

Preservación de la fertilidad en la terapia antineoplásica

Los avances en el tratamiento de neoplasias que ocurren en la infancia o en la juventud han permitido que más pacientes lleguen a la edad reproductiva libres de enfermedad. Sin embargo, las terapias antineoplásicas, cirugía, radioterapia y quimioterapia pueden producir trastornos de la fertilidad por deterioro directo o indirecto de los órganos del sistema reproductor. Los mayores efectos esterilizantes ocurren en los trasplantes de médula ósea, para los que se utilizan altas dosis de quimioterapia y radioterapia.

En los pacientes en los que el tratamiento antineoplásico ha causado esterilidad, no existen opciones terapéuticas para concebir un hijo de la misma línea genética, a menos que se hayan utilizado estrategias para preservar la fertilidad. Estas últimas se refieren al uso de hormonas o agonistas de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRHa) a fin de mantener a las células germinales en un estado quiescente, a la protección gonadal mediante transposición ovárica quirúrgica o blindajes protectores para minimizar la irradiación directa o indirecta a las gónadas y a las técnicas de criopreservación de embriones, gametas o tejido gonadal. Los resultados publicados hasta el momento para la manipulación hormonal y la protección gonadal no son alentadores¹.

La criopreservación de embriones es útil solamente para un número limitado de pacientes: aquellos en edad reproductiva y con una pareja estable. Es importante informar a los pacientes que la estimulación ovárica no garantiza una buena producción de óvulos y que el tiempo necesario para un ciclo de estimulación podría retrasar la terapia antineoplásica. Un problema adicional es la posibilidad de daño endometrial por los tratamientos antineoplásicos y la imposibilidad de implantación futura. Por último, congelar embriones presenta dilemas científicos, éticos y religiosos. Dentro de los primeros, el congelamiento prolongado y la ulterior supervivencia de embriones. Se registran nacimientos de bebés normales luego de transferir embriones criopreservados por casi 9 años². Los dilemas éticos-religiosos y morales son varios, por ejemplo, en caso de muerte materna, los embriones corren el riesgo de «orfandad».

El congelamiento de gametas femeninas ha dado resultados pobres, con escasos nacimientos registrados en todo el mundo³. Se está investigando cómo mejorar la eficacia de la criopreservación de ovocitos maduros introduciendo variaciones en las técnicas y medios de criopreservación. La obtención de ovocitos inmaduros, tiene la ventaja de evitar la estimulación gonadotrófica, por lo que se acorta la espera del tratamiento anticanceroso y se prescinde de la medicación hormonal en los tumores hormonodependientes. Sin embargo estos ovocitos deben ser madurados antes de fertilizarlos. En humanos, se han descripto pocos embarazos madurando ovocitos desde folículos antrales y ninguno desde folículos primordiales; sin embargo, los estudios en animales son alentadores⁴. La criopreservación de espermatozoides, por el contrario, es una técnica sencilla y permite excelentes resultados. Por ello debería ser de aplicación obligatoria en varones jóvenes antes del tratamiento anti neoplásico. Los espermatozoides pueden obtenerse por eyaculación, punción de epidídimo o biopsia testicular.

La criopreservación de tejido gonadal es factible en mujeres y en varones, pero el ulterior trasplante o la maduración *in vitro* son aún experimentales. En mujeres, se congela la corteza ovárica porque dicha área contiene gran cantidad de folículos primordiales (dependiendo de la edad), los que son más

resistentes que los folículos en desarrollo al proceso de congelamiento y descongelamiento. Estas formas inmaduras deberán madurar a fin de poder ser fertilizadas. Las alternativas incluyen el trasplante del tejido ovárico criopreservado y descongelado a la misma paciente (autólogo), a otra paciente (alotrasplante) o a otra especie (xenotrasplante) y la maduración folicular *in vitro*. En hombres, se puede congelar el tejido testicular⁵ y en un futuro, las células germinales que se obtengan podrán inyectarse en epidídimo, cultivarse *in vitro* o xenotrasplantarse a fin de ser maduras y utilizadas en fertilización asistida. Estas técnicas aún no están disponibles para procrear debido a que se desconocen los mecanismos moleculares de maduración de gametas, y que existe el riesgo potencial de reinserción de células neoplásicas con el implante. La maduración de gametas *in vitro* evitaría dicha reinserción así como también el daño del implante por ulteriores tratamientos en caso de recaída tumoral. La donación de gametas no es una preservación de la línea genética, aunque sí una estrategia de concepción.

Para aquellos en los que no pudo conservarse células de la línea germinal antes del tratamiento antineoplásico, podría abrirse una nueva posibilidad terapéutica. Esta sería la haploidización de células somáticas diploides⁶. El procedimiento consiste en la inyección del núcleo de una célula somática dentro de un ovocito previamente enucleado (ooplastos). De esta forma se produce la división del núcleo con expulsión de un complemento haploide. Sin embargo, antes de intentar aplicar esta tecnología a la clínica se debe investigar la confiabilidad de los resultados por la posibilidad de producir separación anormal de las cromátidas o expresión de genes silenciados.

A pesar de las opciones existentes para la preservación de la fertilidad en las terapias antineoplásicas, el número de pacientes que consulta para su aplicación, es limitado. Esto puede deberse al desconocimiento de dichas estrategias por parte de los pacientes y del equipo tratante así como también a la escasa difusión de los programas de preservación de la fertilidad para pacientes con neoplasias. El trabajo en equipo de pediatras, radioterapeutas, oncólogos, hematólogos, clínicos y especialistas en reproducción es de gran importancia para la atención del paciente.

Las posibilidades para preservar la fertilidad en pacientes con terapias potencialmente esterilizantes son varias y la investigación en esta área avanza día a día. Las técnicas de criopreservación parecen ofrecer las mejores posibilidades y si bien los resultados en modelos animales son alentadores, la extrapolación a humanos debe ser cuidadosamente analizada. Sin embargo, si hoy no se le brinda al paciente con cáncer la posibilidad de preservar su fertilidad, el día de mañana se le habrá quitado la posibilidad de procrear un ser de su misma línea germinal. Creemos que todo individuo tiene derecho a ser informado a fin de poder decidir sobre su futuro reproductivo antes de empezar un tratamiento antineoplásico.

María Victoria Bertolino, Carlos J. Quintans, R. Sergio Pasqualini

Halitus Instituto Médico

Marcelo T. de Alvear 2084, 1122 Buenos Aires,

Fax: (54-11) 4963-4000, e-mail: bertolino@halitus.com

1. Gosden RG, Wade JC, Fraser MM, Sandow J, Faddy MJ. Impact of congenital or experimental hypogonadotrophism on the radiation sensitivity of the mouse ovary. *Hum Reprod* 1997; 12: 2483-8.
2. Quintans CJ, Donaldson MJ, Bertolino MV, Pasqualini RS. Birth of a healthy baby after the transfer of embryos that remained cryopreserved for 8.9 years. *Fertil Steril*. (in press).
3. Porcu E, Fabbri R, Damiano G, et al. Clinical experience and applications of oocyte cryopreservation. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 169: 33-7.
4. Eppig J, O'Brien M. Development *in vitro* of mouse oocytes from primordial follicle. *Biol Reprod* 1996; 54: 197-207.
5. Quintans CJ, Rey Valzacchi G, Donaldson MJ, Blanco L, Pasqualini RS. Embarazo logrado por inyección intracitoplasmática de ovocitos con espermatozoides provenientes de una biopsia de testículo criopreservado. *Medicina (Buenos Aires)* 1997; 57: 713-6.
6. Tsai MC, Takeuchi T, Bedford JM, Reis MM, Rosenwaks Z, Palermo GD. Alternative sources of gametes: reality or science fiction? *Hum Reprod* 2000; 15: 988-94.