

Técnicas de Reproducción Asistida

Autotrasplante de tejido ovárico y MIV de ovocitos: alternativas para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas

Autotransplantation of the ovarian tissue and IVM of oocytes: alternatives for preserving fertility in cancer patients

Ana Arnanz Poyatos¹, Luis Carmona-Saborido^{1,2,3}, María Pérez Fernández¹, Patricia Rey Vidal¹, Esthér Táboas Lima¹, Antonio Pellicer^{2,3}.

¹Master Biotecnología de la Reproducción Humana Asistida. Instituto Universitario IVI. Universidad de Valencia, Valencia, España.

²Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, 46017 España.

³IVI-Valencia, Valencia, 46015 España.

Resumen

La combinación de criopreservación del tejido ovárico con maduración in vitro de ovocitos y posterior vitrificación para un futuro uso reproductivo, no retrasa el comienzo del tratamiento contra el cáncer y es un método alternativo para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas. El autotrasplante de corteza ovárica representa una esperanza real para estas pacientes una vez se encuentran libres de enfermedad de restablecer su función ovárica y una futura maternidad. Hoy en día, esta técnica no se considera experimental ya que se han publicado hasta la fecha un total de cinco recién nacidos vivos en el mundo. El objetivo de esta revisión es analizar las nuevas técnicas para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas abriendo las posibilidades que se ofrecen al combinar estas dos metodologías y así aumentar las posibilidades de éxito reproductivo.

Palabras clave: Trasplante tejido ovárico. MIV. Preservación fertilidad.

Summary

The combination of cryopreservation ovarian tissue with in vitro maturation of oocytes and subsequent vitrification for future reproductive use does not delay the start of cancer treatment and is an alternative method for preserving fertility in cancer patients.

Autologous transplantation of ovarian cortex is a real hope for these patients once the disease disappears, to restore ovarian function and a future motherhood. Today, this technique is not considered ex-

Correspondencia: Dr. D. Antonio Pellicer
Plaza Policia Local 3
46015 VALENCIA
apellicer@ivi.es

perimental because it has been reported to date a total of five newborns living in the world. The aim of this review is to examine new techniques for preserving fertility in cancer patients by opening the possibilities to combine these two methods, thus increasing the chances of reproductive success.

Key words: Ovarian tissue transplantation. IVM. Fertility preservation.

INTRODUCCIÓN

Nuevos avances en terapias contra el cáncer han posibilitado un incremento en el número de supervivientes a largo plazo. La eficacia en la detección precoz ha mejorado notablemente las tasas relativas de supervivencia para todos los cánceres en pacientes de sexo femenino de un 56% al 64% (1). La demanda de las técnicas de preservación de la fertilidad está principalmente relacionada con el cáncer de mama y la enfermedad de Hodgkin (EH), este último es el más común de los tumores sólidos en los adolescentes (2). El cáncer de mama es el tumor más común en las mujeres occidentales, lo que representa el 30% de todos los tumores y el 20% de todas las muertes relacionadas con el cáncer (3).

El aumento de la esperanza de vida de las pacientes con cáncer implica que los efectos secundarios de los tratamientos tengan repercusiones de gran importancia en la calidad de vida de la paciente una vez superada la enfermedad. La función ovárica y el mantenimiento de la fertilidad son unos de los aspectos que más preocupan a las pacientes una vez recuperadas, ya que al encontrarse muchas de éstas en edad reproductiva, el fallo ovárico precoz (FOP) y la esterilidad que acompaña al tratamiento de quimioterapia pueden afectar su calidad de vida y autoestima (4).

Los tratamientos contra el cáncer presentan efectos gonadotóxicos (5, 6) que dependerán de los agentes empleados, la duración del tratamiento y la edad de la paciente (6); siendo menores los efectos tóxicos de la quimioterapia y radioterapia en ovarios prepuberales y adolescentes que en ovarios de mujeres adultas (7).

El comité ético de la Sociedad Americana de Reproducción Asistida considera la criopreservación de embriones como el tratamiento mejor establecido y más extendido para preservar la fertilidad (8). Este método presenta una serie de limitaciones como son el requerimiento de pareja masculina ó utilización de semen de donante y la necesidad de someterse a estimulación ovárica para la recuperación de ovocitos para su posterior inseminación (9), esto provoca la búsqueda de nuevas alternativas para preservar la fer-

tilidad en estas pacientes. En los tumores hormonodependientes, la estimulación ovárica estaría desaconsejada debido al incremento en los niveles de estradiol produciendo como consecuencia un aumento de la susceptibilidad a la proliferación celular incontrolada (10, 11). También hay que tener en cuenta que no todas las pacientes tienen tiempo suficiente para someterse a una estimulación ovárica previa a la quimioterapia, ya que no hay que olvidar que salvar su vida es lo primero.

Además, en España la estimulación ovárica en pacientes jóvenes y adolescentes no está éticamente bien considerada, ni legalmente permitida (12).

Actualmente han emergido nuevas técnicas para preservar la fertilidad, como son la criopreservación del tejido ovárico (12) y/o maduración in vitro de ovocitos, ésta última en fase experimental.

CRIOPRESERVACIÓN Y TRASPLANTE DE TEJIDO OVÁRICO

Desde los primeros experimentos de trasplante ovárico realizados en animales, se observó que la función ovárica podía restaurarse hasta el punto de conseguir un embarazo espontáneo tras el implante autólogo del tejido ovárico criopreservado (13). El tejido ovárico se obtiene mediante cirugía laparoscópica. Puede practicarse extracción de corteza ovárica (14), ovariectomía unilateral ó bilateral y su posterior criopreservación. El tejido ovárico criopreservado antes del tratamiento de quimioterapia puede ser auto-trasplantado (15) posteriormente a la recuperación de la paciente. Es el primer método de preservación de la fertilidad en niñas prepuberales y mujeres menores de edad que presentan riesgo de fallo ovárico prematuro tras la quimioterapia (3).

Los folículos primarios y primordiales presentes en el tejido ovárico son más resistentes a la congelación que los folículos antrales (16), los cuales soportarán peor el proceso de la congelación, debido a que su compleja estructura impediría la penetración del crioprotector y el alto contenido en agua da como resultado la formación de cristales de hielo.

El tejido ovárico puede ser transplantado ortóptica o heterotópicamente en la pelvis (17, 18) o en áreas subcutáneas del brazo (17), restaurando la función ovárica y normalizando los niveles de gonadotropinas (19-23).

Desde la puesta en práctica de esta técnica se han registrado cinco recién nacidos vivos (18, 19, 23-25) siendo la criopreservación de la corteza ovárica y su posterior trasplante en combinación con tratamientos de reproducción asistida, de gran utilidad en pacientes sometidas a tratamientos quimioterápicos para la preservación de la fertilidad (25). El principal problema que tiene esta técnica reside en la posibilidad de reintroducción de células metastáticas en el implante del tejido ovárico, para evitar esta situación se realizan pruebas anatómopatológicas y un control de las pacientes implantadas.

MADURACIÓN IN VITRO DE OVOCITOS (MIV)

La MIV consiste en la recuperación de ovocitos en estadio de profase I (vesícula germinal) ó metafase I procedentes de folículos que todavía no han alcanzado la dominancia, hasta estadio de metafase II en un medio de cultivo específico (26).

El proceso necesario para que un ovocito madure, tanto nuclear como citoplasmáticamente, es adquirir progresivamente los elementos necesarios en la fase de crecimiento. El ovocito humano alcanza el tamaño maduro en el estado folicular antral (100-120um) sin haber llegado todavía a su diámetro ovulatorio. Por tanto, en teoría, los ovocitos inmaduros recuperados desde folículos antrales pequeños (2-5 mm) ya poseen la maquinaria requerida para llevar a término una maduración completa. Aunque la cascada de señales que provoca la maduración de estos ovocitos recuperados es todavía desconocida, la activación al mismo tiempo de la maduración, tanto nuclear como citoplásmica, para que el ovocito sea competente, parece ser altamente dependiente del tiempo y el tamaño del folículo desde donde fue recuperado (27).

La MIV requiere la maduración de ovocitos en el laboratorio alrededor de 24-48 horas antes de la inseminación.

MADURACIÓN IN VITRO Y CÁNCER

Una buena propuesta como método adicional y complementario a la criopreservación del tejido ovárico es la MIV de ovocitos hasta MII y posterior criopreservación.

Según demuestra un estudio realizado a pacientes menores de 20 años, en las que se aspiraron los ovocitos inmaduros previo a la criopreservación de la corteza ovárica, la edad de la paciente no influyó en el número de ovocitos recuperados ni en la tasa de maduración. Posteriormente se procedió a criopreservación de los ovocitos en estadio de MII (28, 29).

Huang y cols. en 2008 aplicaron la criopreservación del tejido ovárico, MIV y posterior vitificación de MII a cuatro pacientes (18-38 años), con diferentes tipos de cáncer (linfoma de Hodgkin, cáncer de mama y cáncer de recto). Basándose en los resultados obtenidos, postularon que el número de ovocitos inmaduros recuperados de folículos antrales visibles era mayor en pacientes jóvenes, pero independiente de la fase del ciclo menstrual en la que éste se encontrase (30).

En pacientes con tumores hormonodependientes los protocolos de estimulación han sido desarrollados para intentar mantener los niveles de estrógenos basales mediante el uso de inhibidores de la aromataasa (31, 32).

La MIV ha sido desarrollada para evitar los efectos negativos de la estimulación y evitar el retraso en la terapia antitumoral sobre estas mujeres.

Oktay y cols. realizaron un estudio aplicando la estimulación con gonadotropinas, acompañada de inhibidores de la aromataasa a una paciente con cáncer de mama con el objetivo de recuperar ovocitos maduros para posterior FIV y criopreservación de los embriones resultantes. Se procedió a la recuperación de ovocitos inmaduros procedentes de folículos menores de 10 mm para posterior MIV. Finalmente se consiguieron dos MII, y tras ICSI los embriones resultantes fueron vitificados en estadio de cuatro células.(33). Diversas publicaciones han descrito una tasa de embarazo alrededor del 20-25% (34) obtenidas tras la MIV, por lo tanto esta técnica puede ser de gran utilidad para evitar los riesgos que supondría la estimulación con gonadotropinas en tratamientos de FIV. Cha y cols. en 1991 consiguieron el primer embarazo mediante MIV (35), Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 400 recién nacidos vivos con esta técnica(36).

CONCLUSIONES

La criopreservación del tejido ovárico y la maduración in vitro de ovocitos de manera combinada o bien por separado seguirán siendo estudiadas para conseguir mejores resultados y así poder ser llevadas a cabo de manera rutinaria dependiendo de la situación específica de la paciente.

Para la criopreservación del tejido ovárico es preciso un equipo multidisciplinar compuesto por oncólogos médicos y radioterapeutas, ginecólogos, biólogos, psicólogos; que valoren las posibilidades reales de preservación de la fertilidad y de un embarazo posterior. Esta técnica es una posible opción para preservar la función ovárica y posiblemente la fertilidad en adolescentes y mujeres jóvenes con riesgo de desarrollar fallo ovárico prematuro debido a los efectos de la quimioterapia y/o radioterapia. Es necesaria una mayor divulgación de estas técnicas a los especialistas en ginecología y oncología para poder informar a las pacientes adecuadamente de las opciones que tienen antes y después de la aplicación de las terapias antitumorales para preservar la fertilidad.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Maria José Escribá -Instituto Universitario IVI- y Dra. María Sánchez Serrano -Hospital Universitario Dr. Peset e Instituto Universitario IVI-.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Jemal A, Clegg LX, Ward E, Ries LA, Wu X, Jamison PM, et al:** Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004; 101: 3-27.
2. **Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G.:** Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 601-5.
3. **Ghafoor A, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Thun M.:** Trends in breast cancer by race and ethnicity. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 342-55.
4. **Sánchez M, Novella-Maestre E, Teruel J, Ortiz E, Pellicer A.:** The Valencia Programme for Fertility Preservation. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 433-8.
5. **Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Lau NM, Macdonald S, Tan SL, et al.:** Cryopreservation of ovarian tissue and in vitro matured oocytes in a female with mosaic Turner syndrome: Case Report. *Hum Reprod* 2008; 23: 336-9.
6. **Oktem O, Oktay K.:** Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007; 110: 2222-9.
7. **Hart R.:** Preservation of fertility in adults and children diagnosed with cancer. *BMJ* 2008; 337: a2045.
8. **Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine.:** Interests, obligations, and rights of the donor in gamete donation. *Fertil Steril* 2009; 91: 22-7.
9. **Borini A, Rebellato E.:** Focus on breast and ovarian cancer. *Placenta* 2008; 29 Suppl B: 184-90.
10. **Schwarz BE.:** Does estrogen cause adenocarcinoma of the endometrium? *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24: 243-51.
11. **Prest SJ, May FE, Westley BR.:** The estrogen-regulated protein, TFF1, stimulates migration of human breast cancer cells. *FASEB J* 2002; 16: 592-4.
12. **Marhhom E, Cohen I.:** Fertility preservation options for women with malignancies. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 58-72.
13. **Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R.:** Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Hum Reprod* 1994; 9: 597-603.
14. **Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al.:** Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4174-83.
15. **Varghese AC, du Plessis SS, Falcone T, Agarwal A.:** Cryopreservation/transplantation of ovarian tissue and in vitro maturation of follicles and oocytes: challenges for fertility preservation. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2008; 6: 47.
16. **Gosden RG.:** Gonadal tissue cryopreservation and transplantation. *Reprod Biomed Online* 2002; 4 Suppl 1: 64-7.
17. **Oktay K, Buyuk E, Rosenwaks Z, Rucinski J.:** A technique for transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *Fertil Steril* 2003; 80: 193-8.
18. **Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Yemini Z, et al.:** Monitoring the ovaries after auto-transplantation of cryopreserved ovarian tissue: endocrine studies, in vitro fertilization cycles, and live birth. *Fertil Steril* 2007; 87: 418.e7, 418.e15.
19. **Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, et al.:** Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-10.
20. **Oktay K, Tilly J.:** Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. *Lancet* 2004; 364: 2091, 2; author reply 2092-3.
21. **Schmidt KL, Andersen CY, Loft A, Byskov AG, Ernst E, Andersen AN.:** Follow-up of ovarian function post-chemotherapy following ovarian cryopreservation and transplantation. *Hum Reprod* 2005; 20: 3539-46.
22. **Rosendahl M, Loft A, Byskov AG, Ziebe S, Schmidt KT, Andersen AN, et al.:** Biochemical pregnancy after fertilization of an oocyte aspirated from a heterotopic autotransplant of cryopreserved ovarian tissue: case report. *Hum Reprod* 2006; 21: 2006-9.
23. **Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y.:** Options to preserve fertility before oncological treatment: cryopreservation of ovarian tissue and its clinical application. *Acta Clin Belg* 2006; 61: 259-63.
24. **Meirow D.:** Fertility preservation in cancer patients using stored ovarian tissue: clinical aspects. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 536-47.

25. **Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al.:** Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008; 23: 2266-72.
26. **Arroyo G, Belil I, Martínez F, Tur R, Carreras O, Boada M, et al.:** Primer nacimiento en España después de la transferencia de embriones procedentes de ovocitos madurados in vitro. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2007; 24: 125-30.
27. **Wynn P, Picton HM, Krapez JA, Rutherford AJ, Balen AH, Gosden RG.:** Pretreatment with follicle stimulating hormone promotes the numbers of human oocytes reaching metaphase II by in-vitro maturation. *Hum Reprod* 1998; 13: 3132-8.
28. **Son WY, Chung JT, Herrero B, Dean N, Demirtas E, Holzer H, et al.:** Selection of the optimal day for oocyte retrieval based on the diameter of the dominant follicle in hCG-primed in vitro maturation cycles. *Hum Reprod* 2008; 23: 2680-5.
29. **Revel A, Revel-Vilk S, Aizenman E, Porat-Katz A, Safran A, Ben-Meir A, et al.:** At what age can human oocytes be obtained? *Fertil Steril* 2008.
30. **Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, Chian RC.:** Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. *Fertil Steril* 2008; 89: 567-72.
31. **Oktay K.:** Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3858-9.
32. **Rao GD, Chian RC, Son WS, Gilbert L, Tan SL.:** Fertility preservation in women undergoing cancer treatment. *Lancet* 2004; 363: 1829-30.
33. **Oktay K, Demirtas E, Son WY, Lostritto K, Chian RC, Tan SL.:** 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: 228.e19, 228.e22.
34. **Papanikolaou EG, Platteau P, Albano C, Nogueira D, Cortv rindt R, Devroey P, et al.:** Immature oocyte in-vitro maturation: clinical aspects. *Reprod. Biomed. Online* 2005; 10: 587-92.
35. **Cha KY, Koo JJ, Ko JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK.:** Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil Steril* 1991; 55: 109-13.
36. **Buckett WM, Chian RC, Dean NL, Sylvestre C, Holzer HE, Tan SL.:** Pregnancy loss in pregnancies conceived after in vitro oocyte maturation, conventional in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2008; 90: 546-50.