



Documento de recomendaciones para la preservación de la fertilidad en pacientes con enfermedad de Hodgkin





DOCUMENTO DE RECOMENDACIONES PARA LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN

Justo Callejo Olmos, Teresa Cardesa Salzmán, Eva Domingo Domènech,
Josep Maria Gris Martínez, Dolors Manau Trullàs, Susanna Marín Borràs,
Fernando Marina Rugero, Catalina Márquez Vega, Rocío Núñez Calonge
y Susana Peón Muñoz





Editorial Glosa, S.L.

Avinguda de la Meridiana, 358, T3, 10º, AB - 08027 Barcelona
Teléfonos: 932 684 946 / 932 683 605 - Telefax: 932 684 923
www.editorialglosa.es

ISBN: 978-84-7429-587-0
DL B. 11.026-2013

© De los autores

© De esta edición Editorial Glosa, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

**Justo Callejo Olmos**

Jefe clínico de Ginecología y Obstetricia. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona).
Profesor titular de Obstetricia y Ginecología. Universitat de Barcelona.
Coordinador del Grupo de trabajo para la Preservación de la Fertilidad. Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

Teresa Cardesa Salzmann

Servicio de Oncología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat (Barcelona).

Eva Domingo Domènech

Coordinador médico de hospitalización. Servicio de Hematología. Institut Català d'Oncologia.
Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Josep Maria Gris Martínez

Co-coordinador de la Unidad de Medicina Reproductiva. Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
Profesor asociado. Facultad de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.
Grupo de Interés de Salud Embrionaria. Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

Dolors Manau Trullàs

Ginecóloga. Coordinadora clínica. Unidad de Reproducción Humana Asistida.
Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON). Hospital Clínic de Barcelona.
Universitat de Barcelona.
Investigadora. Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS).
Grupo de Interés de Endocrinología de la Reproducción. Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

Susanna Marín Borràs

Oncólogo radioterapeuta. Servicio de Oncología Radioterápica. Institut Català d'Oncologia.
Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).
Coordinadora médico de la Unidad Funcional de Ginecología Oncológica. ICO-Hospital de Bellvitge.
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).
Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).

Fernando Marina Rugero

Director de laboratorio. Instituto de Reproducción CEFER. Barcelona.
Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR).





Catalina Márquez Vega

Medico adjunto. Unidad de Gestión Clínica de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla.

Profesor asociado. Departamento de Pediatría. Universidad de Sevilla.

Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP).

Rocío Núñez Calonge

Embrióloga. Subdirectora de la Clínica Tambre. Madrid.

Susana Peón Muñoz

Unidad de Reproducción. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Responsable del Programa de Preservación de Fertilidad. Médico adjunto del Programa de Reproducción

Asistida del Hospital de Sant Pau i la Santa Creu-Fundació Puigvert. Barcelona.





ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Introducción | 7 |
| Concepto de reserva ovárica | 7 |
| Gonadotoxicidad en el tratamiento del linfoma de Hodgkin | 9 |
| Aspectos epidemiológicos | 9 |
| Quimioterapia y gonadotoxicidad en pacientes con linfoma de Hodgkin | 9 |
| Estrategias de tratamiento de primera línea aceptadas para pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin | 9 |
| Tratamiento quimioterápico de segunda línea | 12 |
| Gonadotoxicidad | 12 |
| Radioterapia y gonadotoxicidad en pacientes con linfoma de Hodgkin | 14 |
| Fertilidad masculina | 15 |
| Fertilidad femenina | 16 |
| Recomendaciones previas a la prescripción de un tratamiento con radioterapia | 19 |
| Métodos para la preservación de la fertilidad en el linfoma de Hodgkin | 22 |
| Quimioprofilaxis | 22 |
| Métodos quirúrgicos | 24 |
| Transposición ovárica intraabdominal | 24 |
| Criopreservación | 25 |
| Semen | 25 |
| Ovocitos y embriones | 30 |
| Tejido ovárico | 35 |





■ ■ INTRODUCCIÓN

La combinación de altas dosis de quimioterapia y radioterapia ha aumentado considerablemente la supervivencia de las pacientes jóvenes afectadas de cáncer. La mayoría de los linfomas y leucemias de la infancia y la adolescencia, así como de tumores sólidos, tienen hoy en día curación; en el caso de la enfermedad de Hodgkin y la leucemia aguda linfocítica, con un índice superior al 80% y 70%, respectivamente. La supervivencia a 5 años para los cánceres infantiles mejoró de un 56% hasta un 75%. Así, de forma global, estimó que, en el 2010, aproximadamente uno de cada 250 adultos jóvenes era un superviviente de un cáncer padecido durante la niñez.

En contrapartida, uno de los inconvenientes para conseguir estos resultados es, en muchas ocasiones, y sobre todo cuando se trata de adolescentes, la pérdida de la función reproductiva. En el caso de las niñas, según un modelo matemático, una reducción del 90% de la población de células germinales antes de los 14 años daría lugar a un fallo ovárico permanente hacia los 27 años de edad. Estas niñas y mujeres jóvenes tienen como única opción terapéutica la administración de estrógenos y progestágenos de forma indefinida, y sus posibilidades de reproducción pasan, casi indefectiblemente, por los programas de *donación de ovocitos*.

Pero, a medida que la tasa de «curación» en los procesos oncológicos va mejorando, van crecien-

do las exigencias de calidad de vida para estas pacientes. No se trata ya de conservar la vida, sino de que la calidad de ésta sea lo más cercana posible a la normalidad y, sin duda, uno de los aspectos más determinantes es la *preservación de la fertilidad*.

Vaya por delante que las pretensiones del presente Documento no van más allá de una serie de recomendaciones (tal como se indica en el título), elaboradas por un grupo multidisciplinario de profesionales (oncólogos, ginecólogos y biólogos) interesados en el tema. La falta de evidencia científica en el momento en que tomamos esta iniciativa hace que no podamos presentarlo como una «Guía de práctica clínica».

■ ■ CONCEPTO DE RESERVA OVÁRICA

El concepto de reserva ovárica pretende hacer referencia a la cantidad de ovocitos que tiene cada mujer en un momento puntual de su vida. En el momento del nacimiento existen en el ovario unos dos millones de folículos primordiales, de los cuales quedan en la menarquía unos 500 000. Posteriormente, a los 37-38 años restan unos 25 000, y hacia los 50 años es cuando se agota la reserva folicular y se entra en la menopausia (fig. 1). Por este motivo, la reserva ovárica que tiene la paciente en el momento de iniciar el tratamiento oncológico será determinante para valorar el riesgo de fallo gonadal posterior.



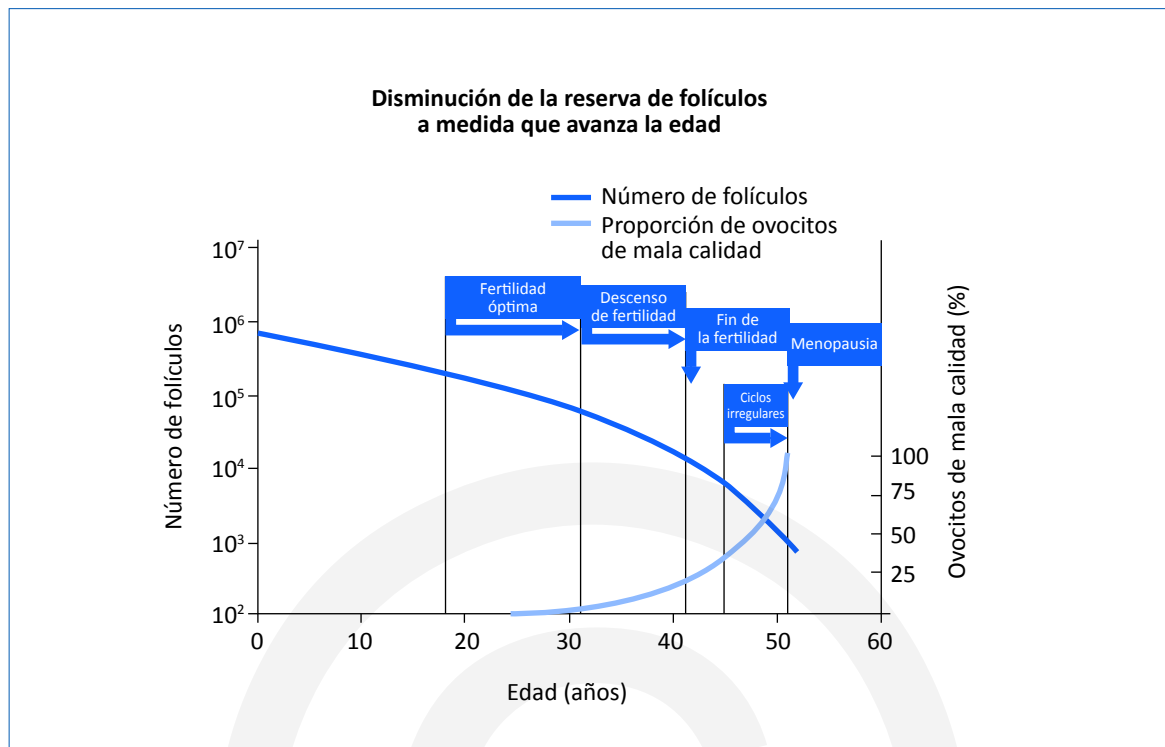


Figura 1. Reserva folicular a lo largo de la vida de la mujer¹.

Los fármacos gonadotóxicos provocarán una pérdida irreversible. Disponemos de varios marcadores para valorar la reserva ovárica. El más sencillo y rápido de realizar es el recuento de folículos antrales mediante una ecografía ginecológica. La determinación de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol en fase folicular precoz es otro parámetro que se utiliza con esta finalidad. Asimismo, se ha utilizado la inhibina B, y más recientemente se ha propuesto la hormona antimulleriana (HAM). La ventaja es que el resultado no está mediatizado por la influencia de la concentración de esteroides en sangre, y es posible realizar la determinación en cualquier momento del ciclo. La desventaja es su coste económico.

Lo importante es remarcar que todos ellos son métodos indirectos y con una fiabilidad no demasiado superior a la presunción del dato que podemos hacer teniendo en cuenta la edad de la paciente. El especialista en reproducción utiliza estos parámetros para poder predecir qué tipo de respuesta obtendrá ante una eventual estimulación ovárica (cuantos ovocitos conseguirá) y qué pauta puede ser la más adecuada.

El presente documento recoge una revisión actual sobre el riesgo de gonadotoxicidad de los tratamientos actuales del linfoma de Hodgkin (LH), así como de las posibilidades de preservar la fertilidad de estos pacientes.



GONADOTOXICIDAD EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN

El LH es la neoplasia más frecuente en la población entre 15 y 24 años. Se trata de una proliferación maligna que se caracteriza por un infiltrado linfocítico pleomórfico con presencia de células multinucleadas de Reed Sternberg, que son las células monoclonales características, junto con células inflamatorias y otras reactivas no tumorales^{2,3}. La supervivencia de los pacientes ha aumentado en las últimas décadas de forma espectacular; actualmente, entre el 80 % y el 90 % de niños, adolescentes y adultos jóvenes pueden curarse⁴. Junto con el mayor número de supervivientes a largo plazo aumenta también la importancia de su calidad de vida, siendo el interés científico actual conseguir tasas de supervivencia cercanas al 100% con el menor número posible de efectos secundarios tardíos⁵. Uno de los efectos secundarios más graves de la quimioterapia y la radioterapia es el daño que producen sobre la función gonadal. El tipo de quimioterapia, las dosis totales acumuladas, la necesidad de consolidación con radioterapia en campos de irradiación concretos, así como la edad del paciente en el momento del tratamiento son factores que determinan el impacto en la fertilidad⁶.

■ ■ ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El LH se puede diagnosticar a cualquier edad; la media de edad de presentación es 32 años. Existe una distribución bimodal, con un pico de mayor incidencia entre los 20 y los 30 años, y otro a los 70 años. La incidencia del LH es mayor en hom-

bres que en mujeres y mayor en la raza blanca que en cualquier otra. Se puede ver también en las razas negra y asiática, en las que se asocia más a menudo con presentación extranodal y estadios más avanzados de la enfermedad.

Aunque entre el 30% y el 40% de los casos se diagnostican en fases avanzadas (estadios III y IV), el pronóstico en general es muy bueno. Dependiendo del estadio y de los factores de riesgo, más del 80 % de los pacientes pueden curarse gracias al mayor conocimiento de la enfermedad y a los avances tanto en los tratamientos oncológicos (introducción de regímenes de poliquimioterapia y nuevas técnicas de irradiación) como en los de soporte.

No obstante, los supervivientes de un LH tienen un mayor riesgo de desarrollar a largo plazo segundas neoplasias (leucemias, linfomas no Hodgkin y tumores sólidos) y efectos tardíos relacionados con el tratamiento, como complicaciones cardíaco-pulmonares, endocrinas e infertilidad⁷.

■ ■ QUIMIOTERAPIA Y GONADOTOXICIDAD EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

Estrategias de tratamiento de primera línea aceptadas para pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin

El deseo de curar a los pacientes, con efectos secundarios mínimos, ha propiciado intentos de



reducir la intensidad de la quimioterapia (especialmente de los fármacos alquilantes), así como la dosis y el volumen de la radiación⁸⁻¹⁰.

La estrategia terapéutica general es la quimioterapia para todos los pacientes, con radiación o sin ella. La excepción a este enfoque general incluye a pacientes seleccionados en estadio I, con LH de predominio linfocítico nodular completamente resecaos, cuyo tratamiento inicial puede ser sólo cirugía.

El número de ciclos de quimioterapia, así como la indicación de radioterapia se basan, en la mayoría de los protocolos, en el estadio inicial, la presencia de masa «bulky» en el momento del diagnóstico, así como en el grado de respuesta precoz al tratamiento evaluado mediante tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada. Sin embargo, hasta un 25% de los pacientes recaen o son resistentes a la primera línea de tratamiento, y esta situación requiere del uso de quimioterapia más gonadotóxica¹¹.

En la actualidad, los dos esquemas terapéuticos más utilizados en primera línea para el tratamiento del LH en adultos son el régimen ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) y el BEACOPP escalado (bleomicina, vincristina, procarbazona, prednisona y dosis escaladas de etopósido, doxorubicina y ciclofosfamida). Ambos difieren esencialmente en la presencia de agentes alquilantes en el esquema BEACOPP.

Los niños y adolescentes, una vez llevado a cabo el diagnóstico de LH, se clasifican en los grupos de riesgo que se detallan a continuación.

Enfermedad de riesgo bajo (estadios I-IIIa; no voluminosa; sin síntomas)

- VAMP (vinblastina, doxorubicina, metotrexato y prednisona) × 4 más radioterapia de dosis baja al campo afectado (LD-IFRT).
- COPP/ABV (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona,

prednisona, doxorubicina, bleomicina, vinblastina) híbrida × 4 más LD-IFRT.

- ABVE (doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido) × 2 a 4 y LD-IFRT (2 frente a 4 ciclos basados en la respuesta temprana).
- OEPA (vincristina, etopósido, prednisona, doxorubicina) (varones) u OPPA (vincristina, prednisona, procarbazona, doxorubicina) (mujeres) × 2 y LD-IFRT (LD-IFRT incluye dosificación de radiación entre 15 y 25 Gy). (Estudios realizados en Alemania indican que estos pacientes tal vez no necesiten radioterapia si se obtiene una remisión completa.)

Tasa de supervivencia sin complicaciones (SSC): aproximadamente 92%. Supervivencia global (SG): cerca del 98%.

Enfermedad de riesgo intermedio (todos los pacientes en estadio I y II no clasificados como estadio inicial; estadio IIIa; estadio IVA)

- COPP/ABV × 6 más LD-IFRT.
- ABVE-PC (doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida) × 3 o 5 más LD-IFRT (3 frente a 5 ciclos en base a la respuesta temprana).
- OPPA/OEPA × 2; COPP × 2 (niñas) o COPDAC (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina) × 2 (niños), más LD-IFRT.ⁱ

Tasa de SSC: aproximadamente 85%. Tasa de SG: aproximadamente 93%.

Enfermedad de riesgo alto (estadios IIIB, IVB)¹²⁻¹⁵

- ABVE-PC × 3 o 5 más LD-IFRT (3 frente a 5 ciclos basándose en la respuesta temprana).
- OPPA/OEPA × 2; COPP × 4 (niñas) o COPDAC × 4 (niños), más LD-IFRT.
- BEACOPP/ABVD.

Tasa de SSC: aproximadamente 83%. Tasa de SG: aproximadamente 94%.

Tabla 1. Dosis comparada de quimioterapia en los diferentes protocolos

| Fármaco | BEACOPP4 + ABVD2 (varones) CCG 59704 | BEACOPP4 + COPP/ABV4 (mujeres) CCG 59704 | BEACOPP 8 | COPP/ABV4 CCG 5942 | COPP/ABV6 CCG 5942 | (ARA/VP COPP/ABV CHOP)2 CCG 5942 | MOPP/ABVD6 CCG 521 |
|-----------|--------------------------------------|--|-----------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|
| Dox | 240 | 280 | 280 | 140 | 210 | 220 | 300 |
| Ara-C (g) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 | 0 |
| Bleo (U) | 80 | 80 | 80 | 40 | 60 | 20 | 120 |
| CDDP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CPM | 5000 | 7400 | 10 000 | 2400 | 3600 | 6000 | 0 |
| DTIC | 1500 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4500 |
| DXM | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| VP16 | 2400 | 2400 | 4800 | 0 | 0 | 1600 | 0 |
| MePDN | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2000 | 0 |
| NH2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 72 |
| PDN | 2240 | 4640 | 4480 | 2240 | 3360 | 1600 | 3360 |
| PROC | 2800 | 5600 | 5600 | 2800 | 4200 | 1400 | 8400 |
| VBL | 24 | 24 | 0 | 24 | 36 | 14,8 | 72 |
| VCR | 8 | 13,6 | 16 | 5,6 | 8,4 | 2,8 | 16,8 |
| Fármaco | ABVD6 CCG 521 | DBVE POG 9426 dept on course # | DBVE-PC POG 9425 dept on course # | OEPA/COPPX2 | OEPA/COPPX4 | ABVE PC4 | ABVE PC4 + DECA2 |
| Dox | 300 | 100/200 | 180/300 | 160 | 160 | 200 | 200 |
| Ara-C (g) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| Bleo (U) | 120 | 40/80 | 45/60 | 0 | 0 | 75 | 75 |
| CDDP | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 90 |
| CPM | 0 | 0 | 2400/4000 | 1000 | 2000 | 3200 | 3200 |
| DTIC | 4500 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DXM | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 40 |
| VP16 | 0 | 1000/2000 | 1125/1875 | 1000 | 1000 | 1500 | 1900 |
| MePDN | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| NH2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| PDN | 0 | 0 | 1200/2000 | 3000 | 4200 | 1400 | 1400 |
| PROC | 0 | 0 | 0 | 3000 | 6000 | 0 | 0 |
| VBL | 72 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| VCR | 0 | 6/12 | 8,4/14 | 15 | 21 | 14 | 14 |

Ara-C: citarabina; bleo: bleomicina; CDDP: cisplatino; CPM: ciclofosfamida; dox: doxorubicina; DTIC: dacarbazina; DXM: dexametasona; MePDN: metilprednisona; NH2: mecloretamina; PDN: prednisona; PROC: procarbazona; VBL: vinblastina; VCR: vincristina; VP16: etopósido.

Tratamiento quimioterápico de segunda línea

Tratamientos del linfoma resistente o en recaída

Los principales protocolos utilizados son DHAP (dexametasona, dosis altas de citarabina, cisplatino), ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido), MINE (mitoxantrone, ifosfamida, vinorelbina, etopósido) y EVI (gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposómica). El riesgo en términos de fertilidad no ha sido evaluado.

Trasplante de células hematopoyéticas

Varios estudios recogen que los regímenes utilizados para acondicionamiento en trasplante alogénico de médula ósea causan lesiones gonadotóxicas graves, especialmente en el caso de la irradiación corporal total (TBI por sus siglas en inglés), con fallo ovárico precoz (FOP) e infertilidad casi constante en los adultos, y de hasta un 81 % en niños. Hay casos publicados de embarazos después del acondicionamiento con BEAM (carmustina, etopósido, citarabina, melfalán) en trasplante autólogo de médula ósea.

Un informe reciente del Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) concluye que algunos pacientes que recibieron acondicionamiento con TBI y otros acondicionamientos mieloablativos pueden preservar su fertilidad. El estudio describe 83 embarazos en mujeres con antecedente de trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT por sus siglas en inglés) y 95 embarazos en las parejas femeninas de varones post-HCT¹⁶⁻¹⁸.

Gonadotoxicidad

Los agentes citostáticos más relacionados con el riesgo de gonadotoxicidad son:

Procarbazona

La infertilidad masculina es frecuente a dosis bajas de procarbazona, por lo que el Children's Oncology

Group (COG) ya no la utiliza en los ensayos de primera línea. La infertilidad femenina ocurre con dosis superiores a la estándar; así, dosis acumuladas de procarbazona superiores a 84 g/m² frente a dosis acumuladas bajas (<42 g/m²) se asocian a un riesgo de menopausia precoz del 64 % frente al 15 %¹⁹.

Alquilantes

Los agentes alquilantes son el principal factor de riesgo de infertilidad en ambos sexos y es dependiente de la dosis. El riesgo relativo de gonadotoxicidad relacionado con agentes alquilantes es de 3,98 en comparación con una población no expuesta. La dosis total acumulada de ciclofosfamida que se sabe conduce al mayor riesgo de insuficiencia ovárica es de 20 g a los 20 años, 9 g a los 30 y 5 g a los 40 años²⁰. La dosis total acumulada de ciclofosfamida que causa gonadotoxicidad masculina es de 19 g/m²²¹.

Son muchos los trabajos sobre el estado de la fertilidad masculina tras un LH²². Sabemos que en el momento de la presentación clínica del LH se encuentra a menudo alterada y sólo el 23 % de los pacientes presentan normozoospermia al diagnóstico. No se conoce el mecanismo a través del cual se altera la fertilidad masculina antes del tratamiento²³; sin embargo, la fertilidad pretratamiento no parece ser un factor predictivo para el estado de fertilidad postratamiento, sino que este último parece estar relacionado con el tipo de tratamiento recibido. Regímenes de quimioterapia que incluyan alquilantes están especialmente asociados a infertilidad. Tras quimioterapia de tipo BEACOPP se observa un 89 % de azoospermia, mientras que después del tratamiento con ABVD aparece azoospermia en un 0-4 % de los pacientes⁷. En la actualidad, el análisis de semen y su criopreservación antes del tratamiento del LH es un procedimiento estandarizado para subsanar parcialmente la infertilidad masculina.

Al contrario de lo que ocurre en los hombres, la prevalencia de disfunción gonadal en las mujeres

no está bien documentada. El FOP es una consecuencia a largo plazo frecuente en mujeres tratadas por LH. Mientras que el daño inducido por citostáticos es reversible en otros tejidos, como la médula ósea, el tracto gastrointestinal y el folículo piloso, en el ovario es progresivo e irreversible. La toxicidad aguda produce disminución del número de folículos y también afecta a su calidad. El ciclo menstrual suele ser normal en la mayoría de las mujeres antes del tratamiento; sólo en un 7,9% se observan ciclos irregulares. La amenorrea secundaria tras el tratamiento del LH está relacionada con la edad en el momento del diagnóstico y la correspondiente reserva ovárica, así como con el tratamiento recibido. En mujeres mayores de 30 años se observa una mayor incidencia de amenorrea y de FOP^{24,25}.

Evidencia científica actual del grado de gonadotoxicidad según protocolo de quimioterapia en pacientes pediátricos y adolescentes diagnosticados con linfoma de Hodgkin

- VAMP × 4 más LD-IFRT. De momento sin evidencia de gonadotoxicidad significativa clínicamente evidente tras seguimiento corto²⁶.
- COPP/ABV híbrida × 4 más LD-IFRT. Seguimiento de fertilidad masculina: 9/11 varones, infertilidad; 7/9, azoospermia²⁷.
- ABVE × 2-4 y LD-IFRT (2 frente a 4 ciclos basados en la respuesta temprana). No hay datos publicados acerca de infertilidad. Por los fármacos y dosis utilizadas, el riesgo de infertilidad es bajo para ambos sexos.
- OEPA (varones) u OPPA (mujeres) × 2 y LD-IFRT.
 - o OEPA: riesgo de gonadotoxicidad muy baja para ambos sexos.
 - o OPPA: procarbazona total de 3 g/m² (bajo riesgo de gonadotoxicidad femenina; gonadotoxicidad masculina esperable).
- ABVE-PC × 3 o 5 + LD-IFRT (3 frente a 5 ciclos con base en la respuesta temprana) (COG).

Los protocolos ABVE-PC limitan las dosis acumuladas de quimioterapia por debajo del umbral conocido de toxicidad a largo plazo, incluida la toxicidad gonadal. Ausencia de procarbazona en este protocolo. Dosis acumuladas de ciclofosfamida de 2,4-4 g/m², muy por debajo del riesgo de gonadotoxicidad. No hay datos publicados de fertilidad tras este protocolo²⁸.

- OPPA/OEPA × 2; COPP × 2 (niñas) o COPDAC × 2 (niños), más LD-IFRT.
 - o OEPA: riesgo de gonadotoxicidad muy baja para ambos sexos.
 - o Las dosis de procarbazona de los ciclos OPPA-COPP tienen dosis acumuladas del fármaco de 6-9 g/m², con riesgo de FOP por la dosis acumulada de procarbazona, aunque no existen todavía publicaciones al respecto.
- BEACOPP/ABVD.

El Deutsche Hodgkin Studiengruppe (Grupo Alemán de Estudio de Linfoma de Hodgkin) publicó en 2005 un documento sobre la recuperación de la normalidad menstrual después de los regímenes BEACOPP, COPP/ABVD o ABVD. Tras una mediana de 3,2 años, el 19,3% de las 405 mujeres tenía amenorrea. Los principales factores de riesgo identificados en el análisis multivariante fueron: el tipo de tratamiento, con un mayor riesgo de amenorrea durante el tratamiento con el régimen BEACOPP escalado; la edad (más de 30 años); el estadio de la enfermedad, y la ausencia de anticonceptivos orales.

En mujeres mayores, la posibilidad de recuperación ovárica es menor. En ellas se observa una mayor incidencia de amenorrea y fallo ovárico, que se presentan, además, en estadios más avanzados y precisan, por tanto, regímenes de tratamiento más intensivos (BEACOPP) asociados a radioterapia abdominal. Los agentes alquilantes producen una citotoxicidad dependiente de la dosis. La toxicidad aguda produce disminución del número de folículos, mientras que la toxicidad crónica afecta a la calidad del folículo. En mujeres tratadas en la infancia con quimioterapia, la

edad ovárica biológica puede llegar a ser 10 años mayor que la cronológica, lo que va a comportar una menopausia precoz.

La quimioterapia ABVD se asocia con un menor riesgo de efectos secundarios gonadales, con una tasa de infertilidad inferior al 10%. El riesgo de insuficiencia ovárica prematura se limita tras el régimen ABVD. Sin embargo, la edad es un factor importante: las mujeres mayores de 30 años corren un riesgo mucho mayor de insuficiencia ovárica. Los embarazos después de un tratamiento de quimioterapia ABVD no han dado lugar a más complicaciones que en la población general, con una tasa de natalidad comparable a la de ésta, independientemente de la edad del paciente o del número de ciclos de tratamiento.

Decanter y cols.²⁹ compararon el nivel de HAM en pacientes tratados con ABVD y en pacientes que recibieron poliquimioterapia que contenía agentes alquilantes. El nivel de HAM disminuía de manera significativa en los dos grupos, pero al año del tratamiento, las pacientes tratadas con ABVD recuperaban niveles normales de HAM, mientras que el grupo tratado con agentes alquilantes no.

Existen en la literatura científica dos estudios, uno noruego, publicado en 2007, y otro francés, publicado en 2003, que investigan el número de embarazos en mujeres con LH^{30,31}. Ambos concluyen que el tipo de tratamiento recibido (en particular la dosis de **agentes alquilantes**) y la **edad** eran los principales factores de riesgo de infertilidad. Existen otros dos estudios que confirman la seguridad del ABVD, con un porcentaje de embarazos comparable al de la población general, independientemente de la edad o el número de ciclos que reciban las pacientes^{32,33}.

En un estudio reciente³⁴ se observa también cómo la gravedad de la toxicidad endocrina a largo plazo tras el tratamiento del LH depende del esquema administrado, y concretamente la disfunción gonadal parece ser el efecto secundario más fre-

cuente, sobre todo después de la administración de regímenes que incluyan agentes alquilantes y radioterapia pélvica.

- 1. Tras la revisión de la bibliografía se identifica la disfunción gonadal masculina después del tratamiento del LH.**
- 2. La azoospermia u oligospermia se observa en el 75% de los supervivientes varones después de quimioterapia con alquilantes pero sin radioterapia.**
- 3. Cuando reciben quimioterapia y radioterapia este riesgo aumenta al 75-100%.**
- 4. En aquellos supervivientes que no recibieron agentes alquilantes se ha observado una recuperación de la espermatogénesis.**

En las mujeres:

- 1. El riesgo de fallo ovárico y menopausia precoz están relacionados con la edad y el régimen de tratamiento utilizado (el riesgo es mayor cuando se incluyen altas dosis de alquilantes y radioterapia pélvica).**
- 2. Se observa aproximadamente entre el 2% y el 40% de los casos.**
- 3. Es importante determinar los niveles de inhibina B y HAM como marcadores de la reserva ovárica, ya que han mostrado, sobre todo la última, ser un buen marcador precoz de reserva ovárica en mujeres supervivientes de un LH. Se ha comprobado que sus niveles disminuyen coincidiendo con el número de folículos maduros, incluso cuando la FSH está aún en límites normales y los ciclos menstruales son todavía regulares.**

RADIOTERAPIA Y GONADOTOXICIDAD EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

La radiación, al incidir sobre la materia biológica, provoca una serie de reacciones celulares que dan

lugar a lo que denominamos efectos radiobiológicos, los cuales no son específicos, provocan cambios químicos que alteran el propio metabolismo y funciones vitales celulares, así como las de reproducción celular.

Los efectos biológicos que pueden producir los tratamientos de radioterapia pueden considerarse como:

- Somáticos, cuando aparecen en el propio organismo irradiado.
- Hereditarios, cuando se detectan en sus descendientes.

Todos estos efectos tienen un período de latencia entre el instante en que se produce la irradiación y su manifestación clínica. En función de este período, distinguiremos entre:

- Efecto precoz, cuando se manifiestan antes de los 6 meses.
- Efecto tardío, cuando esa manifestación clínica ocurre tras un período de tiempo largo (>6 meses a años).

Si nos basamos en las consecuencias de la radiación, hay que considerar dos grandes grupos de efectos:

- *Efectos no estocásticos (o no probabilísticos):* son los efectos que muestran una relación determinista con la dosis administrada. Es decir, a una dosis suficientemente alta le corresponde la aparición de un cierto tipo de efecto (siempre en función del tejido concreto considerado). Existe una dosis dintel por encima de la cual la gravedad de la lesión producida aumenta al incrementarse la dosis recibida.
- *Efectos estocásticos (o probabilísticos):* son efectos que pueden aparecer, pero no de forma obligatoria. Es decir, existe una probabilidad de que el efecto o consecuencia sobre el tejido considerado se produzca. Éste sería el caso de las mutaciones genéticas. Para los efectos estocásticos no hay dosis dintel, es decir, cualquier

dosis por pequeña que sea puede producirlos y su gravedad es independiente de la dosis administrada. El período de latencia es relativamente largo.

En lo que respecta al efecto que la radioterapia puede tener en la fertilidad humana, en pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin hay que distinguir entre:

1. Fertilidad masculina.
2. Fertilidad femenina.

Fertilidad masculina

La irradiación de los testículos conlleva dos efectos:

- Alteración en la espermatogénesis.
- Alteración o pérdida de la función hormonal.

Espermatogénesis

La irradiación de los testículos conlleva una disminución en la espermatogénesis. Está relacionada con la dosis administrada, pero también con la edad del paciente en el momento del tratamiento; el testículo es más vulnerable antes de la pubertad. De hecho, que se conserve el nivel de producción de testosterona no garantiza que se haya preservado la espermatogénesis³⁵⁻³⁸.

Hay un proceso de restauración de la espermatogénesis una vez finalizado el tratamiento que depende, en parte, de la estrategia terapéutica prescrita. La espermatogénesis suele recuperarse, pues, en la gran mayoría de pacientes, aunque se mantiene alterada al menos durante 6 meses tras el tratamiento y puede tardar hasta 2 años en recuperarse³⁷.

Otro aspecto del efecto producido por los tratamientos oncológicos en estos pacientes, y en particular de la radioterapia, es el riesgo de presencia de alteraciones cromosómicas en el espermatozoide del paciente sometido a tratamiento. Éste es un efecto que tiene su mayor impacto en el período inmediato postratamiento^{37,38}. En el LH es difícil

encontrar un estadio de la enfermedad en el que esté indicada la irradiación directa, como órgano diana, de los testículos.

Alteración de la función hormonal

Las células de Leydig y de Sertoli son más resistentes que la espermatogonia³⁹. Por tanto, la producción de testosterona por las células de Leydig puede no verse alterada después de un tratamiento oncológico y no hay referencias que evidencien un claro efecto a este nivel, atribuible a la radioterapia, en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.

Fertilidad femenina

En el caso de la fertilidad femenina, los efectos adversos producidos por la radioterapia con repercusión en la fertilidad pueden darse a tres niveles:

- Fallo precoz ovárico, efecto producido por la irradiación de los ovarios.
- Daño uterino, efecto producido por la irradiación del útero.
- Alteración funcional del eje hipotálamo-hipofisario, que puede darse en casos en que se precisa de una irradiación craneal, técnica muy infrecuente en el caso de la enfermedad de Hodgkin.

Irradiación de los ovarios

Distinguimos dos situaciones diferentes en las que los ovarios pueden ser irradiados con fines terapéuticos, con consideraciones distintas en cuanto a la fertilidad:

- Cuando los ovarios son el volumen-blanco, situación fuera del contexto habitual de la enfermedad.
- Cuando los ovarios son los órganos de riesgo y, por tanto, susceptibles de protección: es el caso de las irradiaciones pélvicas o abdominales.

La dosis de irradiación que pueda llegar a los ovarios, en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, variará ampliamente en función del estadio y localización de la enfermedad. Así, pues, en localizaciones y técnicas de irradiación supradiagmáticas, la dosis media que pueda llegarles es inferior a los 0,2 Gy, sobre todo con el uso de altas energías, y el efecto que pueda derivarse de ello es despreciable²⁰.

Es en las irradiaciones infradiagmáticas (abdominales y pélvicas) en las que los ovarios pueden tener un mayor riesgo de recibir dosis de mayor consideración. Aun así, se han realizado estudios donde se valora que la dosis media recibida en la irradiación abdominal de cadenas paraaórticas, con o sin irradiación del bazo, se sitúa en torno a 1,2 Gy, dosis también extremadamente baja para poder alterar la fertilidad de la mujer. Es en la irradiación de la pelvis donde existe mayor riesgo de efectos secundarios sobre la fertilidad. Así pues, en el mismo estudio se ha valorado como dosis media recibida por los ovarios en estos casos y en los que no se ha llevado a cabo una pexia ovárica 31 Gy, mientras que si ésta se ha realizado, la dosis media baja hasta los 4,6 Gy²⁰.

Efectos teratógenos. No se ha demostrado que los hijos de pacientes, de ambos sexos, afectados de enfermedad de Hodgkin, que hayan recibido tratamiento en la infancia, adolescencia o primera juventud, tengan un riesgo mayor de padecer efectos teratógenos o de desarrollar tumores malignos.

No hay que olvidar, sin embargo, que las mutaciones genéticas suelen ser efectos estocásticos resultantes de la irradiación y que no se pueden prever ni existe una dosis dintel^{38,40,41}.

Función hormonal ovárica. Fisiológicamente, existe una pérdida de folículos primordiales desde el nacimiento y a lo largo de la vida femenina.

La radiosensibilidad de los folículos es diferente a lo largo de su proceso de maduración has-

ta llegar a convertirse en ovocitos maduros, siendo considerados los folículos primordiales los más radiorresistentes y el ovocito el más radiosensible⁴².

La irradiación de los ovarios puede causar daños directos sobre el ADN de estos folículos, así como una atrofia folicular y la disminución de la reserva folicular ovárica, hecho que aceleraría la pérdida folicular fisiológica y provocaría alteraciones en la producción hormonal ovárica, con la consecuente alteración de la función uterina, por la inadecuada exposición a los estrógenos, y el desarrollo de una menopausia precoz.

El riesgo de desarrollar una menopausia precoz radioinducida e infertilidad se ve asociado con mayor frecuencia a los casos de irradiaciones durante la infancia y la adolescencia, edades no infrecuentes de presentación del LH.

Los factores relacionados con el fallo ovárico, por lo que a la irradiación corresponde, son: dosis, edad en el momento de la exposición y extensión del volumen de tratamiento⁴²⁻⁴⁴. Otro factor determinante a tener en cuenta en el FOP es el tiempo de seguimiento transcurrido después de la administración de la radioterapia⁴⁵.

Basándose en modelos matemáticos, se considera que la dosis requerida para la destrucción del 50% de los ovocitos inmaduros (LD₅₀) es ≤ 2 Gy. La dosis de esterilización efectiva, definida como la dosis/fracción a la que el fallo ovárico ocurre de manera inmediata en el 97,5% de las pacientes, muestra una relación indirecta con la edad de la paciente en el momento del tratamiento, es decir, se precisa menos dosis para producir el fallo ovárico a medida que aumenta la edad^{44,46}.

Se establece una dosis de esterilización de aproximadamente 15 Gy para mujeres con edades inferiores a los 20 años^{47,48}.

Hay que contar con la amplia variabilidad individual de reserva ovárica folicular, para explicar las diferencias en el momento de inicio del fracaso ovárico prematuro que muestran distintas pacientes irradiadas a edades similares^{42,49,50}.

En una planificación de tratamiento de radioterapia abdominal o pélvica, el cálculo preciso de la dosis sobre los ovarios no es fácil y depende de la posibilidad de una buena localización radiográfica de éstos, así como de tener en cuenta en los algoritmos de cálculo la dosis de radiación dispersa, que se ha reducido con el uso de los fotones de alta energía producidos por los actuales aceleradores lineales, así como el desarrollo de las nuevas técnicas de radioterapia (IMRT, radioterapia de intensidad modulada). Se recomienda, en general, que el ovario no reciba más de 10 Gy^{49,51}.

Así, pues, hay que insistir en que la dosis media en ovario efectiva para provocar un fallo ovárico varía con la edad. Esto es un efecto debido, como ya se ha comentado, a la pérdida de folículos primordiales y a la radiosensibilidad ovárica, que aumenta linealmente con la edad⁵⁰ (tabla 2).

Otro factor importante, como ya se ha comentado, a tener en cuenta para la radioprotección de los ovarios es su localización respecto del volumen-blanco o de tratamiento:

- Los ovarios que se encuentran dentro del volumen-blanco mostrarán signos de fracaso ovárico con dosis a partir de los 15-20 Gy. Las dosis que reciben los ovarios son menores a medida

Tabla 2. Tolerancia a la irradiación de los ovarios⁵⁰.

| | Edad | | | |
|---------------------|-------------|------------|---------|---------|
| | Prepubertad | 20-25 años | 30 años | 40 años |
| Dosis en menopausia | 10 Gy | 4-5 Gy | 3 Gy | 1,5 Gy |

que nos alejamos del isocentro del volumen, donde se calcula obtener el 100% de la dosis prescrita.

Éste es un factor que debe estar presente en la mente del cirujano cuando se prevea una transposición ovárica, previa a la radioterapia, puesto que para que esa transposición sea útil en términos de prevenir la infertilidad, el ovario debe colocarse a una distancia mínima de los límites del volumen que se pretende irradiar de entre 2 y 5 cm, para que las dosis administradas sean mínimas^{50,52}.

Efectos sobre el útero

La irradiación del útero comporta el riesgo de complicaciones relacionadas con la gestación (abortos espontáneos, partos prematuros, recién nacidos de bajo peso y anomalías placentarias)⁵³.

Los efectos que pueden ser provocados por la irradiación sobre el útero se atribuyen a la reducción del volumen uterino y alteración de su distensibilidad secundaria a fibrosis miometrial, daño sobre la vascularización, y sobre el propio endometrio, que dificultan su desarrollo y la implantación correcta de la placenta^{37,38,41,45}.

El grado de daño uterino está en función de la dosis total, el volumen de irradiación y, de nuevo, la edad de la paciente en el momento del tratamiento. Se consideran más sensibles al daño uterino las edades prepuberales, en las que puede llegar a ser irreversible. Las dosis consideradas como capaces de provocar estos daños se sitúan entre los 14 y los 30 Gy⁴⁸.

Otros efectos

Irradiación craneal. La irradiación craneal puede provocar lesión en el hipotálamo y/o la hipófisis, hecho que provocaría disfunciones en el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico con traducción clínica en la regulación de la menstruación y en la fertilidad. Otras alteraciones relacionadas con este tratamiento a tener en cuenta son el hipogonadis-

mo, en ambos sexos, y la hiperprolactinemia. No es habitual el uso de esta técnica en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin^{42,53}.

Irradiación corporal total. La TBI, técnica utilizada en el acondicionamiento del paciente antes de someterse a un trasplante de médula ósea, también es capaz de inducir alteraciones en el útero, con disminución del volumen uterino y modificación de su flujo sanguíneo. Las alteraciones en la vascularización pueden disminuir la respuesta uterina necesaria en la implantación placentaria y producir una disminución del flujo sanguíneo fetoplacentario, alterando así el crecimiento fetal. También el ovario recibe irradiación con el uso de esta técnica, aunque a niveles bajos. No es una técnica que se emplee habitualmente en estos pacientes. En los casos con indicación de trasplante de médula ósea, el acondicionamiento suele hacerse con quimioterapia a altas dosis.

Irradiación del eje craneoespinal. La irradiación del eje cerebroespinal puede conllevar alteraciones en las gestaciones futuras y en los recién nacidos^{42,54}, como consecuencia de la dosis que puedan recibir tanto el útero como los ovarios, en relación con la irradiación de la parte más caudal del eje espinal:

1. Partos prematuros o amenaza de parto prematuro.
2. Malposiciones fetales.
3. Alteraciones en el crecimiento fetal.
4. Alteraciones en la implantación de la placenta.

Tampoco es una técnica que se emplee habitualmente en pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin.

A lo largo de los últimos años y con el desarrollo de nuevos citostáticos y la evidente mejoría en los resultados del tratamiento de esta enfermedad, así como el desarrollo de nueva tecnología, se han modificado sustancialmente los tratamientos con radioterapia.

Recomendaciones previas a la prescripción de un tratamiento con radioterapia

- Evitar siempre que sea factible la irradiación directa de los ovarios.
- Prever un cálculo fino de las dosis que pueden recibir esos ovarios una vez decidida la técnica con la que se administrará la radioterapia.
- Utilizar siempre la mejor técnica para cada paciente, teniendo en mente las nuevas técnicas como la IMRT.
- No hay que olvidar que el uso de citostáticos tiene muchas veces un efecto sinérgico con la radioterapia, como por ejemplo los agentes alquilantes, con lo cual el riesgo de infertilidad aumenta con los esquemas de tratamientos combinados.
- Un método útil para mejorar las probabilidades de fertilidad femenina cuando hay que administrar irradiación es la transposición ovárica antes del inicio de ésta.

Finalmente, con todo lo referido anteriormente, se hace evidente la necesidad de prescribir los tratamientos oncológicos en el marco de un comité multidisciplinario, que permita valorar todos los aspectos de la enfermedad y los tratamientos que deben administrarse, con sus beneficios y posibilidades de toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Bruin JP, te Velde ER. Female reproductive aging: concepts and consequences. En: Tulandi T, Gosden RG, editores. Preservation of fertility. London: Taylor & Francis; 2004. p. 1-19.
2. Sánchez de Toledo Codina J. Linfomas. Linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkin. *Pediatr Integral*. 2008;XII(6):563-72.
3. Vivanco JL, López J, Melero C. Linfoma Hodgkin. En: Madero L, Muñoz A, editores. Hematología y oncología pediátricas. 2.ª ed. Madrid: Ergon; 2005. p. 535-49.
4. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2625-34.
5. Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R, Rowe JM. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002;13(1):138-47.
6. Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WHB. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol*. 2010; 53(4):727-39.
7. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfister B, Diehl V, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSg). *Blood*. 2008;111:71-6.
8. Kulyova SA, Kolygin BA. Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: a Saint Petersburg Hodgkin's Lymphoma Group Study. *J Oncol*. 2011;2011:958435. Epub 2011 May 23.
9. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol*. 2010; 20(1):30-44.
10. Freed J, Kelly KM. Current approaches to the management of pediatric Hodgkin lymphoma. *Paediatr Drugs*. 2010;12(2):85-98.
11. Harel S, Ferme C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin lymphoma. *Haematologica*. 2011;96:1692-9.
12. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Spoto R, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood*. 2009;114(10):2051-9.
13. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, Williams JL, de Alarcon PA, Chauvenet AR; Children's Oncology Group. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):198-202.
14. Hudson MM, Krasin M, Link MP, Donaldson SS, Billups C, Merchant TE, et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2004;22(22):4541-50.
15. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, Lüders H, Marciniak H, Schellenberg D, et al. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German

- GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(5):1209-18.
16. Hammond C, Abrams JR, Syrjala KL. Fertility and risk factors for elevated infertility concern in 10-year hematopoietic cell transplant survivors and case-matched controls. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3511-17.
 17. Nakayama K, Liu P, Detry M, Schover LR, Milbourne A, Neumann J, et al. Receiving information on fertility- and menopause-related treatment effects among women who undergo hematopoietic stem cell transplantation: changes in perceived importance over time. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(11):1465-74.
 18. Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, Gilleece M, Halter J, Joshi S, et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(2):157-66.
 19. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3680-6.
 20. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, Kuenen MA, Ouwens GM, van't Veer MB, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;111(1):101-8.
 21. Marvin L. Male gonadal toxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(2):261-6.
 22. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol*. 2008;19:1795-801.
 23. Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol*. 2001;12:1307-11.
 24. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7555-64.
 25. Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5307-14.
 26. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):332-7.
 27. Hobbie WL, Ginsberg JP, Ogle SK, Carlson CA, Meadows AT. Fertility in males treated for Hodgkin's disease with COPP/ABV hybrid. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(2):193-6.
 28. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y, Iwanaga T, Aoki Y. Cyclophosphamide induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer*. 1977;39(4):1403-9.
 29. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(2):280-5.
 30. Kiserud CE, Fosså A, Holte H, Fosså SD. Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1442-9.
 31. Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espié M, Brière J, Pierre Marolleau J, Gisselbrecht C, et al. Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Hematol J*. 2003;4(2):116-20.
 32. Brusamolino E, Baio A, Orlandi E, Arcaini L, Passamonti F, Griva V, et al. Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin Cancer Res*. 2006;12(21):6487-93.
 33. Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, Dewitt B, Buckley CA, Ahmed S, et al. Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2007;25(1):11-5.
 34. van Dorp W, van Beek RD, Laven JS, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM, van den Heuvel-Eibrink MM. Long-term endocrine side effects of childhood Hodgkin's lymphoma treatment: a review. *Hum Reprod Update*. 2012;18(1):12-28.
 35. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol*. 1980;53:271-8.
 36. Dubey P, Wilson G, Mathur KK, Hagemester FB, Fuller LM, Ha CS, et al. Recovery of sperm production following radiation therapy for Hodgkin's disease after induction chemotherapy with mitoxantrone, vincristine, vinblastine, and prednisone (NOVP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(3):609-17.
 37. Hart R. Preservation of fertility in adults and children diagnosed with cancer. *BMJ*. 2008;337:1045-8.

38. Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood treatment: results from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2374-81.
39. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol*. 2008;19:1795-801.
40. Dodds D, Marrett LD, Tomkins DJ, Green B, Sherman G. Case-control study of congenital anomalies in children of cancer patients. *BMJ*. 1993;307:164-8.
41. Green DM, Whitton JA, Stovall M, Mertens AC, Donaldson SS, Ruymann FB, et al. Pregnancy outcome of female survivors of childhood cancer: a report from Childhood Cancer Survivor Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(4):1070-80.
42. Wo JY, Viswanathan AN. The impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes of female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(5):1304-12.
43. Sanders J, Hawley J, Levy W, Gooley T, Buckner CD, Deeg HJ, et al. Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without busulphan or total body irradiation and bone marrow transplantation. *Blood*. 1996;87:3045-52.
44. Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1989;1(2):75-9.
45. Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Loft A, Müller J, Andersen AN. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83(1):96-102.
46. Wallace WH, Thomson AB, Kesley TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod*. 2003;18(1):117-21.
47. Brougham MF, Wallace WH. Subfertility in children and young people treated for solid and haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2005;131:143-55.
48. Sudour H, Chastagner P, Claude L, Desandes E, Klein M, Carrie C, et al. Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that includes or excludes the pelvis in childhood tumour survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;176(3):867-73.
49. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):738-44.
50. Gross E, Champetier C, Pointreau Y, Zaccariotto A, Dubergé T, Guerder C, et al. Tolérance à l'irradiation des tissus sains: les ovaires. *Cancer/Radiothérapie*. 2010;14:373-5.
51. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1723-8.
52. Haie-Meder C, Mlika-Cabanne N, Michel G, Briot E, Gerbaulet A, Lhomme C, et al. Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25(3):419-24.
53. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Ins*. 2005;34:64-8.
54. Pai HH, Thornton A, Katznelson L, Finkelstein DM, Adams JA, Fullerton BC, et al. Hypothalamic/pituitary function following high-dose conformal radiotherapy to the base of skull: demonstration of a dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):1079-92.



MÉTODOS PARA LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN EL LINFOMA DE HODGKIN

Los procedimientos disponibles en la actualidad para la *preservación de la fertilidad* en los pacientes afectados de LH se podrían agrupar de la siguiente forma.

1. Quimioprofilaxis: análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).
2. Métodos quirúrgicos: transposición ovárica intraabdominal.
3. Criopreservación:
 - Semen.
 - Ovocitos.
 - Maduración *in vitro*.
 - Embriones.
 - Tejido ovárico.

Pasamos a continuación a realizar una aproximación a cada una de estas técnicas, así como un análisis crítico de las mismas.

■ ■ QUIMIOPROFILAXIS

Aunque diversos autores han demostrado que el tratamiento con análogos agonistas de la GnRH (GnRH-a) inhibe la depleción de folículos ováricos en ratas tratadas con ciclofosfamida, existe controversia sobre su aplicación en humanos. El ovario humano tiene menor concentración de receptores de GnRH, y no necesariamente tiene la misma respuesta que las ratas.

Ataya y cols.¹ demostraron que el GnRH-a protegía los ovarios de monas Rhesus del daño causa-

do por la ciclofosfamida, reduciendo de manera significativa la pérdida de folículos primordiales durante el tratamiento.

Este trabajo sirvió de precedente para que, entre 1996 y 2002, Blumenfeld publicara un seguimiento sobre una serie de pacientes afectadas de LH que fueron tratadas con GnRH-a y quimioterapia, y en el que se observó que en el grupo tratado con GnRH-a quedaron menopáusicas tan sólo el 6% de las pacientes en comparación con el 56% de las no tratadas^{2,3}.

En un reciente metaanálisis publicado por Bedaiwy⁴ se llega a la conclusión de que la utilización de análogos de la GnRH en mujeres premenopáusicas que se han de someter a tratamiento quimioterápico es beneficioso, aunque los autores sugieren que serán necesarios ensayos clínicos con los mismos objetivos y comparando las mismas indicaciones y las mismas pautas de tratamiento quimioterápico.

A pesar de los prometedores efectos de los análogos de la GnRH, existen cuestiones como la falta de aleatorización de las pacientes, la desigualdad en el tiempo de seguimiento, los diferentes protocolos de tratamiento con fármacos citotóxicos, los marcadores de reserva ovárica poco sensibles, los tamaños y homogeneización de las muestras y, en la mayoría de las ocasiones, la falta de grupo control, que van a afectar a la potencia estadística de las conclusiones de los trabajos publicados hasta el momento.



En estos trabajos, la eficacia del efecto protector de un análogo de la GnRH para evitar la disfunción ovárica inducida por la quimioterapia ha sido evaluada mediante parámetros tales como la tasa de embarazo, la reanudación de la menstruación, y la determinación de la concentración de esteroides sexuales, gonadotropinas e inhibinas en suero. Es bien conocido que el agotamiento o disminución crítica del número de folículos primordiales puede ocurrir con el mantenimiento de ciclos menstruales regulares. En cambio, a pesar de los ciclos menstruales más o menos regulares, los marcadores hormonales de reserva pueden mostrar unas cifras que orientan hacia el fallo ovárico.

Recientemente se ha añadido la HAM como parámetro para cuantificar la reserva folicular. En las mujeres, los valores séricos de HAM pueden ser casi imperceptibles al nacer⁵, con un aumento después de la pubertad⁶. A continuación, la HAM parece ser estable hasta la edad adulta, disminuyendo como un signo de agotamiento de la reserva folicular⁷.

La concentración sérica de HAM se ha medido en tres ocasiones diferentes durante el ciclo menstrual (fases folicular, ovulatoria y lútea), lo que sugiere que la fluctuación de sus valores es mínima. El valor máximo (no significativo) parece que se alcanza en la fase folicular tardía⁸. Las fluctuaciones mínimas en la concentración de HAM en suero pueden ser debidas al crecimiento continuo y no cíclico de pequeños folículos. Por lo tanto, la HAM es el parámetro mensurable más fiable como medida de la reserva folicular ovárica, puesto que parece mostrar una expresión relativamente estable a lo largo de todo el ciclo menstrual⁹.

Muy recientemente, el estudio multicéntrico alemán¹⁰, uno de los estudios de fase II, prospectivo y aleatorizado, ha sido interrumpido tras un primer análisis de sus autores, al haber tenido conocimiento de que las pacientes afectadas de LH tratadas con GnRH-a no eran protegidas del tra-

tamiento quimioterápico al que eran sometidas. La concentración de HAM después de al menos 12 meses se redujo en todas las pacientes. Para la cohorte de pacientes del estudio, la tasa de preservación folicular ovárica fue del 0% (intervalo de confianza del 95%: 0% a 12%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, Clark MR, LeMarine WJ. Prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res.* 1985; 45:3651-36.
2. Blumenfeld Z. Preservation of fertility and ovarian function and minimalization of chemotherapy associated gonadotoxicity and premature ovarian failure: the role of inhibin-A and -B as markers. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;187:93-105.
3. Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, Rowe JM. Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Invest.* 1999;6:229-39.
4. Bedaiwy MA, El-Nashar SA, Desai N, Abdel Hafez FF, Abdelkader AM, Falcone T. The use of gonadotropin-releasing hormone analog in preservation of ovary function in women undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2007;88 Supp1:s 341.
5. Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3836-44.
6. Hudson PL, Douglas I, Donahoe PK, Cate RL, Epstein J, Pepinsky RB, et al. An immunoassay to detect human mullerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70:16-22.
7. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, et al. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:571-6.
8. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum Mullerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril.* 2000;73,859-61.
9. La Marca A, Stabile G, Carducci Arsenio A, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod.* 2006;21(12): 3103-7.
10. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al.; German Hodgkin Study

Group. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol.* 2010;21(10):2052-60.

MÉTODOS QUIRÚRGICOS

Transposición ovárica intraabdominal

La transposición ovárica u ooforopexia es un procedimiento quirúrgico indicado para preservar la función gonadal en la paciente oncológica, descrito ya desde hace décadas e indicado actualmente sólo en aquellos pocos casos en los que las pacientes recibirán tratamiento con radioterapia a nivel pélvico por afectación ganglionar a dicho nivel.

Consiste básicamente en trasladar los ovarios fuera del campo de radiación con el fin de aumentar las posibilidades de preservar su función. Dependiendo del tipo y el campo de la radioterapia, los ovarios pueden ser desplazados completamente de su posición anatómica, o bien mantener su conexión con las trompas de Falopio y el útero para permitir una futura gestación espontánea¹.

Su seguridad y eficacia han sido demostradas en pacientes afectadas de LH, ya que se ha reducido la dosis de radiación sobre el ovario tras la intervención entre un 5 % y un 10 %²⁻⁶. El éxito de la técnica es muy variable según las distintas series analizadas, y oscila entre un 16 % y un 90 % (media 50 %)⁷⁻¹¹. Este intervalo es tan amplio porque depende de múltiples factores, como la edad de la paciente, el daño vascular producido, la dosis total de radiación, y su dispersión¹.

En sus inicios, la intervención se realizaba mediante laparotomía en el momento de la estadificación de la enfermedad de Hodgkin, pero los avances en la cirugía han permitido que mediante la laparoscopia se convierta en una técnica sencilla,

segura y eficaz, que se asocia a una recuperación más rápida, con menos molestias, mejor resultado estético y menor coste económico. Una de sus principales ventajas es permitir el inicio de la radioterapia justo después de la intervención quirúrgica¹²⁻¹⁸. Treissman y cols. estimaron que el 39 % de los ovarios intervenidos podían volver a su posición original en el campo de radiación¹⁶; por ello, la ooforopexia se debe realizar inmediatamente antes de la irradiación pélvica, con lo que se evitan muchos casos de fallo ovárico.

Las principales complicaciones observadas tras la transposición ovárica son: lesiones vasculares por la técnica quirúrgica con el consiguiente fallo ovárico, infarto de la trompa de Falopio, formación de quistes ováricos (20 %) y adherencias. No hay que olvidar que tras la transposición ovárica puede ser necesario aplicar técnicas de reproducción asistida para restaurar la fertilidad de la paciente, pudiendo existir menor accesibilidad a los ovarios, lo que dificultaría la punción folicular.

El avance en las distintas técnicas disponibles en el campo de la preservación de la fertilidad hace que actualmente se pueda plantear incluso la combinación de la transposición ovárica unilateral con la criopreservación del tejido ovárico contralateral, como han descrito Martin JR. y cols., maximizando así las distintas opciones en mujeres que se someterán a radioterapia pélvica¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meirrow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Human Reprod Update.* 2001;7(6):535-43.
2. Howell SJ, Shalet SM. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy. *Curr Oncol Rep.* 2002;4:443-52.
3. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 1998;27:927-43.
4. Covens AL, van der Putten HW, Fyles AW, Leung PM, O'Brien PF, Murphy KJ, et al. Laparoscopic ovarian

- transposition. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996;17:177-82.
5. Elizur SE, Tulandi T, Meterissian S, Huang JY, Levin D, Tan SL. Fertility preservation for young women with rectal cancer – a combined approach from one referral center. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13: 1111-15.
 6. Hadar H, Loven D, Herskovitz P, Bairey O, Yagoda A, Levavi H. An evaluation of lateral and medial transposition of the ovaries out of radiation fields. *Cancer.* 1994;74:774-9.
 7. Haie-Meder C, Mlika-Cabanne N, Michel G, Briot E, Gerbaulet A, Lhomme C, et al. Radiotherapy after ovarian transposition: ovarian function and fertility preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(3):419-24.
 8. Yarali H, Demiroglu A, Bukulmez O, Coskun F, Gurgan T. Laparoscopic high lateral transposition of both ovaries before pelvic irradiation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000;7:237-9.
 9. Hunter MC, Glees JP, Gazet JC. Oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin's disease. *Clin Radiol.* 1980;31(1):21-6.
 10. Belinson JL, Doherty M, McDay JB. A new technique for ovarian transposition. *Surg Gynecol Obstet.* 1984;159:157-60.
 11. Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA, Goldberg JM. Ovarian function preservation in the cancer patient. *Fertil Steril.* 2004;81(2):243-57.
 12. Gaetini A, De Simone M, Urgesi A, Levis A, Resegotti A, Ragona R, et al. Lateral high abdominal ovariopexy: an original surgical technique for protection of the ovaries during curative radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Surg Oncol.* 1988;39:22-8.
 13. Howard FM. Laparoscopic lateral ovarian transposition before radiation treatment of Hodgkin disease. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997;4:601-4.
 14. Jadoul P, Dolmans MM, Donnez J. Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? *Hum Reprod Update.* 2010;16:617-30.
 15. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer* 1999; 86:2138-2142.
 16. Treissman MJ, Miller D, McComb PF. Laparoscopic lateral ovarian transposition. *Fertil Steril.* 1996; 77(12):2638-45.
 17. Morice P, Castaigne D, Haie-Meder C, Pautier P, El Hassan J, Duvillard P, et al. Laparoscopic ovarian transposition for pelvic malignancies: indications and functional outcomes. *Fertil Steril.* 1998;70:956-60.

18. Tulandi T, Al-Took S. Laparoscopic ovarian suspension before irradiation. *Fertil Steril.* 1998;70:381-383.
19. Martin JR, Kodaman P, Oktay K, Taylor HS. Ovarian cryopreservation with transposition of a contralateral ovary: a combined approach for fertility preservation in women receiving pelvic radiation. *Fertil Steril.* 2007;87:189.e5-189.e7.

■ ■ CRIOPRESERVACIÓN

Semen

Los avances terapéuticos en los últimos 10 años han mejorado notablemente la supervivencia de los pacientes con LH¹. Puesto que la mayoría de ellos son jóvenes, con una media de edad de 32 años, los efectos adversos de los tratamientos pueden ser importantes de cara a una posible infertilidad futura^{2,3}.

La fertilidad puede ser reversible en algunos casos, pero no en todos, lo que hace que el grado de afectación no pueda predecirse. Una media del 15% al 30% de los varones curados de esta enfermedad permanecen azoospermicos varios años después⁴.

La criopreservación de semen es actualmente la única alternativa para preservar el potencial reproductivo en varones que sufren tratamientos potencialmente esterilizantes. Esta opción debe ofrecerse a un varón antes de comenzar la terapia oncológica, independientemente de la calidad inicial del semen.

Cuándo y cómo criopreservar las 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 tratamiento. Oncólogos, cirujanos y urólogos implicados en los tratamientos deben conocer, antes de empezar la quimioterapia o la radiote-

rapia, los procedimientos que probablemente afectarán a la fertilidad, y el manejo del postratamiento de la infertilidad.

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.

La mayoría de las veces, la urgencia de los oncólogos por iniciar el tratamiento es el factor decisivo para referir a los pacientes al banco de semen. Sin embargo, incluso una única muestra de semen de calidad limitada es suficiente para realizar varios ciclos de microinyección espermática (ICSI, por sus siglas en inglés). La congelación de semen con el sistema de píldoras⁵ permite descongelar varias bolitas para distintos procedimientos.

Es necesario informar al paciente de que, en cualquier caso, la congelación de semen conlleva una pérdida de movilidad espermática posdescongelación de entre un 10 % y un 50 % según la calidad inicial de la muestra.

Calidad del semen antes del tratamiento

Diversas publicaciones apuntan a que la mayoría de los pacientes con LH tienen una calidad del semen disminuida incluso antes del tratamiento: un 11 % de los pacientes son azoospermicos y un 69 % tiene algún tipo de alteración en la concentración o la movilidad^{2,6}. Sin embargo, las concentraciones de FSH, hormo-

na luteinizante y testosterona son normales en la mayoría de los pacientes y no están relacionadas con las alteraciones espermáticas. Los posibles mecanismos que originan infertilidad son desconocidos, aunque se postula un daño en el epitelio germinal y alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario con impacto en la espermatogénesis⁶.

Por otra parte, tampoco se ha demostrado una relación entre la calidad inicial del semen y la posterior recuperación de la fertilidad.

Alteraciones producidas por la quimioterapia

Un porcentaje variable, según distintos autores, de los pacientes con LH que han comenzado la quimioterapia desarrollan azoospermia 2 o 3 meses después de iniciada ésta, o presentan diferentes alteraciones espermáticas⁷. Entre éstas, se ha publicado un aumento de la frecuencia de fragmentación espermática^{8,9} y la presencia de mayores tasas de aneuploidias^{10,11}. Incluso se han publicado trabajos que demuestran un incremento en el daño del ADN^{12,13} y alteraciones cromosómicas¹⁴ antes de comenzar el tratamiento en estos pacientes. Existen autores que recomiendan la utilización de medidas anticonceptivas de 6 meses a 1 año tras la finalización del tratamiento¹⁵, e incluso se ha demostrado un aumento en la incidencia de alteraciones del ADN 2 años después de haber finalizado la quimioterapia¹³.

Sin embargo, no existe evidencia clínica de anomalías cromosómicas en la descendencia de varones que están o han estado en tratamiento con quimioterapia¹⁵. Por eso, en caso de no existir otra solución, se puede congelar el semen una vez haya empezado el tratamiento. Es imprescindible, no obstante, que en estos casos los pacientes estén informados de los riesgos, o que, adicionalmente, se les ofrezca la posibilidad del diagnóstico genético preimplantacional para controlar el peligro de aneuploidias³.

Recuperación de la fertilidad de los pacientes oncológicos

Ya que se desconoce la posibilidad real de recuperación de la fertilidad en los varones con LH debido a variables tales como estadio inicial de la patología, empleo de quimioterapia/radioterapia (QT/RT) y dosis, en todos los casos se recomienda criopreservar el semen antes de los tratamientos. Transcurrido un año de la finalización de éste es aconsejable un análisis de semen. Si existe deseo de gestación y existe una azoospermia o una oligoastenoteratozoospermia importante, se puede utilizar el semen criopreservado. Si no se consigue embarazo tras un año de exposición coital no protegida, se recomienda la realización de técnicas de reproducción asistida con el semen criopreservado, en vez de utilizar el semen fresco «recuperado» tras la quimioterapia. Existe la posibilidad de realizar un estudio de fragmentación de ADN y de aneuploidias en el semen criopreservado frente al semen fresco, y decidir así cuál de los dos utilizar en reproducción asistida.

En el caso de los pacientes azoospermicos que no han criopreservado semen, se puede intentar la recuperación de espermatozoides testiculares para utilización en reproducción asistida.

Utilización de las muestras congeladas de pacientes oncológicos

La mayoría de los trabajos publicados al respecto comunican que sólo entre un 4% y un 8% de los pacientes que han criopreservado semen utilizan posteriormente las muestras congeladas para conseguir una gestación^{3,16}.

La principal razón aportada por gran parte de los estudios es la falta de información de los pacientes y los oncólogos sobre los efectos de la criopreservación, el uso posterior de los espermatozoides descongelados y las técnicas actuales de reproducción asistida^{17,18}.

Resultados de las técnicas de reproducción asistida en pacientes oncológicos

Con las actuales técnicas de reproducción asistida, se han comunicado embarazos y nacimientos empleando espermatozoides criopreservados de pacientes con LH sin un aumento del riesgo de anomalías congénitas e independientemente del tiempo de almacenamiento¹⁸.

Consentimientos informados

Según marca la Ley de Reproducción Asistida (Ley 14/2006 del 26 de Mayo)¹⁹, es necesario que el paciente que va a criopreservar semen firme el correspondiente consentimiento informado. En él se le informarán de los siguientes aspectos:

- El semen podrá criopreservarse en bancos de gametos autorizados al menos durante la vida del donante), por lo que, *a priori*, no existe límite de tiempo para la conservación del semen.
- En el caso de que ocurra su fallecimiento, para que el semen pueda utilizarse en la fecundación de su esposa o compañera, habrá de haberlo consentido previamente en escritura pública o testamento, y utilizarse el semen dentro de los 12 meses siguientes a su fallecimiento. Tratándose de un varón casado, el nacimiento de la forma indicada producirá los efectos legales que se derivan de la filiación matrimonial. Para el varón no casado, el consentimiento referido servirá de título para iniciar el expediente del artículo 49 de la Ley de Registro Civil (de inscripción de la filiación natural), sin perjuicio de la acción judicial de reclamación de paternidad.
- Las dosis quedarán a disposición del banco de semen en caso de no poder contactar con el depositario transcurridos dos años desde el depósito en el mismo.

Recomendaciones

- *Debe ofrecerse la posibilidad de criopreservación de semen a aquellos varones que vayan a*

someterse a un tratamiento que pueda causar esterilidad, ya que se ha establecido la efectividad del procedimiento.

- *En pacientes normozoospermicos es suficiente congelar 3 o 4 eyaculados. En muestras patológicas sería conveniente congelar muestras adicionales hasta el momento de comenzar el tratamiento.*
- *La congelación de semen debe realizarse antes de comenzar con la quimioterapia o radioterapia por el posible riesgo de alteraciones cromosómicas de los espermatozoides.*
- *Es aconsejable utilizar medidas anticonceptivas al menos durante los 6 meses posteriores al fin del tratamiento de quimioterapia. Si no existe otra posibilidad que la de congelar semen cuando ya ha comenzado la quimioterapia, debe informarse al paciente de los posibles riesgos y de la posibilidad de utilizar en el futuro el diagnóstico genético preimplantacional.*
- *Si no se consigue embarazo tras un año de exposición coital no protegida, se recomienda la realización de técnicas de reproducción asistida con el semen criopreservado, en vez de utilizar el semen fresco «recuperado tras la quimioterapia». Antes de la utilización del semen criopreservado en reproducción asistida, y en el caso de existir espermatozoides en el eyaculado después del tratamiento, se aconseja realizar un estudio de fragmentación de ADN y de aneuploidias en los espermatozoides.*
- *En el caso de los pacientes azoospermicos que no han criopreservado semen, se puede intentar la recuperación de espermatozoides testiculares para su utilización en reproducción asistida.*
- *Es imprescindible que el paciente que va a criopreservar semen firme el correspondiente consentimiento informado basándose en la legislación vigente.*

Preservación de la fertilidad en el varón en edad prepuberal

La American Society of Clinical Oncology (Asociación Americana de Oncología Clínica) ha resaltado que es necesaria una mayor información para aumentar el uso de métodos de preservación de la fertilidad en pacientes jóvenes oncológicos²⁰. Varios autores defienden la congelación de tejido testicular inmaduro (TTI) como éticamente aceptable^{21,22}. Sin embargo, actualmente sólo dos centros han publicado el desarrollo de protocolos experimentales de congelación de TTI²³⁻²⁵.

Experiencia. Se han descrito tres líneas de investigación sobre estrategias para recuperar la fertilidad en pacientes en edad prepuberal a los que se les ha congelado TTI o suspensiones de células testiculares inmaduras: *a)* trasplante de células germinales testiculares; *b)* trasplante de tejido testicular y *c)* maduración *in vitro* de células germinales.

Trasplante de células germinales testiculares. Debido al reducido número de células madre espermatogónicas (2/10 000 células germinales), se hace imprescindible el cultivo y enriquecimiento previo al trasplante para asegurar el éxito²⁶⁻²⁸.

Trasplante de TTI. Se han publicado trabajos que consiguen una restauración completa de la espermatogénesis en varias especies de mamíferos (ratón, conejo, hámster, cerdo, cabra, gato, vaca, caballo, oveja y macaco). Se han publicado nacimientos en ratón aplicando esta técnica²⁹. Estos procedimientos requieren llevar a cabo el trasplante y realizar posteriormente una biopsia del tejido trasplantado para recuperar espermatozoides maduros y realizar técnicas de ICSI.

Maduración *in vitro* de células germinales. Esta estrategia consiste en no realizar trasplante. El material criopreservado se descongelaría y se obtendrían espermatozoides mediante maduración en el laboratorio^{20,30}.

Conclusión. Las técnicas de preservación de la fertilidad en pacientes en edad prepuberal se encuentran en un estado experimental. Ninguna técnica ha demostrado utilidad clínica hasta la fecha²⁵. Sin embargo, en la actualidad hay suficiente base científica para poder iniciar protocolos de preservación informando del carácter experimental de estas técnicas y de que de en modo alguno se puede garantizar la restauración de la fertilidad. La preservación hoy de tejido testicular de pacientes en edad prepuberal les permitirá varias opciones de recuperación de la fertilidad que emergerán en los próximos 20-30 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol.* 2004;22:2835-41.
- Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol.* 2008;19:1795-801.
- Tournaye H, Goossens E, Verheyen F, Frederick V, de Block G, Van Seirteghem A. Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future prospects. *Human Reprod Update.* 2004;10(6):525-32.
- Schrader M, Muller M, Straub B, Miller K. The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects. *Reprod Toxicol.* 2001;15:611-17.
- Núñez Calonge R, Cortés S, Agustí S, Caballero P. Influencia del procesamiento de las muestras de biopsia testicular en los resultados de ICSI. *Actualidad Andrológica.* 2002;10(1):13-21.
- Rueffer U, Breuer K, Josting A, Lathan B, Sieber M, Manzke O, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin' disease prior to treatment. *Ann Oncol.* 2001;12:1307-11.
- Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, et al. A program of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years experience. *Hum Reprod.* 1998;13:3256-61.
- Smit M, Van Casteren NJ, Wildhagen MF, Romjin JC, Dohle GR. Sperm DNA integrity in cancer patients before and after cytotoxic treatment. *Hum Reprod.* 2010;35(8):1877-83.
- O'Flaherty C, Hales BF, Chan P, Robaiere B. Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1374-8.
- Brandriff BF, Meistrich ML, Gordon LA, Carrano V, Liang JC. Chromosomal damage in sperm of patients surviving Hodgkin's disease following MOPP therapy with and without radiotherapy. *Hum Genet.* 1994;93:295-99.
- Foresta C, Bettella A, Marin P, Galeazzi C, Merico M, Scandellari C. Analysis of sperm aneuploidy in infertile subjects after chemotherapy treatment. *Ann Ital Med Int.* 2000;15:189-94.
- O'Flaherty C, Vaisheva F, Hales BF, Chan P, Robaire P. Characterization of sperm chromatin quality in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients prior to chemotherapy. *Hum Reprod.* 2008;23(5):1044-52.
- Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, Nelson DR, Evenson DP, Toma H, et al. DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril.* 2001;75:469-75.
- Fait G, Yogev L, Botchan A, Paz G, Lessing JB, Yavetz H. Sex chromosome aneuploidy in sperm cells obtained from Hodgkin's lymphoma patients before therapy. *Fertil Steril.* 2001;75:828-9.
- Agarwal A, Said TM. Implications of systemic malignancies on human fertility. *Reprod Biomed Online.* 2004;9(6):673-9.
- Chung K, Irani J, Knee G, Efymow B, Blasco L, Patrizio P. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: a epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2004;113(Suppl 1):S7-S11.
- Allen C, Keane D, Harrison RF. A survey of Irish consultants regarding awareness of sperm freezing and assisted reproduction. *Ir Med J.* 2003;96:23-5.
- Blachall FH, Atkinson AD, Maaya BN, Ryder WDJ, Horne G, Brison DR, et al. Semen cryopreservation, utilisation and reproductive outcome in men treated for Hodgkin's disease. *Br J Cancer.* 2002;87:381-384.
- LEY 14/2006 del 25 de Mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida. BOE. 2006;126(27 de mayo):19947-56.
- Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Haggerty K, et al. American Society of Clinical

- Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2917-31.
21. Bahadur G, Chatterjee R, Ralph D. Testicular tissue cryopreservation in boys. Ethical and legal issues. *Hum Reprod*. 2000;15:1416-20.
 22. Tournaye H, Goossens E, Verheyen G, Frederickx V, De Block G, Devroey P, et al. Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: current concepts and future prospects. *Hum Reprod Update*. 2004;10:525-32.
 23. Kvist K, Thorup J, Byslov AG, Hoyer PE, Mollgard K, Yding Andersen C. Cryopreservation of intact testicular tissue from boys with cryptorchidism. *Hum Reprod*. 2006;21:484-91.
 24. Keros V, Hultenby K, Borgström B, Fridström M, Jahnuainen K, Hovatta O. Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. *Hum Reprod*. 2007;22:1384-95.
 25. Wyns C, Curaba M, Vanabelle B, Van Langendonck A, Donnez J. Options for fertility preservation in pre-pubertal boys. *Hum Reprod Update*. 2010;16: 312-28.
 26. Hofmann MC, Braydich-Stolle L, Dym M. Isolation of male germ-line stem cells; influence of GDNF. *Dev Biol*. 2005;279:114-24.
 27. Kanatsu-Shinohara M, Muneto T, Lee J, Takenada M, Chuma S, Nakatsuji N, et al. Long-term culture of male germline stem cells from hamster testes. *Biol Reprod*. 2008;78:611-7.
 28. Wu Z, Falciatori I, Molyneux LA, Richardson TE, Chapman KM, Hamra FK. Spermatogonial culture medium: an effective and efficient nutrient mixture for culturing rat spermatogonial stem cells. *Biol Reprod*. 2009;81:77-81.
 29. Shinohara T, Inoue K, Ogonuki N, Kanatsu-Shinohara M, Miki H, Nakata K, et al. Birth of offspring following transplantation of cryopreserved immature testicular pieces and in-vitro microinsemination. *Hum Reprod*. 2002;17:3039-45.
 30. Tesarik J, Bah Ceci M, Ozcan C, Greco E, Mendoza C. Restoration of fertility by in vitro spermatogenesis. *Lancet*. 1999;353:555-6.

Ovocitos y embriones

Aspectos básicos de un ciclo de fecundación *in vitro*

Un ciclo estándar de fecundación *in vitro* (FIV) consiste en realizar una estimulación ovárica con-

trolada, que se inicia en fase folicular precoz (2.º día del ciclo), mediante la administración de gonadotropinas, con la finalidad de obtener el desarrollo de varios folículos en cuyo interior se encuentran los ovocitos. Para evitar la ovulación espontánea se asocian también fármacos con acción inhibitoria a nivel hipofisario. La duración media del proceso de estimulación es de aproximadamente unos 12-14 días. Los protocolos que se utilizan se desarrollan más adelante. La administración del tratamiento es por vía subcutánea y a lo largo del mismo se realizan determinaciones seriadas de estradiol sérico y controles ecográficos para el seguimiento del crecimiento folicular. Cuando los folículos alcanzan un tamaño adecuado se administra HCGr o agonistas de la GnRH para lograr la maduración final de los ovocitos. Al cabo de 36 horas de dicha administración, los ovocitos serán extraídos bajo sedación, mediante una intervención quirúrgica denominada punción folicular, en la que de forma ecoguiada y por vía vaginal se puncionan los folículos y se aspira el líquido folicular con recuperación de los ovocitos. Esta intervención se lleva a cabo de forma ambulatoria. No debe existir ninguna contraindicación médica para la anestesia ni para la realización de la punción transvaginal, siendo importante el estado general de la paciente y la normalidad de las pruebas de coagulación.

Una vez obtenidos, los ovocitos serán inseminados con el semen de la pareja, si se desea obtener embriones, o bien serán vitrificados.

Los riesgos derivados del proceso son, entre otros:

- Síndrome de hiperestimulación ovárica: se trata de una respuesta excesiva al tratamiento hormonal, con el consiguiente aumento del tamaño ovárico y de los valores de estradiol en sangre. Se clasifica en leve, moderado y grave. Las formas graves se caracterizan por una acumulación de líquido a nivel abdominal e incluso pleural, así como por alteraciones de la fun-

ción renal y/o hepática. Suele tener una relación directa con la administración de gonadotropina coriónica humana para la maduración de los ovocitos. En las pacientes oncológicas, la probabilidad de esta complicación es muy baja ya que generalmente se utilizan fármacos agonistas de la GnRH para producir la maduración final que tienen un efecto de menor duración e intensidad, con lo que se consigue una rápida disminución de los niveles de estradiol.

- Riesgos psicológicos: síntomas de ansiedad y depresivos.
- Riesgos derivados de la anestesia.
- Otros riesgos menos frecuentes: intolerancia a la medicación, infección, hemorragia, punción accidental de un asa intestinal u otra parte de la anatomía, torsión ovárica.
- Cancelación del ciclo por falta de respuesta al tratamiento y la no consecución de un desarrollo folicular suficiente.

Criopreservación de embriones.

Eficacia y seguridad

En los ciclos estándar de FIV con transferencia de embriones en fresco se consigue una tasa de gestación que oscila, en términos generales, entre un 30 % y un 40 %. Estos resultados dependen, entre otros factores, de la edad de la paciente que condiciona la respuesta al tratamiento, es decir, el número de ovocitos y embriones resultantes y la calidad de éstos. A menor edad, mayor reserva ovárica y, por consiguiente, mayor número de ovocitos y mejor calidad ovocitaria.

La criopreservación de embriones presenta una tasa de gestación algo inferior, de un 25 % a 30%. Un concepto importante es la tasa de gestación acumulada que puede conseguirse tras varias criotransferencias, si el número de ovocitos obtenidos es el adecuado¹.

La congelación embrionaria está considerada como una de las técnicas bien establecidas en todos los centros de reproducción asistida, ya que su utili-

zación es rutinaria y ha sido validada tras muchos años de experiencia².

Criopreservación de ovocitos.

Eficacia y seguridad

Los primeros intentos de criopreservar ovocitos humanos se remontan a la década de 1980, coincidiendo con el desarrollo de las técnicas de FIV. Las tasas de fecundación eran bajas y existía la preocupación de producir alteraciones en el huso meiótico, con el consiguiente riesgo de obtener embriones con anomalías cromosómicas, lo que frenó el desarrollo de la técnica. En términos generales podríamos decir que con el método de congelación lenta la tasa media de supervivencia del óvulo tras su descongelación es de un 60 % a 70%, y la tasa de implantación oscila entre un 10 % y un 30 %³.

En los últimos años se ha dedicado especial atención a una nueva técnica de congelación, la vitrificación (congelación ultrarrápida), que evita la formación de cristales intracelulares y parece no afectar al huso meiótico y la alineación de los cromosomas, eludiendo así anomalías genéticas. En 1999 tuvo lugar el primer nacimiento de una niña sana conseguida a partir de ovocitos maduros vitrificados^{4,5}.

En el año 2009 se publicó una amplia revisión de nacimientos obtenidos mediante óvulos congelados (1986-2008) con 609 recién nacidos vivos (308 de la congelación lenta, 289 de la vitrificación y 12 de ambos métodos), además de otros 327 nacidos vivos que fueron notificados posteriormente. En estos 936 recién nacidos vivos no se observaron más anomalías congénitas que en el resto de la población general (1,3 %) ⁶. Globalmente podríamos decir que con la vitrificación en población joven no oncológica, principalmente donantes de óvulos, se han llegado a obtener tasas de supervivencia del 90% y tasas de gestación del 40-45%⁷⁻¹².

Recientemente, la Asociación Americana de Reproducción Asistida (ASRM) considera la criopreser-

vacación ovárica como técnica no experimental, aunque remarca la importancia de aumentar la experiencia publicada antes de instaurarse de manera totalmente rutinaria en los laboratorios de FIV¹³.

Actualmente se estima que se necesitan 12 ovocitos en metafase II (MII) para obtener un 59 % de posibilidades de gestación y que para llegar a un 80 % necesitaremos unos 20 ovocitos MII. Dicho de otra forma, la posibilidad de embarazo por ovocito descongelado (desvitrificado) es del 4-6 %: el registro de la Sociedad Española de Fertilidad 2010 (SEF)¹⁴ informa de que sólo un 20,09 % de los ovocitos dan lugar a un embarazo, es decir, uno de cada cinco ovocitos obtenidos. Deberemos tener en cuenta, además, que la media de ovocitos obtenidos en ciclos de estimulación en la paciente oncológica es de, aproximadamente, diez.

Independientemente de la técnica de congelación, no hemos de olvidar que el éxito obtenido vendrá determinado por la edad de la paciente que condiciona la respuesta al tratamiento, el número de ovocitos y embriones resultantes, y la calidad de éstos.

Maduración *in vitro*

Existe actualmente una línea de investigación consistente en la recuperación de ovocitos inmaduros (ciclos no estimulados) y su maduración *in vitro*, antes o después de su criopreservación. Podría ser una técnica inmediata y sin necesidad de una estimulación hormonal. Actualmente no se puede ofrecer todavía a nivel asistencial.

Cada centro de reproducción asistida deberá ofrecer a la paciente aquel proceso con el que se obtengan mejores resultados, siendo de elección la criopreservación de ovocitos si se dispone de suficiente experiencia.

Aspectos diferenciales de la paciente oncológica

La paciente oncológica presenta una complejidad que condicionará nuestra actuación en el

momento de la elección de la técnica de preservación de fertilidad más adecuada, así como la forma de llevarla a cabo¹⁵⁻¹⁷. Serán aspectos importantes a considerar:

1. *Edad y reserva ovárica.* La pubertad es el límite inferior para una estimulación ovárica. El límite superior estaría en 35 años, dado que es el momento a partir del cual la reserva ovárica disminuye claramente, y la respuesta a la estimulación hormonal es menor. Este límite sería ampliable a los 39-40 años en aquellas pacientes con una buena reserva ovárica. El problema radica en que no siempre disponemos de este dato, ya que en la mayoría de las ocasiones no tenemos tiempo para determinar los marcadores convencionales (FSH) en fase folicular temprana. Lo que sí resulta útil es un recuento de folículos antrales mediante ecografía o una determinación de HAM si es posible.
2. *Estado general de la paciente y pronóstico vital.* Afortunadamente pocas son las situaciones en las que se nos remiten a los programas de preservación de fertilidad pacientes que bien por su estado general, bien por su mal pronóstico, no cumplen criterios de preservación. Los clínicos (oncólogos y ginecólogos) dedicados a este tema debemos tomar conciencia y no ofrecer de forma indiscriminada estas opciones.
3. *Biología del tumor.* En pacientes oncológicas con tumores no hormonodependientes, cualquier pauta de estimulación será válida.
4. *Urgencia en iniciar el tratamiento oncológico.* El intervalo de tiempo del que dispone una paciente hasta el inicio de la QT/RT es muy variable y depende fundamentalmente del tipo de tumor. Cada vez más, las unidades de oncología son conscientes de la importancia de disponer de este espacio de tiempo y de realizar la consulta muy precozmente, lo que facilita la práctica de la estimulación ovárica. Además, la paciente puede encontrarse en diferentes fases del ciclo menstrual. Este hecho ha obli-

gado a diseñar estrategias de urgencia que se describen más adelante. Por último, debe tenerse en cuenta que en aquellos casos en que es preciso iniciar la quimioterapia de forma inmediata, resulta inviable la estimulación ovárica y hay que plantearse otras técnicas.

5. *Aspectos éticos.* La criopreservación de embriones es un procedimiento eficaz y seguro, pero supone la existencia de gametos masculinos, por lo que el hecho de que exista pareja será determinante para considerar esta opción. Con esta técnica, hay que tener en cuenta que estamos generando embriones con un destino incierto si consideramos el contexto de la paciente oncológica, sobre todo si el pronóstico de su enfermedad no es favorable. Otro aspecto que hay que considerar son aquellos casos de pacientes en edad prepuberal o adolescentes, en los que necesitaríamos la autorización de los padres o tutores.

6. *Aspectos legales.* El marco jurídico regulador de la reproducción humana asistida está constituido fundamentalmente por la Ley 14/2006, y por el Real Decreto 1301/2006.

- Es imprescindible que la mujer o ambos miembros de la pareja, si se opta por criopreservar embriones, firmen el consentimiento informado pertinente basado en la legislación vigente^{18,19}.
- Tanto los embriones como los ovocitos criopreservados se podrán mantener en los bancos autorizados hasta el momento en que la receptora no reúna los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida, habitualmente 50 años, debiéndose acreditar como mínimo con dos informes de especialistas independientes.
- El destino final de los ovocitos/embriones crioconservados puede ser: utilización por la propia mujer, donación con fines de investigación, y cese de su conservación sin otra utilización, lo que conlleva en la práctica a

su destrucción. La donación a otras parejas con fines reproductivos no está contemplado en la paciente oncológica.

- La paciente/pareja debe renovar el consentimiento sobre sus ovocitos/embriones congelados periódicamente, ya que si no lo hicieran durante dos ocasiones consecutivas pasarían a ser propiedad del centro, decidiendo éste su destino final.
- Si se produjese la defunción del varón y cuando existiesen embriones criopreservados, éstos podrán ser utilizados por la mujer para su reproducción en los 12 meses siguientes al fallecimiento, siempre que conste la aceptación del fallecido a tal fin en el consentimiento informado de las técnicas, en escritura pública, testamento o documento de instrucciones previas.
- En el supuesto que falleciese la mujer, el varón sólo podrá donar los embriones para la investigación o pedir su destrucción. Si falleciesen ambos miembros de la pareja y existiesen embriones congelados, éstos pasarían a disposición del centro, si no hubiesen hecho constar previamente su decisión.

7. *Pautas de estimulación.* Para obtener ovocitos/embriones se requiere una media de 14 días de estimulación hormonal previos al inicio de la quimioterapia, por lo que es fundamental plantear a la paciente la opción de preservar su fertilidad desde el primer momento del diagnóstico, ya que podría retrasar el inicio del tratamiento oncológico.

La estimulación ovárica se inicia habitualmente en fase folicular precoz (2.^a-3.^{er} día del ciclo), pero en la paciente oncológica puede iniciarse en cualquier momento del ciclo con pautas de estimulación diseñadas para ello. Cabe recordar que en estos casos aumentará el número de días necesarios para lograr el objetivo final, habitualmente entre 18 y 20 días.

Los fármacos utilizados para la estimulación ovárica son las gonadotropinas (FSH/HMG). La

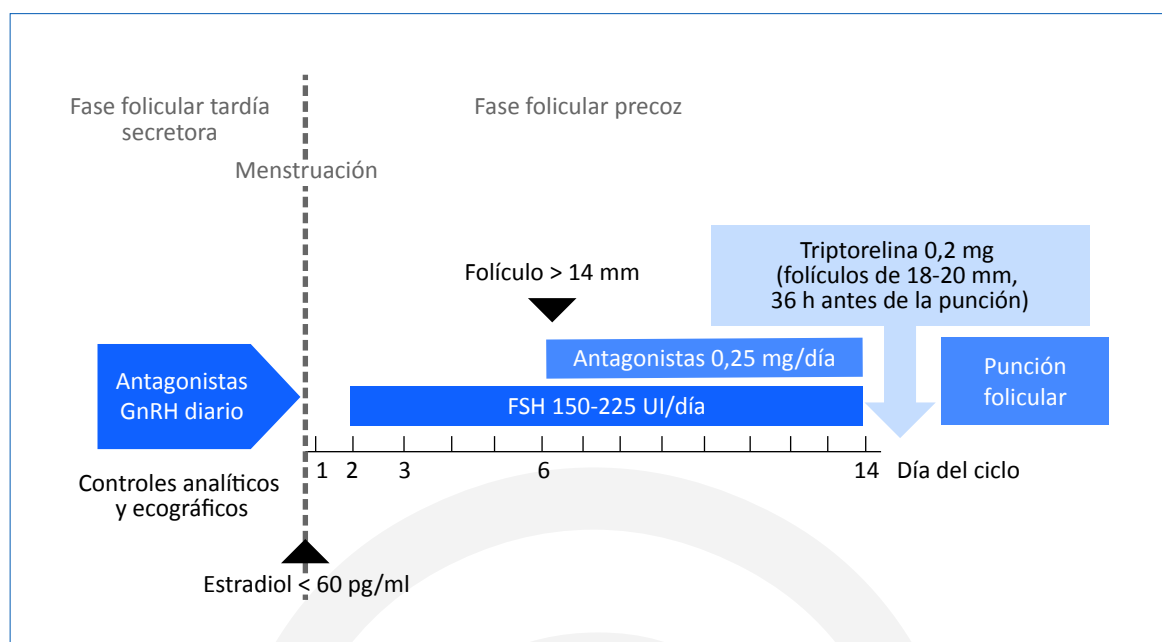


Figura 2. Propuesta de manejo de la estimulación en ciclos fuera de la fase folicular precoz.

dosis será variable dependiendo de la edad de la paciente y de la reserva ovárica previamente evaluada (150-225 UI). Para evitar la ovulación precoz, el antagonista de la GnRH se introducirá sistemáticamente a partir del 6.º día del ciclo, o bien cuando haya riesgo de ovulación espontánea, es decir, con la presencia de un folículo de 14 mm o bien una cifra de estradiol superior a 400 pg/ml. Se realizará la maduración final ovocitaria cuando se alcance un diámetro folicular mínimo de 18 mm, administrando un análogo de la GnRH (triptorelina 0,2 mg/250 µg HCGr) 36 horas antes de la obtención de los ovocitos mediante la punción folicular.

Es de destacar el hecho de que también se podría utilizar un protocolo con análogos de la GnRH, pero el uso de los antagonistas permite acortar sensiblemente la duración total del ciclo (fig. 2).

8. *Experiencia publicada hasta la fecha.* Existe en la actualidad poca evidencia científica respecto a la respuesta a la estimulación ovárica,

número de ovocitos totales recuperados y la calidad de éstos en la paciente oncológica. Se han descrito tanto resultados similares a la población normal, como también menor número de ovocitos, mayor requerimiento de gonadotropinas o mayor número de días de estimulación. Son varios los autores que han sugerido un efecto adverso del cáncer sobre la calidad y viabilidad de los ovocitos, apreciándose incluso una disminución de la reserva ovárica en distintos tipos de enfermedades oncológicas²⁰. Los artículos publicados hasta la fecha son retrospectivos y no todos incluyen un grupo control.

En un reciente metaanálisis se analizaron 7 estudios que cumplieran los criterios de inclusión; de las 218 pacientes, sólo 22 estaban diagnosticadas de linfoma. El número de ovocitos recuperados fue menor que el obtenido en el grupo control²¹.

Se requieren mayor número de estudios para evaluar la respuesta de la paciente oncológica a una estimulación ovárica controlada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou E, Pados G, Bontis I, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2008;90:186-93.
2. Davis VJ. Female gamete preservation. *Cancer*. 2006;107(Suppl):1690-4.
3. Fahy GM. Cryoprotectant toxicity neutralization. *Cryobiology*. 2010;60(3 Supl):S45-53.
4. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferrareti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: case report. *Hum Reprod*. 1999;14:3077-9.
5. Kuwayama M. Highly efficient vitrification for cryopreservation of human oocytes and embryos: the cryotop method. *Theriogenology*. 2007;67(1):73-80.
6. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod BioMed Online*. 2009;18(6):769-76.
7. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril*. 2008;89:1657-64.
8. Ubaldi F, Anniballo R, Romano S, Baroni E, Albricci L, Colamaria S, Capalbo A, et al. Cumulative ongoing pregnancy rate achieved with oocyte vitrification and cleavage stage transfer without embryo selection in a standard infertility program. *Hum Reprod*. 2010;25(5):1199-205.
9. Yoon TK, Chung HM, Lim JM, Han SY, Ko JJ, Cha KY. Pregnancy and delivery of healthy infants developed from vitrified oocytes in a stimulated in-vitro fertilization embryo-transfer program. *Fertil Steril*. 2000;74:180-1.
10. Katayama KP, Stehlik J, Kuwayama M, Kato O, Stehlik E. High survival rate of vitrified human oocytes results in clinical pregnancy. *Fertil Steril*. 2003;80:223-4.
11. Chian RC, Son WY, Huang JY, Cui SJ, Buckett WM, Tan SL. High survival rates and pregnancies of human oocytes following vitrification: preliminary report. *Fertil Steril*. 2005;80(Suppl. 1):S36.
12. Lucena E, Bernal DP, Lucena C, Rojas A, Moran A, Lucena A. Successful ongoing pregnancies after vitrification of oocytes. *Fertil Steril*. 2006;85:108-111.
13. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37-43.
14. Prados F, De los Santos MJ, Cabello Y, Buxaderas R, Segura A, Hernández J, et al. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). SEF; 2010. Disponible en: https://www.registrosef.com/public/Docs/sef2010_IAFIV.pdf
15. Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril*. 2005;83:1622-8.
16. Lee SJ, Schover LR, Partridge A, Patrizio P, Wallace W, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:2917-31.
17. Maltaris T, Seufert R, Fischl F, Schaffrath M, Pollow K, Koelbl H, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;130:148-55.
18. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. BOE. 2006;126(27 de mayo):19947-56.
19. Real Decreto 1301/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. BOE. 2006;270(11 de noviembre):39475-502.
20. Michaan N, Ben-David G, Ben-Yosef D, Almog B, Many A, Puzner D, et al. Ovarian stimulation and emergency in vitro fertilization for fertility preservation in cancer patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(2):175-7.
21. Friedler S, Onder K, Gidoni Y, Raziel A, Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97(1):125-33.

Tejido ovárico

La primera vez que se propuso, sino de forma oficial sí oficiosa, la opción de los bancos de tejido para almacenar tejido ovárico y preservar así la fertilidad en mujeres afectadas de la enfermedad de Hodgkin fue en diciembre de 2000, en el

Congreso Mundial de Hematología celebrado en San Francisco¹.

Esta técnica presenta *a priori* tres grandes **ventajas** respecto a la criopreservación de ovocitos o de embriones: *a)* no requiere diferir el inicio del tratamiento antineoplásico, *b)* no requiere que la paciente disponga de pareja y *c)* es el único método aplicable tanto a población prepuberal como adulta. Una cuarta ventaja sería que resulta perfectamente compatible con cualquiera de las otras dos técnicas mencionadas, potenciando así las posibilidades de preservación de la fertilidad. Se presenta, por tanto, como una buena opción en el cáncer infanto-juvenil.

En 2004 se publicó el nacimiento del primer recién nacido vivo con esta técnica. La madre era una paciente afectada de LH ya libre de enfermedad². Desde entonces hasta el día de hoy se ha comunicado la existencia de 13 recién nacidos vivos mediante autotrasplante de tejido ovárico, previamente criopreservado, en pacientes oncológicas³.

Las **desventajas** son: *a)* exige una intervención quirúrgica, que aunque se trate de una cirugía menor, no deja de ser un inconveniente; *b)* la todavía naturaleza experimental de este procedimiento, con un limitado número de gestaciones publicadas, y *c)* el riesgo de reinserción de células malignas al reimplantar el tejido. Trataremos, más adelante, las especiales dificultades de estos dos últimos puntos.

Procedimiento

Consiste en la obtención de tejido ovárico por vía laparoscópica. A continuación y de forma inmediata, la manipulación de este tejido viene condicionada por el hecho de que la penetrabilidad de los agentes criopreservadores (generalmente dimetilsulfóxido o etinilglicol) está limitada a uno, máximo dos, milímetros. Una vez obtenidos los fragmentos de este grosor, se envía una muestra al patólogo para su evaluación y para descartar la

presencia de células malignas, y el resto se transporta, en solución isotónica o medio de cultivo, al lugar donde se realizará el proceso de criopreservación. Éste, en muchas ocasiones, será el propio banco de tejidos donde posteriormente se almacenará.

Una vez que la paciente ha superado el proceso neoplásico y en caso de que se halle en una situación de FOP, puede disponer de su tejido para que, previa descongelación, se realice el reimplante.

El problema de la reinserción de las células malignas

En 1996 Shaw y cols.⁴, en un trabajo en el modelo experimental, sembraron algunas dudas sobre la seguridad del autotrasplante de ovario en pacientes con antecedentes de enfermedad oncológica. Se planteaban la posibilidad, al insertar un tejido que no ha recibido ningún tipo de terapia citotóxica, de reintroducir la enfermedad en una paciente teóricamente curada.

Naturalmente, se deberá ser muy cuidadoso y considerar caso a caso todas las situaciones. Atención especial tendrá el estudio de la historia natural del tumor al que nos enfrentamos. En este sentido, es definitivo el trabajo de Meirou y cols.⁵, quienes en pacientes afectadas de enfermedad de Hodgkin, en una serie de más de 50 casos, realizan una biopsia de los ovarios antes de iniciar ningún tipo de quimioterapia, evidenciando la ausencia de células de Reed-Stenberg en todos los casos. Por otro lado, si a pesar de profundizar en el estudio del comportamiento del tumor que nos afecta, se mantiene una duda formal, deberemos considerar otras posibilidades.

Además de la revisión de la historia natural del tumor, en todos los casos, se realiza el examen histológico de un fragmento del tejido a criopreservar. Pero, aun así, en algún tipo de proceso maligno deberemos complementar o ampliar nuestros cuidados. Existen publicaciones donde se ha identificado enfermedad residual median-

te reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) que no se ha evidenciado en el examen histológico. Esto se ha puesto de manifiesto en oncohematología (en 2 de 6 casos en leucemia mieloide crónica y 7 de 12 en leucemia mieloblástica aguda, y en 1 de 3 en leucemia mieloide crónica)^{6,7}. A partir de ahí, se propone ampliar la detección de la enfermedad mínima residual en ovario, según el tipo de tumor a detectar, mediante inmunohistoquímica, citometría de flujo, técnicas de genética molecular (PCR), hibridación fluorescente *in situ* (FISH), estudio de la ploidia, etc.

Pero, si a pesar de profundizar en el estudio del comportamiento del tumor que nos afecta se mantiene una duda formal, deberemos considerar otras posibilidades hoy en estudio, pero que en un futuro podrían ser realidad. Éstas podrían consistir en el trasplante de folículos aislados, la maduración folicular *in vitro*, el xenotrasplante, y quizá alguna más que todavía no ha sido suficientemente considerada. Todo ello podría ser una opción en un futuro... siempre que dispongamos de tejido.

Problemas en el tratamiento del implante

Sólo conocemos la existencia de 20 recién nacidos sanos a partir del reimplante de tejido ovárico congelado y descongelado⁸, y no sabemos cuántos intentos han fracasado. Insuficientes para poder dar datos acerca del potencial de esta técnica. En estos momentos, la publicación que nos brinda más información es la experiencia danesa a lo largo de 10 años, donde, tras congelar tejido en 386 pacientes, se han realizado 18 reimplantes en 12 mujeres. La vida media de éstos ha sido de 6 a 54 meses y se han obtenido tres recién nacidos sanos en dos mujeres⁹.

El problema sobre el tratamiento del tejido ovárico reimplantado proviene de la manipulación que ha precisado éste para su conservación. Sabemos que la penetrabilidad de los diferentes agentes crioprotectores no va más allá de 1-2 mm. Es por este motivo que para el proceso de crio-

preservación hemos de prescindir de la idea de un implante con pedículo vascular y recurrir a la fragmentación o laminación del tejido que se quiere conservar. Naturalmente, el tejido así tratado pagará el tributo de la manipulación y de la isquemia hasta que, tras el reimplante, la neoangiogénesis vuelva a nutrirlo. Esta situación de isquemia transitoria tiene su repercusión. Podemos convenir que los índices de supervivencia de la población de folículos primordiales están, aproximadamente, alrededor del 50 % en experiencias con ratas¹⁰ y se estima que, en la mujer, la pérdida de folículos en el tejido ovárico criopreservado es del 50-65 %¹¹.

La función endocrina se inicia a los 3-5 meses, es limitada e intermitente. Por este motivo, el reimplante debe realizarse en el momento en que la paciente pone de manifiesto el deseo genésico, y por el mismo motivo y a pesar de que algunas de las gestaciones obtenidas se han dado de forma espontánea, la propuesta de la mayor parte de los autores es la de mantener una conducta activa a partir del momento en que se objective la recuperación funcional del implante. Esta posición se fundamenta en que la respuesta funcional del tejido reimplantado, por los motivos antes expuestos, no es comparable a la del ovario normoinserito, y por disponer de un tiempo limitado. Coincidimos en que, en una paciente con una fertilidad comprometida, resulte difícil mantener una conducta expectante.

Con respecto a la pauta que debe seguirse, probablemente la más recurrida sea la que propone Meiorow¹² cuando publica la segunda gestación obtenida a partir de tejido ovárico criopreservado y reimplantado. Este autor, después de 8 meses sin obtener un embarazo de forma espontánea, optó por una pauta de estimulación suave más antagonistas de la GnRH a partir de un cierto tamaño folicular (14 mm), puncionó y aspiró un folículo cuando valoró que estaba maduro, y lo fecundó mediante ICSI. Dos días más tarde transfirió al útero un embrión de cuatro células. A las 38 sema-

nas de gestación se obtuvo un recién nacido de sexo femenino de 3000 g, sano. En síntesis, nos propone un ciclo natural modificado, estrategia que nos recuerda el recurso para las bajas o muy bajas respondedoras.

Una opción recientemente publicada por Huang es la combinación de la criopreservación de tejido ovárico con la obtención de ovocitos inmaduros y su vitrificación tras un proceso de maduración *in vitro*. El autor realiza maduración *in vitro* de ovocitos inmaduros extraídos de los folículos antrales del ovario antes de someterlo al proceso de criopreservación; en una serie de cuatro casos, se vitrificó un total de 8 ovocitos maduros. De momento ninguna de las pacientes ha solicitado el reimplante del tejido ovárico criopreservado¹³.

Como propuesta de futuro, merecen especial mención las teorías surgidas sobre la eventual interacción del implante de tejido ovárico en pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos. En 2011 se dio a conocer la existencia de cuatro gestaciones con tres recién nacidos vivos en una misma mujer que recibió un trasplante de precursores sanguíneos tras el diagnóstico de un LH¹⁴. La recuperación de la fertilidad en una paciente en fallo ovárico debido al tratamiento recibido ha dado lugar a teorías que intentan dar explicación a este fenómeno: a) el ovario en localización heterotópica enviaría señales endocrinas y paracrinas a los reservorios de células madre germinales en la médula ósea que tras su liberación llegarían al ovario *in situ*, b) las señales paracrinas y endocrinas enviadas por el ovario en localización heterotópica inducirían la generación de ovocitos provenientes de las células madre residentes en el ovario *in situ* y c) mediante la transferencia de células germinales entre el ovario trasplantado y el ovario *in situ*.

Finalmente, y a modo de conclusión, es importante resaltar que la criopreservación de tejido ovárico es una técnica en fase experimental, que ya

dispone de resultados prometedores y se consolida como una buena opción para la preservación de la fertilidad en las pacientes afectadas de LH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Linch DC, Gosden RG, Tulandi T, Tan SL, Hancock SL. Hodgkin's lymphoma: choice of therapy and late complications. En: Hematology 2000. Education Program Book. San Francisco: American Society of Hematology; 2000. p. 205-15.
2. 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(9443):1405-10.
3. Donnez J, Silber S, Andersen CY, Demeestere I, Piver P, Meirow D, et al. Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 livebirths. Ann Med. 2011;43(6):437-50.
4. Shaw JM, Bowles J, Koopman P. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. Hum Reprod. 1996;8:1668-73.
5. Meirow D. Ovarian injury and modern options to preserve fertility in female cancer patients treated with high dose radio-chemotherapy for hematological neoplasias and other cancers. Leuk Lymphoma. 1999;33(1-2):65-76.
6. Dolmans MM, Marinescu C, Saussoy P, Van Langendonck A, Amorim C, Donnez J. Reimplantation of cryopreserved ovarian tissue from patients with acute lymphoblastic leukemia is potentially unsafe. Blood. 2010;01:265751.
7. Meirow D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. Hum Reprod. 2008;23(5):1007-13.
8. Donnez J, Jadoul P, Pirard C, Hutchings G, Demylle D, Squifflet J, et al. Live birth after transplantation of frozen-thawed ovarian tissue after bilateral oophorectomy for benign disease. Fertil Steril. 2012;98(3):720-5.
9. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, Andersen AN, Dueholm M, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. Fertil Steril. 2011;95(2):695-701.
10. Callejo J, Vilaseca S, Ordi J, Cabré S, Lailla JM, Balasch J. Heterotopic ovarian transplantation without vas-

cular pedicle in syngeneic Lewis rats: long-term evaluation of effects on ovarian structure and function. *Fertil Steril*. 2002;77(2):396-402.

11. Morris SN, Ryley D. Fertility preservation: nonsurgical and surgical options. *Semin Reprod Med*. 2011; 29(2):147-54.
12. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, et al. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005; 353(3):318-21.
13. 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(3):567-72.
14. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. Four spontaneous pregnancies and three live births following subcutaneous transplantation of frozen banked ovarian tissue: what is the explanation? *Fertil Steril*. 2011;95(2):804.e7-10.

Así pues, concluimos que, en el hombre (a partir de la pubertad), ante el efecto gonadotóxico de

los tratamientos del LH, es recomendable la criopreservación de semen para la preservación de la fertilidad. El algoritmo que presentamos en la figura 3 recoge las diferentes opciones de que disponemos en la actualidad para la mujer.

Presentamos, por último, la dirección (*link*) del Grupo de trabajo para la Preservación de la Fertilidad, desde donde se podrá acceder a los DOCUMENTOS INFORMATIVOS y CONSENTIMIENTOS INFORMADOS relativos a los procedimientos expuestos y el mapa de centros de reproducción en España con oferta de alguno de estos procedimientos.

Grupo de trabajo para la Preservación de la Fertilidad de la SEF

<http://nuevo.sefertilidad.com/socios/grupo-preservacion.php>

Link a Mapa de centros con programa para preservación de la fertilidad

<http://nuevo.sefertilidad.com/socios/mapa.php>

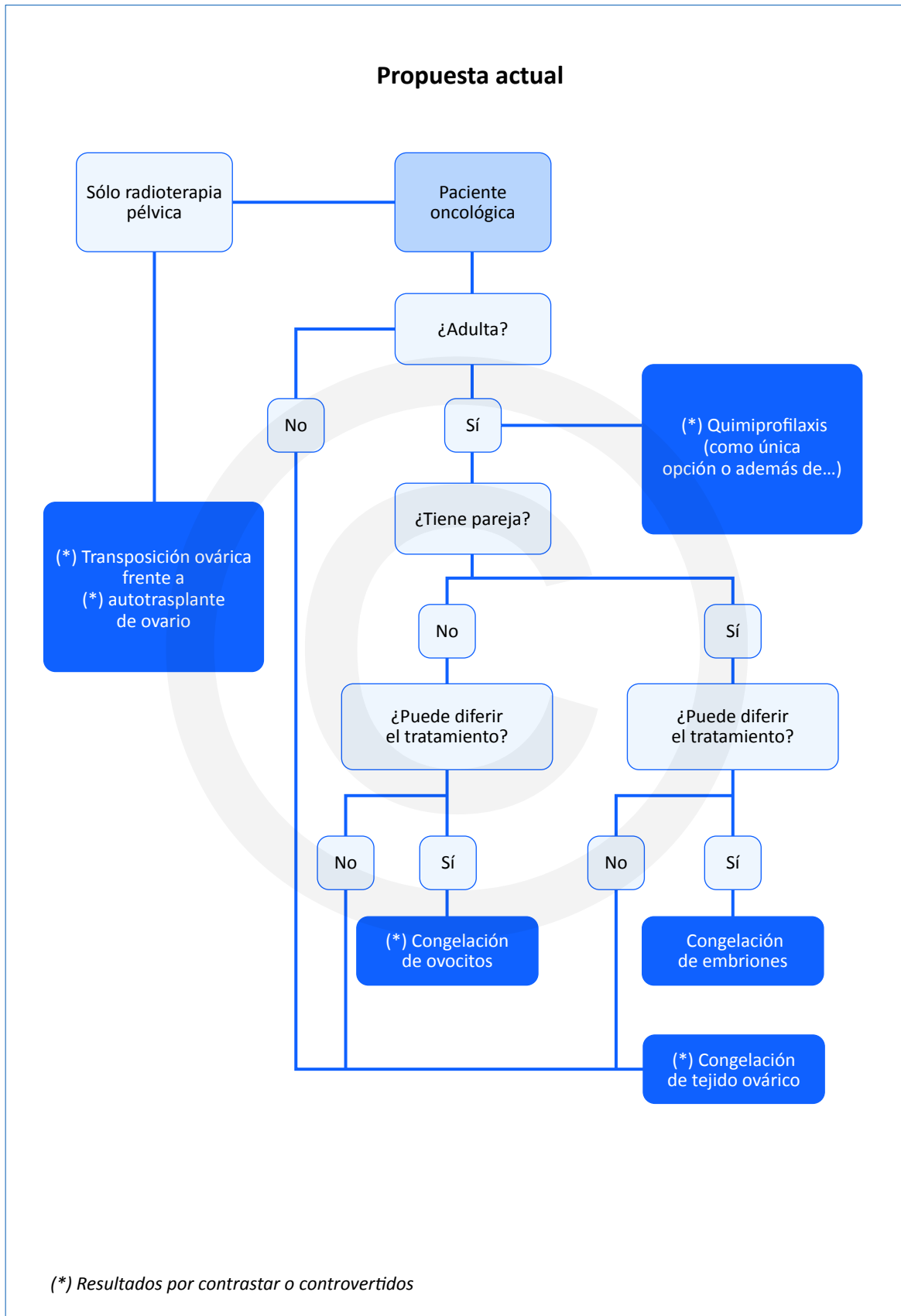


Figura 3. Algoritmo para la preservación de la fertilidad en la paciente oncológica.

