

## Oncofertilidad

Jeannette Rita Steta Mondragón,\* Pablo Gallo Steta,\*  
Roberto Almanza,\* Rolando Álvarez-Valero\*

### RESUMEN

El futuro reproductor de los individuos con cáncer se torna ominoso ante la necesidad de recibir tratamientos con índices elevados de lesión sobre células germinales. Ello ha propiciado la creación de una especialidad emergente denominada oncofertilidad, impulsada por el incremento en perspectivas de vida que brindan las nuevas formas de terapia oncológica, como es el caso del 75% de supervivencia observado en pacientes con cáncer pediátrico en la actualidad. Quienes exhiben mayores limitantes en la salvaguarda de fertilidad son las mujeres, debido a la naturaleza biológica de sus células germinales menos susceptible de preservar que la de varones. Esto ha llevado a investigar técnicas complejas de preservación folicular con buenas perspectivas, pero que entrañan conformar bases novedosas en la relación médico-paciente.

**Palabras clave:** Oncofertilidad, medio D2, medio D3, foliculo ovárico, maduración folicular *in vitro*, células germinales, cáncer, matriz/ensamble, andamiaje, fertilidad masculina, fertilidad femenina.

### INTRODUCCIÓN

Reproducirse y pervivir son paralelo compartido entre células germinales y cancerosas con semejanzas dinámicas y diferencias temporales o canónicas. De aquí que se haya considerado al cáncer como un proceso de retrodiferenciación celular cuya detección incluye la medición de marcadores bioquímicos de la vida fetal, por ejemplo, alfa-fetoproteína, antígeno carcinoembrionario y gonadotropina coriónica, entre otros. Se ha calculado que cerca de ciento veinticinco mil personas menores de 45 años

### ABSTRACT

*The reproductive future of patients with cancer becomes threatened when therapies available exert a high impact upon germinal cells. This has generated an emergent medical discipline named oncofertility, promoted by the effectiveness of newer forms of therapy like those observed in patients with pediatric cancer which provide survival rates of 75%. Women show more limitations for fertility rescue due to the nature of their germ cells less susceptible of preservation than its male counterpart. This has led to research of promising complex techniques for follicular preservation which entails novel basis of physician-patient interaction.*

**Key words:** Oncofertility, D2 culture system, D3 culture system, ovarian follicle, follicular maturation *in vitro*, germ cells, cancer, matrix/scaffold, scaffolding, male fertility, female fertility.

de edad son diagnosticadas con cáncer anualmente (leucemia, linfoma y cáncer de mama, entre los más sobresalientes) y la mitad recibirán tratamiento que afectará su fertilidad, pues las quimioterapias a que se recurre extienden su efecto a células germinales. Por otro lado, 75% de casos con cáncer pediátrico logran sobrevivir al proceso neoplásico. Estos conceptos han desembocado en el desarrollo de una nueva especialidad médica denominada *Oncofertilidad* (término acuñado en el 2006 por la doctora Teresa K. Woodruff de la Universidad Northwestern de Chicago, Estados Unidos) con carácter multidisciplinario en el que intervienen pediatría, endocrinología, biología de la reproducción, oncología, salud reproductiva, biomecánica, ciencia de materiales, matemáticas, bioética de ciencias sociales, religión, investigación política y ciencias de aprendizaje y conocimiento, destinadas a explorar el futuro reproductor de pacientes bajo tratamiento de cáncer que amenace su fertilidad.<sup>1</sup>

\* Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 02/09/09. Aceptado: 15/01/10.

Correspondencia: Dra. Jeannette R. Steta Mondragón  
Centro Médico ABC, Torre McKenzie  
Av. Observatorio y Sur 136, Desp. 305, Col. Las Américas, 01120 México, D.F.  
E-mail: jeannetesteta@yahoo.com.mx

Así, la oncofertilidad se refiere a una forma de aproximación interdisciplinaria e interprofesional para desarrollar y proveer nuevas opciones de preservación de la fertilidad en hombres y mujeres jóvenes, así como infantes a quienes se ha diagnosticado cáncer u otra enfermedad ominosa y que ameritan tratamiento potencial ante el amago de infertilidad.<sup>2</sup>

### CARACTERIZACIÓN DEL PROBLEMA

a) Toda persona portadora de un proceso neoplásico, en principio refleja un trastorno de su programa genético, que deriva en un desarrollo y apoptosis celular fuera de los cauces de control donde pueden intervenir: anomalías en la actividad inflamatoria, mecanismos de reparación del ADN, respuesta inmune, variación genética externa e interna, ambiente, herencia y oncogenes, que en conjunto requieren tomarse en consideración al intentar rescatar células germinales para uso en fertilización ulterior, con gran actividad transcripcional una vez se vea promovido su efecto biológico, sin olvidar que provienen de un individuo con cáncer quien desea preservar su estirpe; b) las edades de óptima fertilidad, tanto para hombres como mujeres normales, se han señalado de los 15 a 30 años y, aunque el recobrar células germinales podría darse en épocas más extremas, se ignora qué tan equiparable es esto en sujetos con cáncer; c) pese a los avances tenidos en fertilización asistida que además han permitido una mejor comprensión de la biología gonadal, así como del blastocisto, se hace indispensable determinar cuál es la técnica más susceptible de adaptar al paciente que será objeto de tratamiento antineoplásico y d) también habrán de precisarse las implicaciones biológicas y sociales que pueda tener la promoción del estudio de oncofertilidad.

### OBJETIVOS

El más básico consiste en determinar las perspectivas de fertilidad conforme al sexo de la persona, edad, biología natural de la neoplasia en cuestión, naturaleza de los efectos demostrables con el uso de agentes citotóxicos (actualmente en escalada)

sobre fertilidad, predisposición anímica del paciente y selección de métodos terapéuticos viables. Al respecto, se ha abierto un campo de investigación vasto, pero por tratarse la oncofertilidad de una disciplina emergente, aún se dista de contar con normas categóricas y/o catálogos de conducta clínica, salvo aquéllas derivadas de la experiencia en endocrinología de la reproducción y oncología, por ejemplo, ooforopexia, fertilización *in vitro* de urgencia, criopreservación de gametos, autotrasplantes y la carga emotiva de los pacientes. Otras opciones se hallan enlistadas en el *cuadro I*.

### PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN VARONES

Se han reconocido tres tipos de técnicas para obtener espermatozoides, a saber: a) extracción de esperma testicular (TESE) realizada a través de una biopsia del testículo y selección por microscopia de zoospermas viables (adecuada morfología y motilidad); b) aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo (PESA), en la que, tras identificarse el epidídimo, se practica la inserción de una aguja para aspirar el contenido de zoospermas y c) aspiración espermática del microepidídimo (MESA) consistente en una microcirugía que expone la anatomía epididimaria para el reconocimiento de conductos de-

**Cuadro I.** Opciones establecidas para preservar la fertilidad en pacientes con cáncer.

- 
- 1) Antes de tratar el cáncer
    - Criopreservación de esperma.
    - Criopreservación de embriones.
  - 2) Después de tratamiento
    - Fertilización *in vitro*.
    - Donación de ovocitos.
  - 3) Otras (pendientes de ubicar su aplicación)
    - Agonistas de hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas.
    - Ooforopexia.
    - Criopreservación de ovocitos.
    - Criopreservación de tejido ovárico.
    - Criopreservación de tejido testicular.
-

ferentes y selección de zona más conveniente para efectuar la aspiración espermática. Esta última (MESA) se considera la más efectiva y, por lo mismo, adecuada en oncofertilidad por tratarse comúnmente de pacientes sin patología obstructiva o infecciosa. En todos los casos (TESE, PESA, MESA), la criopreservación del material obtenido se puede realizar por tiempo indefinido e implica la colección múltiple de muestras antes de iniciarse el tratamiento para cáncer. Dado que la producción espermática se inicia alrededor de los 12 años, los individuos adolescentes impedidos de producir semen por eyaculación pueden ser auxiliados con electroeyaculación o extracción espermática testicular bajo anestesia<sup>3</sup> y aunque el almacenamiento de células espermáticas (banco de esperma) es dable en la actualidad, al parecer los oncólogos escasamente informan de esta opción a sus pacientes, a la vez que muchos de estos últimos (los pacientes) prescinden de su aprovechamiento.<sup>4</sup>

#### PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN MUJERES

Las mujeres y niñas cuentan con menor número de opciones para preservar su fertilidad antes de ser tratadas de cáncer y, si bien pensaría uno en la fertilización *in vitro* (FIV) de urgencia, ésta puede resultar accesible sólo para algunas mujeres y ciertamente deja de ser la opción más pertinente en niñas; empero, se vislumbran opciones vía criopreservación de tejido ovárico y la maduración folicular *in vitro* debido a que el ovario contiene folículos inmaduros en abundancia más susceptibles de sobrevivir a la criopreservación que los ovocitos maduros. Ello requiere perfeccionar la incorporación de matrices que soporten la arquitectura única del folículo, necesaria para crecimiento del ovocito y su maduración *in vitro*. En efecto, aquellas mujeres diagnosticadas con cáncer podrían contar con sólo dos técnicas bien establecidas para preservar su fertilidad, a saber: a) proteger sus ovarios de la radiación (ooforopexia) y b) fertilización *in vitro* de urgencia.<sup>5</sup> Si bien la ooforopexia puede proteger a los ovarios de ser radiados, también puede disminuir las expectativas de lograr un embarazo exitoso.<sup>6</sup> La fertilización *in vitro* de urgencia permite efectuar la colección de

ovocitos maduros, fertilización y formación de embriones para su congelación; sin embargo, la presencia de cáncer puede convertirse en una limitante debido a que la estimulación hormonal necesaria para obtener ovocitos maduros puede retrasar el tratamiento antineoplásico o verse contraindicado en pacientes con tumores sensibles al empleo de hormonales.<sup>7</sup> En tales condiciones, las candidatas requieren de una pareja o estar dispuestas a aceptar la donación de esperma y, en el caso de niñas con diagnóstico de cáncer prepuberal, la opción de fertilización *in vitro* (FIV) de urgencia deja de ser viable.<sup>8</sup> En la elección de ovocitos maduros criopreservados se ha visto que el contenido acuoso ovular dificulta su congelamiento sin verse afectadas las subestructuras delicadas debido a la formación de cristales de hielo que da como resultado una tasa baja de embarazos y/o supervivencia de ovocitos.<sup>9,10</sup> A continuación se discuten otras opciones en perspectiva inherentes a mejoras técnicas y de aproximación a la paciente con problemas de oncofertilidad.

#### Técnicas experimentales para rescatar tejido ovárico

Éstas se hallan orientadas a expandir el espectro de fertilidad en mujeres y niñas con cáncer, aprovechando que los ovocitos inmaduros dentro de la corteza ovárica son pequeños, contienen menor cantidad de agua y menos proteínas reactivas respecto a ovocitos maduros;<sup>11</sup> de modo que el tejido ovárico criopreservado podría utilizarse en autotrasplantes o la maduración folicular *in vitro* (MFIV) para producción de ovocitos maduros.<sup>12,13</sup> La maduración folicular *in vitro* o MFIV es la más deseable porque elimina la posibilidad de reintroducir células cancerosas al ser trasplantadas, además de dotar un mayor número de ovocitos maduros. El problema estriba en contar con un medio adecuado de cultivo.

#### Medios de cultivo

El folículo ovárico es una estructura única por contener a una estructura ovular (huevo u ovocito) rodeada y en comunicación íntima con células somáticas de soporte. En diversos estudios se ha demos-

trado que la comunicación intercelular (entre célula y célula) es vital para el crecimiento y diferenciación del folículo ovárico. Así, en los sistemas de cultivo tradicionales denominados 2D (bidimensionales), las células somáticas se despegan del ovocito para dispersarse en la superficie del cultivo, lo que da lugar a un entorpecimiento de la comunicación célula somática-ovocito, limitando su uso en protocolos de MFIV. Los llamados cultivos 3D (tridimensionales) tienden a mantener la totalidad de la infraestructura folicular, sosteniéndose las vías de comunicación entre ovocito y células somáticas de mejor pronóstico para el desarrollo folicular.<sup>14</sup>

**Medios de cultivo 2D y 3D y su significado biológico.** Los cultivos de células en dos dimensiones (2D) se refieren al crecimiento celular que tiene lugar sobre una superficie plana, lo que es de utilidad para el escrutinio rápido de efectos biológicos diversos incluida la toxicidad de nanopartículas sobre células. La experiencia ganada con este tipo de cultivos no ha sido del todo compatible con aquella obtenida con otros estudios de animales. Al parecer, los modelos de cultivo 2D son incapaces de reproducir fielmente lo que acontece con tejidos y organización celular corporal en tercera dimensión, lo cual ha llevado a la producción de medios de cultivo 3D que permitan mejorar el poder predictivo de ensayos *in vitro*. El montaje de los medios 3D para cultivo de células emplea un andamiaje poroso, utilizando un lecho de vidrio e hidrogel de poliacrilamida al que pueden aplicarse nanopartículas de oro o cadmio con el fin de comparar un mismo modelo celular entre 2D y 3D de toxicidad. Los modelos 3D al parecer son menos susceptibles a los efectos tóxicos de nanopartículas y correlacionan mejor con otros estudios reportados en la literatura practicados a diversas especies animales. Asimismo, los medios de 3D exhiben mayores ventajas para efectuar experimentos prolongados con nanopartículas modificadas mediante bioingeniería y ayudan a comprender mejor los cambios biológicos suscitados en órganos o tejidos diversos, además de hacer permisivo el enlace observacional con resultados obtenidos con modelos *in vitro* e *in vivo* en medios 2D.<sup>15</sup>

**Experiencia con medios 3D en maduración folicular *in vitro* (MFIV).** A la fecha, se ha experimentado con folículos murinos encapsulados en

hidrogel alginato, un polisacárido lineal obtenido de algas, adheridos a un ensamblaje de tránsito iónico suave de residuos glucurónicos en presencia de calcio que ayuda a mantener la viabilidad celular con mínima adsorción proteica y adhesión celular.<sup>14</sup> Los folículos inmaduros después de su gelación reemplazan al estroma ovárico/matriz, apoyando la maduración de los folículos ováricos *in vitro* dentro del cultivo 3D. A esto se le designa maduración folicular *in vitro* (MFIV). Además del soporte mecánico provisto en la matriz de ensamble, la porosidad del hidrogel alginato permite la difusión de factores solubles y hormonas entre el medio y el folículo. Tras 12 días en que se suscita la maduración del ovocito, a continuación se le somete a tratamiento con gonadotropina coriónica que permite obtener hasta 70% de ovocitos totalmente crecidos y maduros en metafase II. Es de esperarse que con nuevos progresos en bioingeniería, la naturaleza interactiva de las células foliculares y sus matrices más aptas se obtengan mejoras sensibles en eficacia metodológica y resultados favorables de embarazo.

#### EXPERIENCIAS POSITIVAS

En el año 2004 fue obtenido por vez primera un producto humano vivo después de un trasplante ortotópico de tejido ovárico criopreservado-descongelado en una mujer con linfoma de Hodgkin.<sup>16</sup> A partir de entonces se han reportado otros casos de autotrasplantes exitosos y, a pesar de esto, varias técnicas empleadas causan pérdida considerable de folículos y presentan riesgo de reintroducir células cancerosas en pacientes supuestamente curadas, debido quizá a la prevalencia de la utilización de medios 2D.<sup>17</sup> Por lo que la seguridad dependiente de células foliculares autotrasplantadas se halla todavía en entredicho y de aquí la necesidad de dar beligerancia a otras técnicas como las de medios tridimensionales o 3D.

#### MEDIDAS ADICIONALES

Además del progreso técnico se hace necesario también establecer las bases de relación médico-médico, médico-paciente, médico-investigador y

de comunicación social, dado que promover la fertilidad a pacientes con cáncer ha sido una temática poco explorada y el pensar de los protagonistas (los pacientes con cáncer) al respecto un tanto desconocido. A este propósito pueden contribuir, y con mucho, asociaciones médicas inclinadas al estudio de esta materia, promoviendo reuniones con profesionales, pacientes y familiares para establecer, además de consensos, vías de apoyo para su investigación con múltiples beneficios potenciales en otras áreas de la medicina.

### CONCLUSIONES

La disciplina que estudia la forma de mantener la fertilidad en hombres y mujeres con cáncer, previa al tratamiento antitumoral con capacidad de afectar a células germinales, salvaguardándolas de toda malignidad, al intentar utilizarlas en fertilizaciones futuras, se le conoce como oncofertilidad. Al respecto se han logrado avances notables en lo tec-

nológico, vía la maduración folicular *in vitro*, que aún precisa refinamiento junto con la demarcación de límites interdisciplinarios entre profesionales de la biomedicina y los interesados directos. Las perspectivas clínicas y de investigación se ven enlistadas en el *cuadro II*.

### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Dr. Aquiles R. Ayala sus observaciones al escrito y por brindarnos el acceso a su archivo de investigación.

### BIBLIOGRAFÍA

#### Cuadro II. Tendencias en el estudio de oncofertilidad.

##### 1) Investigación básica

- Criopreservación de ovocitos y tejido ovárico.
- Criopreservación de folículos inmaduros.
- Matrices (andamiaje) para crecimiento y maduración de ovocitos *in vitro*.
- Pruebas con hidrogel alginato para cultivo folicular.

##### 2) Investigación clínica

- Autotrasplante de tejido criopreservado.
- Maduración de folículos inmaduros *in vitro* de ovarios criopreservados.
- Optimización de matrices 3D hidrogel alginato para folículos humanos y trasplante de tejidos.

##### 3) Investigación médica

- Expectativas de vida con nuevas terapias en cáncer.
- La comunicación a pacientes del impacto terapéutico sobre su fertilidad.
- Opciones para preservación de la fertilidad en mujeres adultas y prepúberes.
- Viabilidad de la criopreservación ovárica, autotrasplante y maduración folicular *in vitro*.
- Bases de interacción entre oncólogos y endocrinólogos de la reproducción.

1. Schover IR. Motivation for parenthood after cancer: A review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 2-5.
2. Oncofertility Fertility Preservation for Cancer Survivors Series: Cancer Treatment and Research. Woodruff TK, Snyder KA (eds). New York: Springer; 2008; vol 138.
3. Chindarkar SU. IVF-MESA (Microepididymal sperm aspiration). *ezone@rticles.com* (June, 2009).
4. Magelssen H. Twenty years experience with semen cryopreservation in testicular cancer patients: Who needs it? *Eur Urol* 2005; 48: 779-785.
5. Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 251-266.
6. Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: An underused procedure. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 367-370.
7. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005; 6: 209-218.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2004; 82: 993-998.
9. Eppig JJ, O'Brien MJ. Development *in vitro* of mouse oocytes from primordial follicles. *Biol Reprod* 1996; 54: 197-207.
10. Matzuk MM, Burns KH, Viveiros MM, Eppig JJ. Intercellular communication in the mammalian ovary: Oocytes carry the conversation. *Science*, 2002; 296: 2178-2180.
11. Xu M, Kreeger PK, Shea LD, Woodruff TK. Tissue-engineered follicles produce live, fertile offspring. *Tissue Eng* 2006; 12: 2739-2746.
12. Xu M, West E, Shea LD, Woodruff TK. Identification of a stage-specific permissive *in vitro* culture environment for follicle growth and oocyte development. *Biol Reprod* 2006; 75: 916-923.
13. Shea LD, Woodruff TK, Lowe MP. Perspectives on oncofertility. *Endocrine News* 2008; June: 15-19.
14. Rowley JA, Madlambayan G, Mooney DJ. Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. *Biomaterials* 1999; 20: 45-53.
15. Toxicity assays: Reality Check. *Nature Nanotechnology* 2009; 4: 277.
16. Donnez J, Dolmans MN, Demylle D, Oktay K, Buyuk E, Veeck L. Live birth after Orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364: 1405-1410.
17. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T. Pregnancy after transplantation of Cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 318-321.