

**EFFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS
ANTITUMORALES SOBRE LA FERTILIDAD
HUMANA Y TÉCNICAS PARA SU
PRESERVACIÓN**

TRABAJO FIN DE MÁSTER
Máster en Investigación en Ciencias de la Salud

Alumna: Claudia Gamazo Laherrán
Tutor: Jose M^a Fidel Fernández Gómez

ÍNDICE

- 1- Justificación del trabajo.
- 2- Introducción.
- 3- Acción de la radioterapia sobre las gónadas masculinas y femeninas.
- 4- Acción de la quimioterapia sobre las gónadas masculinas y femeninas.
- 5- Técnicas empleadas para preservar la fertilidad.
- 6- Protocolo de actuación ante un paciente oncológico.
- 7- Bibliografía

1-Justificación del trabajo:

La preservación de la fertilidad suele ser una inquietud importante para los hombres y las mujeres en edad reproductiva que reciben tratamiento antitumoral.

El 5% de los cánceres tienen lugar en pacientes menores de 35 años de edad. Actualmente, cerca del 85% de los tumores en niños y jóvenes pueden ser tratados con éxito, con una buena expectativa de vida.

Por ello nos hemos propuesto actualizar y ordenar el estado del conocimiento sobre este tópico tan básico en el transcurrir vital de los pacientes.

2- Introducción:

La infertilidad suele ser una inquietud muy importante para pacientes oncológicos en edad reproductiva. Los efectos que pueden producir las distintas terapias antitumorales sobre la fertilidad humana están siendo estudiados a lo largo de los últimos años para llegar a conocer su alcance sobre la capacidad reproductiva.

Haciendo referencia a la función reproductiva en condiciones normales, en el caso de los hombres, los testículos están formados por dos compartimentos estructuralmente distintos pero funcionalmente muy relacionados: los túbulos seminíferos y el espacio intertubular, en donde tienen lugar la espermatogénesis y la esteroidogénesis respectivamente. Los túbulos están revestidos de epitelio seminífero compuesto de varios tipos de células espermatogénicas y de células de Sertoli (de soporte). La testosterona, que es esencial para la espermatogénesis, es sintetizada y secretada por las células de Leydig en respuesta a la estimulación por la LH, y pasa a través de barreras celulares a las células de Sertoli. La testosterona ejerce una regulación de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo. La espermatogénesis es un proceso complejo por el que espermatogonias diploides proliferan y se diferencian a espermatozoides maduros haploides.

En el caso de las gónadas femeninas, se cree que el ovario humano establece un gran número de folículos primordiales a los 5 meses de vida gestacional que se continúa con un declive rápido hasta la menopausia. La menopausia precoz se considera como el cese de la menstruación antes de los 40 años. El fallo ovárico agudo se emplea por muchos investigadores para describir la cesión completa de la función ovárica después de un tratamiento contra el cáncer.

Los métodos utilizados para hacer frente al cáncer en la actualidad son: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia y en un gran número de pacientes se emplean conjuntamente las tres técnicas.

En cuanto a la cirugía, en mujeres con cáncer de endometrio u ovarios, que puedan haberse sometido a una histerectomía, puede producirse infertilidad dependiendo del tamaño y del tipo de tumor. Los hombres sometidos a una penectomía, orquiectomía, extirpación de la glándula prostática o las vesículas seminales, pueden experimentar infertilidad.

La radioterapia y la quimioterapia pueden ocasionar insuficiencia gonadal y esterilidad permanente. En cuanto a la quimioterapia, actualmente, aunque existen unos 700.000 agentes antineoplásicos, en la práctica clínica no se usan más de 50. Los principales agentes antineoplásicos se agrupan de la siguiente forma:

- Agentes alquilantes: cisplatino, ciclofosfamida, procarbazona, etc.
- Antimetabolitos: metotrexato, 5-fluoracilo, etc.
- Antibióticos: adriamicina, bleomicina, mitoxantrona, etc.
- Antimitóticos: vinblastina, vincristina, etc.
- Enzimas: L-asparaginasa, etc.

Los grandes avances en los tratamientos antitumorales permiten no solo vencer la enfermedad, sino también poder mirar al futuro con la posibilidad de satisfacer el deseo de ser padres de los pacientes que han superado el cáncer.

3- Acción de laradioterapia sobre las gónadas masculinas y femeninas:

Masculinas:

Las dos principales fuentes de radiación utilizadas durante la radioterapia: radiación electromagnética (rayos X) y radiación corpuscular (electrones) producida por un acelerador lineal, afectan la función testicular. La radiación testicular directa con dosis de más de 0,35 Gy causa azoospermia reversible. Los espermatozoides no pueden tolerar dosis de más de 6 Gy. Dosis de más de 15 Gy causan daño en las células de Leydig, que son irreversibles con dosis de más de 20 Gy. La recuperación de la espermatogénesis puede ser alcanzada espontáneamente en un año, en los casos más favorables, mientras que en otros puede tardar varios años. Además, exposiciones a dosis únicas causan mayor muerte celular que dosis de radiación fraccionadas.

Femeninas:

Los efectos de la radiación en las gónadas femeninas están menos documentados que las masculinas ante la imposibilidad de medir la dosis absorbida directamente. Los ovarios están expuestos a dosis significativas de radiación cuando la radioterapia es empleada para el tratamiento de cáncer de cérvix y de recto. La radioterapia pélvica o la irradiación corporal total pueden dañar al ovario disminuyendo el número de folículos primordiales, produciendo infertilidad y menopausia precoz. Es conocido que la función ovárica cesa permanentemente y se produce una menopausia artificial con una dosis de 500 a 800 rads sobre ambos ovarios.

El fallo ovárico producido como consecuencia de tratamiento radioterápico en la infancia puede presentarse en la adolescencia como fallo o detención de la pubertad espontánea o como infertilidad o menopausia precoz en la edad adulta.

Mediante un modelo matemático que valora el descenso natural del número de ovocitos hasta la edad de la menopausia (considerada por término medio a los 51 años), se ha establecido la radiosensibilidad del ovocito humano realizando su cálculo con los datos de pacientes tratadas en la infancia o adolescencia con radioterapia abdominal o irradiación corporal completa. De esta manera se ha concluido que la radiación capaz de destruir el 50% de los folículos primordiales, (dosis letal media), es menor de 2 Gy, la mitad de la que se consideraba hace unos años.

El ovario es más resistente a las radiaciones que el testículo, seguramente por su constante división celular.

4- Acción de la quimioterapia sobre las gónadas masculinas y femeninas:

Masculinas:

La espermiotoxicidad de la quimioterapia está correlacionada con algunas variables: grupo del agente antineoplásico, número de drogas utilizadas, dosis total, duración del tratamiento, edad del paciente y sensibilidad individual. El principal objetivo de todos los protocolos de quimioterapia es alcanzar un balance entre los mejores resultados de curación y los menores efectos adversos.

Los agentes citotóxicos podrían afectar:

- A un tipo específico de célula como el epitelio germinal que podría dañarse o destruirse.
- Fases proliferativas y meióticas de la espermatogénesis podrían ser normales, pero la maduración del esperma podría ser anormal.
- Daño en las células de Sertoli, células de Leydig u otros constituyentes nutritivos o de soporte de los testículos.

La lesión testicular primaria causada por agentes antitumorales es la depleción del epitelio germinal de los túbulos seminíferos. Los agentes alquilantes son los más implicados en el desarrollo de la infertilidad y existe un umbral de dosis para el desarrollo de aplasia testicular para cada tipo de fármaco.

El cisplatino es el principal agente quimioterápico en los protocolos oncológicos para tumores testiculares. Este agente afecta al ADN celular y su efecto está relacionado con la dosis. Otros fármacos utilizados en esta patología son: etopósido, vinblastina, bleomicina e ifosfamida. La asociación de cisplatino con etopósido y bleomicina es el protocolo más comúnmente utilizado.

Respecto a la espermiotoxicidad del cisplatino, la mayoría de los pacientes mostrarán azoospermia temporal o permanente. La azoospermia temporal se resuelve en unos dos años en el 50% de los casos, y en 5 años en el 80% de los casos. No obstante, el cisplatino está considerado actualmente como esencial en los protocolos de tumores testiculares.

La mayoría de los pacientes que han comenzado la quimioterapia desarrollan azoospermia 2 o 3 meses después de la misma. Sin embargo, la quimioterapia puede inducir anomalías genéticas a corto y largo plazo. Estudios realizados con el test de hamster y espermatozoides humanos, así como técnicas citogenéticas de fluorescencia e hibridación *in situ* (FISH) han demostrado que la quimioterapia y radioterapia pueden provocar aneuploidías a corto y largo plazo. A largo plazo también se han publicado mutaciones en semen de pacientes que han sido tratados con quimioterapia. Incluso se han publicado trabajos que demuestran la presencia de mayores tasas de aneuploidías y un incremento en el daño del ADN antes de comenzar el tratamiento en estos pacientes.

Existen autores que recomiendan la utilización de medidas anticonceptivas de seis meses a un año post finalización del tratamiento. Sin embargo, no existe ninguna evidencia clínica de anomalías cromosómicas en la descendencia de niños nacidos de varones que están o han estado en tratamiento con quimioterapia. Por eso, en caso de no existir otra solución se puede congelar el semen una vez haya empezado el tratamiento.

Femeninas:

Es conocido que los quimioterápicos oncológicos actúan sobre la gónada produciendo, en ocasiones, el cese de su función prematuramente, tanto más frecuentemente cuanto mayor sea la edad de la paciente. La primera lesión histológica tras tratamiento quimioterápico es la fibrosis ovárica y destrucción de folículos. Sus efectos dependen del agente, la dosis empleada y la edad de la mujer.

Si estos preparados se emplean durante tiempo prolongado pueden producir esterilidad permanente, independientemente de la dosis total, de la vía de administración y del esquema de tratamiento. Por otro lado, es preciso tener en cuenta que el uso asociado de varios agentes potencia no solamente sus efectos oncológicos, sino también sus efectos secundarios.

Los alquilantes son los productos más empleados en ginecología, son la causa más frecuente de disfunción ovárica y aceleran la menopausia sobre todo en mujeres mayores. Producen depleción folicular y ovocitaria. También pueden comportarse como mutágenos de los ovocitospreovulatorios. Producen alteraciones cromosómicas que inducen efectos genéticos en los ovocitos que pueden ser responsables de abortos.

Los inductores de aneuploidía, como la vinblastina, causan atrofia ovárica. Los inhibidores de la topoisomerasa II (bleomicina y adriamicina) son considerados mutágenos específicos en la mujer, induciendo mutaciones en los folículos preovulatorios en experimentación animal.

3- Técnicas empleadas para preservar la fertilidad:

Mujeres:

La conducta más frecuentemente empleada para preservar la fertilidad de la mujer en procesos oncológicos ha sido la realización de intervenciones conservadoras del aparato genital, cuando el tratamiento correcto de la enfermedad lo permite. Es el caso de enfermedades oncológicas no infiltrantes, cánceres con bajo potencial de malignidad (tumores *borderline*) o tumores infiltrantes aparentemente limitados en su extensión. En otros casos en los que la enfermedad no asienta en el aparato genital, pero su tratamiento puede lesionarlo, se pretende impedir la afectación de los ovarios, mediante su transposición a regiones no incluidas dentro de los campos del tratamiento radioterápico, aunque la aparición de las técnicas de reproducción asistida ha permitido desarrollar otras estrategias como la protección farmacológica del ovario, la congelación de embriones y, ahora también, de ovocitos y la criopreservación y trasplante posterior de tejido ovárico.

1) Procedimientos quirúrgicos conservadores

Los procesos susceptibles de ser tratados conservando el aparato genital en su mayor parte, o partes de él suficientes para la reproducción mediante técnicas de reproducción asistida o sin el concurso de ellas, asientan fundamentalmente en el cérvix uterino, en el endometrio y en el ovario, siendo muy raros los localizados en la trompa o en vagina, y sobre todo los que pudieran afectar a la vulva en edades genésicas.

Se ha demostrado sobradamente la seguridad de los tratamientos conservadores desde el punto de vista oncológico, mediante la realización de estudios randomizados.

Cérvix uterino:

En la patología cervical, las lesiones oncológicas más frecuentes del cérvix, en nuestro medio en el que el cribado citológico ha hecho disminuir los cánceres infiltrantes, son, sobre todo, las lesiones escamosas premalignas (CIN/SIL), los carcinomas *in situ* y los tumores microinvasivos. Todas estas lesiones permiten un tratamiento conservador del cérvix mediante la conización cervical en los casos más importantes o tratamientos más limitados mediante el empleo de crioterapia, láser o asas diatérmicas para realizar la excisión amplia de la zona de transformación (LLETZ o LEEP), conservando la fertilidad.

Teóricamente el tratamiento del CIN puede disminuir la fertilidad por cuatro vías: estenosis cervical, disminución de la cantidad de moco cervical, incompetencia cervical o alteraciones tubáricas secundarias a una posible infección postquirúrgica. Estas lesiones son más frecuentes con la conización fría que con las otras técnicas, debido al mayor volumen de tejido cervical que se extirpa. En ocasiones, sobre todo en casos de conizaciones extensas, podrá necesitarse la realización de inseminaciones intrauterinas. La complicación más frecuente será el desencadenamiento de abortos tardíos o partos prematuros por insuficiencia cervical. En algunos tumores invasivos de cérvix, con extensión limitada, también podrá conservarse la mayor parte del útero, mediante la realización de traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica, para la extirpación del cérvix, en pacientes con deseos de fertilidad. Al ser una técnica que se ha reincorporado recientemente al tratamiento oncológico no existen estadísticas ni seguimientos muy amplios, pero la mayoría de los autores publican tasas de embarazos de hasta el 40%, siendo los mayores problemas los planteados por los partos prematuros.

Endometrio:

El cáncer de endometrio de mujeres jóvenes tiene un fuerte componente endocrino, en comparación con los de las mujeres postmenopáusicas, pudiendo responder favorablemente a tratamientos hormonales. Este hecho permitiría conservar el útero, empleando solo cirugía diagnóstica, para un eventual embarazo posterior.

La selección de pacientes debe hacerse en función de la extensión y profundidad de la afectación maligna y del grado de diferenciación mediante histeroscopia y biopsia. Aunque no sea imposible la curación de procesos avanzados, las pacientes en las que podría permitirse el tratamiento hormonal habrían de ser mujeres jóvenes con deseos de fertilidad, cuyos tumores estuviesen localizados en el endometrio (estadios IA) con alto grado de diferenciación histológico (G1).

Ovario:

Algunos cánceres tempranos de ovario o con bajo potencial de malignidad pueden ser tratados de forma conservadora, en aras de conservar la fertilidad de la paciente. También algunos tumores no epiteliales pueden, en ocasiones, ser tratados de forma conservadora. El tratamiento llamado conservador sería el que preservase tejido ovárico suficiente para ovular cíclicamente o que, al menos, conservase el útero para que mediante técnicas de reproducción asistida, pudiese albergarse una gestación.

Los tumores que reúnen los criterios de bajo potencial de malignidad (TBPM), con falta de invasión estromal principalmente, constituyen un grupo relativamente abundante, hasta el 15% de los tumores epiteliales malignos de ovario. El 25% de estos tumores se observan en pacientes menores de 40 años. La supervivencia actual a cinco años oscila entre el 90 y el 100%. La supervivencia a más largo plazo se modifica en función del estadio de tumor.

En principio en estos tumores de bajo potencial de malignidad podría llevarse a cabo el tratamiento conservador, mediante tumorectomía u ovariectomía recomendando completar los deseos de fertilidad lo más pronto posible para proceder después, si se estima necesario, al tratamiento quirúrgico completo, según las recomendaciones de Moriceet *al.*, 2003. Los autores mencionados exponen que para llevar a cabo tratamiento conservador en pacientes jóvenes con deseo de fertilidad con TBPM, deben reunirse las siguientes condiciones: tumor unilateral (1a), grado 1 de diferenciación (dudoso en casos G2), clasificación quirúrgica adecuada y seguimiento cuidadoso. Camatteet *al.*, 2002, consideran la existencia de implantes peritoneales una contraindicación para el tratamiento conservador, debido a la alta tasa de recidivas tempranas que presentan.

2) Transposición ovárica:

Con la intención de impedir la afectación de la gónada por las radiaciones ionizantes empleadas en el tratamiento de algunos cánceres como linfomas, cánceres de cérvix o de intestino, se ha realizado la transposición del ovario a regiones alejadas del área de irradiación, fundamentalmente en las correderas cólicas o, menos frecuentemente, a regiones extrabdominales; también detrás del útero. Este procedimiento debe reservarse a pacientes menores de 40 años, sin evidencia de metástasis.

Puede realizarse mediante cirugía abierta, con ocasión de clasificar quirúrgicamente algunos procesos y más recientemente por laparoscopia. La eficacia del procedimiento puede verificarse por las determinaciones hormonales de gonadotropinas o esteroides. Cuando la transposición ovárica se acompaña de la tubárica son posibles los embarazos espontáneos. No es obligatoria la reposición ovárica para que se produzcan embarazos, aunque esto dependerá del lugar de la transposición. La reposición de los ovarios transpuestos puede ser espontánea también, dependiendo del procedimiento de fijación empleado.

Los resultados que se obtienen, referidos a casuísticas muy escasas, son alentadores. Moriceet *al.*, 1998, publican la mayor casuística y refieren 16 embarazos en 12 mujeres de un grupo de 37 a las que se había realizado transposición de los ovarios por adenocarcinoma de células claras de la vagina, disgerminoma de ovario y, en un caso, sarcoma de tejidos blandos periuterinos. La tasa de embarazo fue del 80% en los casos de disgerminoma de ovario. Otros autores recurren en casos aislados a la recuperación de ovocitos y a la maternidad subrogada.

3) Protección farmacológica del ovario:

Los tratamientos quimioterápicos realizados prepuberalmente por procesos oncológicos malignos no suelen impedir la instauración posterior de la función ovárica normal. Con esta base, se ha investigado la posibilidad de utilizar un fármaco capaz de suprimir la actividad ovárica durante los tratamientos quimioterápicos, en mujeres con ciclos menstruales establecidos, que permita posteriormente la recuperación de la función ovárica y posibilite la fertilidad.

Con este fin emplearemos inicialmente contraceptivos orales, aunque la medida más frecuentemente empleada para preservar la fertilidad en caso de tratamientos con quimioterapia es la administración de análogos de la GnRH (GnRH_a).

a) Administración de contraceptivos hormonales

Existen muy pocas publicaciones sobre este tipo de tratamientos y todas sobre un número reducido de casos. Chapman *et al.* demostraron que pacientes con linfoma de Hodgkin tratadas con anovulatorios durante la quimioterapia, tenían más folículos primordiales en las biopsias de ovario que las pacientes que no fueron tratadas simultáneamente con contraceptivos.

Cinco de sus seis pacientes recuperaron la normalidad de sus ciclos pocos meses después del tratamiento, obteniendo una, incluso, un embarazo. Sin embargo, otros autores solamente encontraron este efecto en dos de sus nueve pacientes tratadas con contraceptivos durante la quimioterapia. En la literatura se encuentra un artículo en el que se ha empleado este tratamiento en 95 pacientes con la recuperación de los ciclos después de quimioterapia del 86%.

Desde el advenimiento de los GnRHa, por su mayor eficacia, los centros que pretenden poner a sus pacientes en situación de hipogonadismo han dejado de emplear los contraceptivos.

b) Administración de análogos de la GNRH

Los GnRHa de depósito en administración mantenida son utilizados en la actualidad para mantener en reposo los ovarios durante el tiempo que dure el tratamiento quimioterápico. Los resultados que se comunican son diversos, pero hay autores que recomiendan la administración en paralelo al tratamiento quimioterápico de GnRHa, sobre todo en tumores de órganos con receptores positivos a GnRH. Blumenfeld *et al.*, 2005, en la publicación más importante al respecto, refieren que mantener bajo protección ovárica con análogos de la GnRH durante la quimioterapia por diversos procesos oncológicos, permitió recuperar los ciclos menstruales o embarazarse al 100% de las pacientes que sobrevivieron (87 de 92 casos) frente al 52% de 82 casos en que no se estableció la protección hormonal con GnRHa. Esta actuación está respaldada por un estudio randomizado prospectivo realizado en monos Rhesus tratados con ciclofosfamida en el que los GnRHa fueron capaces de proteger al ovario, disminuyendo la pérdida folicular en los estudios histológicos, al compararlos con los de ovarios tratados exclusivamente con ciclofosfamida.

Mardesicet *al.*, 2004(52), proponen un protocolo de actuación rápida para suprimir el eje hipofisario gonadal. Combinando D-Trp6-GnRH-a (3,75 mg) y el antagonista cetorelix (3 mg), consiguen la supresión de gonadotropinas en 96 horas y puede empezarse de inmediato la quimioterapia.

4) Técnicas de criopreservación:

Las técnicas de congelación, desarrolladas primero para la conservación de semen, permiten afrontar la posible esterilidad producida por los tratamientos oncológicos. Las técnicas en uso son la congelación de embriones, de ovocitos o de tejido ovárico. Las dos primeras tienen el inconveniente, en las pacientes oncológicas, de tener que recurrir a la hiperestimulación ovárica, que en algunos tumores puede ser indeseable, o a la necesidad de la existencia de una pareja estable en el caso de congelación de embriones, lo que en pacientes muy jóvenes puede no ser viable.

a) La congelación de embriones

Es el procedimiento más desarrollado y es de uso habitual en las clínicas de fertilidad. Consigue tasas de embarazo semejantes a las de las técnicas habituales en relación con la edad de las pacientes, pero precisa, como ya se ha dicho, de la existencia de una pareja estable que permita llevar a cabo la técnica. Tiene por otro lado el inconveniente de que tumores hormonosensibles contraindicarían la hiperestimulación ovárica. Desde el punto de vista técnico está perfectamente acreditada y, salvo imposibilidad, es la técnica a utilizar. Pero la congelación de embriones plantea el problema del destino de los embriones en caso de disolución de la pareja.

b) La criopreservación de ovocitos

Es una técnica más reciente que presenta mayores dificultades pero que están en vías de solucionarse, habiéndose referido ya numerosos embarazos obtenidos con el procedimiento, aproximadamente 100 nacimientos hasta diciembre de 2004. Sería la técnica a emplear en pacientes muy jóvenes o sin pareja, caso de que no estuviera contraindicada la hiperestimulación ovárica necesaria.

El tamaño del citoplasma de los ovocitos y su mayor contenido de agua que otras células y el que el núcleo esté bloqueado en la metafase II de la meiosis los hace más frágiles y sensibles a los cambios osmóticos y de temperatura. Algunas modificaciones de la técnica, como la cristalización, pueden aumentar su viabilidad que ya alcanza en algunos centros el 54%. De todas maneras debe considerarse en experimentación todavía. El comité ético de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva considera que la tasa de embarazos que se obtienen con esta técnica o con la conservación de tejido ovárico no justifican el uso rutinario de estos procedimientos.

c) La criopreservación de tejido ovárico

Para su posterior trasplante o estimulación y obtención de ovocitos, en pacientes con procesos oncológicos parece un procedimiento que, en el futuro, habrá de practicarse con mayor frecuencia. Todavía, como la criopreservación de ovocitos, debe considerarse en experimentación, aunque cada vez son más numerosas las publicaciones sobre esta técnica.

La obtención de tiras o fragmentos de biopsias de los ovarios de las pacientes y su conservación han sido publicadas desde hace algún tiempo. No es un procedimiento fácil, aunque ha permitido documentar ciclos menstruales durante algún tiempo en series cortas de pacientes autotransplantadas o desarrollo folicular *in vitro* en otros casos.

El hecho de que los folículos primordiales con sus ovocitos en profase I puedan conservarse abre por tanto amplias perspectivas. Habrán de salvarse, sin embargo, primero las dificultades de conservación del tejido que pasa por la verificación previa de que en el tejido a conservar no existen células malignas. Otro punto importante será la realización del trasplante y su viabilidad prolongada. También habrá de prestarse atención a otros factores como la supervivencia esperada de las pacientes y el costo de la técnica.

A pesar de los éxitos obtenidos, la criopreservación de tejido ovárico debe considerarse en experimentación todavía. El comité ético de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva considera que la tasa de embarazos que se obtienen con esta técnica o con la criopreservación ovocitaria no justifican el uso rutinario de estos procedimientos.

Hombres:

1) Criopreservación de muestras de semen:

La criopreservación de semen debe ofrecerse a todos los pacientes diagnosticados de cáncer tan pronto como sea posible y antes de iniciar cualquier terapia que afecte al sistema reproductivo. Es una técnica disponible y relativamente barata con buenos resultados y oportunidades de fecundación después del tratamiento.

La técnica consiste en congelar muestras de semen de varios eyaculados para emplearlos en fecundación asistida cuando el paciente desee satisfacer sus deseos reproductivos en el caso de que el tratamiento oncológico haya producido una esterilidad permanente o daños irreparables en los gametos.

2) Criopreservación de tejido testicular:

Aunque la criopreservación de semen es utilizada como una opción efectiva para la preservación de la fertilidad, es solo aplicable para hombres postpuberales que pueden producir células germinales funcionales. Además, la congelación de muestras es un recurso finito y no ofrece la posibilidad de restaurar la fertilidad natural. La única técnica que ofrece la posibilidad de restaurar la fertilidad natural con células germinales del propio paciente es la criopreservación de tejido testicular, que puede ser utilizada tanto para prepúberes como adultos con patología oncológica. El tejido debe ser descongelado y reimplantado una vez que el tratamiento haya terminado. Se reimplantará en los testículos o puede ser injertado en un lugar ectópico (como por ejemplo debajo de la piel).

2) Espermatogénesis in vitro:

La maduración de células germinales y su estimulación para diferenciación a espermatozoides puede ser útil en pacientes que han recibido terapias gonadotóxicas, en quienes las células de Sertoli son incapaces de realizar la espermatogénesis. Cultivos in vitro con hormonas folículo-estimulantes recombinantes y testosterona han demostrado llegar a la formación de espermátides morfológicamente anormales pero competentes funcionalmente, que se han utilizado para la inyección espermática intracitoplásmica resultando en embarazos con éxito.

6- Protocolo de actuación ante un paciente oncológico:

Si el paciente es HOMBRE:

A todos los pacientes varones adultos que vayan a ser sometidos a un tratamiento oncológico, como primera opción para preservar su fertilidad, debe ofrecérseles la posibilidad de criopreservar el semen, ya que se ha establecido la efectividad del procedimiento. Las enfermedades más frecuentes en los varones que acuden a un banco de semen son: enfermedad de Hodgkin, cáncer de testículo, leucemia, linfoma no-Hodgkin y cáncer de tiroides.

Aunque la congelación puede inducir cambios en el espermatozoide, que modifiquen su capacidad fecundante, no causa alteraciones significativas en la información genética que aportan para la constitución del genoma humano.

Las indicaciones médicas para la criopreservación de espermatozoides incluyen:

- a) Enfermedades cuya evolución natural puede ocasionar esterilidad.
- b) Procesos que requieren tratamientos potencialmente genotóxicos.
- c) Procedimientos quirúrgicos que pueden alterar la eyaculación o el tránsito de los espermatozoides.

La criopreservación de semen debe realizarse tan pronto como sea posible y antes de iniciar cualquier terapia (por el hipotético riesgo de alteraciones cromosómicas de los espermatozoides). Los diferentes especialistas implicados en los tratamientos deben conocer, antes de comenzar la quimioterapia o radioterapia, los procedimientos que probablemente afectarán la fertilidad, y el manejo del post-tratamiento de la infertilidad.

Antes de la congelación de la muestra seminal el paciente debe realizarse un análisis de sangre para determinar el riesgo infeccioso. Si el paciente es portador de VIH, VHC, VHB o sífilis la muestra debe ser procesada de forma específica, en laboratorios especialmente autorizados para el tratamiento de estas muestras.

Se ha publicado que, si bien el 91% de los oncólogos están de acuerdo en que la criopreservación debe ofrecerse a todos los varones oncológicos, solo el 10% la ofreció siempre, y el 27% en ocasiones. No obstante, la criopreservación de semen puede realizarse en pacientes con cáncer de testículo después de la orquiectomía unilateral.

Es aconsejable que los pacientes congelen tantos eyaculados como sea posible antes de comenzar el tratamiento oncológico. Sin embargo, esto dependerá de la antelación con la que hayan sido remitidos a un Banco de Semen y de las características iniciales del eyaculado. En caso de disponer de tiempo suficiente antes del tratamiento, factores tales como el volumen, concentración espermática y movilidad, serán decisivos para el número de congelaciones. En pacientes normozoospermicos, 3 o 4 eyaculaciones son suficientes para su utilización posterior. En muestras patológicas, cuantas más dosis se congelen, más posibilidades futuras de recuperación espermática existirán.

En pacientes oncológicos prepúberes, que no producen células germinales funcionales, la preservación de la fertilidad es más complicada y en muchos casos todavía es experimental. En estos casos el protocolo a seguir sería la criopreservación de tejido testicular. Una vez terminado el tratamiento oncológico el tejido se reimplanta volviendo a recuperar su actividad funcional.

Si la paciente es MUJER:

En este caso, el protocolo a seguir es más complicado que en el caso de los varones.

Los tumores más frecuentes en las edades infantiles o juveniles son los hematológicos y los de células germinales. Podrán observarse también otros tumores de localización genital. Los tumores hematológicos son igual de frecuentes en ambos sexos y tienen el problema de poder alterar la capacidad fértil al ser tratados con quimioterápicos.

Cuando una mujer joven en edad fértil se va a someter a un tratamiento antitumoral quimioterápico, deben ofrecerse distintas opciones para preservar su fertilidad en el caso de que ésta se vea afectada. Si la mujer tiene pareja estable, la opción más recomendada es la congelación de embriones generados a partir de ovocitos de la paciente, que es un procedimiento de eficacia y seguridad demostrada. La limitación fundamental sería la necesidad de gametos masculinos. Esta técnica también plantea un problema ético sobre el destino de los embriones en caso de no ser utilizados.

En el caso de que la paciente fuera joven y sin pareja, podrían ofrecerle la congelación de ovocitos, que igual que en la congelación de embriones, requiere la estimulación ovárica farmacológica para inducir el desarrollo folicular múltiple y la maduración ovocitaria.

Tanto la criopreservación de ovocitos como la de embriones tienen una limitación muy importante, y ésta es el TIEMPO. Cuanto antes comience la terapia antitumoral, los resultados ofrecerán un mejor pronóstico a la paciente. Para realizar estas técnicas hay que realizar una estimulación ovárica que retrasaría el comienzo del tratamiento, por lo que los diferentes especialistas tendrán que sopesar el riesgo/beneficio de la decisión.

La criopreservación de tejido ovárico todavía está considerada en vías de experimentación pero parece tener un futuro prometedor

En el caso de tratarse de mujeres menores de 40 años y sin evidencia de metástasis a distancia y que van a ser sometidas exclusivamente a un tratamiento de radioterapia en la zona pélvica (por linfomas, cáncer de cérvix, intestino...) podría emplearse la técnica de trasposición ovárica para excluir a los ovarios de la zona de irradiación y evitar el daño directo sobre ellos.

7- Bibliografía:

1. T. Gurgan, C. Salman, A. Demirel. Pregnancy and assisted reproduction techniques in men and women after cancer treatment. *Placenta* 29 (2008) S152- S159.
2. William J. Gradishar, Richard L. Schilsky. Effects of cancer treatment on the reproductive system. *CRC Critical Reviews in Oncology/Hematology* Volume 8, Issue 2 (1988).
3. G. C. W. Howard. Fertility Following Cancer Therapy. *Clinical Oncology* (1991) 3:283-287.
4. W. Hamish, B. Wallace. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer* 2011;117(10 suppl):2301-10.
5. Connie Henke Yarbro, Michael C. Perry. The effect of cancer therapy on gonadal function. *Seminars in oncology nursing*, Vol. 1, No 1 (February), 1985:pp 3-8.
6. Theodoros Maltaris, Rudolf Seufert, Franz Fischl, Michael Schaffrath, Kunhard Polow, Heinz Koelbl, Ralf Dittrich. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 130 (2007) 148-155.
7. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2917-2931.
8. Jensen JR, Morbeck DE, Coddington CC Fertility preservation 3rd. *Mayo Clin Proc*. 2011 Jan; 86(1):45-9.
9. Meirov D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hema-to-oncological neoplasias and other cancers. *Leuk Lymphoma*. 1999;33(1-2):65-76.
10. Rowan K. Fertility preservation during treatment is a growing issue for women. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Mar 3; 102(5):294-6. Epub 2010 Feb 19.
11. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):738-744.

12. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod.* 2003;18(1):117-121.
13. Woodruff TK. The Oncofertility Consortium--addressing fertility in young people with cancer. *NatRevClinOncol.* 2010 Aug; 7(8):466-75. Epub 2010 May 25.
14. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *EndocrinolMetabClin North Am.* 1998;27(4):927-943.