por ello, incluso en casos en los que el tratamiento oncológico debe iniciarse de manera inmediata, debe considerarse previamente la recolección de esperma.

La tasa de éxito de esta técnica depende de la calidad del esperma basal de los pacientes. En un estudio con más de 4000 adolescentes y adultos jóvenes con diagnóstico de cáncer, la recolección de esperma mediante la masturbación se realizó con éxito entre el 81 y el 95 % de los pacientes (42).

Cuando la eyaculación mediante masturbación no es posible, pueden utilizarse técnicas para la eyaculación asistida. Si la calidad del esperma es deficiente o si el paciente no puede eyacular, los espermatozoides pueden recuperarse mediante aspiración de espermatozoides del epidídimo o extracción de espermatozoides testiculares (TESE: *testicular sperm extraction*) para su posterior preservación (43).

De manera similar a lo observado en las mujeres, a pesar del empleo de técnicas de PF, la tasa de paternidad en los supervivientes con cáncer es baja. Ferrari y cols., en una revisión sistemática de artículos publicados que incluía más de 11000 pacientes en los que se realizó criopreservación de esperma, encontraron que la tasa de utilización de semen criopreservado fue del 8 % (IC 95 %, 8-9 %). La tasa de pacientes que fueron padres mediante técnicas de reproducción asistida utilizando espermatozoides criopreservados fue indicada en 19 artículos y su valor agregado es del 49 % (IC 95 %, 44-53 %). Entre un 5-34 % de los pacientes descartaron sus muestras congeladas durante el seguimiento (44).

CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO TESTICULAR

La criopreservación y el posterior trasplante de tejido testicular inmaduro puede ser una opción para los varones prepúberes y los varones en los que no es posible la criopreservación de esperma. Se ha postulado como una nueva alternativa para PF en los varones. Sin embargo, actualmente se considera un procedimiento experimental en muchos países y no existe evidencia de su eficacia debido a que la mayoría de las muestras de tejido se encuentran todavía en criomacernamiento (45).

EL EMBARAZO EN SUPERVIVIENTES AL CÁNCER

Como se ha comentado anteriormente, el objetivo principal de las técnicas para PF es, en última instancia, el embarazo y la tasa de nacidos vivos. En las supervivientes del cáncer, además de los problemas de infertilidad derivados del FOP, se ha descrito un mayor riesgo

de prematuridad, bajo peso al nacimiento, abortos en el primer trimestre y complicaciones obstétricas y perinatales respecto a las mujeres sanas, en especial en aquellas que recibieron RT pélvica (46).

Otro factor a considerar respecto al embarazo en supervivientes de cáncer es el riesgo de anomalías congénitas en los recién nacidos. En estudios de observaciones de descendencia en supervivientes de cáncer que fueron tratados de cáncer infantil con QT, RT o ambas no se documentó que tuvieran un mayor riesgo de anomalías congénitas o síndromes cromosómicos (47).

Aunque la información de la seguridad del embarazo respecto al riesgo de recidiva de la enfermedad es limitada, el embarazo parece no afectar el pronóstico de las pacientes. En un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de pacientes con cáncer de mama en el que se analizaron un total de 333 pacientes embarazadas y 874 pacientes no embarazadas, de las cuales 686 pacientes tenían una enfermedad positiva para receptores de estrógeno (RE), no se observaron diferencias en la SLE entre las cohortes independientemente del estatus de los receptores hormonales, RE positivo (HR = 0,91; IC 95 %, 0,67-1,24; p = 0,55) o RE negativo (HR = 0,75; IC 95 %, 0,51-1,08; p = 0,12). El embarazo y el intervalo entre el diagnóstico y el embarazo tampoco parecieron afectar el riesgo de recaída (48). El estudio POSITIVE (ClinicalTrials.gov: NCT02308085) es un estudio internacional prospectivo en curso que incluirá a más de 500 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama hormonosensible y cuyo objetivo es investigar si la interrupción temporal de la terapia endocrina adyuvante durante dos años para permitir el embarazo se asocia con un mayor riesgo de recurrencia del cáncer. Los resultados de este estudio aportarán datos más sólidos para validar las recomendaciones actuales.

El momento óptimo para el embarazo después de concluir el tratamiento oncológico es incierto. Depende, en parte, de factores específicos del paciente, como la edad, y en parte de factores específicos del tratamiento y de la enfermedad (por ejemplo, el tipo de tratamiento y su duración, el tipo de tumor, el pronóstico, etc.). En general, como el mayor riesgo de recurrencia del cáncer se da en los primeros dos años después de completar el tratamiento, se sugiere esperar este período de tiempo antes de intentar la concepción, después de una exhaustiva evaluación que confirme la remisión del cáncer.

CONCLUSIONES

El manejo de los pacientes oncológicos en edad fértil requiere una evaluación integral que incluya no solo el tratamiento específico de la enfermedad, sino también los potenciales efectos gonadotóxicos a corto y largo plazo de los tratamientos. La valoración de las distintas

estrategias disponibles para PF debe ser rutinaria en todos los casos, siempre individualizada, precoz durante el diagnóstico y antes de iniciar cualquier tratamiento para maximizar su eficacia y evitar retrasos en el tratamiento oncológico específico.

Las estrategias de PF mediante la criopreservación de ovocitos, esperma o embriones son las técnicas con mayor eficacia, seguridad y más ampliamente empleadas. Actualmente, no existe evidencia respecto a un posible efecto detrimental del embarazo en la supervivencia de las pacientes, incluso en aquellas con neoplasias hormono-dependientes.

Es necesario fomentar el trabajo multidisciplinar, la investigación clínica y la realización de estudios prospectivos en los pacientes oncológicos en edad fértil para maximizar la eficacia de las estrategias de PF en esta población.

CORRESPONDENCIA:

Montserrat Muñoz
Hospital Clínic
C/ de Villarroel, 170
08036 Barcelona
e-mail: mmunoz@clinic.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2020. Disponible en: <https://www.redecana.org>
2. Lamberti M, Peccatori FA, Demeestere I, et al.; ESMO Guidelines Committee. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;S0923-7534(20)42448-2. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.006
3. Miyoshi Y, Ohta H, Namba N, et al. Low serum concentrations of anti-Müllerian hormone are common in 53 female childhood cancer survivors. *Horm Res Paediatr* 2013;79(1):17-21. DOI: 10.1159/000346139
4. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16(3):231-45. DOI: 10.1093/humupd/dmp048
5. Williams IV, Karpman E, Sander JC, et al. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol* 2009;181(2):736-40. DOI: 10.1016/j.juro.2008.10.023
6. Bahadur G, Ozturk O, Muneer A, et al. Semen quality before and after gonadotoxic treatment. *Hum Reprod* 2005;20(3):774-81. DOI: 10.1093/humrep/deh671
7. Hansen PV, Trykker H, Andersen J, et al. Germ cell function and hormonal status in patients with testicular cancer. *Cancer* 1989;64(4):956-61. DOI: 10.1002/1097-0142(19890815)64:4<956::AID-CNCR2820640431>3.0.CO;2-3.
8. 8. servation: ovarian response to freeze oocytes is not affected by different malignant diseases-an analysis of 992 stimulations. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(9):1713-9. DOI: 10.1007/s10815-018-1227-0
9. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2013;14(9):873-81. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70251-1
10. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L, et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. *Crit Rev Oncology/Hematology* 2014;89:27-42.

11. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24:1045-51.
12. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, et al. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod*. 2019;25(8):433-44. DOI: 10.1093/molehr/gaz020
13. Cercek A, Siegel CL, Capanu M, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal women treated with adjuvant FOLFOX for colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12(3):163-7. DOI: 10.1016/j.clcc.2013.04.007
14. Averette HE, Boike GM, Jarrell MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA Cancer J Clin* 1990;40:199.
15. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1457.
16. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology* 2017;5(4):640-63. DOI: 10.1111/andr.12366
17. Appelman-Dijkstra NM, Kokshoorn NE, Dekkers OM, et al. Pituitary dysfunction in adult patients after cranial radiotherapy: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(8):2330-40. DOI: 10.1210/jc.2011-0306
18. Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM. Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect* 1993;101(Suppl.2):109-16. DOI: 10.1289/ehp.93101s2109
19. Shalet SM. Effect of irradiation treatment on gonadal function in men treated for germ cell cancer. *Eur Urol* 1993;23(1):148-51; discussion 152. DOI: 10.1159/000474584
20. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18(1):117-21. DOI: 10.1093/humrep/deg016
21. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):738-44. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.11.038
22. Beneventi F, Locatelli E, Giorgiani G et al. Gonadal and uterine function in female survivors treated by chemotherapy, radiotherapy, and/or bone marrow transplantation for childhood malignant and non-malignant diseases. *BJOG* 2014;121: 856-865;discussion 865.
23. Lambertini M, Goldrat O, Clatot F, et al. Controversies about fertility and pregnancy issues in young breast cancer patients: current state of the art. *Curr Opin Oncol* 2017;29:243-52. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000380
24. Bonardi B, Massarotti C, Bruzzone M, et al. Efficacy and Safety of Controlled Ovarian Stimulation With or Without Letrozole Co-administration for Fertility Preservation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology* 2020;10. DOI: 10.3389/fonc.2020.574669
25. Letourneau JM, Wald K, Sinha N, et al. Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation. *Cancer* 2020;126(3):487-95. DOI: 10.1002/cncr.32546
26. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-Term Safety of Letrozole and Gonadotropin Stimulation for Fertility Preservation in Women With Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(4):1364-71. DOI: 10.1210/jc.2015-3878
27. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, et al. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod* 2018;33:2222-31.
28. Barcroft J, Dayoub N, Thong KJ. Fifteen year follow-up of embryos cryopreserved in cancer patients for fertility preservation. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:1407-13. DOI: 10.1007/s10815-013-0024-z
29. Dolmans MM, Hollanders de Ouderaen S, Demylle D, et al. Utilization rates and results of long-term embryo cryopreservation before gonadotoxic treatment. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1233-7. DOI: 10.1007/s10815-015-0533-z
30. Luke B, Brown MB, Missmer SA, et al. Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer. *Hum Reprod* 2016;31:183-9. DOI: 10.1093/humrep/dev288
31. Druckenmiller S, Goldman KN, Labella PA, et al. Successful Oocyte Cryopreservation in Reproductive-Aged Cancer Survivors. *Obstet Gynecol* 2016;127(3):474-80. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001248
32. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(32):4831-41. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8312
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112(6):1022-33. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013
34. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112(6):1022-33. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.013
35. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, et al. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(4):561-70.
36. Arian SE, Goodman L, Flyckt RL, et al. Ovarian transposition: a surgical option for fertility preservation. *Fertil Steril* 2017;107(4):e15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.010
37. Gubbala K, Laios A, Gallos I, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res* 2014;7:69.
38. Irtan S, Orbach D, Helfre S, et al. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol* 2013;14(13):e601-8.
39. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372(10):923-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1413204
40. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. *J Natl Cancer Inst* 2019;111(2):210-3. DOI: 10.1093/jnci/djy185
41. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol* 2018;36:1981.
42. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, et al. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). *Fertil Steril* 2015;103(2):478-86.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.11.012
43. Schrader M, Müller M, Sofikitis N, et al. "Onco-tese": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy - new guidelines? *Urology* 2003;61(2):421-5. DOI: 10.1016/S0090-4295(02)02264-1
44. Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, et al. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2016;33(1):29-38.
45. Valli-Pulaski H, Peters KA, Gassei K, et al. Testicular tissue cryopreservation: 8 years of experience from a coordinated network of academic centers. *Hum Reprod* 2019;34(6):966-77. DOI: 10.1093/humrep/dez043
46. Van der Kooi A-LLF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2019;111:126-37.
47. Winther JF, Olsen JH, Wu H, et al. Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(1):27-33. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.0504
48. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2013;31(1):73-9. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.2285