

Trabajos Congreso SAMeR 2011

Preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas. Cuatro años de experiencia en el grupo IV

Gabriel De la Fuente, María Martínez, Susana Rabadán, Javier Domingo, Juan Antonio García-Velasco

Reproducción 2011;26:62-65

Resumen

La mejora de los tratamientos oncológicos en las últimas décadas ha aumentado de forma considerable las tasas de curación del cáncer. Esto ha determinado una mayor preocupación por la calidad de vida del paciente y por los efectos secundarios que los tratamientos oncológicos pueden ocasionar sobre la función reproductiva. Hoy en día disponemos de diversas estrategias para preservar la fertilidad en las pacientes oncológicas como son el uso de agonistas de la GnRH, la transposición de los ovarios, la maduración in vitro de ovocitos, la vitrificación de ovocitos y la criopreservación de tejido ovárico. La vitrificación de ovocitos mediante el método cryotop presenta una tasa de supervivencia ovocitaria de un 93% y tasas de fecundación e implantación similares a las de los ovocitos fecundados en fresco, convirtiendo a esta alternativa en uno de las mejores opciones para preservar la fertilidad. A la hora de estimular los ovarios con el fin de vitrificar ovocitos, es necesario valorar el tiempo de que disponemos previo al inicio de la quimioterapia y el momento del ciclo en que se encuentra la paciente. Para disminuir los altos niveles de E2 que acompañan las estimulaciones ováricas en los tumores hormonodependientes se utilizaron inhibidores de la aromataasa. Presentamos nuestra experiencia con esta técnica como una herramienta útil para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer.

Introducción

Actualmente en España, 1 de cada 52 mujeres menores de 39 años presentará una neoplasia maligna. Un 15% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres menores de 40 años (aproximadamente 8.600 casos nuevos/año) y 600 casos en menores de 30 años. Actualmente se calcula que 1 de cada 1.000 mujeres menores de 30 años es una superviviente al cáncer. Esto ha llevado a que cada vez sea más frecuente encontrarnos con pacientes libres de cáncer, pero estériles.

Los tratamientos oncológicos comprometen seriamente la reserva ovárica. La gonadotoxicidad va a depender de la edad del paciente, del tipo de fármaco que se utilice (siendo mayor para el grupo de los alquilantes, especialmente la ciclofosfamida), número de ciclos, campo de irradiación, de la dosis acumulada, de la enfermedad de base y de la situación reproductiva previa.^{1,2}

El riesgo de fallo ovárico precoz (FOP) es 4 veces mayor si se recibe quimioterapia (QT) en la adolescencia, pero se multiplica por 24 si el tratamiento es recibido entre los 21 y 35 años es decir que a mayor edad, mayor riesgo de FOP.³

En la mujer las estrategias de preservación de fertilidad son diversas, y se recurrirá a una u otra dependiendo del tiempo disponible hasta el inicio del tratamiento oncológico y la posibilidad o no de llevar a cabo una estimulación ovárica.

Preservación de fertilidad en la paciente oncológica

En los últimos años se ha desarrollado la vitrificación, una técnica de criopreservación ultrarápida que consigue solidificar el citoplasma del ovocito en ausencia de cristales de hielo. Para ello se utiliza una mezcla de crioprotectores altamente concentrados y se aumenta la velocidad de enfriamiento mediante la reducción del volumen de solución de vitrificación y almacenando directa-

mente en nitrógeno líquido (hasta $-23.000^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$). De esta manera, el material adquiere la consistencia de un sólido no estructurado muy similar al vidrio. Otra ventaja de la vitrificación es la ausencia del efecto *chilling*, daño celular que en la congelación lenta ocurría entre los $+15^{\circ}\text{C}$ y los -5°C .

El sistema de vitrificación utilizado actualmente en el IVI es el *Cryotop*[®], diseñado por Kuwayama consistente en una fina lengüeta de polipropileno en la que se cargan los ovocitos en un mínimo volumen de $0,1\mu\text{l}$.^{4,5,6}

La tasa de supervivencia del ovocito oscila entre el 91 y el 97%,⁷ no observándose diferencias en las tasas de fecundación, calidad embrionaria y de gestación cuando comparamos ovocitos frescos y vitrificados. Tanto la supervivencia del ovocito como los resultados clínicos se han visto afectados por la edad materna, siendo peores estos resultados en mujeres mayores de 38 años (supervivencia ovocitaria del 80%).⁶

Materiales y métodos

En el grupo IVI en los últimos 4 años (marzo del 2007- enero del 2011) desde que se inició el programa de preservación de la fertilidad con el auspicio y financiación de la Fundación IVI, un total de 272 pacientes recibieron asesoramiento sobre preservación de la fertilidad. Doscientas nueve de las mismas realizaron vitrificación de ovocitos (224 ciclos), 8 criopreservaron tejido ovárico y 4 realizaron ambas técnicas. Cincuenta y un pacientes no realizaron ningún tratamiento debido principalmente al inicio inmediato del tratamiento oncológico y 15 pacientes debieron cancelar el mismo por motivos personales. El comienzo de la estimulación ovárica debió contar en todos los casos con la aprobación del oncólogo tratante.

El 67% de las pacientes presentaban cáncer de mama, siendo éste el grupo más numeroso, seguido por el linfoma de Hodgkin en un 15% de los casos, LNH en el 4%, cáncer de ovario y digestivo en el 3% respectivamente, y leucemia en el 2%.

El 11% de las pacientes tratadas contaban con

fertilidad probada y no se contabilizaron casos de esterilidad previa.

En la primera consulta se realizó valoración de la reserva ovárica mediante medición de FSH o AMH y recuento de folículos antrales a través de ecografía transvaginal. En todos los casos el tratamiento de preservación de la fertilidad se realizó previo al comienzo de la quimio o radioterapia.

Estimulación ovárica

Las pautas de estimulación variaron en función de cada paciente, según su edad y reserva ovárica, pero principalmente según si el tumor era o no hormonodependiente. En pacientes con tumores no hormonodependiente cualquier pauta de estimulación fue válida, utilizándose habitualmente 150-225 IU de rFSH en un protocolo con antagonistas de la GnRH.

Por el contrario, en las pacientes con cánceres hormonodependientes como el cáncer de mama, los niveles suprafisiológicos de estradiol derivados de la hiperestimulación ovárica (hasta 10-15 veces los superiores observados en un ciclo natural) cobran especial importancia.

El uso de inhibidores de la aromatasasa, como el letrozol, disminuye estos niveles hasta en un 90%, presentando niveles de estradiol semejantes a los observados en ciclos monofoliculares sin estimulación. Asimismo, el número de embriones y ovocitos obtenidos con letrozol es comparable con el obtenido en ciclos convencionales de FIV (8,5 ovocitos MII y 6,5 embriones).

Por lo tanto, la estimulación ovárica en este grupo se realizó con letrozol 5 mg desde la regla hasta la regla siguiente. En nuestro grupo mantenemos la dosis diaria de letrozol hasta la siguiente menstruación para evitar un pico de estradiol tras la supresión. Se utilizó en todos los casos 150 IU de rFSH en un protocolo con antagonistas de la GnRH, realizando la maduración final ovocitaria con 0,2 mg de triptorelina.

El uso de letrozol en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama no se ha traducido en un aumento de la tasa de recidiva ni en una disminución de la supervivencia libre de enfermedad con respecto a mujeres no estimuladas.⁸

El empleo del letrozol en reproducción asisti-

da es controvertido dada la posible aunque poco probable relación con un aumento de la incidencia de malformaciones fetales.⁹

Sin embargo, se considera aceptable su empleo en pacientes con tumores hormonodependientes, teniendo en cuenta que los embriones derivados del proceso de vitrificación de ovocitos nunca estarían expuestos al medicamento.

Estrategias para acortar el proceso de estimulación

Esta consideración fue de vital importancia porque el tiempo que se demore el inicio de su tratamiento oncológico puede tener implicación en su pronóstico.

El intervalo de tiempo del que disponía cada paciente hasta el inicio de la RT/QT para llevar a cabo la estimulación ovárica fue variable, dependiendo fundamentalmente del tipo de tumor. Algunos cánceres precisaron tratamiento inmediato motivo por el cual no se pudo realizar una correcta preservación de la fertilidad o se optó por la criopreservación de tejido ovárico.

En las pacientes portadoras de cáncer de mama, se suele esperar 3-4 semanas entre la cirugía y el inicio del tratamiento RT/QT, permitiendo realizar el tratamiento. El objetivo fue retrasar al mínimo el inicio de la estimulación.

Así contamos con diversas estrategias en función del momento del ciclo ovárico en el que se encontraba la paciente.^{10,11}

Si la paciente consultaba con la menstruación, se comenzaba directamente la estimulación, mientras que si la paciente se presentaba en fase folicular con un folículo dominante, podíamos aprovechar el ciclo natural para realizar la punción de ese folículo e incluso acelerar su crecimiento añadiendo una dosis baja de FSH. Tras realizar la captación se iniciaba el tratamiento con antagonistas de la GnRH hasta que el nivel de E2 disminuyera por debajo de 60 pg/ml y seguidamente comenzar la estimulación ovárica (la menstruación habitualmente acontecía con la estimulación ya iniciada). Si la paciente acudía en fase secretora, añadíamos un antagonista para disminuir los niveles de E2 y comenzar la estimulación cuando esta cifra fuera menor a 60pg/ml.

Con estas sencillas pautas, y gracias a los antagonistas de la GnRH conseguimos minimizar el tiempo de espera a la estimulación y que se agilizase el proceso.

Resultados

La edad media de las pacientes que preservó su fertilidad fue de 30,2 años y el 11% de las mismas contaba con fertilidad probada. La media de complejos cúmulo-ovocito (CCO) recuperados en punción fue de 10,7 y la media de ovocitos metafase II (MII) vitrificados por ciclo fue de 7,8 (74%). En los 142 casos estimulados con FSHr + letrozol la media de CCO en punción fue de 9,6 y la de MII vitrificados de 7,1 (74%). En las 72 pacientes portadoras de cánceres no hormonodependientes, estimulados únicamente con FSHr la media de CCO recuperados fue de 11,1 ($p=0,1585$) y la de MII vitrificados de 8,1 (73%) ($p=0,1999$), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La dosis media de gonadotropinas utilizadas en el grupo estimulado únicamente con FSHr fue de 188 IU/día mientras que en el grupo tratado con FSHr+letrozol fue de 170 IU/día, ($p=0,0678$).

El pico de estradiol medio en las pacientes portadoras de cánceres hormonodependientes fue de 347 pg/ml, similar al observado en un ciclo monofolicular, y por lo tanto dentro de un margen seguro. El pico de estradiol en el grupo no tratado con inhibidores de la aromatasas fue de 1138 pg/ml. ($p=0,0001$)

La media de días transcurridos entre la primera cita y el inicio de la estimulación fue de 8,2 días y el promedio de días de estimulación fue de 9,3 días. Esto permitió no dilatar el inicio del tratamiento adyuvante en los cánceres que así lo querían.

Conclusiones

Diferentes estudios han demostrado que no hay un incremento del riesgo de la mortalidad en mujeres diagnosticadas de cáncer de mama cuando quedan gestantes después del tratamiento. No se ha descrito una asociación de los

tratamientos oncológicos a una mayor tasa de malformaciones, cromosomopatías, enfermedades hereditarias o a una mayor incidencia de cáncer en la descendencia (10,12). Esto transmite seguridad en cuanto a la gestación en estas mujeres tras superar el cáncer.

Hemos presentado nuestra experiencia de los últimos años en este grupo de pacientes, demostrando que la estimulación con inhibidores de la aromataza genera una respuesta ovárica similar a la del grupo tratado únicamente con FSHr, además de no comprometer el pronóstico oncológico ni retrasar el inicio del tratamiento adyuvante.

Asimismo la vitrificación de ovocitos ofrece altas tasas de supervivencia ovocitaria y los resultados en FIV con ovocitos desvitrificados son similares a los obtenidos con ovocitos en fresco. Por lo tanto, la vitrificación de ovocitos se presenta como un método auspicioso para conservar el poder reproductivo una vez curado el cáncer, aunque desconocemos aún si la calidad ovocitaria en estas mujeres con cáncer es la que les corresponde por su edad o está afectada por su enfermedad.

Debido a la espera del alta oncológica aún no contamos con un número significativo de casos de pacientes que hayan retornado en busca de utilizar sus ovocitos con fines reproductivos.

Creemos que la preservación de la fertilidad debe ser un aspecto importante de la calidad de vida de pacientes jóvenes que sobreviven al cáncer. Todas las mujeres deben ser informadas sobre los efectos del tratamiento oncológico sobre

su fertilidad y se les debe ofrecer medidas para la preservación de ésta.

Referencias

1. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerty K, y col. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:2917-2931.
2. González S, Juanmarti I, Biete Solá A, Domingo J, Sánchez I, Castellón G, y col. Gonadotoxicidad de la quimioterapia y radioterapia. En: García-Velasco JA, Domingo J, editores. Cuadernos de Medicina Reproductiva: Preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer; 2009: p. 19-26.
3. García-Velasco JA, Domingo J. Tratamiento del cáncer y fertilidad. *Jano* 2008;1719:32-36.
4. Cobo A. Vitrificación de ovocitos: una realidad. En: García-Velasco JA, Domingo J, editores. Cuadernos de Medicina Reproductiva: Preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer; 2009: p. 71-81.
5. Cobo A, Bellver J, Domingo J, Perez S, Crespo J, Pellicer A, y col. New options in assisted reproduction technology: the Cryotop method of oocyte vitrification. *Reprod Biomed Online* 2008;17:68-72.
6. Cobo A, Kuwayama M, Perez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohi J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 2008;89:1657-1664.
7. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod Biomed Online* 2005;11:300-308.
8. Azim AA, Costantini-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; 26:2630-2635.
9. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;85(6):1761-1765.
10. Sánchez Sánchez V, Torres A, Álvarez M. Efectos del embarazo sobre el cáncer de mama. En: García-Velasco JA, Domingo J, editores. Cuadernos de Medicina Reproductiva: Preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer; 2009. 27-36.
11. Sanchez M, Novella-Maestre E, Teruel J, Ortiz E, Pellicer A. The Valencia Programme for Fertility Preservation. *Clin Transl Oncol* 2008;10:433-438.
12. Tukcuoglus I, Yeon Kim J, Oktay K. Estimulación ovárica en pacientes con cáncer de mama. En: García-Velasco JA, Domingo J, editores. Cuadernos de Medicina Reproductiva: preservación de la fertilidad en pacientes con cáncer; 2009 p. 49-59.

E2 medio ciclos sin Letrozol	1385,9 pg/ml
E2 medio ciclos con Letrozol	341 pg/ml
Nº total CCO en punción	2148
Nº total ovocitos MII vitrificados	1578 (73,4%)
Promedio ovocitos MII obtenidos	10.7 (0-34)
Promedio ovocitos MII vitrificados	7.8 (0-34)
Dosis GT media diaria/total con Letrozol	169 U / 1416 U
Dosis GT media diaria/total sin Letrozol	211 U /1882 U