

PRESERVACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA EN LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA

Guillermo Marconi

RESUMEN

El aturdimiento que produce tanto en la paciente como en el médico el diagnóstico de cáncer, hace que muchas veces uno se focalice en la problemática oncológica y se olvide del derecho de reproducirse que tienen las personas.

El cáncer de mama cada vez se diagnostica más temprano y lo padecen pacientes más jóvenes. Por otro lado, el índice de curación ha crecido notablemente y uno se encuentra con pacientes jóvenes ex portadoras de un cáncer mamario con deseos de ser madres, pero con su capacidad reproductiva disminuida o destruida por no haber precavido con anterioridad su protección.

El objetivo de la presente presentación es exponer las diferentes opciones que tienen tanto los médicos como las pacientes portadoras de un cáncer de mama, para poder satisfacer el deseo de maternidad.

Palabras clave

Cáncer de mama y fertilidad. Criopreservación embrionaria. Criopreservación de ovocitos. Criopreservación y neoinjerto de tejido ovárico. Embarazo después del cáncer.

SUMMARY

The daze that the diagnose of cancer produces in patients and physicians makes that often the whole attention is derived in the oncologic disease and left aside the reproduction right of the patients.

Breast cancer is diagnosed every day more early and it is suffered by more youngest women, on the other hand, the index of cure has increase remarkably in the last years and one is able to find more young women cured of cancer with desire to be mother but without possibilities because their reproductive possibilities has been diminished or destroyed because nobody thought about the possibility of take care of her reproductive capability.

The objective of the present presentation is to expose the different options that patients and physicians have to be able to satisfy the desire of maternity in patients with breast cancer.

Key words

Breast cancer and fertility. Embryo cryopreservation. Cryopreservation of oocytes. Cryopreservation and neograft of ovarian tissue. Pregnancy after cancer.

La preservación de la función ovárica en la paciente portadora de cáncer es una temática candente que se hace presente en la mayoría de los encuentros científicos de reproducción humana y lamentablemente no tan frecuente en congresos y *meetings* de otras áreas de la medicina relacionada con el cáncer femenino.

Si específicamente hablamos del cáncer de mama, sabemos que aproximadamente el 15% de ellos lo padecerán mujeres menores de cuarenta años y, para peor, se agregan dos circunstancias que agravan el panorama: la primera, es que esta patología se observa cada vez más en mujeres muy jóvenes; y la segunda, la vorágine que ha imprimido el mundo moderno en la mujer hoy insertada fuertemente en el área laboral, ha hecho involuntariamente atrasar el deseo de ser madre.

Estas dos curvas se juntan en un punto donde la mujer que tiene cáncer, si sobrevive, quiere ser madre. Es indiscutible que la sobrevida del cáncer de mama ha crecido en los últimos años; entonces, es nuestro deber pensar y hacer pensar que la paciente oncológica tiene una posible maternidad en el horizonte.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta antes de hacer el análisis del tema que nos acomete, es que debemos recordar que la terapéutica oncológica moderna del cáncer de mama no necesariamente trae aparejada la pérdida de la fertilidad; no son pocas las mujeres que no pierden su ciclo o lo recuperan espontáneamente y hasta logran un embarazo, muchas veces inesperado.

Este hecho nos llama a la prudencia en cuanto a qué le vamos a ofrecer para preservar su fertilidad.

Actualmente se puede ofrecer diferentes procedimientos para preservar la función ovárica, hablaremos de los que inherentemente podrían ser aplicados al cáncer de mama, éstos son:

- Criopreservación de embriones.
- Criopreservación de ovocitos.
- Criopreservación de tejido ovárico.

- Construcción de gametas artificiales.

La criopreservación embrionaria podría ser un método aceptable pero cuestionable. Para lograr embriones se necesitan dos cosas:

a) Poliestimular a la paciente con gonadotrofinas para lograr la proliferación folicular y de esa manera obtener múltiples óvulos para ser fertilizados. Esto trae aparejado una hiperestrogenemia asociada a la estimulación ovárica, que en la mayoría de los casos supera los 2.000 pg/ml de estradiol. Para muchos mastólogos y oncólogos esto es lo mismo que ver al mismo diablo; para el reproductólogo también. Se han propuesto esquemas de estimulación ovárica asociados a inhibidores de la aromatasa o tamoxifeno, donde el pico de estradiol es muy tímido, esto quizás podría ser una alternativa.¹ La duda es, ¿cuánto afectaría en el tratamiento y pronóstico del cáncer de mama un solo ciclo de estimulación? No hay experiencia al respecto, pero personalmente creo que no mucho, debo confesar que es una afirmación sin ningún respaldo científico que la avale.

b) La presencia de un compañero masculino, y cuando digo "compañero" lo digo a sabiendas, puede ser marido o pareja, pero debería esta persona tener una relación vincular con la paciente mucho más allá del solo hecho de "que se le quiera hacer un favor". Éste no es un foro de discusión ético-moral de las técnicas de fertilización asistida, por lo que no vamos a adentrarnos en esta discusión, pero sí, sin duda no podemos dejar de lado que lo que estamos tratando es de ayudar a esta persona a tener un hijo. No es una simple unión de dos células, sino que es la unión de dos compromisos. Actuando de esta manera, pensando que el hijo es un compromiso, despojamos a ese hijo del concepto de objeto; o sea, que "quiero tener un hijo a cualquier precio y como sea". La medicina no puede estar ajena a esta concepción ética de la vida.

El hecho de guardar embriones criopreser-

vados es la mejor solución para resolver la maternidad futura posterior al tratamiento,² pero no es la solución.

La paciente con cáncer está inmersa en una sociedad donde se vinculan tres individuos, ella, la pareja o el marido y el embrión.

Hoy la mayoría de ellas se salvan, pero algunas mueren; entonces, ¿qué pasa con esos embriones que están en el termo de nitrógeno? Indiscutiblemente, algunos especialistas en fertilidad no tendrían problema en destruirlos o desecharlos; pero para otros, donde el concepto de vida humana se prioriza por sobre todas las cosas y de allí el respeto al embrión engendrado, no es tan sencilla la cosa. Nos quedarían en nuestras manos embriones huérfanos que habría que conservar por siempre, porque probablemente lo que menos quiera el padre de ellos es, cuando está cercana la muerte de su mujer, pensar en los embriones, y si rehízo su vida con un nuevo matrimonio, difícilmente quiera transferirlos a su nueva mujer y probablemente a su nueva esposa, menos.

¿Qué solución le podríamos encontrar a esta sería problemática de vida humana, en un país sin ley? Que la paciente junto con su marido actual firmen un consentimiento de "donación embrionaria para adopción prenatal", en caso de muerte y rechazo del cónyuge.

¿Podríamos obviar al "compañero" masculino? La respuesta minimalista sería, pero sí, con un banco de esperma se soluciona. Si bien es mi concepto personal, volvemos a lo mismo, el hijo es un compromiso de dos y no un deseo frustrado de uno.

¿Qué sucede si nuestra paciente luego de luchar a brazo partido con el cáncer, le gana y luego quiere tomarse un ganado respiro? Dejemos la maternidad para más adelante, total los embriones están bien guardados. El descanso termina a los 55 años y allí viene esta señora con todos sus derechos para transferir sus embriones. Madre a los 56 años y a los 70 años está con uno y más adolescentes de 14 años en su casa; y

quizás, un poco más adelante un huérfano de 16 años. La biología no es zonza, por algo puso la menopausia y las abuelas.

La criopreservación de ovocitos es otra alternativa válida con el mismo interrogante sobre la hiperestimulación y sin las connotaciones éticas del congelamiento embrionario.

Pueden congelarse ovocitos maduros, inmaduros e inmaduros madurados in vitro.

Existen dos métodos para congelar óvulos: la técnica lenta, donde se desciende lentamente la temperatura del ovocito, en un término de 2 horas, hasta lograr el congelamiento de la célula; el inconveniente que presenta es que se producen cristales de hielo en el interior del citoplasma, lo que afecta terriblemente la viabilidad de la gameta, con la afectación directa en la futura fertilización y logro de embarazos, no más del 2%. Con respecto a esto, sólo nacieron muy pocos niños por esta técnica.

La otra es la vitrificación del óvulo, no lleva más de quince minutos realizarla. Consiste en poner en contacto al gameto con nitrógeno líquido, lo que hace descender la temperatura bruscamente y evita los daños descriptos con la congelación lenta.

Los porcentajes de recuperación celular, fertilización y embarazos, son muy alentadores y es un campo que abre un gran esperanza en la conservación del gameto femenino.

Como ejemplo, se puede ver en el Cuadro I las diferencias entre ambas metodologías.

No podemos negar que en estos momentos la vitrificación de ovocitos recién está saliendo de su etapa experimental para lograr su aplicación clínica.

La criopreservación del tejido ovárico es otro método posible. Puede extraerse, a través de una laparoscopia, una lonja de corteza ovárica, o bien realizarse múltiples biopsias del tejido gonadal. Lo importante es que el material tenga la menor cantidad de médula ovárica posible.

Una vez en el laboratorio, el biólogo limpia el tejido cortical de los restos medulares, para

| Author (y; reference no.) | Method | Survival rate, n (%) | Fertilization rate, n (%) | No. of oocytes per pregnancy |
|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Fabbri (2001) ³⁵ | Slow-freeze | 796/1.502 (53,0) | 632/796 (79,0) | 94 |
| Chen (2006) ³⁶ | Slow-freeze | 119/159 (75,0) | 80/119 (67,0) | 23 |
| Boldt (2006) ⁴⁶ | Slow-freeze (sodium depleted) | 218/361 (60,0) | 134/218 (61,0) | 26 |
| Yoon (2003) ⁵⁶ | Vitrification | 325/474 ^a (68,6) | 142/198 (71,7) | 79 |
| Kuwayama (2005) ⁵⁸ | Vitrification | 58/64 (91,0) | 52/58 (90,0) | 5 |

^a Cryopreserved and tawed cumulus-oocyte complexes. Jain. Oocyte cryopreservation. *Fertil Steril* 2006.

Cuadro I. Porcentaje de éxitos informados de series seleccionadas recientemente usando métodos de congelación lenta y vitrificación.

luego colocarlo en un termo con nitrógeno líquido.

Prácticamente la totalidad de los folículos presentes en ese tejido son antrales, por lo que los ovocitos están en estado de inercia biológica, su membrana pelúcida engrosada, lo que protege a los componentes intracelulares y no hay actividad meiótica, no hay metafase. Se sabe que el congelamiento de ovocitos inmaduros es más beneficioso para la célula que si fueran maduros, por la fragilidad de sus componentes a medida que avanza su maduración.

La criopreservación de tejido ovárico es una metodología ideal para pacientes premenárquicas y adolescentes, así como para aquellas pacientes oncológicas que deban comenzar con su tratamiento inmediatamente.

La probabilidad de arrastrar la enfermedad cuando se reinserte el tejido es muy baja para los cánceres de mama estadio I, II e infiltrante local; no así, para los estadios avanzados donde el riesgo de metástasis de la enfermedad es alto.

El reimplante de tejido ovárico puede hacerse de dos formas diferentes: ortotópico, en el lugar donde se encontraba el tejido, o sea, sobre el resto ovárico o en la región perianexial; o heterotópico, fuera del abdomen, en el tejido celular subcutáneo del brazo, o abdomen o intraabdominal, grasa periintestinal.

El injerto ortotópico se realiza sobre el área donde se extrajo la lonja de corteza ovárica, previamente se reaviva la zona y se injerta el teji-

do gonadal recortado en pequeños dados de 1x2 mm enhebrados en forma de rosario en un hilo de sutura no reabsorbible 4-0, con la misma sutura se fijan en la región a injertar. Cuanto más tejido de granulación haya mejor pronóstico para que tenga éxito el implante, porque el principal problema que tiene el tejido injertado es la hipoxia que sufre hasta que se logra la neovascularización, que puede producirse entre 5 y 7 días más tarde; casi el 60% de los folículos se pierden por hipoxia.

Si el implante se realizara sobre el peritoneo, éste se debe ubicar lo más cerca posible del íleo ovárico. ¿Por qué?, por dos razones, primero para tener una buena vascularización y segundo para respetar al máximo la relación que existe entre el útero, ovario y trompa, a través de los vasos útero-ováricos y ováricos, fundamental para el correcto y armónico funcionamiento de la unidad útero-ovario. Obviamente, esto no se logra en otro lugar del abdomen. Los implantes ortotópicos en la actualidad han dado cinco embarazos, sea natural o por fertilización in vitro.

Los implantes heterotópicos se han hecho en el tejido celular subcutáneo del brazo, del abdomen, en el peritoneo y en el colon, pero no lograron embarazo.

El xenotransplante es otra opción que se bajó como lugar para reubicar el tejido ovárico a trasplantar; simplemente es el injerto del material en un animal. Se experimentaron con ratas y conejos. Los resultados fueron muy malos, los

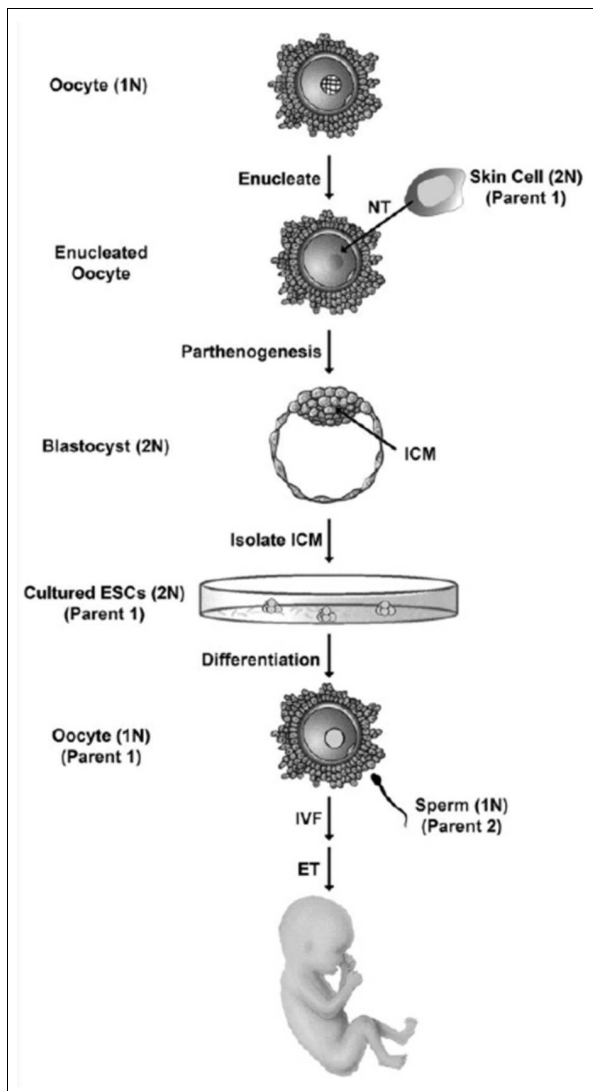


Figura 1. (Adaptado de Hum Rep).⁴

folículos desarrollados y los ovocitos fueron de mala calidad; además, se presentaba el problema de la posible "transmisión intergénica" entre el animal y el ovocito.

Se ha logrado en forma experimental en ratas y humanos, a partir de *stem cells* la "construcción" de gametas; esto es éticamente terriblemente controvertido.

La Figura 1 esquematiza el procedimiento, tomando un ovocito al que se le extirpa el núcleo, se le reinserta el núcleo de una célula cutá-

nea; por fusión eléctrica se estimula la división celular lográndose el desarrollo de un blastocito al cual se le extirpa el macizo celular interno. Luego, por diferentes metodologías y estímulos, las células se van diferenciando en ovocito y/o espermatozoide.

Ustedes piensen que la locura a la cual estamos llegando es que de una misma persona se puede sacar un óvulo y/o un espermatozoide; o sea, que ya no nos necesitamos mutuamente.

En experiencias hechas en ratones, donde se formaron espermatozoides a partir de células madre y que luego se inseminaron hembras con esas gametas; todas las crías murieron en menos de 24 horas de nacidas.

Las conclusiones son:

- Existen diversas opciones para la preservación de la fertilidad en pacientes oncológicas.
- Muchas son experimentales pero presentan un futuro prometedor.
- Numerosas líneas de investigación se abren paso para mejorar cada estrategia, imponiendo la necesidad de actualización y revisión constantes.
- Veremos emerger planteos éticos cada vez más complejos.
- No debemos perder tiempo y tenemos la obligación de ofrecerle a las personas jóvenes oncológicas su posibilidad de preservar su fertilidad. Dejemos que ellas elijan qué hacer, pero al menos informarles que existen.

Pero tampoco pasarnos de la raya, "en medicina no todo lo que se puede se debe".

REFERENCIAS

1. Oktay K, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Rep* 2003; 181: 90-95.

2. Maltaris T, et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obst Gynecol & Rep Biol* (review) 2006;130: 148-155.
3. Jain JK, et al. Oocyt cryopreservation. *Fertil & Steril*.
4. Master Z. Embryonic stem-cell gametes: the new frontier in human reproduction. *Hum Rep* 2006; 21(4): 857-863.