

Preservación de la Fertilidad

Oncofertilidad. Preservación de la fertilidad en mujeres con cáncer de mama

Oncofertility. Fertility preservation for breast cancer patients

Pedro de la Fuente Pérez¹, Laura de la Fuente Bitaine²

¹Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Coordinador del comité de docencia de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF).²Hospital 12 de Octubre. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina Complutense de Madrid.

Resumen

El cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres premenopausicas. Con los métodos de screening muchos casos son diagnosticados en estadios precoces sobreviviendo más del 80%.

Desgraciadamente los regimenes de quimioterapia habitualmente utilizados para su tratamiento pueden producir fallo ovárico precoz. El preservar la fertilidad en las pacientes que sobreviven al cáncer de mama forma parte importante en su calidad de vida.

Aunque existen muchas opciones la FIV seguida de congelación de embriones es el procedimiento mas recomendado pero tiene el inconveniente de demorar el tratamiento, elevar los niveles de estrógenos y requerir semen al realizar el diagnostico. El tratamiento concomitante con análogos de la GnRH disminuye el porcentaje de mujeres que desarrollan fallo ovárico. Otra opción, sobre todo para las mujeres que no disponen de semen cuando se diagnostica el cáncer, es la congelación de tejido ovárico y posterior autotransplante. Recientemente han surgido alternativas muy interesante tales como congelación y vitrificación de ovocitos, maduración in vitro de ovocitos en diferentes estadios seguido de vitrificación.

Palabras clave: Oncofertilidad. Prevención de la fertilidad. Cáncer de mama.

Correspondencia: Dr. D. Pedro de la Fuente
Calle Zeus Nº 15.
28230 Las Rozas. Madrid

Summary

Breast cancer is the most common neoplasm in premenopausal women. With the use of screening mammography and advancement in other diagnostic modalities, many cases of breast cancer now can be diagnosed and treated at early stages of the disease. Unfortunately, adjuvant chemotherapy regimens commonly used in the treatment of the breast cancer may cause premature ovarian failure due to their cytotoxic effects on the germ cells in the ovary. Therefore preservation of fertility in breast cancer survivors at reproductive age has become an important quality of life issue. Fertility preservation is a new emerged field of reproductive medicine (oncofertility) that may help protect the reproductive capacity of the cancer survivors. Embryo freezing is the most established fertility preservation strategy. But standard ovarian stimulation protocols are contraindicated in breast cancer patients because. Recently developed ovarian stimulation protocols with aromatase inhibitor appear to provide stimulation with endogenous estrogen levels comparable to the natural cycle. Ovarian tissue freezing and posterior transplantation can be a solution for women without partner. Another possible solution could be oocyte vitrification or oocyte in vitro maturation followed by vitrification.

Key words: Oncofertility. Prevention of fertility. Breast cancer.

ONCOFERTILIDAD

Los avances conseguidos en oncología hacen que cada vez sea mayor el porcentaje de enfermos que sobreviven a enfermedad en edad infantil o de procrear. Según el Cáncer Institute (1) sobreviven alrededor del 80% de los cánceres pediátricos (edades comprendidas entre 0 y 14 años). El cáncer de mama es el más frecuente en mujeres premenopausicas y entre el 13% y 25% lo padecen antes de los 45 años (2, 3). Con los tratamientos que se utilizan, quimioterapia agresiva, trasplante de médula ósea y radioterapia, se consiguen tasas de curaciones que pueden llegar al 90% (4); y en los cánceres de mama de las mujeres con menos de 40 años la supervivencia es del 82% (5). Pero los agentes alquilantes utilizados, (busulfan, carboplatino, clorambucil, cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, tiotepa) y las radiaciones ionizantes, con frecuencia producen fallo ovárico e infertilidad. Ello ha motivado la preocupación por preservar la función ovárica y la fertilidad en estas mujeres y ha dado lugar a la aparición de una emergente rama de la medicina que los anglosajones comienzan a denominarla oncofertilidad.

CÁNCER DE MAMA

En Estados Unidos se estima que en el 2008 se diagnosticaron 182.000 cánceres de mama de los cuales 16.000 eran mujeres de menos de 45 años y muchas de ellas quieren preservar su capacidad de procrear (5). En Alemania la edad media de las primíparas es 29.8 años lo que supone que muchas de

las pacientes con cáncer de mama no han completado sus deseos de maternidad (6); en España, los datos son similares según los datos del INE de 2006 con una media de 29.6 años para las primíparas. En estas mujeres con menos de 40 años, gracias a la terapia adyuvante, la supervivencia es del 82%; es por ello que se aconseja la quimioterapia en los estadios precoces dado que la edad al diagnóstico es un factor pronóstico independiente para las metástasis y recurrencia de la enfermedad (7).

La quimioterapia deteriora la función ovárica dependiendo de la edad de la paciente, del tipo de agente utilizado y de la dosis total administrada. En relación con la edad cuando las mujeres tienen menos de 40 años el riesgo de amenorrea oscila entre el 30% y el 40% mientras que si tienen más de 40 años el riesgo aumenta pudiendo llegar hasta el 95% dependiendo del tipo de quimioterapia (8). Con CMF, los resultados fueron mejores que en las tratadas con adriamicina y ciclofosfamida; el 50% versus 80% tuvieron amenorrea (OR 0.37 e IC 0.37-0.67). En este trabajo se encontró un efecto mínimo sobre la menstruación de las tratadas con taxol (15%) en los dos años siguientes al tratamiento; se llega a la conclusión de que el efecto sobre el ovario es temporal y reversible, pero hay mujeres que por su edad pasan a la menopausia sin que tengan tiempo para recuperar sus ciclos. Las drogas más frecuentemente asociadas con fallo ovárico se clasifican en tres categorías (9): 1) las que están francamente asociadas con toxicidad gonadal (ciclofosfamida, mostaza de fenilalanina, busulfan y mostazas nitrogenadas); 2) las que tienen una acción de toxicidad gonadal dudosa (metrotexate, 5-fluoracilo, y 6-mercaptopurina); y tercera las drogas

que no se conoce bien su acción tóxica sobre el ovario (doxorubicina, bleomicina, vincristina y vinblastina). Para preservar la capacidad reproductiva de estas pacientes se han propuesto varios métodos.

CONGELACIÓN DE EMBRIONES

La Fecundación in Vitro (FIV) con congelación de embriones es un método seguro con buenos resultados. La supervivencia de embriones en el proceso de descongelación oscila entre el 35% y el 90% y la tasa de implantación entre el 8% y el 30% por embrión transferido; cuando se congelan varios embriones la tasa de embarazos puede sobrepasar el 60%; las posibilidades de tener un hijo después de la transferencia de embriones congelados oscila entre 18% y 20% (9). Esto hace que en la actualidad se considere el procedimiento que mejor preserva la fertilidad a las pacientes tratadas de cáncer de mama.

Previa FIV, se congelan los embriones para una posterior transferencia, con este procedimiento se consigue una tasa de embarazos del 25% (10-13) por transferencia; últimamente se vienen publicando excelentes resultados mediante la vitrificación de los embriones superando el 40% de embarazos por transferencia, prácticamente la misma que se obtiene con la transferencia en fresco (14). Tiene el inconveniente de que es imprescindible la pareja, que a veces no es aconsejable demorar el tratamiento y que al tratarse de un tumor hormono-dependiente la elevación de estrógenos que se provoca con la estimulación de la ovulación puede acelerar la evolución de la enfermedad.

Demora del tratamiento

Con la estimulación ovárica se demora el tratamiento de la quimioterapia unos 15 días a partir del comienzo de la última regla. Existen varios estudios en los que se ha demostrado que la demora de hasta 12 semanas en el comienzo de la quimioterapia, después de la cirugía, no influye en la tasa de supervivencia ni en la de recidivas (15, 16); en un reciente estudio Azim y cols (17); entre la cirugía y la quimioterapia encuentran una demora de una semana en las mujeres que se someten a FIV (45.08 ± 31.64 vs 33.45 ± 27.3 días), en comparación a las que no se someten. No obstante algunos oncólogos, bien porque se impacientan o tienen como único objetivo la curación de la paciente, no consideran la posibilidad de preservar la fertilidad. Esto hace que no les propongan la posibilidad de preservar la función ovárica

y la mujer angustiada por el diagnóstico de cáncer casi siempre olvida o no conoce esta opción; el informar a las mujeres de esta posibilidad tiene, además, un efecto psicológico positivo ya que se le transmite de forma implícita la idea de que se supone que van a curarse de su enfermedad.

Como evitar la elevación de estrógenos

La FIV conlleva la estimulación de la ovulación a fin de poder fecundar varios ovocitos así obtener varios embriones que poder congelar con lo cual aumentan las posibilidades de lograr un embarazo. La estimulación de la ovulación produce un marcado incremento de los estrógenos que puede llegar a ser 10 ó 20 veces mayor que en el ciclo espontáneo (18, 19). Los estrógenos juegan un papel importante en la génesis de estos tumores y en sus recidivas; es conocido como estimulan la actividad mitótica de células epiteliales mamarias de ahí que tanto las pacientes como los oncólogos sean reticentes a la utilización de técnicas que producen una elevación de estrógenos.

Para obviar esta elevación de los estrógenos se han propuesto varias alternativas:

FIV en un ciclo natural; los resultados de la FIV realizada en ciclos espontáneos son malos ya que sólo se consiguen embriones en el 0.6% de las pacientes (20).

Estimulación con tamoxifeno; el tamoxifeno es el primer modulador selectivo de receptores de estrógenos SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator); tienen la peculiaridad de actuar en unos órganos diana como inhibidores de los receptores de estrógenos, como sucede con la mama, y en otros como estimuladores, como sucede en el endometrio. Se utiliza en el tratamiento y profilaxis del cáncer de mama con buenos resultados (21, 22). También se ha utilizado como estimulador de la ovulación a dosis entre 20 y 60 mg durante 5 días logrando así aumentar el número de embriones 2.5 veces con relación a los obtenidos con ciclos espontáneos y sin que se incrementen el número de recidivas de cáncer (18).

Inhibidores de la aromataasa; los inhibidores de la aromataasa actúan de forma competitiva sobre la aromataasa produciendo una disminución de estradiol en sangre (23). Están siendo utilizados en el tratamiento de las mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama con mejores resultados que con el tamoxifeno (24, 25). El letrozole, inhibidor de la aromataasa de tercera generación ha sido utilizada para estimulación de la ovulación de forma especial en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (26 - 28).

Oktay y cols. (29) han propuesto un protocolo de

estimulación ovárica de corta duración en mujeres con cáncer de mama antes del comienzo del tratamiento con quimioterapia: comienza administrando 5 mg. diarios a partir del día 2 del ciclo. Dos días después se comienza la administración de las gonadotropinas y cuando el estradiol llega ≥ 250 pg/ml o uno o varios folículos llega a 14 mm. se añade un antagonista de GnRH. Cuando el tamaño del folículo llega a 19 ó 20 mm de diámetro se suspende la medicación y se administra hCG. El letrozole se vuelve a administrar después de la punción folicular hasta que los niveles de estradiol descienden por debajo de 50 pg/ml. Con este protocolo la demora media en la instauración de la quimioterapia fue de 12 días y en el seguimiento que oscila entre 7.5 y 63.8 meses con una media de 33.05 meses no encontraron mayor riesgo de recidivas (30).

PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

La quimioterapia produce una depleción del pool de folículos primordiales, interrumpen el reclutamiento folicular y su maduración (31, 32); y puede ser causa de fallo ovárico precoz. Los agentes alquilantes son los más citotóxicos por actuar en todas las fases del ciclo celular causando daño en los folículos primordiales (33). En los últimos años varios estudios sugieren que la administración de análogos de la GnRH preserva la función ovárica y reduce el riesgo del fallo ovárico precoz de mujeres jóvenes si se administran al mismo tiempo de la quimioterapia (34, 35). Aunque hay algunos que cuestionan esta acción protectora; Sonmezer y Oktay en una revisión de 2006 llegan a la conclusión de que la falta de trabajos prospectivos randomizados con suficiente peso no permite deducir que la supresión de la función ovárica con análogos de la GnRH sea eficaz en la prevención de la fertilidad (33).

En efecto existen muy pocos estudios prospectivos en humanos, los seguimientos son cortos y la mayoría tienen un grupo control cuestionable. En un estudio prospectivo Reechia y col. (36), estudian la acción de Goserelin en 64 pacientes premenopáusicas con estadios precoces de cáncer de mama sin grupo control; al cabo de 55 meses de seguimiento encontraron que el 86% tenían sus reglas. Blumenfeld y cols. en 65 pacientes con Hodgkin linfoma tratadas con análogos de la GnRH recuperaron sus reglas y ovulación 96.9% (63) versus 63% de las 46 tratadas solo con quimioterapia (37).

En el 2009 se ha publicado un estudio prospectivo, controlado y randomizado en el que se incluyen 78 mujeres con cáncer unilateral de mama sin afectación ganglionar; todas fueron sometidas a quimioterapia según el protocolo FAC (5-fluoracilo 500 mg/m² i.v., Doxorubicina 500 mg/m² i.v. y Ciclofosfamida 500 mg/m² i.v.) que se repitió cada 6 - 8 semanas con un total de 6 ciclos. Dos semanas antes del comienzo de la quimioterapia al grupo de estudio, se le administró 3.6 mg. subcutáneos de Goserelina cada 28 días durante 6 meses. Entre los 3 y 6 meses después de haber terminado la quimioterapia, tuvieron sus reglas el 89.6%, ovulación el 69% y el 11.4% seguían con amenorrea por hipogonadismo hipergonadotropo secundario a fallo ovárico, mientras que en el grupo control el 33.3% tuvieron regla y el 25.6% la ovulación ($p < 0.001$) (38).

Se puede concluir que los análogos de la GnRH preservan en parte la función ovárica. Se ha sugerido varios mecanismos para explicar la forma de actuar: 1) la inhibición del eje hipófisis-ovárico puede reducir la ovulogénesis y hacer que las células germinales sean menos susceptibles a los efectos tóxicos de la quimioterapia, 2) el hipoestronismo que producen disminuye el flujo sanguíneo ovárico con la cual se reduce la llegada de la quimioterapia al ovario, 3) una acción directa de los análogos de la GnRH sobre el ovario independiente de los niveles de gonadotropinas, 4) los análogos de la GnRH pueden regular al alza la esfingosina-1-fosfato que a su vez regula la apoptosis intraovárica (38), y 5) los análogos de la GnRH pudieran proteger las células madre del ovario (39).

Los antagonistas de la GnRH parecen reducir también los efectos tóxicos de la quimioterapia según puede deducirse en trabajos realizados en animales (40, 41). Pero hay que concluir que no existen aun ensayos clínicos que permitan valorar los efectos protectores en mujeres con cáncer de mama tratadas con quimioterapia.

AUTOTRASPLANTE

La criopreservación de tejido ovárico y el posterior auto-transplante ha demostrado restaurar la fertilidad en ovejas (42); y en 2004 se comunica el nacimiento de un primate después de transplante de tejido ovárico fresco (43). En la especie humana su eficacia esta sujeta a discusión y es muy reducida; Oktay y cols comunican transplantes de tejido ovárico previamente congelado en pared pélvica (44), antebrazo y abdomen (45), con la obtención de 20 ovocitos obte-

nidos de trasplante ovárico obtienen 4 embriones que transfieren sin lograr embarazo (46). En el 2004 Donnez y cols (47) publican el primer embarazo a término conseguido después de un auto-trasplante; se trataba de paciente 25 años con un linfoma Hodgkin a la que previamente a la quimioterapia y radioterapia se obtuvieron, mediante laparoscopia, 5 muestras del ovario izquierdo de 12-15 mm. de largo y 5 mm. de grosor; sin embargo el origen del ovocito se cuestiona al haber dejado el ovario derecho a pesar de que durante los 4 años transcurridos entre el final del tratamiento y el trasplante sólo tuvo una ovulación. Después se han publicado cuatro embarazos más con fetos vivos obtenidos después de trasplante de tejido ovárico previamente congelado, uno por Meirou y cols (48), otro por Demeestere y cols (49) y otros dos por Andersen y cols (50). Todos ellos son en casos de enfermedades tipo Hodgkin y ninguno en cáncer de mama.

La técnica del autotrasplante es básicamente similar; previamente al comienzo de la quimioterapia se realiza la extirpación del tejido ovárico, se conserva en congelación y, una vez que se considera que la paciente está libre de enfermedad, se procede al auto-trasplante; se suele realizar generalmente mediante laparoscopia en el ovario restante, en la cara posterior del ligamento ancho, peritoneal en la pared abdominal o en el antebrazo. En trasplantes realizados varios años después de la quimioterapia o radioterapia, el tiempo necesario para la restauración de la función ovárica, evaluada por el pico de estradiol, descenso de la FSH y la visualización de desarrollo folicular mediante ecografía, osciló entre 16 y 26 semanas después del autotrasplante (51). La elevación de FSH se observó en series consecutivas de ciclos ovulatorios lo que demuestra una baja reserva folicular. La duración de la función ovárica depende de la edad de la paciente y del número de folículos transplantados; según Oktay y cols oscila entre nueve meses y tres años (46, 52, 53). El autotrasplante debe considerarse como una ventana tanto desde el punto de vista endocrino como de la capacidad de procrear y se hace necesario, en ocasiones, repetir el trasplante cuando no se logra el embarazo con el primero. El número de ovocitos recuperado es menor, obteniendo solo uno o dos por ciclo pero, por el contrario la calidad es similar, como lo demuestra el que sea similar el porcentaje de fecundaciones (50).

Se ha planteado la posibilidad de que en el auto-trasplante existan micrometástasis y con contribuya a la aparición de recidivas. Esta posibilidad es real, pero muy poco probable; no obstante el examen histológico del tejido a transplantar debería evitarla. En

un reciente trabajo se examinaron 40 especímenes de ovarios congelados, 13 de los cuales pertenecían a mujeres con cáncer de mama; se realizaron tinciones con eosina-hematoxilina y inmunoperoxidasa para identificar la presencia de citoqueratina, no se evidenciaron la existencia de células neoplásicas en ninguno de los casos. Llegan a la conclusión de que es muy poco probable la existencia de micrometástasis en el tejido ovárico transplantado, la no existencia de ningún caso en la literatura va a favor de esta conclusión (54). Pero hay un trabajo pendiente de publicación, realizado en el banco de ovario congelado de Dinamarca, en el que se investigó en 8 mujeres con de leucemia, la presencia en el tejido ovárico congelado de células malignas; para ello se realizó estudio histológico, histoquímica y de una específica anomalía cromosómica que pudo ser utilizada como marcador de células malignas: en los 8 casos el resultado histológico e histoquímica fue negativo mientras la PCR mostró la existencia de células de leucemia en 6 casos (75%) (55).

MADURACIÓN IN VITRO DE OVOCITOS (MIV)

Con el fin de evitar los casos de hiperestimulación provocada con la estimulación ovárica y de rebajar los costos de la FIV, se ha propuesto la maduración in vitro de ovocitos inmaduros en estadio de pro fase I ó metafase I hasta estadio II. Para ello se puncionan folículos que aun no han alcanzado la fase de dominancia (diámetro \leq de 10 mm.), en ciclos espontáneos o con pequeña estimulación. Las primeras maduraciones de ovocitos y primera fecundación in vitro fue publicada por Edwards y cols (56) y el primer niño nacido de después de MIV en folículos obtenidos en ciclos no estimulados fue realizada por Cha y cols (57). En la actualidad se han publicado más de 400 nacidos vivos con esta técnica. En los casos de cáncer de mama, en mujeres jóvenes este procedimiento es muy atractivo porque evita la estimulación ovárica y la demora para el comienzo de la quimioterapia puede oscilar entre 2 ó 10 días (58). La técnica consiste en puncionar y aspirar, mediante control ecográfico o en biopsias de ovario, los folículos con diámetro entre 4 y 10 mm., en los días 10 al 13 del ciclo, con una aguja de 19-Gauge. La maduración de los ovocitos en el laboratorio requiere entre 24 y 48 horas antes de la inseminación (59). Una vez fecundados los ovocitos se congelan los embriones para transferirlos cuando la paciente ha terminado el tratamiento y se encuentre libre de su enfermedad.

No existen estadísticas en pacientes con cáncer pero sí en casos de síndrome de ovario poliquístico (SOP). Cha y cols (60) obtienen 1.131 ovocitos inmaduros en 94 ciclos de 64 pacientes con SOP; de los cuales el 89.0%, de ellos 708 (62,2%) llegaron al estadio de metafase II a las 48 horas. Entre las 16 y 18 horas después del ICSI 481 (67,9%) formaron pronúcleos. Fueron transferidos 85 embriones en 23 ciclos y 17 pacientes tuvieron 20 niños normales (23.5% embarazos por embrión transferido). Resultados parecidos son los obtenidos por el grupo francés con un 20.0% de embarazos clínicos por transferencia y 15% de niños sanos (61). Estos malos resultados parecen estar más relacionados con el síndrome de ovario poliquístico que la técnica de MIV (62).

VITRIFICACIÓN DE OVOCITOS

La supervivencia de ovocitos congelados con la técnica convencional está alrededor del 50% variando según las series entre el 23% y el 89% (63). La vitrificación de ovocitos es una nueva técnica de criopreservación que, a diferencia de la convencional, no produce cristales intracitoplasmáticos lo que hace que la supervivencia sea mayor del 80% (64 - 68). En trabajos recientes comparado los resultados de la ICSI en ovocitos vitrificados y en frescos las tasas de fecundación fue del 94.2% vs 97.8% y la formación de blastocistos 48.7% vs 47.5%, para vitrificados y ovocitos frescos respectivamente; también fueron similares las tasas de implantación, abortos y embarazos en evolución (67, 69). Resultados muy parecidos son los obtenidos por Kim y cols (70), en 19 pacientes con fertilidad probada sometidas a FIV por ligadura de trompas y fecundando mediante ICSI 285 ovocitos vitrificados al menos durante 6 meses y obtuvieron tasas de fertilización del 72.3%, de implantación del 43%, de embarazo clínico del 80% por transferencia, y con 20 nacidos vivos lo que supone un 7.1% por ovocito inyectado.

La vitrificación de ovocitos es una técnica relativamente sencilla, no requiere medios sofisticados, se realiza en poco tiempo y es poco costosa. Sin embargo es una técnica que aun no esta estandarizada en lo que concierne a concentración del crioprotector, velocidad de enfriamiento o criotransportadores, no existiendo aún consenso de cual es la que da los mejores resultados (70). Dadas las altas concentraciones de crioprotectores utilizados y su acción química tóxica, es de suma importancia el balance entre velocidad de enfriamiento y concentración de los crioprotectores; pero los datos de que disponemos demuestran que no se incrementa el porcentaje de anomalías comparadas con las de los recién nacidos de FIV convencional (71).

Los resultados publicados en los últimos años con ovocitos vitrificados en cuanto a tasas de fertilización, cigotos y blastocitos son muy superiores a las del método de congelación lento (66 - 68). A pesar de estos buenos resultados; ello no evita la demora en el comienzo de la quimioterapia ni la necesidad de estimular la ovulación con la consiguiente elevación de los niveles de estradiol y la su posible influencia en la evolución de la enfermedad.

En los últimos años se ha desarrollado una nueva estrategia utilizando ovocitos inmaduros. Los ovocitos se obtienen de ciclos espontáneos mediante punción ecoguiada (69) o de banco de tejido ovárico creado a partir de ovarios extirpados o biopsiados (72); inmediatamente después se realiza la madurados in vitro y a continuación se vitrifican para, cuando se estime conveniente, ser fecundados mediante el método clásico o ICSI. Con este procedimiento se han conseguido fetos vivos en casos de esterilidad y en un caso de tumor borderline de ovario bilateral (69, 73, 74). Aunque aun no existen publicaciones en casos de cáncer de mama, esta técnica podía ser aplicada en mujeres jóvenes con esta enfermedad para preservar su fertilidad.

Esta nueva estrategia presenta varias ventajas; a parte de evitar la demora del comienzo del tratamiento con quimioterapia y la elevación de los niveles de estradiol consecutivos a la estimulación de la ovulación, permite demorar la fecundación todo el tiempo que requiera el caso, por lo que no es necesario que la paciente tenga que disponer de un marido, pareja o recurrir a un banco de semen en el momento de extracción de los ovocitos y, además, evita problemas éticos, religiosos y legales concernientes a la congelación de embriones.

FUTURAS OPCIONES

La maduración in Vitro de folículos primordiales puede ser una opción en el futuro. En ratones se ha logrado producir ovocitos, fecundarlos y tener descendencia a partir de folículos primordiales obtenidos de tejido ovárico fresco y congelado. En la mujer, la maduración in Vitro de folículos primordiales de tejido fresco o congelado no ha dado, hasta la fecha, ningún resultado clínico (75).

Recientemente se ha demostrado que los folículos en estadios de desarrollo precoces obtenidos de tejido ovárico fresco pueden sobrevivir y crecer después de un xenotransplante. En ovinos, el xenotransplante de folículos primordiales a ratones con inmunodeficiencia se han cultivado hasta ovocitos MII. Chao y cols.

obtienen ovarios de fetos humanos de 20 semanas, después los congelan durante 6 días, los transplantan en las capsulas suprarrenales de ratones inmunodeprimidos; a la semana del haberlos transplantado realizan la estimulación de la ovulación con gonadotropinas después recogen los ovocitos de los folículos antrales y los maduran in Vitro obteniendo el 21.43% de ovocitos con MII (76).

Estos procedimientos podrían ser útiles para preservar la fertilidad en niñas y mujeres con enfermedades malignas como alternativa al autotransplante para evitar el posible transplante de células malignas. Los xenotransplante tienen el peligro potencial de la transmisión de priones y de virus de animales al obtener los ovocitos; además el tejido transplantado sería siempre escaso dado el tamaño de los animales de laboratorio que habitualmente se han usado.

CONCLUSIONES

A una mujer con menos de 45 años a la que se le diagnostica un cáncer de mama y se le va a tratar con quimioterapia debe ser informada del riesgo de fallo ovárico y esterilidad. Se debe explicar de las posibilidades de supervivencia que tiene e informarle de las alternativas que existen para paliar su posible esterilidad. Para elegir la opción más adecuada se tendrá en cuenta las características del caso tales como edad de la paciente, tipo de quimioterapia, situación social, si tiene o no pareja y creencias religiosas.

La prevención del fallo ovárico se puede intentar mediante el tratamiento con análogos de la GnRH o con la crioconservación de tejido ovárico seguido de autotransplante. Hay que tener en cuenta que con los análogos de la GnRH no siempre se evita el fallo ovárico y con el autotrasplante la función ovárica es limitada en el tiempo.

Aunque existen varias opciones para preservar la fertilidad de estas pacientes, la recomendada por la Sociedad Americana de Oncología y por la Sociedad de Medicina Reproductiva Americana, es estimulación de la ovulación seguida de FIV y congelación de ovocitos (77, 78); no obstante la maduración de ovocitos in vitro seguida de vitrificación es una opción que debe contemplarse sobre todo en los casos de tumores con receptores hormonales positivos.

BIBLIOGRAFIA

1. **American Cancer Society. In:** Cancer Facts and Figures. American Cancer Society, GA, USA (2007).

2. **Ries LAG, Eisner MP, Kosay LC, Hankey BF, Miller BA, Clegg L et al.:** SEER Cancer Statistics Rewew; 1975-2001. Bethesda. MD: Natinonal Cancer Institute [http://ser.cancer.gov/car/1975_2001].
3. **American Cancer Society. :** Breast Cancer Facts Figures 2007-2008. http://www.cancer.org/downloads/STT/BCFF.Final.pdf.
4. **Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T.:** Cacer statistics. 2008, CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96.
5. **Loibl S, Kohl J, Kaufmann M.:** Reproduction after breast cancer what advice do we have for our patient? (in Geman). Zentralbl Gynakol 2005; 127: 120-4.
6. **Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ.:** Meeting hisghlights: Intenational expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. Ann Oncol 2005; 16: 1569-83.
7. **Urrutiocoechea A, Arnedos M, Walsch G, Dowsett M, Smith I.:** Ovarian protection with gosereling adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2008; 110: 411-416.
8. **Petrek JA, Naughton MJ, Caso LD, Pasket ED, Naffalis EZ, SingletarySE et al.:** Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. J Clin Oncol 2006; 24: 1045-51.
9. **Muller U, Stabel A.:** Gonadal function after MA COP-B or VACOP-B with or without dose intensification and ABMT in young patients with aggressive non-Hodgkin`s lymphoma. Ann Oncol 1993; 4: 399-402.
10. **Seli E, Tangir J.:** Fertility preservation options for female patients with malignanies. Curr Opin Obstet Gynecol 2005; 17: 299-300.
11. **Blumenfeld Z.:** Gynecologic concerns for young exposed to gonadotoxic chemotherapy. Curr Opinion Obstet Gynecol 2003; 15: 359-70.
12. **Lobo RA.:** Potential options for preservation of fertility in women. N Engl J Med 2005; 353: 64-73.
13. **Georgescu ES, Goldbers JM, du Plessis SS, Agarwal A.:** Present and future fertility preservation strategies for female cancer patients. Obstet Gynecol Surv 2008; 63: 725-32.
14. **Dorado M, González M, Hebles M, Migueles B, Aguilera L, Sánchez P et al.:** La vitri ficación permite obtener tasa de embarazos comparables a las obtenidas con embriones en fresco. Revista Iberoamericana Fertilidad 2009; 26: 405-9.
15. **Cold S, Düring M, Ewertz M, Knoop A, Moller S.:** Does timing of adjuvant chemotherapy influence the prognosis after early breast cancer? Results of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Br J Cancer 2005; 93: 627-32.

16. **Lorhisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnet J et al.:** Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4888-94.
17. **Azzin AA, Constantini-Ferrando m, Oktay K.:** Safety of fertility preservation by ovarian stimulation With letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: A prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 22: 2630-35.
18. **Cahtill DJ, Wardle PG, Harlow CR, et al.:** Expected contribution to serum estradiol from individual follicles in unstimulated cycles. *Hum Reprod* 2000; 15: 1909-12.
19. **Mitwally MF, Bhakoo HS, Crickard k, Sullivan MW, Batt RE, Yeh J.:** Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2006; 86: 588-96.
20. **Oktay K, Buyuk E, Davis O, Yermakova L, Veeck L, Rosenwaks Z.:** Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003; 18: 90-5.
21. **Early Breast Cancer Trialist's Group.:** Systemic treatment of early breast cancer by hormonal cytotoxic of immune therapy. *Lancet* 1992; 39: 1-15.
22. **Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Cecchini RS, Cronin WM et al.:** Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-88.
23. **Dixon JM, Renshaw L, Young O, Murray J, Macaskill, McHugh M et al.:** Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1671-6.
24. **Smith IE, Dowsett M.:** Aromatase inhibitors in breast cancer *N Engl J Med* 2003; 348: 2431-42.
25. **Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A et al.:** Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101-09.
26. **Eckmann KR, Kockler DR.:** Aromatase inhibitor for ovulation and pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1338-46.
27. **Badawy A, Aal IA, Abulata M.:** Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 92: 849-52.
28. **Casper RF.:** Letrozole versus clomiphene citrate: which is better for ovulation induction?. *Fertil Steril* 2009; 92: 858-9.
29. **Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z.:** Fertility Preservation in Breast Cancer Patients: A Prospective Controlled Comparison of Ovarian Stimulation With Tamoxifen and Letrozole for Embryo Cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4347-53.
30. **Azin AA, Costantini-Fernandez M, Oktay K.:** Safety of Fertility Preservation by Ovarian Stimulation With Letrozole and Gonadotropins in Patients With Breast Cancer: A Prospective Controlled Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2630-5.
31. **Familiari G, Caggiati A, Nottola SA, Di Benedetto MR, Motta PM.:** Ultrastructure of human ovarian primordial follicle after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Hum Reprod* 1993; 8: 2080-7.
32. **Meistrich M, Vassilopoulou-Sellin R, Lipshulz L.:** Adverse effects of treatment: Gonad Dysfunction. Lippincott-Raven Publishers, 1997 Philadelphia.
33. **Sonmezer M, Oktay K.:** Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *The Oncologist* 2006; 11: 422-34.
34. **Ismail-Khan R, Minton S, Cox C, Sims I.:** Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a randomized trial using the GnRH agonist (triptorelin) during chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 15S.
35. **Urruticoechea A, Arnedos M, Walsh, Dowsett M, Smith IE.:** Ovarian protection with goserelin during adjuvant chemotherapy for pre-menopausal women with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 411-6.
36. **Recchia F, Sica G, De Filippis S, Saggio G, Rosselli M, Rea S.:** Goserelin as ovarian protection in adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: a phase II pilot study. *Anticancer Drugs* 2002; 13: 417-24.
37. **Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ.:** Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril* 2008; 89: 166-73.
38. **Badawy A, Elnashar A, El-Shry M, Shahat M.:** Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91: 694-7.
39. **Blumenfeld Z.:** How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos. *Oncologist* 2007; 12: 1044-54.
40. **Huang YH, Zhao XJ, Zhang OH, Xin XY.:** The GnRH antagonist reduces chemotherapy-induced ova-

- rian damage in rats by suppressing the apoptosis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 409-14.
41. **Meirow D, Assad G, Dor J, Rabinovici J.:** The GnRH antagonist cetrorelix reduces cyclophosphamide-induced ovarian follicular destruction in mice. *Hum Reprod* 2004; 19: 1294-9.
 42. **Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R.:** Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196°C. *Hum Reprod* 1994; 9: 597-603.
 43. **Lee DM, Yeoman RR, Bataglia DE, Stouffer KL, M. B. Zelinski-Wooten MB, Fanton JW et al.:** Live birth after ovarian tissue transplant. *Nature* 2004; 428: 137-38.
 44. **Oktay K, Karlikaya G.:** Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1919
 45. **Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z.:** Center for Reproductive Medicine and Infertility and Institute for Reproductive. *JAMA* 2001; 286: 1490-93.
 46. **Oktay K, Buyuk E, Veeck L, Zaninovic N.:** Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 363: 837-40.
 47. **Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pinard C.:** Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-10.
 48. **Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T.:** Pregnancy after Transplantation of Cryopreserved Ovarian Tissue in a Patient with Ovarian Failure after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 318-21.
 49. **Demeestere I, Simon Ph, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y.:** Fertility Preservation: Successful Transplantation of Cryopreserved Ovarian Tissue in a Young Patient Previously Treated for Hodgkin's Disease. *The Oncologist* 2007; 12: 1437-42.
 50. **Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen Ch, Dueholm M et al.:** Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008; 23: 2266-72.
 51. **Donnez J, Squifflet J, Van Eyck AS, Demylle D, Ottosen Ch, Dueholm M et al.:** Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue: a pilot experience. *RBM* 2008; 16: 694-704.
 52. **Oktay K, Karlikaya G.:** Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl Med* 2000; 342: 1919.
 53. **Oktay K, Economos K, Kan M, Rucinski J, Veeck L, Rosenwaks Z.:** Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *JAMA* 2001; 286: 1490-3.
 54. **Azen F, Hasson J, Ben-Yosef D, Kossoy N, Cohen T.:** Histologic evaluation of fresh human ovarian tissue before cryopreservation. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29: 19-23.
 55. **Rosendahl M, Andersen MT, Ralfkioer E, Kjeldsen L, Andersen MK, Andersen CY.:** Evidence of residual disease in cryopreserved ovaria cortex from female patients with leukaemia. *Fertil Steril en prensa* en Febrero del 2010.
 56. **Ewards R, Bavister B, Steptoe P.:** Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature* 1969; 221: 632-5.
 57. **Cha K, Koo JJ, Choi DH, Han SY, Yoon TK.:** Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from non stimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in donor oocyte program. *Fertil Steril* 1991; 55: 109-13.
 58. **Rao GD, Chian RC, Son WS, Gilbert L, Tan SL.:** Fertility preservation in woman undergoing cancer treatment. *Lancet* 2004; 363: 1829-30.
 59. **Arnanz A, Carmona-Saborido L, Pérez M, Rey P, Fábos E, Pellicer A.:** Autotrasplante de tejido ovárico y MIV de ovocitos: alternativas para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas. *Rev Iberoamericana Fertilidad* 2009; 26: 287-91.
 60. **Cha KY, Han SY, Chung HM, Choi DH et al.:** Pregnancies and delivery after in vitro maturation and embryo transfer without stimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 978-83.
 61. **Le Du A, Kadoch IJ, Bourciguax N, Doumerc S et al.:** In Vitro oocyte maturation for the treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome: the French experience. *Hum Reprod* 2005; 20: 420-4.
 62. **Buckett WM, Chian RCh, 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.
 63. **Huang J, Tan SL, Chian RC.:** Fertility preservation for female. *J Reprod Contracep* 2006; 17: 109-28.
 64. **Koleshova LL, Lopata A.:** Vitrification can be more favourable than slow cooling. *Fertil Steril* 2002; 78: 449-54.
 65. **Kotayama KP, Stehlik J, Kuwayama M, Kato O et al.:** High survival rate of vitrification human oocytes results in clinical pregnancy. *Fertil Steril* 2003; 80: 223-4.
 66. **Chian RC, Son WY, Huang J, Cui SJ, Buckett M, Tan SL et al.:** High survival rates and pregnancies of human oocytes following vitrification: preliminary report. *Fertil Steril* 2005; 84: S 36.
 67. **Oktay K, Cil AP, Bang H.:** Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 70-80.

68. **Cobo A, Kuwashigue M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, RemoHi J.:** Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop metod. *Fertil Steril* 2008; 6: 1657-64
69. **Chian RCh, Huang JYJ, Gilbert L, Son WY, Holzer H, Cui SJ et al.:** Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. *Fertil Steril*; 2009; 91: 2391-8.
70. **Kim TJ, Laufer LR, Hong SW.:** Vitrification of oocytes produces high pregnancy when carried out in fertile women. *Fertil Steril* 2010; 93: 467-74.
71. **Buckett WM, Chian RC, Holzer H, Dean NL, Usher R, Tan SL.:** Obstetric outcome and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol* 2007; 110:885-91.
72. **Huang JYJ, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, Chian R-C.:** 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.
73. **Cao Y, Xing Q, Zhang ZG, Wei ZL, Zhou P, Cog L.:** Cryopreservation of immature and in-vitro matured human oocytes by vitrification. *Reprod Biomed Online* 2009; 19: 369-73.
74. **Huang JY, Buckett WM, Gilbert L, Tan SL, Chian RC.:** Retrieval of immature oocytes followed by in vitro maturation and vitrification: a case report on new strategy of fertility preservation in women with borderline ovarian malignancy. 2007; 105: 542-4.
75. **Sonmezer M, Oktay K.:** Orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* (Article in press).
76. **Chao L, Jiang AF, Deng XH, Yu HL, Zhen JH.:** Capability of oocytes maturation in human cryopreserved ovarian tissue following xenograftinf. *Abstract de PubMed revista china. Zhongguo Yi Xue Ke Yuan Wue Bao.* 2008; 30: 583-8.
77. **Lee SJ, Schover LR, Patridge AH, Patrizio P et al.:** American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2917-31.
78. **Ethics Comitite of American Society of Reproductive Medicine.:** Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005; 83: 1622-8.