

ACTUALIZACIÓN
CONSENSO DE GINECOLOGÍA
PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD
FASGO 2018

Coordinador:

Dr. Luis Augé

Expertos :

Dr. Edgardo Andreata

Dr. Federico Bianchi

Dr. Fabián Gómez Giglio

Dr. Raymond Osés

Dr. José Sad Larcher

Dra. Viviana Ventura

Dra. Julieta Viola

Introducción

Al igual que propusimos en el año 2010 cuando realizamos el primer CONSENSO de FASGO sobre PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD, nuestro objetivo hacia la comunidad científica, que incluye a los profesionales médicos de las diferentes especialidades de la medicina y/o los ginecólogos tanto de atención primaria como aquellos que realicen cualquiera de las subespecialidades, es que puedan estar capacitados para realizar el asesoramiento adecuado, en forma oportuna y lo menos traumática posible a la paciente y su familia, al tener que enfrentarse tanto al diagnóstico de cáncer, de otras enfermedades o a la acción deletérea propia de la edad, que puedan comprometer su futuro reproductivo. Para ello se debe tener como herramienta fundamental, el conocimiento de los efectos tanto de la patología que padecen, como de los tratamientos que deban realizar, sobre los órganos genitales y o las gónadas, así también las posibilidades y resultados actuales de las diferentes alternativas de preservación de la fertilidad.

El objetivo hacia los paciente, es poder brindarles las mejores posibilidades de concebir sus propios hijos biológicos, lo que constituye una cuestión fundamental en medicina y en biología de la reproducción, a través de ofrecer estrategias de prevención de daño o reducción de su potencial reproductivo inmediato o futuro, sea tanto por la enfermedad, como consecuencia de las terapias utilizadas para su tratamiento o por el paso del tiempo.

La preservación de la fertilidad es una disciplina que se ha desarrollado en las últimas dos décadas, logrando un gran impulso en los últimos años a la luz de los avances científicos.

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en sus guías de prácticas, sugiere que los médicos generalistas, pediatras, ginecólogos, oncólogos y la comunidad médica relacionada con esta problemática, deberían mantener una constante actualización sobre el desarrollo de las estrategias posibles a realizar en cada caso en particular, para poder informar, plantear y desarrollar las terapéuticas necesarias para la preservación de la fertilidad.

Con la finalidad de poder abarcar los diferentes aspectos relacionados con esta temática, hemos dividido el desarrollo de este consenso en diferentes tópicos, invitando a expertos en cada uno de los temas, a realizar la actualización de los mismos basados en su experiencia y en la evidencia científica publicada.

1) Preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas u Oncofertilidad: fundamentos y estadísticas.

Dra. Julieta Viola

Siendo el cáncer la patología más frecuente que motiva la preservación de la fertilidad en pacientes en edad reproductiva, también llamado **oncofertilidad**, se incluye en ella todos los procedimientos de prevención y protección de la salud reproductiva en estos pacientes. Ellos pueden ser niños, jóvenes o adultos, que un momento de su vida atraviesan una situación muy difícil ante el diagnóstico de una patología oncológica y que en muchos casos no han logrado completar aun su deseo reproductivo.

Tal como ha sido recomendado por la Sociedad Americana de Clínica Oncológica (A.S.C.O.), es importante pensar primero en preservar la vida de los pacientes, sin olvidar el anhelo natural de cada uno de tener un hijo. Se estima que en la población mundial hay 25 millones de personas que han sobrevivido al cáncer y alrededor de 1.000.000 en nuestro país.

El número de mujeres entre 30 y 40 años que deciden tener su primer hijo ha aumentado significativamente en las últimas décadas y aproximadamente un 8% de los tumores ginecológicos aparecen en mujeres menores de dicha edad.

Lograr mantener la fertilidad en este grupo de pacientes, si es que ellas lo desearan, tendría un enorme impacto favorable en su calidad de vida.

A partir de los datos obtenidos a través de Instituto Nacional del Cáncer, la Argentina se encuentra dentro el rango de países con la incidencia de cáncer media-alta (172.3 - 242.9 x 100.000 habitantes), con porcentaje similares tanto en hombres como en mujeres.

El cáncer de mayor incidencia que se presenta en mujeres es el de mama, con una tasa de 71 casos por cada 100.000 mujeres. Luego lo siguen los tumores de próstata 44 por/100.000 varones y pulmón en hombres con 32,5 por/100.000 varones.

La enfermedad maligna más frecuente en la infancia es la leucemia aguda, con una tasa cruda de 46 casos por millón, seguida por los tumores de sistema nervioso central con 23 y los linfomas con 16 por millón en niños menores de 15 años. El número total de nuevos casos en niños menores de 15 años en nuestro país oscila entre 1200 y 1300 por año.

Muchas formas de cáncer se asocian con la alteración de la calidad del semen o de la función ovárica ya en el momento del diagnóstico del cáncer. Sin embargo, el efecto deletéreo principal sobre la fertilidad surge de los tratamientos comúnmente utilizados, la cirugía, la quimioterapia, sobre todo cuando se utilizan agentes alquilantes y la radiación pélvica. La falla gonadal resultante de estos tratamientos puede afectar diferentes aspectos de la salud reproductiva, incluido el desarrollo puberal, la producción de hormonas y la función sexual en adultos.

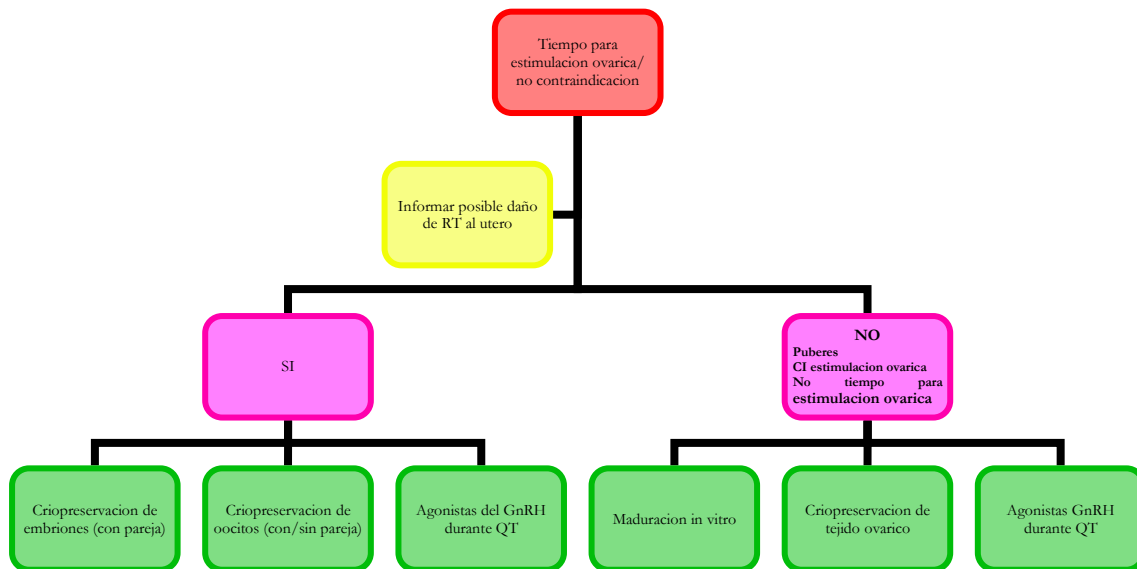
Los resultados de los tratamientos contra el cáncer han mejorado significativamente en las últimas tres décadas, por lo que hoy es posible obtener la curación en un amplio porcentaje de los pacientes, con diferencias según el tipo de cáncer y la extensión inicial al momento del diagnóstico.

Más del 80% de los niños y adolescentes con cáncer se convierten en sobrevivientes a largo plazo, lo que aumenta el interés en los efectos futuros del tratamiento del cáncer sobre la fertilidad.

Se considera en la actualidad que la sobrevida del cáncer de mama en mujeres jóvenes menores de 40 años alcanza el 75%.

La sobrevida es aún mayor en las enfermedades onco-hematológicas, siendo del 95% en el linfoma Hodgkin y del 75% en el no Hodgkin.

Debido a que aproximadamente la mitad de las pacientes con cáncer requerirá tratamiento con agentes quimioterápicos o radioterapia pélvica, y que estos han evidenciado un efecto gonadotóxico, la sobrevivida se asociará a compromiso de la función gonadal afectando negativamente y a veces en forma definitiva su futuro reproductivo. Se hace necesario entonces, plantear la utilización de todas las herramientas posibles y alternativas de preservación de la fertilidad, en el momento del diagnóstico del cáncer y previo al tratamiento oncológico. Para ello se debe derivar oportunamente al paciente a un equipo multidisciplinario, entre los cuales se debe contar con psicólogos, sociólogos, psiquiatras, oncólogos clínicos y especialistas en medicina reproductiva para llevar a cabo los diferentes procedimientos. En este grupo de pacientes oncológicas, el algoritmo propuesto para la utilización de las diferentes alternativas de la preservación de la fertilidad teniendo en cuenta las características individuales de cada paciente en particular.



BIBLIOGRAFÍA

1. Guía para la Preservación de Fertilidad en pacientes oncológicas. Sociedad Americana de Oncología Clínica. 2006.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2005. CA Cancer J Clin.2005; 55: 10-30.
3. Oktay KH, Yih M. Preliminary experience with orthotopic and heterotopic transplantation of ovarian cortical strips. Semin Reprod Med. 2000; 20: 63-74.
4. Paul, N.; James, R.; Adamoli, E. CEMIC. Unidad de Preservación de la Fertilidad. Dpto de Ginecología y Obstetricia. www.cemic.edu.ar.
5. Oktay, K.; Meirrow, D. Planning for fertility preservation before cancer treatment. SRM Fertility. 2006; 5: 17-22.
6. Francisca Martinez et al. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation –ESHRE –ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. Fertility and Sterility® Vol. 108, No. 3, September 2017: 407-415.
7. Martinez y col., 2017. Fertil Steril 108(3):407-415.

2) Efecto perjudicial sobre la fertilidad del cáncer, la quimioterapia y la radioterapia.

Dra. Viviana Ventura

El aumento de la patología oncológica en pacientes en edad reproductiva y paralelamente el mejoramiento de las tasas de supervivencia, aumentó el interés en desarrollar técnicas que colaboren en la preservación de la fertilidad de estos pacientes.

La disminución de la reserva ovárica se encuentra asociada a la cirugía, quimioterapia y radioterapia, determinando que el 42% de las mujeres presenten falla ovárica prematura luego de finalizar sus tratamientos oncológicos.

La fertilidad femenina se encuentra comprometida por la disminución de los folículos primordiales, por daño a nivel del estroma y de la vascularización, con la consiguiente alteración del balance hormonal.

La depleción ovárica inducida por los tratamientos depende de:

- Edad de la paciente,
- Agentes quimioterápicos utilizados: tipo, dosis y nº de ciclos,
- Radioterapia pelviana,
- Agresividad quirúrgica.

Edad de la paciente: El número de folículos primordiales disponibles al momento del tratamiento es fundamental; es decir a más edad más

riesgo. La edad biológica de un ovario post-tratamiento oncológico podría ser 10 años mayor a la cronológica.

Agentes quimioterápicos: Los citostáticos se clasifican según grado de gonadotoxicidad y actúan sobre distintos momentos del desarrollo folicular. Los agentes alquilantes (Ciclofosfamida) se unen al ADN y evitan replicación y transcripción. Tienen una acción más agresiva.

En cambio los antimetabolitos (Metotrexate) tienen acción a nivel del desarrollo y maduración folicular.

La dosis utilizada y su efecto deletéreo es edad-dependiente: a menor edad mayor tolerancia a mayor dosis.

Los esquemas de poliquimioterápicos aumentan la agresividad: M.O.P.P.: 19 – 63% de falla ovárica precoz, A.B.U.D.: es menor

La **radioterapia pelviana:** el daño dependerá de la dosis, su fraccionamiento, la edad de la paciente y si hay quimio adyuvante.

El ovocito presenta una sensibilidad a la radiación estimada en < 2Gy (LD50 < 2Gy). Esto implica que con esta dosis, el 50% de los folículos primordiales se destruyen. Por otro lado la radiación provoca cambios vasculares y disminución de la elasticidad miometrial, condicionando fallas implantatorias, abortos y prematurez.

La **transposición quirúrgica** de los ovarios se ofrece como una acción preventiva y eficiente evitando muchos de los daños que puede generar la radioterapia, cosa que no ocurre en la práctica diaria.

La **patología oncológica** : produciría una disminución de la respuesta a la estimulación ovárica y se han publicado trabajos que sostienen que el aumento del catabolismo por la enfermedad misma, podría ser la responsable, sumado al aumento la prolactina que se evidencia en muchos casos.

Coincidimos que el grupo de médicos que tratan estos pacientes, entre los que se encuentra el oncólogo debe asesorar sobre la existencia de técnicas de preservación de la fertilidad e insistir en la consulta del equipo multidisciplinario.

Las decisiones deben ser individuales dependiendo, de la edad de la paciente, el tipo de tumor, la estadificación al momento del diagnóstico, el pronóstico global sin y con tratamiento adyuvante y el tiempo disponible para la realización de las técnicas de preservación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domingo J.: OVARIAN RESPONSE TO CONTROLLED OVARIAN HYPERSTIMULATION IN CANCER PATIENTS IS DISMINISTTED EVEN BEFORE ONCOLOGICAL TREATMENT. Fertil.Steril. 2012

2. Friedler S.: OVARIAN RESPONSE TO STIMULATION FOR FERTILITY PRESERVATION IN WOMEN WITH MALIGNANT DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW AND META ANALYSIS. *Fertil.Steril.* 2012
3. Sonigo C.: ANTRAL FOLLICLE RESPONSIVENESS TO FSH. *J.Assist Reprod.Genet.* 2018
4. Oktay K.: ASSOCIATION OF BCRA, MUTATIONS WITH OCCULT PRIMARY OVARIAN INSUFFICIENCY. *J.Clin.Oncol.* 2010
5. Ben-Aharon I.: PREMATURE OVARIAN AGINE IN BCRA CARRIERS. *I.Oncotarget.* 2018
6. Martinez F.: UPDATE ON FERTILITY PRESERVATION FROM THE BARCELONA INTERNATIONAL SOCIETY FOR FERTILITY PRESERVATION-ESHRE-ASRM 2015 EXPERT MEETING: INDICATIONS, RESULTS AND FUTURE PERSPECTIVES. *Hum.Reprod.* 2017
7. Meirow D., Nugent D.: THE EFFECTS OF RADIOTHERAPY AND CHEMOTHERAPY ON FEMALE REPRODUCTION. *Hum.Reprod. Update.* 2001
8. Wallace H., Thomson A., Kelsey T.: THE RADIOSENSITIVITY OG HUMAN OOCYTE. *Hum.Reprod.* 2003
9. Cil AP., Bang H., Oktay K.: AGE-SPECIFIC PROBABILITY OF LIVE BIRTH WITH OOCYTE CRYOPRESERVATION: AN INDIVIDUAL PATIENT DATA META-ANALYSIS. *Fertil.Steril.* 2013
10. www.asco.org: ASCO RECOMMENDATIONSON FERTILITYPRESRVATION.

3) Preservación quirúrgica de la fertilidad: cáncer de cuello, endometrio y ovario

Dr. Federico Bianchi

Uno de los conceptos fundamentales al hablar de tratamiento conservador en cáncer ginecológico, es lograr una correcta estadificación quirúrgica, en cáncer de cuello y ovario y una exhaustiva valoración imagenológica / quirúrgica en cáncer de endometrio.

Tanto la edad como estadio de la enfermedad son puntos importantes a la hora de considerar la opción del tratamiento conservador de la fertilidad. Dentro de las opciones de tratamiento conservador y en orden decreciente de evidencia, se encuentran cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio y cáncer de ovario.

Toda paciente a la cual se le va a ofrecer tratamiento conservador debe ser correctamente asesorado con respecto a la seguridad de los procedimientos, los riesgos oncológicos y perinatales.

Cáncer de Cuello Uterino

La información acerca del tratamiento conservador en cáncer de cuello uterino fue tomado del consenso de tratamiento de cáncer de cuello uterino de Fasgo 2017

Carcinoma de Cuello Uterino Micro invasor, SISCCA

- Estadios IA1.

Este grupo está constituido por los carcinomas invasores diagnosticados sólo por microscopía. Siendo sus medidas en 2 dimensiones, la invasión estromal máxima de 3 mm, medida desde la base del epitelio y extensión horizontal de 7 mm o menos. La invasión del espacio vascular, venoso o linfático, no afecta la clasificación, aunque debe ser consignada. En el caso de lesiones glandulares, la determinación de micro invasión sigue los criterios de la FIGO.

Estadio: IA1: Invasión estromal igual o menor a 3 mm y extensión horizontal igual o menor a 7 mm

El término carcinoma de células escamosas superficialmente invasor (SISCCA) ha sido acuñado por el proyecto LAST, un consenso internacional para homologar la nomenclatura de las lesiones del tracto genital inferior en una clasificación dual que pretende reflejar el comportamiento biológico de las lesiones y clarificar la comunicación interdisciplinaria. El término SISCCA hace referencia a carcinomas escamosos mínimamente invasores que han sido completamente extirpados y son pasibles de tratamientos conservadores. Este grupo se define como aquel carcinoma que no se ve macroscópicamente, equivalente a FIGO IA1 y que, habiendo sido completamente extirpado, presenta una profundidad de invasión menor o igual a 3 mm desde la basal del punto de origen y una extensión horizontal menor o igual a 7mm. Se recomienda el uso de esta terminología por que identifica a un grupo selecto de pacientes pasibles de tratamientos conservadores.

El informe anatomopatológico en este grupo debe incluir información respecto de la presencia o no de invasión linfo vascular y de la presencia, número y tamaño de cada foco de invasión. La presencia de SIL de alto grado en el margen no invalida el diagnóstico.

Terapéuticamente puede efectuarse seguimiento o resecarse inmediatamente. Cuando se evidencian márgenes positivos, se recomienda que el informe de anatomía patológica incluya alguna de las siguientes notas:

“El tumor que excede la dimensión del SISCCA”, o “El tumor es al menos un SISCCA”

La biopsia ampliada cumple un rol fundamental en el manejo de este estadio. El objetivo inicial es proveer al patólogo un espécimen intacto y no fragmentado que haya removido el exocervix y una porción significativa del canal endocervical en bloque. Esta muestra puede ser obtenida tanto con bisturí frío o con radiofrecuencia siempre que se respeten las condiciones necesarias para una correcta evaluación. Las alternativas de manejo en este estadio dependen de los resultados anatomopatológicos de la biopsia ampliada, y de tres condiciones adicionales:

1. Si el paciente desea preservar la fertilidad
2. Los criterios de operabilidad
3. Si existe o no invasión del espacio linfo vascular.

La enfermedad micro invasora FIGO IA1 sin ILV presenta un riesgo de metástasis ganglionares linfáticas menor al 1%, por este motivo, puede ser manejada de manera conservadora con una conización de cuello uterino, obteniendo márgenes libres en caso de deseos de fertilidad o con una histerectomía simple extrafascial si no existen deseos de paridad.

La presencia de ILV (FIGO IA1 con ILV) hace necesaria la evaluación de los ganglios pelvianos. La traquelectomía simple y la conización son dos alternativas adicionales que, si bien cuentan con poco soporte de evidencia en los pacientes con ILV, han demostrado igual sobrevida a la histerectomía radical.

En caso de compromiso de márgenes, las alternativas posibles son repetir la conización para mejor evaluación, una traquelectomía radical o histerectomía simple. Los mayores predictores de enfermedad residual son el legrado endocervical positivo y el volumen de lesión extirpado.

Estadio IA2-IB1

Traquelectomía Radical

- Indicaciones

Los índices de curación del cáncer cervical invasor inicial con factores pronósticos favorables son excelentes, con índices de sobrevida a 5 años del 92%, esto sumado a que un grupo significativo de la incidencia de este tumor se produce en pacientes menores a los 45 años de edad (46%), hace que la preservación de la fertilidad sea un tema a considerar en pacientes

seleccionadas y previamente asesoradas sobre riesgos oncológicos y resultados perinatales.

La traquelectomía radical es hoy reconocida como un procedimiento valioso en términos de preservación de la fertilidad en mujeres jóvenes portadoras de cáncer cervical invasor inicial, fruto del desarrollo e investigación de esta durante los últimos 25 años. A finales de los años 80, Daniel Dargent, desarrolla la técnica de la traquelectomía radical vaginal. La traquelectomía radical abdominal, fue posteriormente descrita por Smith y colaboradores en el año 1997. La cirugía laparoscópica y robótica, son vías alternativas de realización de la misma cuyas primeras descripciones datan los inicios del año 2000, con resultados quirúrgicos y oncológicos excelentes. Cualquiera sea la vía de abordaje utilizada (vaginal, abdominal, o mini invasiva) el procedimiento consiste en la disección y remoción de los ganglios pelvianos y biopsia por congelación de los mismos, y en caso de negatividad, la remoción del cuello uterino y los tejidos para cervicales (parametrios). El cuerpo uterino es conservado, al igual que los ovarios y posteriormente suturado con la cúpula vaginal. Las pacientes con tumores de células pequeñas, neuroendócrinos, adenocarcinoma de cérvix tipo gástrico o el adenoma maligno no son candidatas para traquelectomía debido a la biología agresiva de estos cánceres.

- Criterios de selección, asesoramiento.

- Consentimiento informado.
- Deseo de fertilidad
- Cáncer invasor de cuello uterino Estadio IA2- IB1
- Tamaño tumoral de hasta 2 cm
- Crecimiento tumoral preferentemente exocervical
- Ganglios linfáticos negativos en biopsia intraoperatoria (14)
- Sección de corte endocervical negativa por biopsia intraoperatoria

La estadificación en estos casos debe realizarse con Resonancia Nuclear Magnética (RNM) a fin de determinar

- A. Presencia y tamaño del tumor.
- B. Longitud del canal endocervical.
- C. Distancia entre el tumor y el orificio cervical interno (distancia tumor-OCE), que no debe ser inferior a 1 cm.
- D. Profundidad de invasión en el estroma cervical.

Sin embargo, usando estos criterios, aproximadamente en 10 a 15% de las pacientes el procedimiento deberá ser abortado en favor de histerectomía radical o tratamiento radiante. Los criterios para abandonar el abordaje conservador son: margen endocervical superior comprometido, nódulos linfáticos positivos en la evaluación por congelación, compromiso de otros tejidos pelvianos en la evaluación intraoperatoria.

Cáncer de Endometrio

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en países desarrollados y el segundo en países en vías de desarrollo.

La edad de mayor incidencia es 62 años donde se descarta la opción de tratamiento conservador.

Entre 20-25 % de estos tumores se presenta en mujeres premenopáusicas y entre el 4-5% en pacientes menores de 40 años en las cuales se puede ofrecer la opción de tratamiento conservador.

Dentro de los tumores candidatos a tratamiento conservador, el cáncer de endometrio presenta bajo nivel de evidencia por lo cual debe asesorarse a la paciente sobre riesgos oncológicos y que este tratamiento en la actualidad no es considerado estándar.

El tratamiento estándar del cáncer de endometrio es la anexohisterectomía total en tumores de bajo riesgo, hasta el agregado de linfadenectomía pelviana y lumboaórtica en pacientes de riesgo intermedio y alto riesgo.

La mayor preocupación que presentan estas pacientes es la falta de estadificación quirúrgica lo que conlleva a posibilidades de tumores en estadios avanzados (en tumores limitados al endometrio con grado tumoral > a grado 1), como así también la coexistencia con otros tumores debido a que la edad de presentación temprana aumenta la posibilidad de asociarse a síndrome de Lynch.

Por lo tanto, debe contemplarse que estas pacientes tendrán una estadificación de su enfermedad no quirúrgica (incompleta), basándose la misma en examen físico, imágenes y biopsia de endometrio, como así también, dentro de los tumores ginecológicos a la paciente se le está preservando el órgano el cual presenta el tumor. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que el diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma endometroide de bajo grado e hiperplasia endometrial atípica, suele ser muy difícil de determinar, teniendo en cuenta que debe ser diagnosticada por patólogos expertos en el tema.

Las tasa de respuesta con los distintos tratamientos hormonales varían ampliamente, mostrando una tasa de regresión de enfermedad 62-82%, respuesta completa 48-92% y un porcentaje de recurrencia 25-41%.

Examen físico e interrogatorio:

Especialmente focalizados en síndromes genéticos como el Síndrome de Lynch, condición hereditaria que incrementa la probabilidad de presentar cáncer de colon, recto, endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, tracto hepatobiliar, páncreas, tracto urinario superior, cerebro, próstata y piel.

Biopsia de Endometrio

Va a determinar el tipo histológico y grado tumoral. Dentro de las opciones tenemos biopsia en consultorio, biopsia con dilatación y curetaje o histeroscopia con biopsia.

Imágenes

Debe realizarse ecografía transvaginal y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para descartar invasión miometrial. La RMN mostró mayor sensibilidad de invasión miometrial y cervical que la ecografía transvaginal, como así también el compromiso ganglionar

Candidatas a tratamiento conservador de la fertilidad:

- Adenocarcinoma endometrial bien diferenciado (Grado 1) confirmado con biopsia
- Tumor confinado al endometrio
- Edad reproductiva o deseos de futuro embarazo
- No contraindicación al tratamiento hormonal
- Entendimiento de la paciente. No estándar de tratamiento con el consiguiente riesgo de tumor oculto, riesgo de recurrencia o persistencia

Toda paciente con opción a tratamiento conservador, luego de la biopsia diagnóstica, debe continuar el tratamiento con progestágenos.

Hay pocos datos con alto poder estadístico que establezca el tipo de progesterona, vía de administración o la dosis, ya que la eficacia y toxicidad de los progestágenos en cáncer de endometrio son limitados, los

estudios provienen de meta-análisis, estudios observacionales, series y reporte de casos incluyendo diferentes dosis, drogas y esquemas. Los progestágenos más utilizados en estos trabajos fueron vía oral acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol o el dispositivo intrauterino con levonogestrel, este último con menor evidencia dado su aparición reciente.

Esquema rango de dosis, dosis más utilizada y rango de duración.

Droga	Rango de dosis	Dosis más utilizada	Duración del tratamiento
Acetato de medroxiprogesterona	2,5 mg a 1500 mg	600 mg día	2-14 semanas
Acetato de megestrol	10 a 400 mg	160 mg día	2-14 semanas

La dosis debe ser balanceada de acuerdo eficacia y toxicidad, ya que presentan efectos adversos que incluyen trombosis, alteración del estado de ánimo, cefalea, aumento de peso, mastalgia o aumento de sensibilidad mamaria.

El tiempo entre el inicio de la terapia hasta la respuesta histológica varía ampliamente en la literatura de 8 semanas a 9 meses. La mayoría de los trabajos repiten biopsia a los 3 meses de tratamiento hormonal. Mientras que el rango de tratamiento vara de 15 a 35 meses.

-Paciente con respuesta completa: biopsia en 3 meses. Luego de 2 negativas consecutivas se aconseja embarazo.

- Paciente con persistencia a los 3 meses: opciones, incrementar dosis de progesterona o cambiarla.

Luego de cambio de terapia en 3 meses según biopsia:

- persistencia o progresión (es poco probable que responda)

- respuesta completa (2 biopsias negativas y luego embarazo)

En paciente que lograron embarazo, si bien se recomienda histerectomía posterior, no hay datos con alto poder estadístico.

Cáncer de Ovario

El cáncer de ovario se presenta frecuentemente en la post menopausia, entre 3-14% se manifiesta en menores de 40 años.

El tratamiento conservador se realiza frecuentemente en pacientes con tumores epiteliales borderline, como en germinales.

Una opción de tratamiento conservador en tumores epiteliales malignos del ovario es en aquellos limitados a un ovario en estadio inicial 1 A y grado tumoral 1.

La paciente debe entender claramente que la evidencia, en cuanto a los resultados, es limitada con muy poca información respecto a la frecuencia y resultados de recurrencia de enfermedad, como así también de la seguridad de la inducción de la ovulación de estos pacientes.

El tratamiento estándar en cáncer de ovario estadio inicial es la anexohisterectomía, omentectomía, biopsia múltiples, lavado peritoneal y linfadenectomía pelviana y lumboaórtica.

Toda paciente en la cual acepte los riesgos de tratamiento conservador en cáncer de ovario, se debe realizar anexectomía del ovario afectado, lavado peritoneal, resección de cualquier lesión sospechosa, biopsias peritoneales, omentectomía, biopsia endometrial y muestreo ganglionar, las cuales deben ser negativas.

No se recomienda biopsia de ovario contralateral ya que la probabilidad de compromiso en ovarios macroscópicamente sanos es menor al 2,5% y a su vez puede ocasionar infertilidad.

Con respecto al subtipo histológico la mayoría de las publicaciones se basa en tumores serosos, mucinosos, endometroides.

En los tipos de células claras, anaplásico, células pequeñas no hay evidencia suficiente para recomendarlo.

Indicaciones de tratamiento conservador en cáncer de ovario

- Cáncer de ovario estadio IA Grado 1.Histología seroso, mucinoso, endometroide
- Tumores germinales
- Tumores de los cordones sexuales
- Tumores borderline

Contraindicaciones

- Enfermedad peritoneal
- Tumor sincrónico endometrial
- Grado3
- Compromiso bilateral de ovario
- BRCA mutado

Seguimiento

Examen físico, marcadores tumorales, ecografía y RMN focalizando en el ovario restante cada 3-4 meses. Se recomienda completar cirugía al lograr embarazo o 40 años.

BIBLIOGRAFÍA

Cáncer de cuello uterino

1. Darragh, T. M. et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 32, 76–115 (2013).
2. Chuang, L. T., Temin, S. & Berek, J. S. Management and Care of Women With Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practice Guideline Summary. *J. Oncol. Pract.* 12, 693–696 (2016).
3. Andikyan, V. et al. Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: Is less enough? *Gynecol. Oncol.* 130, e50 (2013).
4. Koliopoulos, G. et al. Conservative surgical methods for FIGO stage IA2 squamous cervical carcinoma and their role in preserving women's fertility. *Gynecol. Oncol.* 93, 469–473 (2004).
5. Wright, J. D. et al. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet. Gynecol.* 115, 585–590 (2010).
6. Yoneda, J. Y. et al. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *Int. J. Gynecol. Cancer* 25, 694–698 (2015).
7. Abu-Rustum, N. R. & Sonoda, Y. Fertility-sparing surgery in early-stage cervical cancer: indications and applications. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 8, 1435–1438 (2010).
8. Plante, M., Renaud, M.-C., Hoskins, I. A. & Roy, M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 98, 3–10 (2005).
9. Lim, M. C. et al. Practice guidelines for management of cervical cancer in Korea: a Korean Society of Gynecologic Oncology Consensus Statement. *J. Gynecol. Oncol.* 28, e22 (2017).
10. Dargent, D., Martin, X., Sacchetoni, A. & Mathevet, P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer* 88, 1877–1882 (2000).
11. Smith, J. R. et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104, 1196–1200 (1997).
12. Kim, J.-H. et al. Fertility-sparing laparoscopic radical trachelectomy for young women with early stage cervical cancer. *BJOG* 117, 340–347 (2010).
13. Saadi, J. M., Perrotta, M., Giavedoni, M., Salvo, G. & Orti, R. LAPAROSCOPIC RADICAL TRACHELECTOMY: TECHNIQUE, FEASIBILITY AND OUTCOMES. EXPERIENCE HOSPITAL ITALIANO

BUENOS AIRES, ARGENTINA: IGCS-0075 Cervical Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 25 Suppl 1, 27 (2015).

14. Diaz, J. P. et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 111, 255–260 (2008).

15. Nöel, G. & Mazeron, J. J. [Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky stage Ib cervical carcinoma]. *Cancer Radiother.* 3, 345–347 (1999).

16. Morris, M. et al. Pelvic Radiation with Concurrent Chemotherapy Compared with Pelvic and Para-Aortic Radiation for High-Risk Cervical Cancer. *N. Engl. J. Med.* 340, 1137–1143 (1999).

17. Peters, W. A., 3rd et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J. Clin. Oncol.* 18, 1606–1613 (2000).

18. Whitney, C. W. et al. Randomized Comparison of Fluorouracil Plus Cisplatin Versus Hydroxyurea as an Adjunct to Radiation Therapy in Stage IIB-IVA Carcinoma of the Cervix With Negative Para-Aortic Lymph Nodes: A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 17, 1339–1339 (1999).

19. Nag, S. et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48, 201–211 (2000).

Cancer de endometrio

20. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001; 83:388.

21. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:693.

22. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, et al. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001; 167:39.

23. Park JY, Kim DY, Kim TJ, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstet Gynecol* 2013; 122:7.

24. Chan JL, Letourneau J, Salem W, et al. Regret around fertility choices is decreased with pre-treatment counseling in gynecologic cancer patients. *J Cancer Surviv* 2017; 11:58.

25. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 113:105.

26. Vasconcelos C, Félix A, Cunha TM. Preoperative assessment of deep myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging and histopathologic evaluation. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27:65.

27. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003;80:1315.

28. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012; 125:477.
 29. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, et al. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004; 95:133.
 30. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:469.
 31. Qin Y, Yu Z, Yang J, et al. Oral Progestin Treatment for Early-Stage Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:1081.
 32. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:266.e1.
 33. Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013; 49:868.
 34. Kim MK, Seong SJ, Kim YS, et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:358.e1.
 35. Park JY, Lee SH, Seong SJ, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol* 2013; 129:7.
 36. Vaccarello L, Apte SM, Copeland LJ, et al. Endometrial carcinoma associated with pregnancy: A report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 74:118.
 37. Mitsushita J, Toki T, Kato K, et al. Endometrial carcinoma remaining after term pregnancy following conservative treatment with medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Oncol* 2000; 79:129.
 38. Arendas K, Aldossary M, Cipolla A, et al. Hysteroscopic resection in the management of early-stage endometrial cancer: report of 2 cases and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22:34.
 39. Laurelli G, Di Vagno G, Scaffa C, et al. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 2011; 120:43.
 40. Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, et al. Conservative surgical management of stage IA endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril* 2010; 93:1286.
 41. Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, et al. Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 96:957.
 42. Lee TS, Jung JY, Kim JW, et al. Feasibility of ovarian preservation in patients with early stage endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 104:52.
- Cáncer de ovario
43. Maltaris T, Boehm D, Dittrich R, et al. Reproduction beyond cancer: a message of hope for young women. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1109.
 44. Marpeau O, Schilder J, Zafrani Y, et al. Prognosis of patients who relapse after fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:478.

45.Zapata LB, Whiteman MK, Marchbanks PA, Curtis KM. Intrauterine device use among women with ovarian cancer: a systematic review. Contraception 2010; 82:38.

4) Preservación de fertilidad en niñas y adolescentes

Dr José Sad Larcher

El número de sobrevivientes de cáncer de la infancia ha ido en aumento durante las últimas cuatro décadas. En Estados Unidos para el período 1950-1954 la supervivencia a 5 años de enfermos de cáncer de 0 a 14 años de edad, era solo del 20%, mientras que en el período 2008-2012 fue del 87%. Dentro de la morbilidad crónica que enfrentan estos pacientes se encuentra la posibilidad de pérdida o deterioro de la fertilidad.

Si bien algunos de estos tipos de cáncer se asocian a pérdida de fertilidad al momento del diagnóstico, el mayor efecto surge de los tratamientos de quimioterapia, radioterapia pélvica y procedimientos quirúrgicos aplicables.

La función gonadal es la más afectada, y la falla ovárica resultante de la quimioterapia y radioterapia que puede afectar también el útero, produciendo una disminución de la vascularización, fibrosis miometrial y daño añadido por insuficiencia hormonal.

La remoción y daño quirúrgico de gónadas puede también ocurrir en algunos casos.

En niñas y adolescentes deben considerarse dos situaciones clínicas:

1) Niñas pre-púberes

Las dos opciones para este grupo son:

- Criopreservación de tejido ovárico con ulterior trasplante, antes de implementar quimioterapia o radioterapia pélvica
- Transposición ovárica antes de realizar radioterapia pélvica

- Criopreservación de tejido ovárico

La criopreservación de tejido ovárico para ulterior trasplante es considerada una técnica efectiva, aunque aún es considerada experimental, si bien existe creciente evidencia por lo que podría dejar de considerarse experimental en un futuro cercano.

Al momento de la confección de este documento se estima en 130 los niños nacidos en el mundo luego del trasplante, la mitad de ellos concebidos espontáneamente luego del reimplante (primer reporte en

año 2004). Todos los niños nacidos se han reportado sanos a excepción de uno, con una cromosomopatía en una familia con predisposición; y nueve enfermedades malignas han sido reportadas en las pacientes con implantes, ninguna considerada relacionada al mismo.

- la tasa de preservación de fertilidad en mujeres que recibieron luego el implante se estima en un 28,4%, con tasas de recién nacido vivo y embarazo evolutivo de más del 37%.
- la mitad de los embarazos logrados han sido espontáneos, no requiriendo tratamientos ulteriores de reproducción asistida.
- la obtención del tejido puede realizarse por laparoscopia (o por laparotomía si esta última fuera requerida para el tratamiento oncológico). El reimplante se recomienda realizarlo por laparotomía.
- en caso seleccionados puede intentarse aun después de realizados algunos pocos ciclos de quimioterapia, ya que un porcentaje de los folículos pueden haber sobrevivido y estar todavía presentes en el tejido cortical.
- de acuerdo al volumen y densidad folicular del tejido criopreservado, el reimplante puede luego realizarse utilizando sólo una proporción de este. Ello permite que al perder función el implante inicial, se realice uno nuevo y se sostenga la función reproductiva y hormonal por otro período de tiempo.
- la capacidad reproductiva preservada (varios miles de folículos primordiales en ese tejido), podría ser superior en potencial reproductivo a la vitrificación de una o dos cohortes de ovocitos de la técnica de vitrificación de ovocitos MII post estimulación ovárica controlada.

Las ventajas de esta técnica son:

- es la única alternativa para niñas prepúberes que serán sometidas a una terapia gonadotóxica.
- no requiere estimulación ovárica previa, requiriendo muy poco tiempo antes del inicio de la terapia.
- puede devolver la función ovárica completa temporalmente al ser reimplantado el tejido.
- a mayor reserva ovárica (densidad folicular en tejido criopreservado y trasplantado), mayor la eficacia de la técnica. Debido a la mayor densidad de folículos en este grupo de edad, se torna en una técnica de elección en mujeres jóvenes y niñas

- en casos seleccionados puede intentarse aun después de realizados algunos pocos ciclos de quimioterapia, ya que un porcentaje de los folículos pueden haber sobrevivido y estar todavía presentes en el tejido cortical.

Las desventajas radican en:

- la falta de información sobre su seguridad en leucemias.
- los trasplantes son activos solo por algunos años (la longevidad promedio es de aproximadamente 2 años, con un rango de 4 a 144 meses).
- si bien se han reportado casos de trasplantes para inducir pubertad, la técnica tiene como objetivo principal la restauración de la fertilidad y no de la función hormonal. Luego de implantado la producción hormonal es equivalente a la de un adulto (distinto al patrón observado en pubertad normal), y el tiempo de función del implante es limitado.
- existe el riesgo latente de metástasis ováricas en el tejido obtenido. En enfermedades con alto riesgo de metástasis debe informarse que el tejido podría no poder ser luego utilizado. En ese sentido, la categorización del riesgo de metástasis por patología es hasta la fecha incompleta, y puede resumirse en:
 - alto riesgo : leucemias, neuroblastoma, linfoma de Burkitt , ca de ovario
 - riesgo intermedio : ca de mama E IV y subtipo lobulillar infiltrante, ca de colon, adenocarcinoma de cérvix, linfoma no-Hodgkin, sarcoma de Ewing
 - bajo riesgo: ca de mama E I-II y subtipo ductal infiltrante, ca escamoso de cérvix, linfoma Hodgkin, osteosarcoma, tumor de Wilms, rabdomiosarcoma no genital.

Criterios de elegibilidad

Pacientes menores de 35 años, en menores de 15 años de edad no se excluye a la paciente que ha recibido previamente quimioterapia de gonadotoxicidad leve, chance de supervivencia a los 5 años, riesgo de insuficiencia ovárica prematura mayor al 50%, consentimiento informado de padres y cuando es posible de la paciente, serologías negativas para HIV, sífilis y hepatitis B, no embarazo actual o hijos previos.

Datos prácticos para la obtención del tejido:

- Antes de la remoción del tejido ovárico debe estimarse la reserva ovárica. Se sugiere dosaje de hormona anti Mulleriana.

- Si existiera cuerpo lúteo, la extracción debe realizarse en ovario contralateral.
- Existen dos alternativas propuestas para la obtención del tejido:
 - ooforectomía unilateral: es la más usada y recomendada. Los estudios sugieren que no impacta en forma significativa en la edad de menopausia de la paciente, y brinda más cantidad de tejido con claras ventajas reproductivas. En mujeres pre-púberes se recomienda la resección del ovario entero debido al pequeño tamaño de estos.
 - resección del 25 a 50% del lado antimesentérico del ovario usando tijeras sin energía alguna.
 - en cualquier caso una pequeña porción de la pieza es enviada a estudio anatomopatológico para descartar metástasis.

La criopreservación del tejido se realiza previo procesamiento de la pieza, con cortes de la misma en porciones de corteza de 1 x 1 cm, y 1 mm de espesor.

La mayor proporción de casos realizados en el mundo hasta la fecha se criopreservaron con la técnica de congelamiento lento. Estudios comparativos demuestran que la vitrificación es una buena alternativa, y es la vitrificación la técnica que se recomienda adquieran los laboratorios que incorporen la práctica (mas sencilla y eficiente).

- Transposición Ovárica

Debe considerarse esta técnica antes de realizar radioterapia pelviana. Para su indicación, en relación al daño ovárico de la radioterapia, debe tenerse presente:

- dosis efectiva esterilizante (del inglés effective sterilizing dose, ESD), definida como la dosis de radioterapia que reduce la reserva folicular ovárica a menos de 1.000 folículos en el 97,5% de las mujeres: ESD al nacimiento: 20,3 Gy, a 10 años: 18,4 Gy, a 20 años: 16,5 Gy, a 30 años: 14,3 Gy, a 40 años: 6,0 Gy)
- Riesgo de insuficiencia ovárica del 60% entre los 15 y 40 años: 2,5 a 5 Gy
- Depleción de la reserva folicular del 50%: 2,0 Gy

Debe mencionarse que aun realizando transposición ovárica, la radioterapia puede afectar la fertilidad por dañar también al útero. Después de un tratamiento de irradiación corporal total con una media de 10 Gy, el 30% de los neonatos de esas mujeres tendrán un peso <2.500gr, comparados con el 10% de los controles. Con 12 Gy aumenta el riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro y bajo peso al nacer.

La irradiación pélvica durante la infancia presenta mayores efectos deletéreos sobre el útero que la realizada durante la adultez.

La radioterapia sobre el útero en la infancia con una dosis >25 Gy es una contraindicación para el embarazo futuro (dicho límite es de >45 Gy en la mujer adulta).

2) Pacientes post-puberales

En este grupo se recomiendan los métodos de preservación de fertilidad establecidos para mujeres adultas:

- ✓ Vitricación de ovocitos: cuando existe el tiempo necesario, debe considerarse especialmente por su seguridad y eficacia.
- ✓ Análogos de GnRH: aunque restan estudios para determinar la magnitud de su eficacia, están indicados por su accesibilidad.
- ✓ Criopreservación de tejido ovárico: debe ser también considerada sola o en combinación con las anteriores. En este grupo cobra especial atención como opción para pacientes que deben iniciar la terapia inmediatamente o tienen contraindicación para estimulación ovárica. Puede realizarse en cualquier momento del ciclo menstrual.
- ✓ Transposición ovárica: antes de realizar radioterapia pélvica.

Vitricación de ovocitos

Para la vitricación de ovocitos debe tenerse en cuenta:

- La estimulación ovárica puede ser iniciada en cualquier momento del ciclo menstrual y requiere aproximadamente 15 días.
- Debido a que el número total de ovocitos maduros vitricados es decisivo para la chance ulterior de concepción, cuando el tiempo lo permite puede realizarse doble estimulación. La doble estimulación requiere aproximadamente 30 días.
- La estimulación puede ser realizada también después de la obtención de tejido ovárico para criopreservación (se inicia uno a dos días después de la laparoscopia). Dicha combinación de técnicas no aumenta el riesgo de complicaciones, y el número de ovocitos obtenidos no disminuye significativamente. El tiempo requerido en este caso es de aproximadamente 17 a 18 días.

- Los riesgos incluyen los relacionados a la medicación inductora de ovulación y a la punción-aspiración ovárica.
- Con el protocolo estándar (antagonistas, con inducción de ovulación con agonistas de GnRH), el riesgo de hiperestimulación ovárica es muy bajo (en una serie de 708 pacientes para preservación de fertilidad se presentó solo 1 caso).
- Para reducir las concentraciones de estrógeno durante la estimulación, se recomienda la adición de un inhibidor de aromataza (letrozol), sobretodo en tumores hormono-dependientes.
- no se recomienda en pacientes que hayan realizado quimioterapia reciente debido a posible mala respuesta, daño genético en los ovocitos, y malos resultados reproductivos.

GnRH agonistas (GnRH_a)

Para su utilización debe tenerse en cuenta que:

- es una intervención accesible, poco compleja y que puede iniciarse sin retrasar el inicio de la quimioterapia.
- su administración es usualmente en formas de depósito mensual o cada 3 meses.
- debe administrarse en dosis repetidas para que su efecto perdure hasta 1 a 2 semanas después del fin del último ciclo de quimioterapia.
- los estudios de efectividad a la fecha son contradictorios. Algunos sugieren beneficio en su uso, aunque es necesaria más información para determinar eficacia en escenarios puntuales (patologías, edades y regímenes de quimioterapia). Aún con un margen de duda razonable sobre eficacia, tienen el beneficio agregado de que previenen la menorragia inducida por trombocitopenia de los tratamientos oncológicos.
- pueden ser utilizados solos o en combinación con otras técnicas de preservación de fertilidad.

Situaciones clínicas no oncológicas que pueden requerir preservación de fertilidad

La preservación de fertilidad debe ser discutida en niñas y adolescentes cursando ciertas afecciones no oncológicas.

- En ese contexto la preservación de fertilidad debe ser recomendada en pacientes jóvenes con desórdenes autoinmunes, especialmente ante el uso de agentes alquilantes. Se recomiendan agonistas de GnRH para pacientes en este escenario. En enfermedades del tejido

conectivo la estimulación ovárica para vitrificación de ovocitos podría no estar indicada por aumento del riesgo de exacerbación de la patología. Las decisiones deben ser individuales y en caso de realizarse utilizar profilaxis antitrombótica adecuada. La criopreservación de tejido ovárico es una opción válida en enfermedades autoinmunes si la reserva ovárica es adecuada al momento de la evaluación.

Las patologías más frecuentes son : -enfermedades autoinmunes que se benefician de terapia inmunosupresiva con agentes alquilantes (ciclofosfamida). La tasa de insuficiencia ovárica precoz ante dosis repetidas oscila entre 12 al 54% de las pacientes, y en otras pacientes la fertilidad es reducida sin llegar a la insuficiencia gonadal. Entre las patologías a considerar se menciona: - Lupus eritematoso sistémico (LES): Se recomiendan agonistas de GnRH para pacientes con LES que recibirán agentes alquilantes. La estimulación ovárica implica un riesgo de exacerbación del LES, por lo que debe ser considerada individualmente. En caso de realizarse, se recomienda profilaxis de la trombosis venosa profunda en este grupo de pacientes, especialmente ante anticoagulante lúpico positivo. -Enfermedad de Behcet.-Síndrome de Churg-Strauss o granulomatosis eosinofílica. -Glomerulonefritis resistente a corticoides. - Granulomatosis de Wegener (granulomatosis con poliangitis). - Enfermedad inflamatoria intestinal. -Artritis reumatoidea. Pénfigo vulgar. - Trasplante de sangre y médula ósea (TMO) o trasplante de células hematopoyéticas (TCH), autólogo o alogénico (tasa de falla ovárica precoz del 64 al 85%), que se utiliza en: -enfermedades autoinmunes refractarias a terapia inmunosupresora -enfermedades de la sangre: anemia de células falciformes, talasemia mayor, anemia aplásica. -Condiciones médicas que predispongan a la insuficiencia ovárica precoz: síndrome de Turner, mosaico, síndrome X frágil, galactosemia clásica, ooforitis autoinmune, beta talasemia.

Condiciones médicas que puedan resultar en anexectomía bilateral: endometriosis, otros tumores anexiales benignos.

Cirugías de reasignación de sexo y medicamentos masculinizantes utilizados en la reasignación de sexo.

Vitrificación de ovocitos en pacientes sobrevivientes de cáncer de la infancia.

La vitrificación de ovocitos en pacientes con disminución de la reserva ovárica por tratamientos oncológicos pasados, que no han perdido

completamente la función ovárica, puede ser considerada en algunos escenarios. Debe tenerse en cuenta que:

- habitualmente serán necesarios varios ciclos de estimulación ovárica y vitrificación para almacenar una cantidad adecuada de ovocitos.
- puede ser complementario a las intervenciones realizadas oportunamente antes de la terapia oncológica (no son excluyentes).
- se recomienda referir a la paciente a un Especialista en Medicina Reproductiva para el seguimiento de su función reproductiva post tratamiento oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Kutluk Oktay, Brittany E. Harvey, Ann H. Partridge, Gwendolyn P. Quinn, Joyce Reinecke, Hugh S. Taylor, W. Hamish Wallace, Erica T. Wang, and Alison W. Loren. *J Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1994-2001. doi: 10.1200/JCO.2018.78.1914. Epub 2018 Apr 5.
- 2- Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. Francisca Martinez, on behalf of the International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM Expert Working Group. *Fertility and Sterility* Vol. 108, No. 3, September 2017 0015-0282
- 3- Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. A. N. Schüring · T. Fehm · K. Behringer · M. Goeckenjan · P. Wimberger M. Henes · J. Henes · M. F. Fey · M. von Wolff. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2018) 297:241–255
- 4- Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. Michael von Wolff, A Germeyer, J Liebenthron, M Korell , F Nawroth. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2018) 297:257–267.
- 5- Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. Matteo Lambertini , Lucia Del Mastro, Maria C. Pescio, Claus Y. Andersen, Hatem A. Azim Jr., Fedro A. Peccatori, Mauro Costa, Alberto Revelli, Francesca Salvagno, Alessandra Gennari, Filippo M. Ubaldi, Giovanni B. La Sala, Cristofaro De Stefano, W. Hamish Wallace, Ann H. Partridge and Paola Anserini. *BMC Medicine* (2016) 14:1 DOI 10.1186/s12916-015-0545-7

- 6- Egg Freezing in Childhood and Young Adult Cancer Survivors. Filippi F, Meazza C, Paffoni A, et al. *Pediatrics*. 2016; 138(4):e20160291
- 7- Fertility preservation in pre-pubertal girls with cancer: the role of ovarian tissue cryopreservation. W. Hamish B. Wallace, M.D., Thomas W. Kelsey, Ph.D., and Richard A. Anderson, M.D. *Fertil Steril* 2016;105:6–12.
- 8- Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. W Hamish B Wallace, Alice Grove Smith, Thomas W Kelsey, Angela E Edgar, Richard A Anderson. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1129-36. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70334-1. Epub 2014 Aug 14.
- 9- Ovarian reserve after treatment with alkylating agents during childhood. Thomas-Teinturier C, Allodji RS, Svetlova E, Frey MA, Oberlin O, Millischer AE, Epelboin S, Decanter C, Pacquement H, Tabone MD, Sudour-Bonnange H, Baruchel A, Lahlou N, De Vathaire F. *Hum Reprod*. 2015 Jun;30(6):1437-46. doi: 10.1093/humrep/dev060. Epub 2015 Mar 23.
- 10- Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: A meta-analysis. Pacheco F, Oktay K. *Reprod Sci* 24:1111-1120, 2017
- 11- No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. Isabelle Demeestere, Pauline Brice, Fedro A. Peccatori, Alain Kentos, Jehan Dupuis, Pierre Zachee. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8864 *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 22 (August 1 2016) 2568-2574.
- 12- Clinical Practice Guidelines for Fertility Preservation in Pediatric, Adolescent, and Young Adults with Cancer. N Suzuki. *International Journal of Clinical Oncology* <https://doi.org/10.1007/s10147-018-1269-4>.

5) Preservación de la fertilidad en edad reproductiva

Dr . Edgardo Andreata

La infertilidad, o el deterioro de la misma puede ser causada por una amplia variedad de factores, tales como desórdenes reproductivos, predisposición genética, terapia gonadal tóxica, cirugía, exposición a toxinas ambientales, entre otras.

La introducción de nuevas tecnologías ha llevado al aumento creciente de la importancia de la criopreservación en los programas de reproducción asistida (RA). Cuando aparecen factores éticos y legales que impiden el almacenamiento de embriones congelados, surge como opción la

criopreservación y almacenamiento de ovocitos. Como célula haploide, el ovocito carece del estado moral, emocional y legal lo que permite la preservación de la fertilidad en pacientes en edad reproductiva ante el riesgo de una falla ovárica causada por radiación o quimioterapia y o en aquellas mujeres que voluntariamente deciden posponer o extender su vida reproductiva por factores sociales.

La criobiología (deriva de las palabras griegas Kryo (frío), bios (vida) y logos estudio) es el estudio de los efectos de las bajas temperaturas sobre los organismos vivos. Las células se congelan a temperaturas por debajo de los 0 grados, y así se logra detener su actividad biológica

Hace muchos años, se creía que el frío ocasionado por las bajas temperaturas sólo podía generar efectos negativos y deletéreos sobre las células y los tejidos. Hoy, el avance de la criobiología permite preservar con vida estas estructuras biológicas con alta eficiencia mínimo daño, augurando un futuro aún más promisorio en esta área.

La guarda, en bancos, de gametos criopreservados para donación y subrogancia también es una práctica de uso frecuente en la actualidad en reproducción asistida.

Vitrificación

La vitrificación es un proceso cinético a través del cual un líquido se solidifica a la consistencia de un vidrio (esta palabra deriva del griego "vitri", que significa vidrio).

Esta práctica surgió como una alternativa a la congelación lenta, aunque los primeros reportes de procesos para lograr la vitrificación datan de 1766, cuando Spallanzani publicó la primera criopreservación de espermatozoides en la nieve con la subsiguiente obtención de espermatozoides móviles.

En la vitrificación, una de las principales causas de daños, que es la formación de cristales de hielo, es totalmente eliminada.

Para lograr la vitrificación de las soluciones, se requiere de un aumento radical tanto de las velocidades de enfriamiento como de la concentración de crioprotectores. A mayor velocidad de enfriamiento se necesita menor concentración de crioprotectores y viceversa.

Los materiales celulares que pueden vitrificarse, logran escapar de los efectos de solución, los daños de la injuria intracelular, y los demás efectos dañinos del enfriamiento lento.

Esta técnica se usa cada vez más como método de criopreservación para células y tejidos reproductivos.

Ventajas

- Reduce el tiempo del procedimiento de criopreservación;
- Utiliza mayores concentraciones de ACP, lo que permite un tiempo menor de exposición ;
- Mejora la velocidad del congelamiento usando pequeños volúmenes para la congelación;
- Elimina la cristalización;
- Minimiza la injuria osmótica;
- Es un protocolo simple;
- Elimina el alto costo de los equipos de congelamiento programado

Las alternativas terapéuticas para la preservación de la fertilidad en pacientes en edad reproductiva son:

- 1) Criopreservación de embriones
- 2) Criopreservación de ovocitos
- 3) Criopreservación de tejido ovárico

1) Criopreservación embrionaria

Es la técnica más establecida y con mejores resultados reproductivos al momento actual, para pacientes en edad reproductiva con pareja o semen de banco, que pueda demorar aceptablemente el inicio del tratamiento oncológico. Se debe tener en cuenta en cánceres hormono dependientes la utilización de inhibidores de aromatasa para la estimulación ovárica para lograr un nivel de estrógenos lo más bajo posibles en este tipo de cánceres. La desventaja de esta procedimiento son los aspectos ético legales de criopreservar embriones en pacientes oncológicas, en caso de no poder ser transferidos tanto por la evolución de su patología como por su supervivencia.

2) Criopreservación de ovocitos

Es una muy buena alternativa a la criopreservación embrionaria. No es considerada más experimental a partir de año 2012, sobre todo a partir de los resultados logrados con la técnica de vitrificación. Puede ser utilizada en pacientes en edad reproductiva, con o sin pareja o que no acepten semen de banco. Se debería poder demorar el comienzo de los tratamientos oncológicos ya que la estimulación aún con las nuevas metodologías requiere alrededor de 15 días su realización, debiendo tener en cuenta los tumores hormono dependientes. No presenta problemas éticos o legales a diferencia de la criopreservación embrionaria.

A pesar de tener datos ciertos acerca de la veracidad de estos procesos, la mayoría de los artículos publicados opinan que todavía no hay datos suficientes para recomendar la criopreservación de ovocitos con el único propósito de eludir el envejecimiento reproductivo en mujeres sanas con el solo propósito de diferimiento de la maternidad, lo que no ocurriría en pacientes que deban preservar su fertilidad por motivos oncológicos u otras patologías

Es por ello que se recomienda que se asesore a los pacientes sobre la falta actual de datos sobre la eficacia, así como los riesgos, costos y alternativas de la criopreservación electiva de ovocitos

Es común ver aún en la bibliografía preguntas como:

- ¿Cuál es la tasa de nacidos vivos después de la criopreservación de ovocitos para una mujer individual?, ¿en qué medida aumenta la probabilidad de tener un bebé?, ¿a qué edad se deben crioconservar los ovocitos?, ¿cuál es el costo financiero de los ovocitos guardados que nunca se van a utilizar?

Sin embargo, diversos estudios muestran una tendencia al rol importante que tiene el aspecto psicológico de la tranquilidad asociada con la guarda preventiva de los ovocitos, expresada por la alta satisfacción después de realizarla en combinación con una menor intención de usar los óvulos.

No cabe duda que falta un seguimiento a largo plazo de estos niños nacidos luego de un tratamiento a partir de ovocitos vitrificados. Un gran estudio de Chian et al. (2008) encontró evidencia tranquilizadora de que los embarazos y los bebés concebidos después de la vitrificación de ovocitos no están asociados con un aumento del riesgos obstétricos y perinatales con resultados adversos.

Una revisión de la literatura por Noyes et al. (2009), que comprende todos (900) los bebés nacidos vivos luego de usar TRA (Técnicas Reproducción Asistida) con ovocitos criopreservados, concluyó que en comparación con bebés concebidos de forma natural, no hubo diferencia en la tasa de anomalía congénitas.

3) Criopreservación de tejido ovárico

Es considerada, aún, una técnica experimental salvo algunos países como Dinamarca, siendo la única alternativa en pacientes prepúberes o sin tiempo para la estimulación ovárica o contraindicación absoluta de estimulación hormonal. Presenta como beneficio la restauración de la actividad hormonal transitoria y la fertilidad sin técnicas de fertilización asistida en caso de que el reimplante del tejido sea ortotópico. Como

desventaja de esta técnica es la posibilidad de reinstalar células malignas en caso de patologías onco hematológicas (leucemias, linfomas, etc.) y cáncer de ovario.

CONCLUSIONES

El asesoramiento constituye un verdadero desafío y la decisión final debe tomarse en conjunto entre los pacientes, el oncólogo y el equipo multidisciplinario, siendo el deseo de preservar la fertilidad una parte importante de la calidad de vida debiendo tener en cuenta la edad, la patología de base y el protocolo de tratamiento con un adecuado manejo de las expectativas.

Desde un punto de vista ético la publicación de la Task Force on Ethics and Law (ESHRE, 2012), toma una posición interesante para tratar de encuadrar la preservación desde un punto de vista al cual no estamos acostumbrados. La beneficencia (hacer el bien), situación muy amigable con la medicina reproductiva, ya que ésta no restaura la fertilidad sino que busca evitar la consecuencia (involuntaria falta de hijos) de funciones reproductivas comprometidas y la no maleficencia (en principio no hay daño), cuando para realizar este tipo de prácticas se requiere un procedimiento mínimamente invasivo.

Acá es cuando toma protagonismo el concepto de respeto por la autonomía reproductiva. Sin embargo, la importancia de mantener abierta la perspectiva de tener hijos más adelante en sus vidas, y cómo esto pesa, hasta las cargas y los desafíos de estimulaciones repetidas y la recuperación de ovocitos sólo pueden determinarse individualmente por las mujeres interesadas. Una actitud paternalista del médico debe ser rechazada.

De todos modos debemos tener muy presente que la realidad con la que nos enfrentamos va mas allá de lo que quizás imaginemos.

TRANSGÉNERO

Las personas transgénero se enfrentan a muchos desafíos relacionados con las decisiones reproductivas y la preservación de la fertilidad.

Estos desafíos existen en todos los niveles: al decidir si se busca la preservación de la fertilidad, el acceso a las tecnologías de preservación de la fertilidad y la implementación de las tecnologías, y pueden diferir dependiendo de la fase de la vida y el género asignado al nacimiento.

La discusión sobre la reproducción transgénero y la crianza de los hijos no

debe reducirse al discurso de la preservación de la fertilidad o las tecnologías de reproducción asistida (ART).

Más bien, el estigma social y las barreras estructurales y legales deberían eliminarse para todas las opciones de procreación y de creación de familia para la población transgénero. También se deben eliminar las barreras para los esfuerzos de colaboración multidisciplinarios para abordar los problemas reproductivos transgénero.

Gran parte del discurso en el movimiento transgénero se ha centrado en la aceptación de la identidad transgénero y las partes sociales y médicamente asistidas del proceso de transición. Pero teniendo en cuenta los planes de vida a largo plazo de las personas transgénero, que probablemente incluyan la crianza, se requiere una mayor defensa tanto para educar a esta población sobre las opciones de reproducción como para cambiar las leyes, pólizas de seguros y, sobre todo, las normas sociales y clínicas para facilitar las elecciones reproductivas de las personas transgénero.

RECOMENDACIONES

1) La criopreservación de ovocitos no debería estar disponible sólo para las mujeres en riesgo de pérdida prematura de fertilidad patogénica o iatrogénica, sino también para aquellos que quieren proteger su potencial reproductivo contra la amenaza del tiempo.

2) Los especialistas en fertilidad debemos abstenernos de juzgar los motivos de la mujer para posponer la maternidad y solicitar preservación de la fertilidad.

3) Los centros que ofrecen este servicio deben tener la experiencia necesaria para emplear la criopreservación de ovocitos de manera eficiente. Como datos sobre la seguridad a largo plazo todavía no existen, los centros también tienen una responsabilidad para contribuir a la recopilación de estos datos.

4) Los especialistas en fertilidad deben tener cuidado de no generar falsas esperanzas. Las mujeres interesadas en la criopreservación de ovocitos para preservación de su fertilidad deben ser informadas que sus mejores posibilidades de tener un hijo es a través de la reproducción natural a una edad temprana relativa (< 35 años).

La preservación de la fertilidad debe presentarse como una herramienta

preventiva para aquellos que necesitan o desean más tiempo, que aumenta sus posibilidades, pero no ofrece ninguna garantía de éxito.

5) A las mujeres interesadas se les debe proporcionar un servicio personalizado y estimación basada en la evidencia del número de ovocitos (y ciclos) que necesitarían para una reproducción exitosa. Esta información también debe relacionarse con la experiencia y la eficiencia de centro. Aunque la criopreservación para mujeres mayores de 38 años no debería ser recomendada, puede haber casos donde una evaluación previa de la reserva ovárica justifique el procedimiento.

6) Las mujeres interesadas deberían estar adecuadamente informadas sobre todos los aspectos del procedimiento para obtener los ovocitos, las condiciones de almacenamiento, marco de tiempo para uso reproductivo y las opciones para decidir sobre el destino final de cualquier sobrante de ovocitos.

7) Se debe informar a las mujeres interesadas que la criopreservación de ovocitos es una tecnología relativamente nueva, que el número de niños nacido de tales ovocitos es aún limitado y de que la seguridad a largo plazo todavía está por probarse.

8) Se necesitan más datos sobre los aspectos psicosociales de la fertilidad, preservación para el envejecimiento ovárico, incluidos los motivos de las mujeres que elijan esta opción, lo que significa para las mujeres tener un reserva almacenada y las elecciones que hacen con respecto al uso de esta reserva.

9) Las profesiones en el campo de la ginecología general, y más aún en la reproducción médicamente asistida deben promover y contribuir a los esfuerzos de la sociedad destinados a la sensibilización sobre la disminución de la fecundidad femenina relacionada con la edad entre mujeres y hombres en edad reproductiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mature Oocyte Cryopreservation: A Guideline. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. *Fertil Steril* 2013; 99:37-43.
2. Bredkjaer HE, Grudzinskas JG. Cryobiology in human assisted reproductive technology. Would Hippocrates approve? *Early Pregnancy* 2001; 5: 211–13.

3. Woodruff TK. The emergence of a new interdisciplinary: oncofertility. *Cancer Treat Res* 2007; 138:3–11.
4. Paynter S, Fuller BJ. Cryopreservation of the Female Reproductive Cells: Current concepts and controversies. *2PN–Biologia della Riproduzione* 2004; 1: 1-27.
5. Wininger JD, Kort HI. Cryopreservation of immature and mature human oocytes. *Semin Reprod Med* 2002; 20: 45–9.
6. Speroff L, Fritz MA: *Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad Femenina*, 8va ed. Barcelona, Lippincott Williams and Williams 2011: 1137-1190. (10)
7. Vajta G, Nagy ZP. Are programmable freezers still needed in the embryo laboratory? Review on vitrification. *RBM Online* 2006, 6 (12), 779-796.(13)
8. Brockbank KG, Walsh JR, Song YC, Taylor MJ. Vitrification: preservation of cellular implants. *TopTissue Eng.* 2003; 4:1–26. 71
9. Rall WF. Factors affecting the survival of mouse embryos cryopreserved by vitrification. *Cryobiology* 1987; 24(5), 387-402. 72
10. Kuleshova LL, Lopata Alex MB. Vitrification can be more favorable than slow cooling. *Fertil Steril.* 2002; 78(3):449–54. 73
11. Kerem Wainer-Katsir, M.Sc.,^a James Y. Zou, Ph.D.,^b and Michal Linial, Ph. Extended fertility and Longevity: the genetic and epigenetic link. *Fertil Steril!* 2015;103:1117–24. !2015 by American Society for Reproductive Medicine.
12. Khadija Mitu, PhD. Reproductive Choice and Fertility Preservation. *AMA Journal of Ethics.* November 2016, Volume 18, Number 11: 1119-1125.
13. Committee opinion. Number 584 • January 2014 (Reaffirmed 2016). Committee on Gynecologic Practice. ACOG.
14. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, W. Dondorp,*, G. de Wert G. Pennings F. Shenfield P. Devroey, B. Tarlatzis P. Barri and K. Diedrich. *Reproduction*, Vol.27, No.5 pp. 1231–1237, 2012
15. Optimal timing for elective egg freezing. Tolga B. Mesen, M.D., Jennifer E. Mersereau, M.D., M.S.C.I., Jennifer B. Kane, Ph.D., and Anne Z. Steiner, M.D., M.P.H. *Fertil Steril* 2013;99:37–43.
16. Does oocyte banking for anticipated gamete exhaustion influence future relational and reproductive choices? A follow-up of bankers and non-bankers. Stoop D, Maes E, Polyzos NP, Verheyen G, Tournaye H, Nekkebroeck J. *Hum Reprod.* 2015 Feb;30(2):338-44.
17. A persistent misperception: assisted reproductive technology can reverse the “aged biological clock” Nichole Wyndham, B.A., Paula Gabriela Marin Figueira, M.D., and Pasquale Patrizio, M.D., M.B.E.
18. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (*Fertil Steril*, 2015;103

6) Preservación de la fertilidad en varones de las diferentes edades

Dr Raymond Osés

La criopreservación de semen es a menudo la única posibilidad de fertilidad en hombres que necesitan tratamiento para el cáncer en forma

urgente. La radiación y la quimioterapia pueden comprometer la fertilidad al producir un daño en la gametogénesis. Esto estará vinculado al régimen terapéutico (tipo, dosis) y a la duración del mismo.

Los tumores testiculares, el linfoma Hodgkin, las leucemias y el linfoma no Hodgkin representan los diagnósticos oncológicos más frecuentes en hombres jóvenes, y en ese orden.

La mayoría de los pacientes sobrevivirá a la enfermedad (sobrevivida a 5 años 95% para tumores testiculares y 80% para linfoma Hodgkin) y 15-30% permanecerán azoospermicos. No se puede predecir quiénes serán los afectados y la recuperación espermática puede llevar hasta 5 años de haber finalizado el tratamiento. Por lo tanto, todos los hombres merecen la chance de considerar sus oportunidades para conservar su fertilidad antes de comenzar con el tratamiento oncológico.

Sería aconsejable que un especialista en Medicina Reproductiva guíe al paciente que va a criopreservar semen para aconsejar sobre el número adecuado de muestras (con o sin abstinencia) al igual que para el seguimiento posterior una vez lograda la cura de la enfermedad o al entrar en fase de remisión prolongada.

En aquellos pacientes que presenten azoospermia al momento del diagnóstico podrá sugerir el TESE (testicular sperm extraction, por sus siglas en inglés) para criopreservar tejido testicular, si se encontraran espermatozoides. En el caso de pacientes azoospermicos con tumor testicular se podrá sugerir la búsqueda de espermatozoides en el testículo que se va a extirpar (Onco-TESE), con el mismo fin.

Existen discrepancias entre los adolescentes y los adultos debido a cuestiones controversiales de madurez, sensibilidad y consentimiento. Además las muestras deben ser almacenadas por mucho más tiempo (mayor expectativa de vida). Por otra parte, se duda de la capacidad de masturbarse del adolescente y a la calidad del semen. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con cáncer de 13 años a 19 años pueden criopreservar su semen. Por lo tanto es aconsejable el counselling adecuado y promover la criopreservación de semen en pacientes adolescentes con cáncer para preservar su fertilidad.

La criopreservación de semen no puede utilizarse en varones prepuberales. Estos varones poseen células primordiales que pueden producir espermatozoides al comenzar la pubertad. Las técnicas de criopreservación de tejido testicular y/o células stem cell primordiales de testículo, para futuro trasplante o generación de espermatogénesis in vitro, se encuentran en fase de investigación. Por otra parte, su eficiencia

dependería, entre otros factores, del número de células testiculares disponibles y de su adecuada criopreservación.

Hasta la fecha no hay pruebas de restauración de la fertilidad en humanos. La criopreservación de tejido testicular o células testiculares en prepúberes no ha resultado en la producción de espermatozoides in vivo o in vitro aún, por lo que los protocolos no han podido ser validados por completo.

Opciones para la preservación de la fertilidad en varones por motivos oncológicos:

1. Criopreservación de semen por masturbación en adolescentes y adultos.
2. Búsqueda de espermatozoides con TESE y criopreservación de tejido testicular en pacientes azoospermicos al diagnóstico.
3. Criopreservación de tejido testicular y/o células testiculares en el varón pre púber (en estos casos es menester informar a los padres o tutores que estos procedimientos son considerados experimentales). De considerar esta opción se sugiere recurrir a un centro que esté involucrado en la investigación y que cuente con un Comité de Bioética.
4. En lo posible recurrir a un especialista en Medicina Reproductiva para que guíe al paciente durante la fase de preservación y posterior seguimiento para asistirlo en la búsqueda de embarazo.
5. Se aconseja no buscar el embarazo espontáneo durante el transcurso del tratamiento oncológico y hasta 6 a 12 meses de finalizado el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Holoch P, Wald M. Current options for preservation of fertility in the male. *Fertil Steril* 2011;96:286-90.
- 2- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2500-2510.
- 3- Anger JT, Gilbert BR, Goldstein M. Cryopreservation of sperm: indications, methods and results. *J Urol* 2003;170:1079-1084.
- 4- The Ethics Committee of The American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013;100:1224-31.
- 5- Bahadur G, Ling KLE, Hart R, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Mahmud S, Oyede AW. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod* 2002;17:3157-3161.

- 6- Onofre J, Baert Y, Faes K, Goossens E. Cryopreservation of testicular tissue or testicular cell suspensions: a pivotal step in fertility preservation. Hum Reprod Update 2016;22:744-761.
- 7- Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation—ESHRE—ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. Hum Reprod 2017;32:1802-1811.

7) Preservación de la fertilidad en indicaciones no oncológicas

Dr. Fabián Gómez Giglio

La evolución favorable de las técnicas de preservación de la fertilidad en los últimos años ha llevado a un mayor interés en las mismas, no sólo para pacientes oncológicas sino para patologías no oncológicas y las llamadas por causas sociales o postergación de la maternidad. La eficacia de estas técnicas deben ser explicitadas a las posibles beneficiarias.

El trasplante de tejido ovárico en laboratorios de alta complejidad con experiencia comprobada, puede llegar a tener hasta un 20% de tasa de embarazo por caso.

En cuanto a la vitrificación de ovocitos no fertilizados se ha observado una fertilización similar a los ovocitos frescos, resultando en una tasa de nacimiento en mujeres de menos de 35 años del 40% y en mujeres entre 35 y 39 años del 30% siempre dependiendo de tener un número suficiente de óvulos para criopreservar.

Se ha visto que luego de haber logrado un número de ovocitos esperado para la edad de la paciente, la tasa de embarazo esperada dependerá de las técnicas de criopreservación.

Hay patologías que no son oncológicas pero que requieren en algún momento del uso de agentes farmacológicos, con distintas actividades gonadotóxicas como en los casos de las patologías inmunológicas, debiendo considerarse en estos casos la preservación de la fertilidad.

La instauración de un tratamiento con drogas gonadotóxicas en pacientes con patología reumatológica en edad fértil nos obliga a pensar en la posibilidad de preservación de la fertilidad. Los estrógenos tienen una acción en el sistema inmunomodulador, así como también las propiedades inmunoestimulantes del GnRH, es posible que la GnRH exacerbe las enfermedades autoinmunes.

A pesar de nuevas opciones terapéuticas, hay pacientes con patologías

reumatológicas que requieren igualmente el uso de agentes citotóxicos como la ciclofosfamida. En el trabajo prospectivo se reclutaron 68 pacientes (edad media 25+/- 6,07 años) con lupus eritematoso sistémico que requería el uso de ciclofosfamida. Cinco de ellas no realizaron preservación de la fertilidad, sesenta y tres optaron por preservación, la mayor proporción decidió la utilización de análogos de GnRH, criopreservación de tejido ovárico en dieciséis de ellas (25%) y criopreservación de ovocitos fertilizados en tres pacientes (4,4%). Debemos tener presente la posibilidad de preservación de fertilidad en este tipo de pacientes, dado la temprana edad de presentación de estas patologías. Con el aumento de casos y publicaciones podremos ir adecuando la tecnología apropiada para cada grupo etario, y sin agregar morbilidad.

Hay patología que su sola progresión pueden llevar a la paciente a una disminución de su reserva ovárica, como es el caso de la endometriosis, que lleva en sus estadios moderado y severo a una merma en la reserva ovárica, ya sea por su evolución natural o por cirugías reiteradas provocando un impacto directo en la disminución de la fertilidad. La indicación de técnicas de preservación de la fertilidad en estas pacientes es de gran utilidad y si bien a las pacientes jóvenes se le debe recomendar el embarazo a temprana edad para evitar el riesgo de la progresión de la enfermedad, en casos que no sea factible se debe tratar con tratamiento médico para frenar la evolutividad de la enfermedad. Se recomienda la criopreservación de ovocitos o bien de criopreservación de tejido ovárico, para plantear técnicas de preservación de la fertilidad.

Diferimiento de la maternidad por causas sociales

Específicamente para la edad, muchos estudios han encontrado que las mujeres son conscientes del aumento de los riesgos de las dificultades de concepción a medida que las mujeres envejecen y creen que la mejor edad para comenzar a tener una familia es entre los 25 y 34 años. Curiosamente, estas mismas mujeres no parecen comprender las razones de esta disminución de la fertilidad relacionada con la edad y pueden suponer que la buena salud y la buena forma física, se correlacionan con la fertilidad prolongada. Como agravante, tampoco conocen mucho sobre el aumento de los riesgos para la salud materna e infantil relacionados con la edad avanzada de la madre.

Aunque la crioconservación para las mujeres de 38 o más años no deberían recomendarse, puede haber casos donde una evaluación previa

de la reserva ovárica justifica el procedimiento.

Se deberá llevar a cabo un minucioso estudio de la reserva ovárica, para poder ofrecer un adecuado asesoramiento sobre las ventajas y desventajas que ofrece la técnica.

También es de buena práctica clínica explicar que en algunos casos, las pacientes que se encuentren muy al límite de su reserva ovárica podría explicarse por trastornos de orden genético y el riesgo de aneuploidías en los ovocitos y sus consecuencias.

Hasta la fecha la edad, el dosaje de hormona antimulleriana y el recuento de folículos antrales son los marcadores más eficientes para poder ofrecer un adecuado asesoramiento sobre las ventajas y desventajas que ofrece la técnica.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Dittrich et al.,2015; Dones et al.,2013; Liebenthron et al.,2015. Lawrenz et al., 2010; Turan et al., 2013
- 2- Huong et al., Semin Arthritis Reum.2002;32:174-88
- 3- D'HoogheTM Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? Fertil Steril.2011;86(2):2116-9
- 4- Practice Committee of ASRM, Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril 2013
- 5- Bedoschi G, Oktay K.Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation.Fertil.Steril.2013;99(6):1496-502
- 6- Donnez J, Dolmans MM. Transplantation of ovarian tissue. Best Pract Res Obst Gyn.2014;1154:455-73
- 7- Cobo.A, Diaz. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril.2011; 96(2):277-85.

CONCLUSIONES

Creemos que en base a todo lo expuesto, podemos asegurar que es de gran utilidad tener presente ante todo las recomendaciones brindadas por el grupo de expertos de la **Sociedad Internacional para la Preservación de la Fertilidad – ESHRE- ASRM reunidos en Barcelona en junio de 2015 :**

1. **Enfermedades oncológicas o no, pueden afectar la futura fertilidad debido a la enfermedad en si o a sus tratamientos. Por ello estas pacientes requieren un asesoramiento y debe ser referido a un especialista en fertilidad para discutir las estrategias .**

2. Las pacientes que deseen posponer su maternidad y los individuos transgenicos antes de comenzar con las hormonas o cirugias para remover sus organos reproductivos, deben ser asesorados
- 3 . En mujeres post puberes la criopreservacion (vitrificacion) de embriones u ovocitos son las opciones de primera linea .
- 4 .La crio preservación de tejido ovárico y su trasplante posterior orto tópico, por la recuperación de la función ovárica y la posibilidad de embarazo espontaneo será en el futuro una aplicación clínica de mucha utilidad .
5. La crio preservación de semen es la única técnica utilizada en hombres
6. La crio preservación de tejido testicular debe ser recomendado en varones pre púberes con posterior autotrasplante, pero no ha sido utilizado para uso clínico en humanos
- 7 . El establecimiento de registros internacionales a corto y largo plazo debe ser fuertemente recomendado en técnicas de fertilización asistida

Las Guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica:

1. **Informar** a cualquier paciente potencialmente expuesto a un tratamiento por cáncer que pueda dañar su fertilidad, acerca de este riesgo.
2. Ofrecer la **preservación de semen** a todos los pacientes varones post-puberales cuya fertilidad pueda ser deteriorada por actuales o futuros tratamientos de cáncer.
3. Ofrecer **criopreservación de tejido ovárico** a todas las pacientes mujeres post-puberales cuya fertilidad pueda ser deteriorada por actuales o futuros tratamientos de cáncer.
4. Ofrecer **criopreservación de ovocitos** a todas las pacientes mujeres post-puberales cuya fertilidad pueda ser deteriorada por actuales o futuros tratamientos de cáncer.

5. Ofrecer **criopreservación de embriones** a todas las pacientes mujeres post-puberales cuya fertilidad pueda ser deteriorada por actuales o futuros tratamientos de cáncer.
6. Ofrecer **Agonistas o Antagonistas de GnRH** durante el tratamiento, para proteger los ovarios de todas las pacientes mujeres post-puberales cuya fertilidad pueda ser deteriorada.
7. **Informar** a los padres de niñas o a mujeres adultas cuyos úteros recibirán una dosis de terapia radiante, acerca de los riesgos en futuros embarazos.
8. Aconsejar una **espera de dos años** a mujeres luego del tratamiento del cáncer, antes de buscar un embarazo.
9. Informar a los hombres que tienen un tratamiento quimioterápico o radiante de **esperar al menos un año** antes de buscar un embarazo.
10. Informar a las mujeres tratadas por un cáncer de mama en estadios tempranos que el embarazo **no promueve la recurrencia** del cáncer.
11. Informar a los sobrevivientes de cáncer que **sus hijos no tienen** un riesgo aumentado de contraer un cáncer a lo largo de sus vidas a menos que haya evidencia en la historia familiar de un síndrome de cáncer hereditario.