



Fertilidad y cáncer

Raquel Gerson*

RESUMEN

En los tratamientos contra el cáncer se ha logrado obtener los mejores resultados en niños, adolescentes y adultos jóvenes, pero cobrando un costo en la capacidad reproductiva. A mediano y largo plazos, los órganos y tejidos sanos, particularmente las gónadas, pueden ser afectados, con consecuencias negativas para la fertilidad. Cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico pueden interferir con la capacidad reproductiva. La magnitud del daño por citotóxicos varía según agente, dosis y edad del paciente al momento del tratamiento. En la gónada masculina los esquemas de quimioterapia deterioran las células tallo germinales, mientras que las células de Leydig rara vez son afectadas por lo que se conserva la función androgénica; la espermatogénesis puede recuperarse en forma tardía. Con ciertos tumores las cuentas espermáticas se encuentran bajas aun antes del inicio del tratamiento. La interrupción de la función ovárica se registra en mujeres adultas y guarda relación con la dosis acumulada. En productos de embarazo de sobrevivientes de cáncer, no se ha documentado aumento en teratogénesis o mutagénesis. El embarazo después del cáncer mamario no presenta efectos adversos sobre la supervivencia. Hombres y mujeres jóvenes que deben ser tratados contra el cáncer, deberán ser alertados sobre la fertilidad y recibir apoyo para restaurar una vida sana. Desde su inicio, el plan terapéutico deberá intentar proteger las gónadas, preservar células germinales e incluir una consulta sobre programas de fertilidad asistida.

Palabras clave: Fertilidad, cáncer, reproducción.

ABSTRACT

In fighting cancer, better results have been obtained in children, adolescents and young adults, but at a price. In the medium and long term, organs and healthy tissue, particularly gonads, can be affected with negative consequences to future fertility. Surgery, radiotherapy and systemic treatments could interfere with the reproductive capability. The magnitude of damage caused by cytotoxics will depend on the agent utilized, dose and age at the time of treatment. In male gonads, chemotherapy schemes deteriorate germinal stem cells, while Leydig cells are rarely affected preserving the androgenic function. Spermatogenesis could be in occasions recovered. With particular tumors, spermatic counts are already low even before initiating treatment. Interruption of ovarian function is registered in older woman and is related to the accumulated dose. The products of pregnancies of cancer survivors have not shown an increase in teratogenesis or mutagenesis. Pregnancy after breast cancer does not correlate with adverse effect on survival. Young women and young men that must undergo cancer treatment, should be alerted with regard to fertility and receive counseling and support for a healthy future life. From its onset, therapeutic plans should consider gonad protection, germinal cell preservation, and include the possibility of assisted fertility consultation.

Key words: Fertility, cancer, reproduction.

INTRODUCCIÓN

El cáncer persiste como una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Con respecto a hace 20 años, se registra en la actualidad un mayor número de fallecimientos ocasionados por tu-

more; en efecto, en los Estados Unidos, país para el cual se dispone de estadísticas recientes y confiables, y que podrían ser punto de referencia sobre la mortalidad en otras naciones, en 1970 fueron registrados 189.6 decesos por 100 mil habitantes, mientras que en 1994 la cifra aumentó a 200.9, lo cual representa un incremento de 6%.¹

Los resultados promisorios que frecuentemente se divulgan, pueden más bien reflejar los es-

* Unidad de Oncología, Hospital General de México.

fuerzos de prevención y de detección temprana, así como las grandes cantidades de recursos que se le han asignado en todo el mundo, sin que hasta ahora se pueda decir que el triunfo se encuentre ya a la vista.

No obstante, existen algunos hechos que auguran optimismo: para mujeres y hombres menores de 55 años, la mortalidad por cáncer ha descendido aproximadamente en 25%. El parecido en las cifras de uno y otro sexo frente a las diferentes categorías de edad parece coincidir, aun cuando refleja los distintos patrones de comportamiento de cánceres diversos.¹⁻⁴ La mortalidad por cáncer mamario que ha aumentado en 10% desde 1970 en mujeres mayores a 55 años de edad, ha disminuido en 25% en el grupo de las mujeres menores.¹

Las tendencias de la mortalidad en el caso de niños y adolescentes precisan de un análisis por separado: La incidencia de cáncer en la niñez ha aumentado; sin embargo, desde los años 70, la mortalidad en tumores que se presentan en los primeros años de vida ha declinado hasta en 50%, reducción que se advierte de manera continua. Particularmente hasta 1997, el descenso en fatalidades es más obvio debido a que existen mejores tratamientos, aun cuando el cáncer, después de los accidentes, permanece como la principal causa de muerte en niños menores de 15 años.¹⁻⁷

Gracias a los progresos en el diagnóstico y a la mayor efectividad de protocolos de investigación, que incluyen o combinan quimioterapia, radioterapia y cirugía, en pacientes tratados de enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemias, tumores germinales y cánceres de la infancia, se reportan cifras de curación de 70 a 90% y ya existen en la actualidad cerca de 10 millones de sobrevivientes del cáncer solamente en Estados Unidos.^{2-4,7} Para ellos y sus familiares, la calidad de vida que involucra su bienestar físico, psicológico, social y espiritual juega un papel preponderante.⁸

A la par del éxito del tratamiento en jóvenes, surgen los problemas en relación con los efectos adversos que a mediano o largo plazo resienten órganos y tejidos normales, entre ellos principalmente las gónadas, cuando los pacientes se comienzan a preguntar acerca de su futuro reproductivo. Al analizar los efectos agudos y crónicos de los tratamientos, se advierte que la prioridad inmediata fue la de salvar una vida. Ahora se cuenta con mayores elementos de juicio para que en los esquemas de tratamiento se impidan o dis-

minuyan riesgos potenciales en el futuro. Por ello, deben recibir mayor atención las secuelas tardías, debido a que no manifiestan síntomas inmediatos o de gravedad.⁸⁻¹⁰ Precisamente debido a las consecuencias posteriores, actualmente se dedica importancia creciente al estado de salud y calidad de vida futura de los sobrevivientes de cáncer. Se trazan estrategias basadas en modificaciones de los protocolos para mantener un alto grado de efectividad y se busca además desde el principio aminorar los efectos tardíos.¹¹

El tratamiento de los tumores puede interferir con procesos celulares anatómicos, fisiológicos, conductuales o sociales, que contribuyen a la función reproductiva normal. Existe la posibilidad de que un tumor involucre la gónada directamente o que la cirugía oncológica pueda precisar de la gonadectomía. En el hombre, la mutilación genital o la disección ganglionar retroperitoneal, pudieran resultar en la falta de emisión, en eyaculación retrógrada, en impotencia o pérdida del orgasmo. En la mujer se procura que en cirugía, radio y quimioterapia se afecten lo menos posible los órganos reproductivos.

Algunos fármacos empleados para el tratamiento del cáncer muestran efectos profundos y duraderos en la función gonadal. Tanto la producción de células germinales como la función endocrina pueden verse dañadas. La magnitud de este efecto varía según la clase y tipo de droga utilizada, la dosis administrada, así como la edad y estado puberal al tiempo del tratamiento.

De manera semejante, la radioterapia puede ocasionar disminución de células germinales e hipogonadismo clínico y, al igual que con agentes quimioterapéuticos, llegar a inducir efectos mutagénicos en la célula germinal y teratogénicos en el feto.⁹

Las consecuencias que acarrea la quimioterapia en el proceso reproductivo pueden clasificarse como tipo: "droga-específica", "relacionado con edad", "dosis-dependiente", "vinculado al sexo", así como ser de "especie-específica".^{2-4,9,12,13}

PATOFISIOLOGÍA

En el hombre

La espermatogénesis ocurre en un ciclo continuo de regeneración, diferenciación y maduración. Las células tallo primitivas poseen ciclos celulares largos y sólo un porcentaje reducido de ellas se encuentra

ciclando en un momento determinado. Durante la pubertad, los cambios hormonales resultan en un incremento dramático de la espermatogénesis. En contraste con la rápida proliferación de células espermáticas, las denominadas células de Leydig exhiben una actividad mitótica extremadamente baja, lo que explica su alta resistencia a los citotóxicos. La primera lesión histopatológica que producen los fármacos antineoplásicos consiste en una reducción progresiva del epitelio germinal que recubre los túbulos seminíferos.

Con frecuencia, el tejido germinal llega a desaparecer completamente y sólo las células de Sertoli (de soporte) permanecen cubriendo la luz del túbulo, proceso conocido como aplasia germinal. Durante este proceso, las células de Leydig permanecen morfológicamente intactas, pero pueden convertirse en funcionalmente anormales. Las manifestaciones clínicas de la disminución germinal consisten en una reducción marcada del volumen testicular (atrofia), decremento en la cuenta de espermatozoides (oligospermia o azoospermia) e infertilidad. En este proceso, debido a que la gónada regula la secreción de la gonadotropina hipofisaria, la hormona folículo estimulante sérica (FSH) y la luteinizante (LH) reflejan el estado del epitelio seminífero, la aplasia y la consunción germinal resultan en elevación de la FSH; por el contrario, la LH sérica, así como los niveles de testosterona, tienden a permanecer dentro de los límites normales.

Por su parte, la cirugía que incluye la disección ganglionar bilateral retroperitoneal pudiera afectar la fertilidad en el hombre, al provocar disfunción eyaculatoria.^{2-4,9,13} Se ha descrito que los agentes citotóxicos que causan mayormente infertilidad en el hombre son los alquilantes y la procarbina, mismos que consumen el epitelio seminífero en relación directa con la dosis administrada. Fármacos como vinblastina, doxorubicina y cisplatino han sido señalados como tóxicos para el epitelio germinal en animales y humanos.^{9,12-14}

En la mujer

La evaluación del impacto de la quimioterapia antineoplásica en la función ovárica se ha dificultado debido a la relativa inaccesibilidad del ovario para ser biopsiado y por la incapacidad resultante para obtener estimaciones confiables del tamaño de la población de células germinales; en consecuencia, el estado funcional ovárico se basa primariamente

en la historia menstrual y reproductiva y en determinaciones séricas de los niveles hormonales. Sin embargo, en estudios de biopsias de ovario tomadas en mujeres tratadas de cáncer, fue obvia la existencia de células no proliferativas, adelgazadas de la teca granulosa, la ausencia de maduración folicular y el desarrollo del folículo primordial alrededor de algunos escasos ovocitos. Cuando se reducen las células de la granulosa folicular, se afecta la fertilidad; lo que se traduce en menstruaciones irregulares e incluso en amenorrea, con el subsecuente aumento en FSH y LH, así como una disminución en los niveles de estradiol. El daño ovárico también está claramente relacionado con la edad, ya que existe una disminución fisiológica de los folículos primordiales desde el nacimiento a la menopausia. Los fármacos frecuentemente asociados a insuficiencia ovárica son los alquilantes.^{2-4,9,12,14}

En niñas y niños

Se requiere mayor información sobre los efectos de los agentes citotóxicos en los ovarios de las niñas; sin embargo, el ovario prepuberal e intrapuberal es susceptible de daño por fármacos citotóxicos. Se presenta efecto histológico importante en más del 50% de los ovarios de prepúberes tratadas, cambios histológicos que incluyen fibrosis focal del estroma, arresto en la maduración folicular y una marcada reducción en el número de folículos. Se requiere de una evaluación estrecha durante varios años, para poder predecir cuál de estas infantes se enfrentaría a insuficiencia ovárica prematura.^{2-4,9}

El supuesto de que los niños prepuberales están relativamente protegidos del daño testicular ha sido divulgado ampliamente. Sabemos ahora que ésta es una conclusión equivocada que se basó originalmente en la lectura de niveles normales de FSH, LH y testosterona. El problema en estos casos reside en la falta de datos histológicos en niños prepúberes; sin embargo, los hallazgos histológicos después de la quimioterapia y radioterapia incluyen fibrosis intersticial, engrosamiento de la membrana basal y reducción en el índice de fertilidad tubular.^{2,9,13}

Un análisis ambicioso de los efectos tardíos del tratamiento en relación con la fertilidad fue realizado en dos mil niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer en Estados Unidos. Aquí, el género masculino presentó un mayor déficit de fertilidad (relativa de 0.69) respecto al femenino (con fertilidad relativa 0.86). Ambos sexos manifestaron reducción

en las cifras de embarazos (77% frente a 86% del grupo control). La edad marcó una tendencia de relación inversa a la fertilidad. Las mujeres se afectaron más por la radioterapia (fertilidad relativa 0.70), mientras que los varones fueron más susceptibles a los agentes alquilantes (fertilidad relativa 0.34).¹²

RADIOTERAPIA

La radioterapia desempeña un papel primordial en el manejo de linfomas, sarcomas y otras neoplasias. En determinadas ocasiones se trata de la única opción terapéutica. El testículo es altamente radiosensible debido a la división celular rápida del epitelio tubular. Los estudios de exposición a radiaciones en voluntarios mostraron disminución importante y recuperación del epitelio germinal relacionada a dosis: Con dosis tan bajas como de 15 cGy fue evidente una supresión transitoria de la producción espermática. Se reporta azoospermia transitoria a dosis de 50 cGy, mientras que azoospermia más prolongada se registra con dosis mayores. Con dosis mayores de 200 a 300 cGy la recuperación espermática completa requiere de tres años, mientras que con 400 a 600 cGy, el intervalo suele ser de cinco años y arriba de 600 cGy la esterilidad resulta permanente.

No existen estudios definitorios en niños acerca de los efectos con dosis bajas de radioterapia. Con dosis de 2,400 cGy para tratar relapso leucémico gonadal, se detecta atrofia testicular con daño a células de Leydig y aparición de hipogonadismo clínico.⁹

Relativo a la mujer, existen solamente lineamientos generales en relación con el umbral ovárico a la radioterapia; aun cuando se han registrado embarazos exitosos con dosis fraccionadas hasta de 650 cGy, la mayoría de las mujeres presentarán amenorrea persistente. Se describe que las gónadas femeninas cesan de funcionar con exposiciones a dosis mayores de 150 cGy. La edad es un factor importante, ya que las mujeres menores a 20 años con radioterapia ganglionar total muestran, aproximadamente, un 70% de probabilidades de retener ciclos menstruales regulares, a la edad de 30 años sólo un 20% mantiene función normal y, en mujeres mayores, virtualmente todas pueden resultar estériles.^{9,12}

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICO

El daño ovárico o testicular inducido por la terapia en niños podrá ser evaluado con precisión únicamente a través de la estimulación de los niveles de FSH y LH por GNRH, además del examen histoló-

gico. Por otro lado, en adultos los niveles séricos basales de FSH, LH, testosterona y estradiol son marcadores potentes y específicos para evaluar la disfunción gonadal reproductiva y endocrina, tanto antes como después del tratamiento. La instalación del cortejo sintomático de insuficiencia ovárica, en el hombre las alteraciones en la espermatogénesis, la biopsia testicular para el pronóstico de daño irreversible en las células tallo y la evaluación de disfunción endocrina y sexual.^{2,4,9}

GRADO Y DURACIÓN DEL DAÑO GONADAL

Leucemia aguda

Se ha logrado un progreso importante en el tratamiento de leucemia aguda en los niños y jóvenes y en la leucemia linfoblástica aguda en el adulto.^{2,4,15} Los efectos gonadales asociados a leucemias agudas señalan que la quimioterapia reduce los folículos primordiales en las niñas y las células germinales en el niño. Se ha estudiado el impacto de las diferentes etapas, inducción consolidación y mantenimiento en la función reproductiva y las gónadas: la mujer muestra niveles en rango adecuado de esteroides gonadales séricos y gonadotropinas, así como historia menstrual normal, lo que indica una función folicular activa regular, con el establecimiento de la ovulación después de 3-50 meses (mediana 34) del inicio de la terapia. En la mayoría de los hombres, posterior a la inducción y consolidación de la quimioterapia, se han detectado niveles elevados de FSH y la presencia de azoospermia; sin embargo, prácticamente todos experimentaron recuperación de la espermatogénesis, con retorno sérico a niveles normales de FSH, así como de la función sexual.^{2,15}

Quimioterapia intensiva y trasplante de médula ósea

En adición a los programas de poliquimioterapia tradicional, un mayor número de pacientes jóvenes con leucemia aguda y crónica, linfomas y anemia aplásica, alcanza respuestas completas con trasplante de médula ósea.

En mujeres y hombres jóvenes con trasplante autólogo o alogénico con quimioterapia ablativa a dosis altas sin irradiación corporal total, es posible conservar la función gonadal normal 30% en la mujer y 67% en el hombre; sin embargo, contrasta

cuando la quimioterapia intensiva se asocia a radioterapia total a cuerpo completo, los pacientes de ambos géneros presentan generalmente daño gonadal severo con insuficiencia permanente e irreversible, lo que acarrea además serios trastornos psicológicos.

Por estas razones, es de gran valor contar con apoyo emocional y familiar en estas terapias, las cuales deben incluir programas de planeación y valoraciones para fertilidad asistida en el futuro. Desafortunadamente la supervivencia para estos niños tiene un precio alto en fertilidad y los esfuerzos inmediatos buscan alcanzar mejores resultados con el menor daño en el futuro.^{2,4,16,17}

Enfermedad de Hodgkin

Éste es el padecimiento paradigma para estudiar la toxicidad gonadal de la quimioterapia, ya que es potencialmente curable en la mayoría de los pacientes, pero por lo común aflige a personas en edad reproductiva.⁴

En 1948, en material de autopsia, se reconocen por primera vez los fenómenos adversos que la quimioterapia puede provocar en las gónadas, al detectar atrofia testicular debida a la administración de nitrógeno de mostaza; subsecuentemente se establece que los agentes alquilantes y la procarbazona mostraron ser dañinos a los testículos. Se induce azoospermia consistentemente con dosis acumulada de 18 gramos de ciclofosfamida, con dosis menores es impredecible la reversibilidad de la esterilidad producida por esta droga. El daño que inducen a testículo aparece como reducción del epitelio germinal que cubre los túbulos seminíferos, los túbulos aparecen atroficos y en ocasiones se detecta fibrosis peritubular; las células de Sertoli y las células intersticiales de Leydig parecen normales con preservación de sus funciones.³ Con el uso de la quimioterapia combinada es más difícil analizar el papel aislado de cada agente en la producción de la toxicidad gonadal.

Aun cuando el mecanismo no está totalmente aclarado a nivel biológico, el 75% de hombres con enfermedad de Hodgkin presenta alteración en la espermatogénesis, incluyendo oligospermia, disminución de la motilidad, morfología anormal, azoospermia y elevación de los niveles séricos de FSH al momento del diagnóstico. La extensión de la anomalía no muestra correlación con la edad del paciente o con la etapa clínica de la enfermedad, pero

varios autores reportan incidencia de infertilidad de 85% después de la poliquimioterapia en quienes alcanzan remisión completa.^{2,4}

La alteración preterapéutica reduce la eficacia de la inseminación artificial; sin embargo, la técnica de la inyección intracitoplásmica de un espermatozoide único en el ovocito es ahora practicada.^{2,9}

La quimioterapia que incluye varios regímenes, entre ellos el MOPP (nitrógeno de mostaza, oncovin, procarbazona, prednisona) o COPP (ciclofosfamida, oncovin, procarbazona, prednisona) se asocian a una alta incidencia de infertilidad permanente secundaria a la aplasia de células germinales en 77-100% (mediana 90%). De acuerdo a una pérdida completa de las células tallo, la recuperación es únicamente de 0-10%. En contraste con el esquema de poliquimioterapia denominado ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, DTIC) de mayor uso en la actualidad, es mucho menos gonadotóxico con recuperación hasta del 100%. El protocolo VEEP (vincristina, epirrubina, etopósido y prednisona), utilizado para la enfermedad de Hodgkin en el adulto, preserva la función ovárica, testicular y consecuentemente la fertilidad. A su vez, se ha observado mejoría importante en la recuperación de la espermatogénesis con el esquema basado en novantrone, vincristina, vinblastina y prednisona (NOVP), sobre todo al planear la quimioterapia en pacientes jóvenes con enfermedad de Hodgkin que tienen la preocupación de preservar su fertilidad.^{2-4,13,14}

En contraste con el daño generalmente irreversible que producen los esquemas de quimioterapia a las células tallo germinales en el varón, las células de Leydig raramente son alteradas y, por tanto, la sustitución androgénica no está indicada; sin embargo, existen reportes de disfunción compensatoria de estas células con niveles bajos de testosterona y niveles elevados de LH, así como aparición de ginecomastia clínica que requiere de la administración de testosterona exógena.^{2-4,9}

En la mujer, los esquemas de MOPP y COPP producen efectos tóxicos en los ovarios. Un análisis de la literatura señala que 44-83% (mediana 77%) de pacientes tratadas por enfermedad de Hodgkin muestra signos de disfunción ovárica, incluyendo oligo y amenorrea, con una recuperación baja de 0-20% (mediana 9%). Sin embargo, al igual que en el hombre, no se presentó evidencia de daño gonadal en mujeres tratadas con ABVD, VEEP o NOVP.^{2-4,9,13,14}

El daño ovárico se relaciona con la edad, pero el inducido por drogas puede ocurrir en cualquier momento. Tomando en cuenta que existe una pérdida continua de folículos primordiales del nacimiento a la muerte, entre más joven sea la mujer al momento de la exposición, menor será el grado del daño. Se presenta amenorrea persistente más comúnmente en mujeres mayores de 35 a 40 años; la disfunción ovárica en pacientes jóvenes parece estar relacionada a la dosis total de quimioterapia administrada, ya que la amenorrea permanente puede suceder en mujeres con dosis acumuladas. No se puede predecir el efecto del esquema de MOPP en la función ovárica individual, pero es poco frecuente que las menores de 25 años experimenten disfunción ovárica relacionada con el tratamiento durante los primeros cinco a 10 años después de haberlo finalizado.⁹ La mayoría de las mujeres que presenta insuficiencia ovárica inducida por drogas sufre del cortejo sintomático de la posmenopausia, que incluye depresión, bochornos, atrofia de piel, irritabilidad y pérdida de mineralización ósea por deficiencia estrogénica.^{2,4,9}

La radioterapia administrada por debajo del diafragma suele deprimir la fertilidad en uno y otro sexo en un 25% aproximadamente, pero es de tomarse en cuenta que, si en el hombre se administra quimioterapia utilizando agentes alquilantes con o sin radioterapia infradiafragmática, se asocia a un déficit de fertilidad de aproximadamente 60%; mientras que en la mujer no parece existir tal efecto negativo sobre la fertilidad cuando se administra sólo el alquilante (fertilidad relativa 1.02) y un déficit moderado cuando se combina éste con la radioterapia por debajo del diafragma (fertilidad relativa 0.81). Al estudiar a los sobrevivientes en relación con la fertilidad, ésta varía de manera importante de acuerdo a sexo, sitio de enfermedad y tipo de tratamiento utilizado, por lo que es útil tomar en consideración estos factores al asesorar a los pacientes sobre las consecuencias de los tratamientos a largo plazo.¹²

En niños y niñas con enfermedad de Hodgkin, dependiendo de las drogas que se utilicen en la quimioterapia, pueden ser afectadas profundamente las gónadas prepuberales, lo que contrasta con lo que previamente se asumía respecto a que el testículo y ovario prepuberales se encuentran en estado de quietud y, por tanto, no se dañarían por radio o quimioterapia. Es difícil evaluar el daño en esta etapa temprana de la vida; sin embargo, la

procabacina es el mayor gonadotóxico en los niños con enfermedad de Hodgkin.^{2,4,9,12}

Tumores testiculares

El tratamiento multidisciplinario con orquiectomía, quimioterapia, radioterapia y disección ganglionar retroperitoneal afecta las funciones sexuales reproductivas y endocrinas de pacientes tratados por cáncer de testículo. Es importante tomar en cuenta que, de manera similar a lo que ocurre con enfermedad de Hodgkin, pero en un porcentaje mayor de hasta 26-94% (mediana 64%), existe alteración en la espermatogénesis aun antes de iniciar el tratamiento. Las causas de estas anomalías gonadales pretratamiento en cáncer testicular pueden estar relacionadas con la presencia de niveles altos de HGC (hormona gonadotropina coriónica), los que a su vez podrían estimular a las células de Leydig que aumentarían la producción de estrógenos y testosterona, con la presencia de carcinoma "*in situ*", con el estrés producido en el caso de existencia de enfermedad metastásica extensa, con el aumento en la temperatura escrotal secundaria a la neoplasia testicular, o con el estrés de la cirugía.^{2,18} Biopsias efectuadas en el testículo contralateral muestran cambios severos e irreversibles en 24% de los casos¹⁹ y hasta el 75% presentan anomalías estructurales antes de iniciar la quimioterapia. Se ha postulado que el daño testicular ocasionado por el tumor puede incitar destrucción del testículo contralateral mediado a través de un proceso inmunológico.⁴

Por otro lado, después de la disección ganglionar retroperitoneal, en aproximadamente 40% de los sujetos, la emisión, eyaculación y función sexual están comprometidas. Adicionalmente, algunos individuos con cáncer testicular son criptorquídicos, lo que por sí mismo predispone a infertilidad, aunque sólo sea unilateral la falta de descenso testicular.^{9,20-22}

Estas observaciones complican la interpretación del estado de infertilidad después del tratamiento que a continuación se analiza. En varones con cáncer testicular tratados con esquemas a base de cisplatino principalmente, combinado con los fármacos: vinblastina, etopósido, bleomicina, ifosfamida, actinomicina D, metotrexate, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, bajo los regímenes VAB, POMB/ACE, PVB, PEI, BEP, PE en 80 a 100% abaten la espermatogénesis y producen ni-

veles altos de FSH con azoospermia. Estas anomalías debidas a pérdida de células tallo y de células germinales persisten en la mayoría de los pacientes durante 12 a 36 meses, dependiendo de los ciclos que se administraron, las drogas aplicadas y las dosis acumuladas. No es frecuente la lesión de células de Leydig con reducción de los niveles de testosterona, pero se ha registrado después de la quimioterapia.¹⁹

La recuperación completa de la espermatogénesis sucede en el 50 a 60% de los pacientes. Se ha mostrado que la disección retroperitoneal unilateral, así como la conservación de los nervios preservan la eyaculación en la mayoría de pacientes con ganglios de bajo volumen.

Aun cuando se ha reportado paternidad en pacientes con cáncer de testículo posterior a quimioterapia, de todos modos la infertilidad continúa siendo un problema en el 50% de estos sujetos cinco años después de finalizado el tratamiento. La disfunción sexual también representa un efecto secundario tardío a varios años después del diagnóstico aun en aquellos pacientes que sólo se sometieron a orquiectomía y vigilancia.^{2-4,9,18-23}

Quimioterapia adyuvante en cáncer mamario

Con la propuesta durante esta década sobre la mastografía como método de detección oportuna, se diagnostica ahora un porcentaje mayor de casos con cáncer mamario temprano. Pacientes con ganglios positivos y con alto riesgo aun con ganglios negativos reciben quimioterapia adyuvante; lo que propende a que un gran número de pacientes premenopáusicas reciban quimioterapia.

La quimioterapia adyuvante en cáncer mamario puede resultar en amenorrea, dependiendo de la edad y dosis administrada. La amenorrea permanente es más común en pacientes mayores de 40 años. Los alquilantes que forman parte de los esquemas de quimioterapia adyuvante aceleran la aparición de la menopausia en enfermas mayores, las jóvenes toleran mayores dosis antes de que la amenorrea se torne irreversible. En un estudio japonés se observó amenorrea después de una dosis media de ciclofosfamida de 5.2 g en mujeres mayores de 40 años, mientras que en pacientes más jóvenes se presentó con dosis media de 9.3 g; la menstruación retornó en la mitad de las mujeres menores de 40 años.^{3,24-26}

Las pacientes que presentan amenorrea inducida por químicos presentan marcadas reducciones

en los niveles de estradiol, estrona, así como elevaciones de los niveles séricos de FSH y LH, lo cual ha hecho suponer que los beneficios de la quimioterapia pueden deberse en parte a la supresión de la función ovárica. Debe hacerse notar que la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama ha mostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en las mujeres premenopáusicas con ganglios positivos.^{9,25}

Otros tumores

En algunas otras neoplasias —como el sarcoma osteogénico, los tumores germinales de ovario e inclusive el melanoma— que se presentan en los jóvenes y que requieren de quimioterapia, se ha documentado conservación de la fertilidad, aun cuando el grado y duración del daño gonadal no ha sido totalmente definido. Se recomienda, sin embargo, antes de la quimioterapia criopreservar el esperma y la conservación de tejido ovárico cuando sea posible.^{2,27,28}

EMBARAZO, TERATOGENESIS Y MUTAGÉNESIS

Las mujeres tratadas con alquilantes y radioterapia al abdomen, además de presentar fertilidad reducida, tienen mayor riesgo de complicaciones en el embarazo y deben, por tanto, ser vigiladas como pacientes de alto riesgo obstétrico.²⁹

La producción de defectos físicos en los productos en el útero es baja, especialmente en los fetos expuestos a la quimioterapia durante el segundo y tercer trimestre; de hecho no existe mayor incidencia de anomalías congénitas en comparación con población no expuesta.

Ante el temor relacionado a la inducción de mutaciones genéticas en las células germinales con aumento consecutivo en el desarrollo de neoplasias secundarias en los productos expuestos a citotóxicos, los estudios a más de 10 años en poblaciones de niños cuyos padres fueron tratados con quimio y radioterapia no lo han demostrado. Sugieren, sin embargo, seguimiento a estos productos.

En mujeres con antecedentes de cáncer mamario, los estudios epidemiológicos no sugieren efecto adverso del embarazo en la supervivencia después de cáncer mamario; en revisiones recientes de la literatura se concluye que la presencia de embarazo no aumenta el riesgo de recurrencia del cáncer mamario.^{2,9,29,38}

TRATAMIENTO

Técnicas para proteger la fertilidad

Con el reconocimiento del daño a la fertilidad causado por la terapia antitumoral, ha aumentado el interés por proteger las gónadas, seleccionar detenidamente el tratamiento y la extensión de éste y por proveer de métodos para almacenar células germinales. Esto ha sido apoyado con los programas de fertilidad asistida, consulta que deberán participar desde el inicio en el plan terapéutico y proyectos de fertilidad futura.^{2-4,9,22,23,29,31,39-42}

Supresión de gonadotropina hipofisaria

La supresión del funcionamiento de las células germinales para prevenir la toxicidad incluye la administración de testosterona en el varón y de anticonceptivos en la mujer, así como los análogos de hormonas liberadoras de gonadotropinas hipofisarias en dosis suprafisiológicas en uno y otro sexo.

Los resultados con estos métodos no han sido del todo efectivos para reducir el grado y duración del daño testicular u ovárico. Una de las razones es quizá la falta de tiempo para suprimir el epitelio germinal antes de instituir la terapia antioncológica. Un estudio comparativo reporta que la testosterona administrada un mes antes y durante el tratamiento, permitió la recuperación de la cuenta espermática en pacientes que presentaron azoospermia secundaria a ciclofosfamida en casos tratados durante ocho meses por síndrome nefrótico.^{2,9,23,39}

También existen experimentos sobre el aislamiento quirúrgico testicular para excluir a la gónada de los efectos de las drogas; como procedimiento es técnica e inmunológicamente posible y es bien tolerado en el hombre. Actualmente está en vías de estudio en diseños clínicos antes de quimioterapia.⁴¹

Protección testicular

Se han empleado técnicas para proteger a los testículos de la radiación directa; sin embargo, la radiación que escapa de otros sitios irradiados contribuye a la toxicidad. El uso de protectores testiculares diseñados para utilizarse ante campos de megavoltaje cercanos reduce la exposición en 10%, lo que produce una disminución de tres o cuatro veces la dosis testicular, dependiendo de la distancia de los bordes de los campos a las gónadas.^{3,9}

Ooforopexia

Debido a la posición pélvica de los ovarios, es difícil la protección a la radiación, pues se requiere ubicarlos en la línea media detrás del útero, lo que precisa de una intervención quirúrgica. Esto parece reducir la exposición de éstos en el 50% de las mujeres irradiadas.^{3,9}

Criopreservación de espermia

Secundario a la alta incidencia del daño germinal postratamiento oncológico, el interés en la preservación de semen creció en los años de 1980 y se practica hasta la actualidad. Sin embargo, debido a la pobre calidad obtenida, el proceso fue juzgado como infructuoso en la mayoría de casos.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer testicular y linfomas presenta semen de menor calidad respecto al producido antes del tratamiento, lo que dificulta la criopreservación exitosa. Se han logrado embarazos con semen descongelado que contenga más de 20 millones de espermatozoides/mL y 20-40% de movilidad. Con la utilización de técnicas de inseminación artificial, la probabilidad acumulada de embarazos en las cónyuges de varones tratados después de seis meses de intento es de 45%. En pacientes con cuentas espermáticas muy bajas, se prefiere acumular varios especímenes para congelación, pero la calidad del depósito descongelado es inferior, lo que lo hace menos exitoso.^{2,9}

Técnicas de reproducción asistida

Las posibilidades de aumentar el potencial de fertilidad surgen por fertilización *in vitro* (FIV); así, el espermia criopreservado tendrá un número mayor de huevos que fertilizar o de embriones que podrán criopreservarse. Técnicas de reproducción asistida pueden también aplicarse en pacientes con cáncer antes de instituir radio o quimioterapia; cuando el tiempo lo permite, la FIV puede efectuarse y disponer de embriones criopreservados. Si la exposición a estrógenos está contraindicada, como en el caso de mujeres que están siendo tratadas por cáncer mamario, se puede intentar lavar los embriones del útero durante varios meses de coito natural y criopreservarlos.

Durante los últimos tres años, la introducción de dos nuevas tecnologías ha revolucionado las oportunidades para conservar las opciones repro-

ductivas en hombres y mujeres con cáncer; éstas involucran el uso de la fertilización *in vivo* con espermatozoos, con inyección intracitoplásmica de espermatozoos (ICSI) después de la criopreservación del semen en los hombres y el autotransplante de tejido gonadal después de la criopreservación de tejido ovárico en las mujeres.

En la ICSI, que inicialmente fue desarrollada en 1992 en Bruselas para atender la infertilidad masculina severa, un solo espermatozoide es inyectado en cada ovocito. Con esta técnica se ha registrado una tasa de embarazo de 30%, por ciclo de tratamiento, cifra obtenida en mujeres a principios o mediados de los 30 años de edad, pero también se han conseguido impregnaciones en mujeres mayores de 40 años. Las implicaciones de la ICSI para los hombres con cáncer recientemente diagnosticado son alentadoras. Aun en casos con semen de pobre calidad, se obtienen altas cifras de fertilización y embarazo, ya que la inyección intracitoplásmica del espermatozoide en un ovocito no está relacionada con los tres parámetros limitantes que incluyen: cuenta total, movilidad y morfología. Casi siempre hay tiempo suficiente para obtener por lo menos una muestra de semen que proporciona suficientes espermatozoides para intentos futuros.^{2,39}

En caso de existir disfunción eyaculatoria o eréctil como resultado de cirugía pélvica o retroperitoneal extensa, que con poco éxito se trata ocasionalmente con drogas anticolinérgicas o adrenérgicas para evitar a la eyaculación retrógrada, actualmente es posible alcanzar tasas elevadas de embarazo con la ICSI, utilizando espermatozoides obtenidos en forma directa del epidídimo o del testículo mediante extracción quirúrgica, o bien, recientemente, en forma ambulatoria, con aspiración no quirúrgica con aguja, bajo sedación.³⁹

Hasta hace poco, casi la única opción de tener un hijo biológico del propio ovocito de la mujer consistía en practicar rápidamente un ciclo de FVI y criopreservar los embriones resultantes para transferencia futura. La estrategia tenía desventajas, entre ellas ser inadecuada en mujeres con cáncer sensible a estrógenos, causar retrasos inaceptables para el tratamiento del cáncer y ser costosa. La clínica sugiere también que estas mujeres tienen frecuentemente ciclos pobres de FVI; la posibilidad de que estos embriones, cuando se descongelen y se transfieran, produzcan un embarazo no excede el 40 a 50%. Aunque disponible desde hace más de una década, se ha utilizado sólo en un pequeño número de mujeres.^{9,39}

La investigación sobre la criopreservación del tejido ovárico en Gran Bretaña ofrece la posibilidad de un método más práctico para preservar el potencial reproductivo futuro. En modelos experimentales con animales, se ha observado que los ovarios pueden ser extraídos y conservados en pequeños cortes de la corteza ovárica mediante congelamiento.

Estas "rebanadas" contienen cada una miles de ovocitos y pueden ser descongeladas y vueltas a colocar en la región residual del ovario, cerca del extremo fimbriado de la trompa de Falopio. Como se trata de un autoinjerto no hay rechazo inmunológico. Animales así tratados han tenido ciclos ovulatorios hasta por más de dos años, han concebido y tenido descendientes normales después de coitos espontáneos. Los ovocitos de los cortes de tejido ovárico humano sobreviven a la criopreservación y a la descongelación. Es probable, pero no hay certeza estadística, que el tejido ovárico de las niñas, tal como el del adulto, pueda también ser criopreservado. Los ovocitos de las niñas podrían, de hecho, mostrar supervivencia más elevada puesto que una mayor proporción son folículos primordiales que sobreviven a la criopreservación mejor que los folículos más avanzados.

Debido a estos logros incipientes, se llevan a cabo estudios clínicos en mujeres con cáncer recién diagnosticado, para la criopreservación de tantas rebanadas corticales como pueda obtenerse después de la extirpación por laparotomía de uno o dos ovarios; sin embargo, la reinserción del tejido ovárico no se ha logrado. Se tiene la esperanza de obtener éxito en la reinserción de los injertos, en cuanto el cáncer primario haya sido tratado exitosamente y los médicos adviertan que ya puede intentarse la gestación.³⁹

BIOLOGÍA MOLECULAR

Con la esperanza de encontrar tratamientos para preservar la fertilidad y frenar el desarrollo de una menopausia temprana, algunos científicos encaminan sus investigaciones a disecar las vías genéticas que originan la muerte celular en los ovocitos de mujeres que reciben terapia contra el cáncer; mapean la vía de la apoptosis de la célula germinal e identifican a los genes y a las proteínas claves como blancos inhibitorios para bloquear esta vía.⁴³ Entre éstos se encuentran: la fosfo-1 esfingosina, inhibidor de la ceramida que protege a los ovocitos de la muerte, así como el gen "Bax" que es clave, ya que en su ausencia los ovocitos no responden más a la muerte celular. La protección *in vivo* que

se obtiene es completa, pues ratones con ausencia de este gen preservan completamente los ovarios después de la quimioterapia e incluso no se presenta pérdida de los folículos primordiales, cuya disminución con la quimioterapia es la causa por la que la destrucción ovárica pueda ser silenciosa en un principio, pero devastadora a largo plazo. Curiosamente, al estudiar el gen supresor P53, su presencia no fue requisito para la muerte del ovocito como lo es para la célula neoplásica.

Los miembros de la familia de los genes de las caspasas son requeridos para la muerte del ovocito, específicamente la caspasa 2 que ejecuta la muerte del ovocito mediada por la quimioterapia. Los esfuerzos se encaminan ahora para diseñar un inhibidor específico de la caspasa 2.⁴³

Con la resolución de un problema vital surgen otros, ya que los mayores niveles de supervivencia en las víctimas de cáncer conllevan una nueva conciencia e interés en los aspectos tan importantes en la calidad de vida de los adultos jóvenes, como lo es la reproducción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bailar JC, Gornik HL. Cancer undefeated. *N Engl J Med* 1997; 336: 1569-1574.
2. Kreuser ED. Impact of chemotherapy and radiation on gonadal and sexual functions in patients treated for malignant tumors. In: *The 21st European Society for Medical Oncology*. USA: Educational Book, 1996: 79-83.
3. Averette HE, Boike GM, Jarrell MA. Effects of cancer chemotherapy on gonadal function and reproductive capacity. *CA-A Cancer J Clin* 1990; 40: 199-209.
4. Myers SE, Schilsky RL. Prospects of fertility after cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1992; 19: 597-603.
5. Ross JA, Severson RK, Pollock BH, Robison LL. Childhood cancer in the United States. *Cancer* 1996; 77: 201-207.
6. Reaman GH, Bonfiglio J, Krailo M et al. Cancer in adolescents and young adults. *Cancer* 1993; 71 (suppl): 3206-3209.
7. Bleyer WA. What can we learn about childhood cancer, from Cancer Statistics Review 1973-1988. *Cancer* 1993; 71: 3229-3236.
8. Ferrell BR, Hassey Dow K. Quality of life among long-term cancer survivors. *Oncology* 1997; 11: 565-571.
9. Sherins RJ. Gonadal Dysfunction. In: DeVita, Hellman, Rosenberg. *Cancer principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993: 2395-2406.
10. Neglia JP, Nesbitt ME. Care and treatment of long term survivors of childhood cancer. *Cancer* 1993; 71: 3386-3391.
11. Robison L. Issues in the consideration of intervention strategies in long term survivors of childhood cancer. *Cancer* 1993; 71: 3406-3410.
12. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH et al. Effects of treatment on fertility in long term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987; 317: 1315-1321.
13. Aubier F, Flamant F, Brauner R et al. Male Gonadal function after chemotherapy for solid tumors in childhood. *J Clin Oncol* 1989; 7: 304-309.
14. Kulkarni SS, Sastry K, Saikia TK et al. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's Disease. *Am J Clin Oncol (CCT)* 1997; 20: 354-357.
15. Buckley JD, Chard RL, Baehner RL et al. Improvement in outcome of children with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 1989; 63: 1459-1465.
16. Cohen A, Van-Lint MT, Lavagetto A et al. Pubertal development and fertility in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8 (suppl): 16-20.
17. Chatterjee R, Goldstone AH. Gonadal damage and effects of fertility in adult patients with haematological malignancy undergoing stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 5-11.
18. Lampe H, Horwich A, Norman A et al. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2339-2345.
19. Hansen ST, Berthelsen JG, van der Maase H. Long term fertility and Leydig cell function in patients treated for germ cell cancer with cisplatin, Vinblastine and bleomycin versus surveillance. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1695-1698.
20. Arai Y, Kawakita M, Okada Y, Yoshida O. Sexuality and fertility in long term survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1444-1448.
21. Lange PH, Narayan P, Vogelzang J et al. Return of fertility after treatment for nonseminomatous testicular cancer: Changing concepts. *J Urol* 1983; 129: 1131-1135.
22. Rieker PP, Fitzgerald EM, Kalish LA. Adaptive behavioral responses to potential infertility among survivors of testis cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 347-355.
23. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy induced gonadal damage. *JAMA* 1988; 259: 2123-2125.
24. Koyama H, Wada T, Nishizawa Y et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. *Cancer* 1977; 39: 1403-1409.
25. Ross DP, Davis TE. Ovarian function in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Lancet* 1977; 4: 1174-1176.
26. Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M et al. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluoracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: A randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1341-1347.
27. Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 270-275.
28. Retsas S, Mackenzie H, Mohith A. Fertility after prolonged chemotherapy for metastatic malignant disease. *Lancet* 1996; 347-687.
29. Nicholson HS, Byrne J. Fertility and pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence. *Cancer* 1993; 71: 3392-3339.
30. Reichman BS, Green KB. Breast cancer in young women: effect of chemotherapy on ovarian function, fertility and birth defects. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16: 125-129.
31. Hassey Dow K, Harris JR, Callista R. Pregnancy after breast-conserving surgery and radiation therapy for breast cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1994; 16: 131-137.
32. Green DM, Zevon MA, Lowrie G. Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *NEJM* 1991; 325: 141-146.
33. Velentgas P, Daling JR, Malone KE et al. Pregnancy after breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2424-2432.

34. von Schoultz E, Johansson H, Wilkin N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 430-434.
35. Collichio FA, Agnello R, Staltzer J. Pregnancy after breast cancer: from psychosocial issues through conception. *Oncology* 1998; 12: 759-765.
36. Gemignani ML, Petrek JA. Pregnancy after breast Cancer. *Cancer Control* 1996; 6: 272-276.
37. Kroman N, Jensen MB, Melby M et al. Should women be advised against pregnancy after breast cancer treatment? *Lancet* 1997; 350: 319-322.
38. Surbone A, Petrek JA. Childbearing issues in breast carcinoma survivors. *Cancer* 1997; 79: 1271-1278.
39. Opsahl MS, Fugger E, Sherins RJ, Schulman JD. Conservación de la función reproductiva antes del tratamiento del cáncer. Nuevas opciones que incluyen criopreservación de espermatozoides y ovario. *Cancer J* 1997; 1: 305-308.
40. Masala A, Faedda R, Alagna S. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 292-295.
41. Johnson FE, Liebscher GJ, Tolman KC, Janney CG. Testicular circulatory isolation: not a cause of immune-mediated testis injury in the rat. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 400-405.
42. Brewer M, Gershenson DM et al. Outcome and reproductive function after chemotherapy for ovarian dysgerminoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2670-2675.
43. Reynolds T. Cell death genes may hold clues to preserving fertility after chemotherapy. *J Nat Cancer Institute* 1999; 91: 664-666.

Dirección para correspondencia:

Dra. Raquel Gerson
Hospital General de México
Unidad de Oncología
Dr. Balmis 148
Col. Doctores
06726 México, D.F.