

# Preservación de la fertilidad en pacientes con diagnóstico de cáncer en etapa infanto-juvenil

## Fertility preservation in patients diagnosed with cancer in the childhood-juvenile stage

Morici M, Santa Maria J, Deana A, Maidana K, Lioy G, Noriega S, Garbini C, Bonifacio M, Pantano V, Moratto E, Coscia L, Garabito M, Sala J, Mendez T, Trimboli I, Forclaz V, Riccheri C.

*Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina*

mercedesmorici@gmail.com

Fecha recepción: 28/03/2022

Fecha aprobación: 5/4/2022



PEDATRÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 n° 1: xx-xx

Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** preservación fertilidad, cáncer, niños y adolescentes.

**Keywords:** fertility preservation, cancer, children and adolescents.

### Resumen

La preservación de la fertilidad es importante para los pacientes sobrevivientes de cáncer. Muchos de ellos mantendrán su potencial reproductivo después de completar con éxito el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, ciertos esquemas terapéuticos como la radiación corporal total, la radiación gonadal y los regímenes de quimioterapia que contienen altas dosis de alquilantes pueden poner a las mujeres en riesgo de insuficiencia ovárica o menopausia prematura y a los hombres en riesgo de azoospermia temporal o permanente. Los métodos establecidos para preservar la fertilidad son la criopreservación de embriones, ovocitos y tejido ovárico en mujeres y la criopreservación de espermatozoides en hombres antes del inicio de la terapia. Proporcionar información sobre el riesgo de infertilidad y las intervenciones posibles para mantener el potencial reproductivo es fundamental para los pacientes pediátricos y adolescentes en el momento del diagnóstico.

### Abstract

Fertility preservation is important for childhood and adolescent cancer survivors. Many patients will

maintain their reproductive potential after successful completion of cancer treatment. However, total body radiation, gonadal radiation and chemotherapy regimens containing high doses of alkylating agents may put women at risk of ovarian failure or premature menopause and men at risk of temporary or permanent azoospermia. Established methods for preserving fertility are cryopreservation of embryos, oocytes, and ovarian tissue in women and cryopreservation of sperm in men before initiation of therapy. Providing information about the risk of infertility and possible interventions to maintain reproductive potential is critical for pediatric and adolescent patients at the time of diagnosis.

### Introducción

Los avances en los tratamientos oncológicos han mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes pediátricos, con tasas de curación a 5 años que se acercan al 75-80% de los casos<sup>(1)</sup>.

El compromiso de la fertilidad se produce en el 8-12% de las mujeres sobrevivientes<sup>(2)</sup> y en un tercio de los hombres adultos sobrevivientes<sup>(3)</sup> de cáncer infantil.

Es necesario proteger la función reproductiva y sexual para disminuir las secuelas permanentes y la imposibilidad de procrear de los pacientes curados. Identificar los pacientes con mayor riesgo de afectación gonadal y estimar el riesgo de infertilidad previo al tratamiento oncológico es fundamental para evitar esta secuela.

Algunas de las enfermedades oncológicas presentan compromiso de la función gonadal desde el diagnóstico, como por ejemplo el 18.2 % de los pacientes con linfoma de Hodgkin y el 9.1% de los pacientes con linfoma No Hodgkin presentan azoospermia al diagnóstico de su enfermedad<sup>(3)</sup>.

El riesgo de infertilidad por el tratamiento contra el cáncer depende de varios factores:

- el tipo y la dosis de fármacos utilizados,
- la dosis de radiación administrada y el sitio donde ésta se dirige,
- cirugías que comprometen a los órganos reproductivos,
- el tipo de cáncer,
- la edad y el sexo del paciente,
- si el paciente presenta problemas de fertilidad antes del tratamiento contra el cáncer.

Tanto la quimioterapia como la radioterapia son leves para las células germinales. Las mujeres presentan riesgo de insuficiencia ovárica o menopausia prematura y los hombres riesgo de azoospermia temporal o permanente<sup>(4)</sup>.

Dentro de los agentes quimioterapéuticos, las drogas con alto potencial de compromiso de la fertilidad son: ciclofosfamida con dosis acumulada de 19 g/m<sup>2</sup>, busulfán 600 mg/m<sup>2</sup>, melfalán 140 mg/m<sup>2</sup>, ifosfamida 42 g/m<sup>2</sup>, procarbazona 4 g/m<sup>2</sup> y cisplatino 600 mg/m<sup>2</sup><sup>(5)</sup>.

Otros agentes como el metotrexato, mercaptopurina, vincristina, vinblastina, asparaginasa, bleomicina y actinomicina poseen menor efecto gonadotóxico<sup>(6)</sup>. Los tratamientos radiantes también pueden causar daño sobre el testículo y el ovario. El efecto sobre las células reproductoras varía en función de la dosis administrada<sup>(6,10)</sup>.

En los varones dosis de 2-3 Gy generan azoospermia temporal y dosis mayores a 6 Gy provocan daño permanente testicular<sup>(6,9)</sup>.

En las mujeres las dosis de irradiación pueden ser esterilizantes en el 97.5% de los casos. Acorde a la edad, en recién nacidas dosis de 20.3 Gy, en niñas de 10 años dosis de 18.4 Gy, en mujeres de 20 años

dosis de 16.5 Gy y mujeres de 30 años dosis de 14.3 Gy afectan la función gonadal<sup>(6,9-10)</sup>.

Las mujeres que reciben radioterapia (RDT) corporal tienen mayor riesgo de abortos espontáneos (40%), partos prematuros (>80%) y recién nacidos con bajo peso al nacer<sup>(7,10-11)</sup>.

El tratamiento radiante también puede afectar al útero, alterando su elasticidad y lesionando su vasculatura. El tamaño uterino se afecta más en las mujeres jóvenes con más dosis de RDT (dosis mayores de 30 Gy provocan daño irreversible al útero)<sup>(7-8,10)</sup>.

De acuerdo a los esquemas terapéuticos, el estado clínico del paciente, las dosis de quimioterapia y RDT empleadas en las patologías oncológicas pediátricas y la bibliografía disponible se puede dividir el riesgo de trastornos en la fertilidad en tres grupos<sup>(4,12)</sup>:

- **Riesgo bajo** (<20%) de compromiso de la fertilidad son: los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), tumor de Wilms, sarcoma de tejido blando no rhabdomyosarcoma, retinoblastoma, tumores cerebrales tratados con cirugía y RDT menor a 24 Gy.
- **Riesgo moderado** de compromiso de la fertilidad (20-80%): los pacientes diagnosticados con hepatoblastoma, osteosarcoma, leucemia mieloide aguda (LMA), sarcoma de Ewing sin metástasis, sarcoma sinovial y rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, tumores cerebrales tratados con cirugía y RDT mayor de 24 Gy.
- **Riesgo alto** de compromiso (80%): RDT corporal total, RDT pelviana o testicular, trasplante de médula ósea, linfoma de Hodgkin, sarcoma de tejido blando con metástasis, sarcoma de Ewing con metástasis.

*The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomienda que todos los pacientes con cáncer y los padres o tutores de niños con cáncer sean informados del riesgo de infertilidad y las opciones de preservación de la fertilidad previo al inicio del tratamiento oncológico<sup>(16)</sup>.

#### **Las opciones de preservación para las mujeres incluyen<sup>(16)</sup>:**

- criopreservación del embrión,
- criopreservación de ovocitos,
- ovariopexia o transposición ovárica: se trasladan quirúrgicamente los ovarios a otro lugar de su

cuerpo, alejado de la zona donde recibe la radioterapia,

- criopreservación del tejido ovárico en niñas pre púberes y pacientes en quienes apremia el inicio del tratamiento oncológico,
- análogos de GnRH durante la quimioterapia.

### Las opciones de preservación para los hombres incluyen<sup>(16)</sup>:

- criopreservación de semen,
- criopreservación de tejido testicular en prepúberes.

### Material y métodos. Nuestra experiencia

En el Hospital Nacional Prof. A. Posadas iniciamos hace 3 años un programa con un equipo interdisciplinario para ofrecer a los pacientes oncohematológicos pediátricos y adolescentes la preservación de fertilidad.

El equipo interdisciplinario está integrado por los Servicios de Oncohematología, Clínica y Pediatría, Endocrinología, Sección de Planificación Familiar y Fertilidad, Cirugía Infantil, Patología, Ecografía, Laboratorio, Psicología y Servicio Social.

Se realizó previamente un trabajo retrospectivo, descriptivo y observacional para estimar la cantidad de pacientes que tendrían indicación de preservación de la fertilidad en nuestro servicio desde 01/2017 a 12/2020.

Se analizaron los pacientes ingresados en la Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloblástica aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda recaída (LLA-REC), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mieloide crónica (LMC), linfoma Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH) y tumores sólidos.

Se los clasificó de acuerdo a la bibliografía en riesgo alto (RA), intermedio (RI) y bajo (RB) de compromiso de la fertilidad como se expuso anteriormente. Analizamos 226 pacientes (pts.): 106 pts. de sexo femenino/120 pts. de sexo masculino.

La media de edad al diagnóstico oncológico fue de 7.7 años (rango 0.1-17.2).

De los 226 pts., el 72% (163 pts.) presentaron patologías hematológicas malignas: LLA 58% (131 pts.), LMA 20% (45 pts.), LLA-REC 12% (27 pts.), LH 5,5% (12 pts.), LNH 5% (11 pts.), LMC 1% (2 pts.), y un 28% (63 pts.) presentaron tumores sólidos: rena-

les 9% (6 pts.), hepáticos 5% (3 pts.), SNC 32% (20 pts.), sarcoma de partes blandas 13% (8 pts.), ovario y testículo 8% (5 pts.), neuroblastoma 16% (10 pts.), óseos 8% (5 pts.) y otros 9% (pancreatoblastoma 1 pt., Ca cavum 1 pt., sarcoma histiocítico 1 pt. y fibromatosis 3 pts.)

De los pts. con patología hematológica, 8% (13 pts.) tuvieron indicación de preservación de la fertilidad: 3 mujeres prepuberales, 8 mujeres puberales y 2 varones puberales. Los diagnósticos eran LH, LLA-REC que requirieron trasplante y LPA.

De los pts. con tumores sólidos 39% (25 pts.): 5 mujeres prepuberales, 12 mujeres puberales y 8 varones puberales con hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, tumores cerebrales con RDT y/o quimioterapia, osteosarcomas, sarcoma de Ewing, tumores germinales que realizaron quimioterapia y neuroblastoma.

A partir del trabajo realizado estimamos que un total de 38 pacientes (17%) en 3 años serían candidatos a preservación de la fertilidad.

### Metodología de trabajo:

Una vez conocido el diagnóstico oncológico se realiza una valoración clínica y de laboratorio a los pacientes.

A las pacientes femeninas les realizamos:

1. evaluación clínica endocrinológica: historia clínica (diagnóstico, riesgo oncológico), examen físico, estadio de Tanner,
2. evaluación bioquímica: hormona antimülleriana (AMH), hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol,
3. evaluación ginecológica,
4. ecografía ginecológica.

Concomitantemente con el inicio de la quimioterapia, se administra el análogo de GnRH (acetato de triptorelina 3,75 mg o acetato de leuprolide 7.5 mg, intramuscular cada 21-28 días).

A los pacientes masculinos:

1. evaluación clínica endocrinológica: historia clínica (diagnóstico, riesgo oncológico), examen físico, estadio de Tanner,
2. evaluación bioquímica: LH, FSH, testosterona,
3. evaluación por andrología,
4. espermograma.

Se realiza una entrevista conjunta con psicología y médico tratante explicando los riesgos de infertilidad y los beneficios de preservar la fertilidad en caso de que esté indicado.

Las muestras de tejido ovárico se evalúan en el servicio de anatomía patológica y se derivan posteriormente para su preservación.

Se han preservado a la actualidad 6 mujeres y 4

hombres. Todas las mujeres han preservado el tejido ovárico.

En las tablas 1 y 2 se presentan los pacientes preservados, características clínicas y técnica utilizada.

**Tabla 1.** Pacientes de sexo femenino

Pts.	Edad (años)	Dg	Tanner/ Menarca	LH uUI/ml	FSH uUI/ml	Estra- diól pg/ml	AMH ng/ml	Ecografía	Tej. preserv	A. patolog	Total preservado
F1	19	SMD 2 <sup>ría</sup> a tto	5 11.3	6,8	7,81	<15	0,75	TV OD 21,1 mm OI 27,1 mm No folículo dominante	Ooforectomía izq	Libre de infiltración	Piezas de 2x2 mm c/u
F2	18	LH	5 10	3,75	6,39	59	1,3	TV OD 36x23 mm FDI 4,9mm OI 31x21mm pequeños	Ovárico	Libre de infiltración	3 viales con 4 piezas 2 mm c/u
F3	18	LLA- REC	5 13	3,6	6,1	53	1,3	TV OD 9 cm <sup>3</sup> 6 FA OI 6,53 cm <sup>3</sup> 5FA	Ovárico	Libre de infiltración	6 viales con 5 piezas 2 mm c/u
F4	15	LH	5 12	6,18	5,65	46	4,6	TV OD 3,43 cm <sup>3</sup> 4FA OI 3,62 cm <sup>3</sup> 3 FA	Ovárico	Libre de infiltración	6 frag en 3 soporte
F5	13.3	LPA	5 11.4	1,98	4,46	46	5	TV OD 25*15 OI 28*17 microfoliculos	Ovárico	Libre de infiltración	3 viales con 4 piezas 2 mm c/u
F6	17,7	Medulo- blastoma	5 11.2	0,71	4,93	56	3	TV OD 13,7 cm <sup>3</sup> 7 FA OI 7,3 cm <sup>3</sup> 9 FA	Ovárico	Libre de infiltración	5 viales con 5 a 7 piezas 1,5 x 1,5 mm c/u

**Tabla 2.** Pacientes de sexo masculino

Pts.	Edad (años)	Dg	Tanner	Volumen testicular	LH uUI/ml	FSH uUI/ml	Testostero- na ng/ml	Espermo- grama	Tej. pre- servado
M.1	18	LNH	5	TD 25/TI 20-25 ml	5,45	16,49	4,66	30 x 10 <sup>6</sup> movilidad 30%	semen
M.2	15,1	LH	4	TD 20/TI 20 ml	5,54	8,87	2,3	28 x 10 <sup>6</sup> movilidad 50%	semen
M.3	16.9	LNH	5	TD25/ TI 25 ml	3.85	2.55	3.71	28.5 x 10 <sup>6</sup> movilidad 31.6%	semen
M.4	14.9	Medulo- blastoma	3	TD15/ TI18 ml	0.98	2.19	0.63	0.4 x 10 <sup>6</sup> movilidad 75%	semen

Sostenemos que es importante trabajar de forma multidisciplinaria ya que todos poseemos diferentes perspectivas valiosas sobre nuestros pacientes, sus derechos y su enfermedad.

Algunos de los pacientes que se niegan refieren no poder pensar en la fertilidad al momento del diagnóstico de una enfermedad oncológica.

En el año 2017 se fundó la Sociedad Argentina para la Preservación de la Fertilidad (SAPREF), única en Argentina y Latinoamérica.

SAPREF tiene como principal objetivo *“Establecer una red interdisciplinaria e interprofesional de especialistas médicos, científicos y académicos que están explorando las relaciones entre la salud, la enfermedad, la supervivencia y la preservación de la fertilidad en pacientes niños, adolescentes y adultos con cáncer y otras patologías y/o terapéuticas que puedan resultar en una amenaza a su fertilidad”*<sup>(17)</sup>.

### Conclusión

En las últimas décadas, los avances en las terapias contra el cáncer, han conducido a un aumento marcado en la sobrevida de los pacientes.

A pesar del incremento en las tasas de curación, los tratamientos de quimio y radioterapia no son inocuos y muchos de ellos pueden ocasionar secuelas e incrementar el riesgo de afectar la capacidad reproductiva de los pacientes.

Considerando este riesgo y la sobrevida a largo plazo de niños y adultos en edad reproductiva es que ha

habido un interés creciente en ampliar las opciones para preservar la fertilidad para esta población.

Los sobrevivientes de cáncer y la comunidad médica han reconocido la importancia del asesoramiento a los pacientes y la búsqueda de opciones para preservar la fertilidad. Como resultado, varias organizaciones han establecido pautas que alientan a los equipos de oncología a ofrecer a estos pacientes derivaciones a especialistas en reproducción para discutir las implicancias de sus tratamientos en la capacidad reproductiva futura y ofrecer opciones para la preservación de la fertilidad.

Por todo lo anteriormente expuesto y acorde a la bibliografía, podemos concluir que se debe plantear a los pacientes que reciben tratamientos oncológicos de riesgo alto y moderado de compromiso de la fertilidad, la posibilidad de ofrecerles preservar la misma, evaluando las diferentes técnicas según la edad, el sexo, el estadio puberal y el riesgo de compromiso de la función reproductiva asociado a los tratamientos oncológicos realizados.

Existen aún muchos interrogantes y dificultades principalmente en los pacientes prepúberes.

Informar sobre los riesgos de pérdida de la fertilidad y la posibilidad de preservación es importante antes de instaurar una terapia gonadotóxica.

Es fundamental el trabajo interdisciplinario, ya que hay que tener en cuentas muchas variables (pronóstico de la enfermedad, edad del paciente, urgencia terapéutica), previas a la proposición planteada.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. *Fertil Steril*. 2014;101:633-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032.
2. American Society for Reproductive Medicine. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37-43.
3. Ataman L, Rodrigues J, Marinho R et al. Creating a global community of practice for oncofertility. *J Glob Oncol*. 2016 Apr;2(2):83-96.
4. Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:35-4.
5. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24: 653-63.
6. Lass A, Akagbosu F. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility center: lessons from 8 years' experience. *Hum Reprod*. 1998 Nov;13(11): 3256-61.
7. Woodruff TK & Gosiengfiao YC. Pediatric and Adolescent Oncofertility. *Best Practices and Emerging Technologies*. Springer International Publishing Switzerland 2017. Pediatric and Adolescent Oncofertility. doi 10.1007/978-3-319-32973-4
8. Jahnukainen K, Stukenborg JB. Present and Future Prospects of Male Fertility Preservation for Children

- and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Dec; 97 (12): 4341-4351.
9. Ge N, Dedi A. Organs at risk radiation dose constraints. *Cancer/Radiothérapie*. 2021; 26(1-2):59-75.
  10. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int*. 2014;2014:482968.
  11. 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 Apr;6(4):209-18.
  12. Patterson BC, Wasilewski-Masker M. Endocrine Health Problems Detected in 519 Patients Evaluated in a Pediatric Cancer Survivor Program *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 March; 97(3): 810-818.
  13. Nandagopal R, Laverdière C. Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. *Horm Res*. 2008;69:65-74.
  14. Robison LL, Hudson M. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014 Jan; 14(1):61-70.
  15. Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Aug;13(4):346-51.
  16. Oktay K, Harvey B, Partridge G et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO*.2018; 36(19):1994-2001.
  17. Sapref\_ar@saprefoncofertilidad @maimonides.edu. Hidalgo 775. CABA, Bs. As. Argentina. C1405BCK



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.