Artículo especial
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (11): 767-805.

Preservación de la fertilidad: opinión de un grupo de expertos

Fertility Preservation: Expert Group Opinion.

Víctor Alfonso Batiza Resendiz,[1] Ashanti Aguilar Melgar,[2] Rosa Martha Luna Rojas,[3] Efraín Pérez-Peña,[4] Antonio Gutiérrez Gutiérrez,[5] Luis Arturo Ruvalcaba Castrellón,[6] Carlos Salazar López-Ortiz,[7] Jorge Alejandro Michel Vergara,[8] Robin Jennifer Shaw Dulin,[9] Salim Abraham Barquet Muñoz,[9] Luis Arturo Hernández López,[9] Francisco José García Rodríguez,[10] Patricia Cortés Esteban,[11] Benito Sánchez Llamas,[12] Ricardo Rodríguez Calderóon,[13] Israel Maldonado Rosas[14]

Resumen

La preservación de la fertilidad es la aplicación de estrategias médicas y de laboratorio para cuidar la permanencia de la descendencia genética parental en adultos o niños en riesgo de esterilidad.

El cáncer es la principal indicación de preservación de la fertilidad en pacientes en edad reproductiva. Si bien en las últimas décadas se ha incrementado la incidencia de cáncer en adolescentes, los tratamientos oncológicos también han mejorado de manera importante por lo que hoy es posible la curación en un amplio porcentaje de pacientes. La mayoría de los niños y adolescentes con cáncer se convierten en supervivientes a largo plazo, lo que aumenta el interés en los efectos del tratamiento del cáncer en la fertilidad.

Los tratamientos farmacológicos para prevención del rechazo de órganos trasplantados pueden afectar la fertilidad y, por tanto, las pacientes requieren orientación para la preservación de la fertilidad.

En este documento se proponen lineamientos para la atención de pacientes oncológicas que solicitan la preservación de su fertilidad. También se consideraron casos especiales, como la preservación social en casos de conceptualización sexual diferente, y los aspectos legales y éticos básicos.

PALABRAS CLAVE: Preservación de la fertilidad; prenatal; adolescentes; cáncer; supervivientes a largo plazo; reserva ovárica.

Abstract

Fertility preservation is the application of medical and laboratory strategies to preserve parental genetic offspring in adults or children at risk of sterility.

Cancer is the main indication of fertility preservation in patients of reproductive age. In recent decades, the incidence of cancer in adolescents has increased. Cancer treatments have also improved significantly, making cure possible today in a large percentage of patients. Most children and adolescents with cancer become long-term survivors, increasing interest in the effects of cancer treatment on fertility.

Social, economic and cultural conditions are also decisive in deciding when a couple seeks to promote their fertility.

Furthermore, other pathologies or even drugs for the prevention of rejection of transplanted organs can affect fertility and, therefore, such patients are susceptible to guidance on fertility preservation.

Success in assisted reproduction programs and cancer treatments provide alternatives to preserve fertility.

In this document we have evaluated oncological patients who are candidates for fertility preservation: young people at risk of compromising their fertility due to oncological treatment, but with sufficient ovarian reserve and acceptable vital prognosis. Special

[1] Ginecología y Biología de la Reproducción, Coordinador de los expertos participantes que emitieron su opinión. Fertilitá, Monterrey, NL.
[2] Ginecología y Biología de la Reproducción, Coordinadora adjunta, IECH, Monterrey, NL.
[3] Ginecología y Biología de la Reproducción, RMA of New York México, Ciudad de México.
[4] Ginecología y Biología de la Reproducción, Instituto VIDA, Guadalajara, Jalisco.
[5] Ginecología y Biología de la Reproducción, Instituto VIDA, León, Guanajuato.
[6] Ginecología y Biología de la Reproducción, Instituto Mexicano de Infertilidad, Guadalajara, Jalisco.
[7] Biología de la Reproducción, Hospital Español, Clínica de Reproducción Asistida HISPAREP, Ciudad de México.
[8] Biología de la Reproducción, Centro de Fertilidad CEFERTIL, Guadalajara, Jalisco.
[9] Ginecología oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.
[10] Cirugía oncológica, Hospital Español, Ciudad de México.
[11] Ginecología y Obstetricia, Oncología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.
[12] Medicina Interna, Oncología médica, Guadalajara, Jalisco.
[13] Embriología. Hospital Español, Clínica de Reproducción Asistida, HISPAREP, Ciudad de México.
[14] Embriología, Centro de Reproducción Asistida CITMER, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2020

Aceptado: mayo 2020

Correspondencia
Víctor Alfonso Batiza Resendiz
drbatiza@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Batiza Resendiz VA, et al. Preservación de la fertilidad: opinión de un grupo de expertos. Ginecol Obstet Mex 2020; 88 (11): 767-805.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

cases such as social preservation were also considered, in cases of different sexual conceptualization, as well as the basic legal and ethical aspects.

KEYWORDS: Fertility preservation; Prenatal; Adolescents; Cancer; Long term survivors; Ovarian reserve; Prognosis.

INTRODUCCIÓN

La preservación de la fertilidad es la aplicación de estrategias médicas y de laboratorio para preservar la descendencia genética parental en adultos o niños en riesgo de esterilidad.[1]

El cáncer es la enfermedad que, con mayor frecuencia, motiva la preservación de la fertilidad en pacientes en edad reproductiva. En los últimos 30 años se ha incrementado la incidencia de cáncer en adolescentes (de 15 a 18 años) a expensas, sobre todo, de los carcinomas, linfomas y tumores derivados de las células germinales. Además, la eficacia de los tratamientos oncológicos ha mejorado significativamente en las mismas tres décadas, por lo que hoy es posible alcanzar la curación en un amplio porcentaje de pacientes, con diferencias según el tipo de cáncer y la extensión inicial al momento del diagnóstico. Más de 80% de los niños y adolescentes con cáncer se convierten en supervivientes a largo plazo, lo que aumenta el interés en los efectos a largo plazo del tratamiento del cáncer en la fertilidad.[2,3,4]

Las condiciones sociales, económicas y culturales también han jugado un papel importante al ser determinantes para que la mujer postergue el embarazo con el propósito de alcanzar metas personales, profesionales, sociales, económicas, etc.[2,3,4]

Y, por último, otras enfermedades no tan frecuentes, pero no por eso menos importantes, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la artritis reumatoide, la granulomatosis de Wegener o, incluso, el consumo de fármacos para prevenir el rechazo de órganos trasplantados tienen un papel en la afectación de la fertilidad y, por tanto, esos pacientes son susceptibles de orientación acerca de la preservación de la fertilidad.[2,3,4]

La preservación de la fertilidad, desarrollada en las últimas dos décadas debido al éxito de los programas de reproducción asistida de alta complejidad y de los tratamientos oncológicos, se ha convertido en una alternativa para las mujeres que requieren preservar su fertilidad mediante técnicas de criopreservación.

En la Primera Reunión Mexicana de Preservación de la Fertilidad se concentró el esfuerzo en la evaluación de pacientes susceptibles de preservación de la fertilidad y determinación del tipo de técnica a aplicar: pacientes jóvenes en las que exista el riesgo de afectación de la fertilidad en el futuro próximo debido a la edad, tratamiento médico, intervención quirúrgica o procedimiento que ocasione insuficiencia ovárica pero que, al mismo tiempo, sean pacientes en las que su carga folicular o la evaluación de su reserva ovárica aún sea suficiente, y que tengan un pronóstico vital aceptable.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

METODOLOGÍA

Se fijaron dos objetivos generales dirigidos a la comunidad médica, sobre todo ginecoobstetras, biólogos de la reproducción, oncólogos, pediatras y médicos de primer contacto:

- *Proporcionar a los médicos lineamientos básicos* que les permitan ofrecer el asesoramiento adecuado, oportuno y preciso para cada situación, en lo general y en lo particular, a las pacientes jóvenes con algún padecimiento oncológico. Para ello debe tenerse como herramienta fundamental el conocimiento de los efectos de la enfermedad que padecen y de los tratamientos que les serán indicados con efecto en las gónadas; así como también las posibilidades y desenlaces actuales de las diferentes alternativas de preservación de la fertilidad.
- *Desarrollar una red interinstitucional y de especialistas* a fin de difundir estos conceptos.

Para las pacientes, el objetivo es ofrecer información que oriente en relación con una enfermedad oncológica en particular y las estrategias de prevención de daño a su potencial reproductivo inmediato o futuro, sea tanto por la enfermedad, como consecuencia de los tratamientos o por el paso del tiempo. En ningún caso el objetivo es sustituir la necesidad de buscar asesoría con un médico capacitado y certificado para que oriente a la paciente acerca de las mejores posibilidades de prevención de daño a su potencial reproductivo.

Los participantes en esta reunión de expertos se seleccionaron de acuerdo con su experiencia y reconocido prestigio en la comunidad médica de México a fin de poder abarcar los diferentes aspectos vinculados con esta temática. Los participantes se dividieron en diez mesas de trabajo, cada una centrada en un tema específico. Cada mesa se integró con tres ginecólogos biólogos de la reproducción, tres ginecólogos oncólogos y un embriólogo.

Con antelación a la reunión presencial se distribuyó a los participantes la bibliografía más reciente y relevante para los objetivos de la reunión y un formulario con todos los puntos a tratar.

Durante la sesión conjunta con todos los convocados se escucharon los comentarios, sugerencias o correcciones que se integraron al texto final, previo acuerdo con todos los participantes.

Enseguida se exponen las recomendaciones del grupo de expertos mexicanos en preservación de la fertilidad.

Mujeres en edad fértil con carcinoma cervicouterino

El carcinoma cervicouterino es una de las neoplasias malignas más frecuentes entre mujeres de países con ingreso medio y bajo.[2] México se ubica en tercer lugar en incidencia, después del cáncer de mama y de tiroides.[5]

Cerca de 40% de los casos de esta neoplasia se diagnostican antes de los 45 años. La supervivencia de las pacientes con carcinoma cervicouterino va en aumento como consecuencia de la detección temprana y por la mejora en los tratamientos; por esto resulta indiscutible la importancia de incluir los aspectos de fertilidad en el tratamiento integral de las pacientes con cáncer cervicouterino y que aún desean embarazarse.[3]

Estadificación del carcinoma cervicouterino

En 2018, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) estableció que el

carcinoma cervicouterino podía estadificarse clínicamente y por imagen; para ello es decisiva la evaluación en etapa temprana.[6]

Recomendación

- *Para las etapas tempranas se recomienda basar la estadificación en la revisión del cono. Para descartar etapas más avanzadas se recomienda la estadificación por clínica e imagen.*

Tratamiento convencional

Para fines de tratamiento el carcinoma cervicouterino puede dividirse en etapas tempranas: IA a IB2 y IIA1 (tumores menores de 4 cm), etapas localmente avanzadas: IB3 a IVA y la etapa metastásica o IVB.[7]

Etapas tempranas

En etapas tempranas, el tratamiento es principalmente quirúrgico. El tratamiento del cáncer cervicouterino microinvasor (IA1 y IA2) consiste en histerectomía extrafascial, con o sin linfadenectomía pélvica bilateral, dependiendo del estado de permeación linfovascular.[8] En pacientes con cáncer cervicouterino no microinvasor (IB1, IB2y IIA1) el tratamiento quirúrgico consiste en histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral.[8]

Recomendación

- *El tratamiento quirúrgico solo debe considerarse en etapas tempranas.*

Riesgo de recurrencia

La *American Joint Committee on Cancer* señala que el factor de riesgo de recurrencia más importante en carcinoma cervicouterino es la afectación ganglionar; en la etapa IB la probabilidad de afectación ganglionar pélvica alcanza 20%.[9,10] Las pacientes en etapas tempranas y con histerectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral y con afectación ganglionar tienen mayor porcentaje de recurrencia en comparación con las que no (74.4 *vs* 85.6%, p = 0.04).[11] Está reportado que las pacientes en etapas IA2 a IIB con afectación ganglionar tienen menor supervivencia global (61 *vs* 94%, p = 0.0001) y menor periodo libre de enfermedad (46 *vs* 92%, p = 0.0001) en comparación con las que no tenían afectación ganglionar.[8]

De acuerdo con los factores de riesgo de recurrencia coexistentes estarán indicados los tratamientos coadyuvantes (**Cuadro 1**). Se consideran pacientes con riesgo intermedio las que tengan hallazgos patológicos de tumores mayores de 4 cm, con permeación linfovascular y que invadan más de un tercio del estroma. A estas pacientes debe administrárseles radioterapia coadyuvante.[12] Se consideran pacientes de alto riesgo de recurrencia quienes tengan

Cuadro 1. Tratamientos coadyuvantes[7]

Riesgo	Criterios	Coadyuvancia
• Bajo riesgo. Debe cumplir con todos	• Sin permeación linfovascular • Profundidad hasta 1/3 del estroma • Tamaño tumoral menor de 2 cm	Ninguna
• Riesgo intermedio. Debe cumplir con dos de tres	• Con permeación linfovascular • Profundidad de invasión mayor de un tercio • Tamaño tumoral mayor de 4 cm	Teleterapia con braquiterapia
• Alto riesgo Debe cumplir con uno de tres	• Afectación ganglionar • Margen positivo • Parametrios positivos	Quimioterapia y radioterapia. Concomitante con braquiterapia

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

como hallazgos patológicos ganglios linfáticos con metástasis, márgenes positivos y afectación parametrial. Estas pacientes se beneficiarán de la radioterapia y quimioterapia concomitante, como tratamiento coadyuvante.[12]

Recomendación

- *Siempre comentar con la paciente que existen factores de riesgo de recurrencia que requieren tratamiento coadyuvante que quizá afecte la fertilidad.*

Efecto en la fertilidad, según el tratamiento por etapa

La linfadenectomía pélvica bilateral puede ocasionar problemas posoperatorios, como el linfocele, incluso en 20% de los casos; se desconoce su efecto en la fertilidad. La formación de adherencias posterior a una linfadenectomía pélvica bilateral también puede tener repercusiones cuando se preserva el útero.[13]

La radioterapia, en forma independiente de sus modalidades, tiene un efecto deletéreo en la función reproductiva y ovárica. Las dosis terapéuticas requeridas para el tratamiento del carcinoma cervicouterino van de 75 a 85 gray.[7] La insuficiencia ovárica sobreviene con exposiciones a 6 Gray. También hay otros factores asociados: edad (OR 1.8; $p < 0.001$), radioterapia a la pelvis (OR 25.4; $p < 0.001$) y dosis mayores a 10 gray.[14] El útero deja de ser funcional con la exposición a 25 gray.[15] El efecto de la radioterapia en el útero se expresa en disminución del tamaño, fibrosis, atrofia e isquemia miometrial y endometrial. Esto puede interferir con la implantación del embrión, aumento del riesgo de aborto o parto prematuro. Con dosis mayores de 10 gray aumenta en forma significativa el riesgo de parto prematuro (OR 3.5; IC95%: 1.5-8.0; $p = 0.03$), neonatos con bajo peso al nacer (OR 6.8, IC95%: 2.1-22.0; $p = 0.001$) y neonatos pequeños para la edad gestacional (OR 4.0, IC95%: 1.6-9.8; $p = 0.003$).[16]

La quimioterapia también puede dañar la función ovárica por diferentes mecanismos y, además, este daño dependerá del esquema y de la dosis aplicada (**Cuadro 2**). Los esquemas estudiados, preferentemente cuando se usa neoadyuvancia, son con agentes platinados a dosis no terapéuticas y taxanos. Se desconoce el efecto en la función ovárica y en la de reproducción.

Recomendación

- *Independientemente de la etapa en que aparezca el carcinoma cervicouterino es indispensable tomar en cuenta que el tratamiento convencional siempre afectará de forma definitiva la fertilidad y la función ovárica.*

Cuadro 2. Agentes citotóxicos[17]

Agente quimioterapéutico	Riesgo de gonadotoxicidad	Mecanismo de acción
Agentes alquilantes: Ciclofosfamida Ifosfamida	Alto	Induce la ruptura del ADN
Platinados: Cisplatino Carboplatino	Intermedio	Induce daño cromosómico y al ADN
Taxanos: Paclitaxel	Intermedio	Inhibe la formación de microtúbulos y la función del huso meiótico
Antraciclinas: Doxorrubicina	Intermedio	Inhibe la replicación del ADN y la transcripción
Antimetabolitos: Gemcitabina 5-fluoracilo	Bajo	Actúa en células que sintetizan ADN

Evaluación inicial para preservar la fertilidad, según la etapa

Para efectuar una evaluación adecuada, con fines de preservación de la fertilidad, es indispensable conocer los deseos de la pareja. El biólogo de la reproducción debe iniciar el estudio de la reserva ovárica para que su orientación sea adecuada. Esto puede hacerse junto con la evaluación oncológica. Los tipos histopatológicos susceptibles de tratamiento preservador de fertilidad son el epidermoide, adenocarcinoma o adenoescamoso. El resto (neuroendocrino o adenocarcinoma tipo gástrico), por su agresividad y alto riesgo de recurrencia, no son aptos para la preservación del órgano.[18]

La evaluación inicial debe incluir la medición del tamaño tumoral, la profundidad de invasión y de afectación a otros órganos, sobre todo los ganglios linfáticos. Para esto, la resonancia magnética es la mejor herramienta.[19] Su precisión diagnóstica para el tamaño del tumor tiene una sensibilidad de 65% (57-72%), especificidad de 96.5% (95.1-97.6%), valor predictivo positivo de 77.3% (69.2-84.1%) y valor predictivo negativo de 93.8% (92-95.3).[20] Para establecer la profundidad de la invasión tiene una sensibilidad de 16.7%, especificidad de 95.3% (93.8-96.5%) y valores predictivos positivo y negativo de 7.8% (2.2-18.9 %) y 97.9% (96.8-98.7%), respectivamente. La PET-CT (tomografía computada) puede servir para evaluar los ganglios y la afectación a distancia.[21]

Recomendaciones

- *El tratamiento de preservación de la fertilidad solo puede iniciarse hasta después que el oncólogo ha confirmado que la paciente es apta para esta opción.*
- *La resonancia magnética es útil en la evaluación inicial del tamaño del tumor, la profundidad de invasión y la afectación a otros órganos adyacentes. La PET-TC puede ser útil para evaluar la existencia de enfermedad ganglionar o a distancia.*

Tratamiento por etapa para preservar el órgano

Todas las pacientes que desean embarazarse deberán conseguirlo mediante técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, para obtención y criopreservación ovular, previo al tratamiento oncológico. Es importante insistir a las pacientes que, a pesar de que se preserven el útero y los ovarios, la preservación de la fertilidad solo se consigue en 90% de los casos; cuando coexisten factores de riesgo intermedio o alto de recurrencia se requieren radioterapia o quimioterapia y radioterapia concomitante coadyuvante.

Las pacientes idóneas son las que se encuentran en etapas IA1, IA2 y IB1. En pacientes en etapas IB2 y IB3 la evidencia de las ventajas reproductivas potenciales es escasa. En estos grupos se han reportado recurrencias incluso de 6.3%, con mortalidad por cáncer de 1.3%.[22]

En etapas localmente avanzadas no es posible conservar el útero; por lo tanto y hasta el momento no hay posibilidad de embarazo. La alternativa es conservar la función ovárica por medio de la transposición ovárica. Los reportes de preservación de la función ovárica con este tipo de técnica van de 50 a 90%.[23] Otras alternativas son: la criopreservación de óvulos o de tejido ovárico o, bien, medios aún considerados experimentales, como el trasplante de ovario o tejido ovárico para recurrir a ellos en el futuro, mediante reproducción asistida, con maternidad subrogada.

Recomendaciones

- *En pacientes en etapas IA1 sin permeación linfovascular formar un cono cervical*

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

(preferible un cono frío, aunque se puede con asa diatérmica) con margen de, al menos, 5 mm. Debe practicarse un legrado endocervical.

- *En etapas IA1 con permeación linfovascular, o etapas IA2, el tratamiento ideal es el cono cervical frío con un margen patológico de, al menos, 5 mm y linfadenectomía pélvica bilateral o ganglio centinela; o, bien, traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral o ganglio centinela.*
- *En etapa IB1 el tratamiento de elección es la traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral o ganglio centinela. Esta requiere conservar el útero y los ovarios. El cuello uterino se reseca casi por completo dejando, al menos, 5 mm de la porción craneal para la colocación de un cerclaje. Se recomienda la colocación de cerclaje con una sutura no absorbible del 0, y una sonda transcervical durante, al menos, 3 semanas para evitar estenosis. Los ligamentos útero-sacros deben removerse a 1-2 cm del cuello del útero, con preservación del plexo nervioso hipogástrico. Se recomienda dejar un margen vaginal de 1-2 cm. Los uréteres deben disecarse y separarse por completo del cuello uterino. La resección debe ser parametrial, a la altura del lecho ureteral, al menos.*
- *En etapa IB2 el tratamiento de elección es la traquelectomía radical con linfadenectomía pélvica bilateral.*
- *En etapas IB3 no se recomienda preservar el útero debido al mayor riesgo de recurrencia. En este grupo de pacientes se está investigando el papel de la neoadyuvancia.*
- *En etapas localmente avanzadas (IB3 a IIB) debe considerarse la conservación de la función ovárica por medio de la transposición ovárica. No se aconseja en etapas III o IV, por el alto porcentaje de recurrencia y baja supervivencia.*

Mujeres en edad fértil con cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio es la neoplasia ginecológica más frecuente en países industrializados y el segundo en países en vías de desarrollo. En México se reportaron 2606 casos en 2008, con una tasa de 4.7 por cada 100,000 habitantes.[24]

Es más frecuente en mujeres en la posmenopausia, pero 25% de los casos son en mujeres premenopáusicas y 3-5% en mujeres menores de 40 años al momento del diagnóstico. En el grupo de mujeres jóvenes con cáncer endometrial, a menudo se reconocen antecedentes de disfunción ovárica, anovulación, infertilidad y obesidad.

En mujeres jóvenes, el cáncer de endometrio suele ser de tipo endometrioide, bien diferenciado, estrógeno-dependiente, con escasa tendencia a invadir el miometrio y asociado con buen pronóstico. Por esta razón, algunas pacientes con cáncer endometrial, debidamente seleccionadas, pueden ser ideales para tratamiento conservador, con la intención de preservar el potencial de fertilidad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma endometrioide de bajo grado e hiperplasia endometrial atípica no es fácil, por lo que la participación de patólogos expertos es importante para la selección adecuada de las pacientes.

El diagnóstico de cáncer de endometrio requiere un alto índice de sospecha. En el **Cuadro 3** se enlistan los datos clínicos que justifican la

Cuadro 3. Indicaciones para investigación de cáncer de endometrio[25]

Indicaciones para investigar cáncer de endometrio	Exclusión de cáncer de endometrio
Postmenopáusicas; estrógenos exógenos	Sangrado genital en postmenopáusica
Postmenopáusicas, obesas; historia familiar de cáncer de endometrio, mama, colon u ovario	Piometra en postmenopáusica
Menopausia después de los 52 años	Células endometriales en citología de postmenopáusica
Premenopáusicas con anovulación crónica	Sangrado intermenstrual o hipermenorrea en perimenopáusica
Postmenopáusicas; estrógenos exógenos	Sangrado anormal en premenopáusica anovulatoria

búsqueda dirigida en pacientes de alto riesgo y la intencionada de cáncer endometrial en las sintomáticas.

Las pruebas disponibles son:

1. *Ultrasonido vaginal:* el reporte positivo incrementa la posibilidad de cáncer de endometrio de 14 a 31.3%; el negativo reduce la posibilidad de 14 a 2.5%.[26]
2. *Biopsia de consultorio:* la positiva representa 81.7% de posibilidades de cáncer de endometrio; la biopsia negativa 0.9% de posibilidad de cáncer de endometrio.[27]
3. *Histeroscopia:* el reporte positivo incrementa la posibilidad de cáncer a 71.8%; el reporte negativo reduce la posibilidad de cáncer de endometrio a 0.6%.[27]

Recomendación

- *Se recomienda recurrir al ultrasonido transvaginal si se cuenta con amplia experiencia, la biopsia de consultorio y la histeroscopia; las tres pruebas han demostrado alta especificidad en el diagnóstico de la enfermedad.*

Tratamiento convencional

El tratamiento convencional para pacientes con carcinoma endometrioide implica: laparotomía estadificadora, histerectomía total abdominal, salpingooforectomía bilateral, lavado peritoneal y muestreo ganglionar cuando sea conveniente. La supervivencia a cinco años en pacientes tratadas desde el inicio con este esquema es de alrededor de 94%.[28]

La estadificación correcta del cáncer de endometrio es crítica para definir el tratamiento adecuado. El pronóstico se establece con base en el grado histológico, profundidad de invasión miometrial, daño cervical, afectación del espacio linfovascular, metástasis ganglionares pélvicas y paraórticas, metástasis anexiales y citología peritoneal positiva. **Cuadro 4**

Repercusión en la fertilidad, según el tratamiento por etapa

El efecto obligado del tratamiento convencional del cáncer de endometrio es la pérdida absoluta

Cuadro 4. Estadificación quirúrgica del cáncer de endometrio

IA	Limitado al útero, invasión miometrial menor de 50%
IB	Invasión miometrial mayor de 50%
II	Invasión cervical estromal, limitada al útero
IIIA	Invasión a la serosa uterina o anexos (ovarios, salpinges, ligamento ancho)
IIIB	Invasión vaginal o parametrial
IIIC1	Ganglios pélvicos positivos
IIIC2	Ganglios paraaórticos positivos
IV	Metastásico a distancia

Modificado de Soslow Ra.[28]

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

del potencial reproductivo, precisamente debido a que el órgano enfermo es el reproductor *per se*. El tratamiento quirúrgico estadificador obliga a la extirpación simultánea de ambos ovarios.

El Comité de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia para aspectos éticos en reproducción humana y salud de las mujeres indica que, en pacientes con cáncer, el tratamiento de la enfermedad es el objetivo médico primario y que los riesgos asociados con cualquier desviación o retraso de los tratamientos convencionales establecidos deben ser cuidadosamente evaluados y no deben tener una repercusión significativa en el tratamiento.[29]

Por lo tanto, las pacientes con indicación para el tratamiento conservador de cáncer de endometrio deben ser cuidadosamente seleccionadas con métodos de imagen y muestreo endometrial, considerando que no se llevará a cabo la cirugía.

Puesto que se carece de un método óptimo para la evaluación previa al tratamiento conservador es necesario recurrir a varios métodos diagnósticos indirectos no invasivos o mínimamente invasivos para intentar obtener una "estadificación clínica" de las pacientes en quienes se opte por preservar la fertilidad conservando el útero.[30]

Deben practicarse exámenes sanguíneos y urinarios de rutina, incluidas las concentraciones de CA-125 porque la elevación de este marcador puede sugerir enfermedad avanzada. Para mejorar la precisión de la estadificación clínica es posible recurrir a distintas modalidades de evaluación radiológica. Se han comparado: ultrasonido transvaginal, tomografía computada y resonancia magnética para la evaluación del tumor primario sin que se hayan descrito diferencias relevantes en cuanto a su utilidad y precisión.[31] Por su parte, la resonancia magnética con contraste sí ha demostrado superioridad en la evaluación de la invasión miometrial en relación con la no contrastada, la tomografía computada y el ultrasonido.[31]

Recomendación

- *El tratamiento conservador solo debe ofrecerse a pacientes con tumores grado 1 bien diferenciados, sin invasión al espacio linfovascular, sin evidencia de invasión miometrial, ni enfermedad metastásica ni tumores anexiales y con expresión de receptores para progesterona en el endometrio.*

Medidas para preservar la fertilidad según la etapa

La evaluación de las pacientes con indicación para tratamiento conservador debe incluir tres criterios estrictos.[32] **Figura 1**

1. Evaluación histeroscópica de la neoplasia, con atención especial a su tamaño (≤ 2 cm), localización y ausencia de extensión endocervical.
2. Deseo de embarazo de la paciente, considerando 18 meses como el periodo máximo de seguridad para resultar embarazada, antes de proceder al tratamiento oncológico definitivo.
3. Evaluación de la reserva ovárica, considerando que el embarazo deberá lograrse mediante técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.

La evaluación histeroscópica es el mejor método de evaluación de la neoplasia primaria (para evitar errores de subestadificación clínica) y el mejor método para seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento.[27] Entre los elementos de evaluación se incluye el tamaño tumoral, con base en que el "mayor tamaño tumoral, menor posibilidad de respuesta al tratamiento" y de

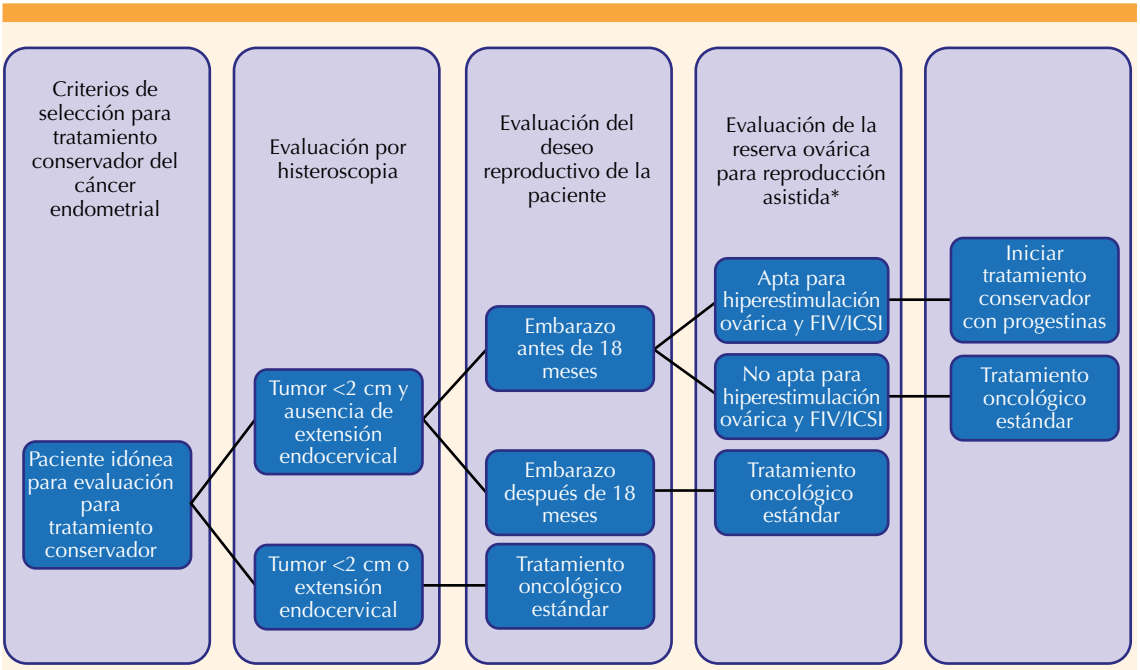


Figura 1. Evaluación integral de pacientes con cáncer de endometrio y de las susceptibles al tratamiento conservador preservador de la fertilidad.

que "a mayor tamaño tumoral, mayor riesgo de recurrencia".

La evaluación de la reserva ovárica debe efectuarse en condiciones basales, antes de iniciar el tratamiento con progestágeno, para seleccionar solo a mujeres que posteriormente puedan recibir reproducción asistida e incrementar la posibilidad de embarazo.

Recomendaciones

- *Puede recurrirse a la histeroscopia para evaluar la neoplasia primaria y para hacer el seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento.*
- *El tratamiento oncológico quirúrgico definitivo del cáncer endometrial es indispensable una vez que se haya logrado el objetivo (embarazo) o se haya fracasado en el intento (ausencia de respuesta satisfactoria al tratamiento en no más de 18 meses o sin éxito para concebir).*
- *Cuando la evaluación clínica no sea concluyente debe considerarse una evaluación laparoscópica completa, con citología peritoneal, muestreo ganglionar pélvico y revisión anexial, antes de decidirse por el tratamiento conservador.*

En el **Cuadro 5** se muestran los criterios de selección aquí recomendados para evaluación de

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

Cuadro 5. Criterios de selección para evaluación de pacientes con cáncer de endometrio susceptibles de tratamiento conservador

1. Edad menor de 45 años
2. Carcinoma endometrioide bien diferenciado, grado 1, en espécimen histológico adecuado
3. Ausencia de invasión linfovascular en espécimen histológico adecuado
4. Expresión de receptores de progesterona intensa y difusa en espécimen histológico adecuado; expresión de receptores de estrógenos positiva (sin importar el nivel de intensidad)
5. Máximo 4 semanas transcurridas desde la fecha de toma de la biopsia endometrial
6. Sin evidencia de invasión miometrial en resonancia magnética con contraste
7. Sin evidencia de enfermedad metastásica en tomografía computada con contraste
8. Sin evidencia de tumor anexial sospechoso en ultrasonido transvaginal o tomografía axial computada

las pacientes aptas para tratamiento conservador de cáncer endometrial.

Esquemas de tratamiento oncológico preservador de la fertilidad

Las opciones actuales para preservar la fertilidad se limitan a tratamientos hormonales. Las pacientes que decidan optar por el tratamiento conservador hormonal deben recibir una explicación detallada de los riesgos potenciales considerando que a la fecha no se ha demostrado cuál es el tratamiento con progestina óptimo. La respuesta al tratamiento puede variar dependiendo de la situación de los receptores tumorales, de 26-89% en tumores positivos a receptores de estrógenos y de progesterona hasta solo 8-17% cuando los receptores son negativos.[33]

Se han probado dosis variadas de diferentes agentes progestacionales. El acetato de medroxiprogesterona en dosis de 100-800 mg al día, el acetato de megestrol en dosis de 40-160 mg al día y la combinación de tamoxifeno con progestina han dado resultados similares. El 62-75% de las pacientes en etapa clínica I y adenocarcinoma bien diferenciado reaccionan adecuadamente al tratamiento progestacional durante 3 a 9 meses y la mayoría logran respuestas de largo plazo; sin embargo, la ausencia de respuesta positiva podría afectar el éxito del tratamiento.[33]

Kalogiannidis y su grupo publicaron lo que encontraron en una revisión de estudios que incluyeron pacientes tratadas con acetato de medroxiprogesterona o acetato de megestrol, evaluadas mediante biopsia endometrial cada tres meses. La tasa global de respuesta fue 73% (media de 4 meses, rango 1-15 meses) y la tasa de recaída de 36% (seguimiento promedio de 22 meses, límites 6 y 73 meses). En global, 40% de las pacientes que alcanzaron respuestas satisfactorias consiguieron el embarazo, la mitad de ellas mediante tratamientos de reproducción asistida.[34]

Se dispone de pocos datos con alto poder estadístico que establezcan el tipo de progesterona, vía de administración o la dosis porque la información de eficacia y toxicidad de los progestágenos en cáncer de endometrio es limitada, los estudios provienen de metanálisis, estudios observacionales, series y reportes de casos con diferentes dosis, fármacos y esquemas. La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia señala que las progestinas recomendables son: acetato de medroxiprogesterona o acetato de megestrol.[35] Aún hacen falta más estudios y seguimiento adecuado para definir la utilidad del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (LNG-DIU).

El seguimiento de las pacientes debe incluir: ultrasonido transvaginal en forma seriada, biopsias endometriales y CA-125; el muestreo periódico del endometrio debe hacerse cada 1 a 6 meses. Hasta ahora no se ha establecido cuál es el tiempo necesario de tratamiento

para obtener respuesta y cuál es la duración de ésta. Algunas publicaciones sugieren que el tiempo de tratamiento mínimo necesario es 3.6 meses y que debe mantenerse durante 5.4 meses por lo menos.[36] En la mayor parte de los trabajos se señala la repetición de la biopsia a los 3 meses de tratamiento hormonal, mientras que la duración del tratamiento varía de 15 a 35 meses.[35]

Recomendaciones

Se sugiere apegarse a alguno de los siguientes esquemas de tratamiento:

- *500 mg de acetato de medroxiprogesterona al día, por vía oral, sin interrupción.*
- *160 mg de acetato de megestrol al día, por vía oral, sin interrupción.*
- *Tratamiento combinado con alguno de los progestágenos anteriores más un dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel.*
- *Dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel solo (únicamente en protocolos prospectivos de evaluación de "no inferioridad" vs esquemas de tratamiento).*

La evaluación de la respuesta al tratamiento debe ser por histeroscopia conforme a las siguientes directrices:

- Histeroscopia a intervalos de 0 (pretratamiento), 3, 6 y 9 meses.
- Caracterizar la neoplasia (y consignar en expediente) en cuanto a:
- *1)* localización, *2)* tamaño del diámetro mayor, *3)* anchura de la base (si está indicado en lesiones pediculadas), *4)* aspecto histeroscópico (con obtención de imagen fotográfica).
- Respuesta tumoral completa: sin tumor identificable.
- Respuesta tumoral parcial: reducción del tamaño tumoral mayor o igual al 30%.
- Sin respuesta tumoral: tamaño y aspecto idéntico al pretratamiento.
- Progresión tumoral: crecimiento en volumen o extensión mayor o igual a 15%.

Ante la respuesta tumoral completa: proceder a la confirmación histológica:

- Obtener cuatro biopsias dirigidas del sitio de localización original del tumor.
- Abarcar una extensión de 4 ± 2 cm^2 para tomar las biopsias.
- Si alguna de las biopsias resulta positiva para adenocarcinoma: regresar al tratamiento y continuarlo los siguientes 3 meses.

La **Figura 2** muestra la sugerencia del flujograma de decisión para el tratamiento conservador de las mujeres con cáncer de endometrio.

Seguridad de los tratamientos conservadores del cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio, en pacientes menores de 45 años, es menos común, pero aparentemente tiene mejor pronóstico que en pacientes de mayor edad. Sin embargo, el cáncer de endometrio detectado a temprana edad incrementa el riesgo de cáncer asociado con el síndrome de Lynch-cáncer colorrectal no polipósico hereditario y la posibilidad de cáncer ovárico sincrónico o metacrónico no relacionado con el síndrome de Lynch-cáncer colorrectal no polipósico hereditario. Cuando se evalúa a las pacientes con cáncer de endometrio en etapa 1, la posibilidad de metástasis ováricas es excepcional (menos de

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

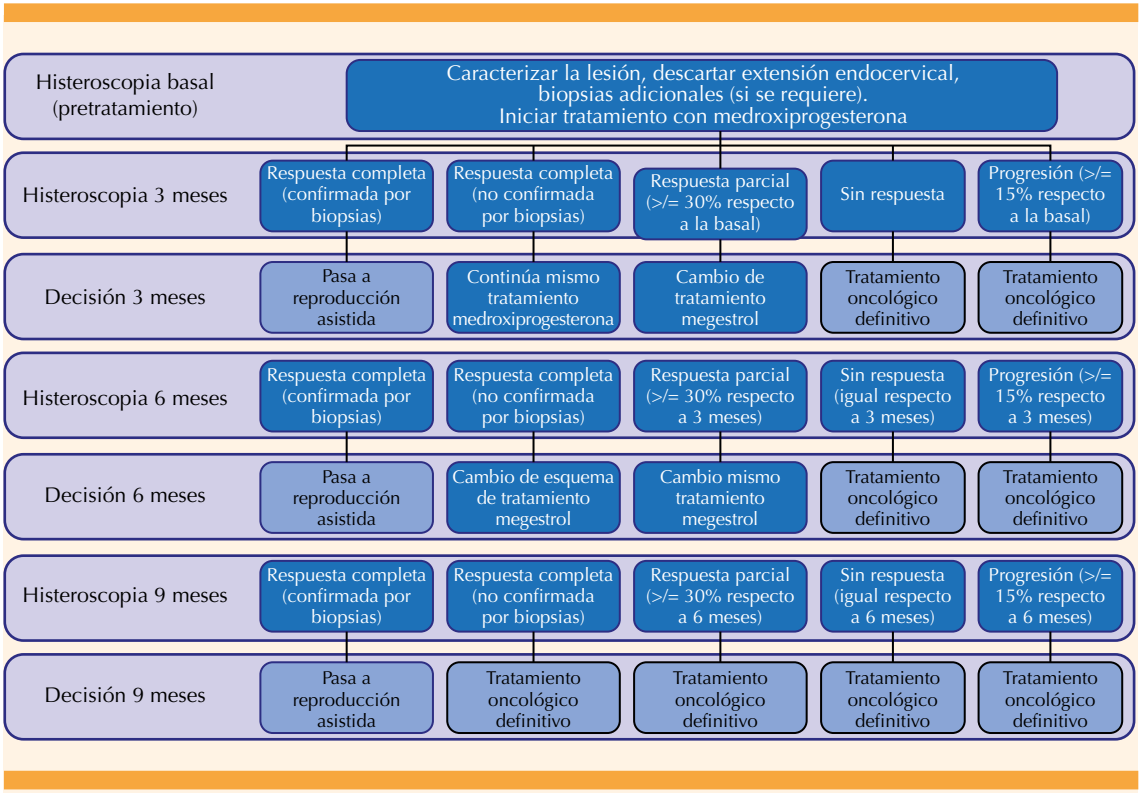


Figura 2. Flujograma de decisión de tratamiento conservador de pacientes con cáncer endometrial.

5%), pero la incidencia de cáncer de endometrio en cualquier etapa clínica con cáncer ovárico sincrónico es de 10 a 29.4%.[37]

Aun cuando el grado de diferenciación histológica es un indicador sensible del riesgo de diseminación tumoral, 2.8% de las lesiones grado 1 se manifiestan con afectación ganglionar pélvica y 1.7% paraaórtica; 10% de los tumores grado 1 tienen penetración miometrial profunda, 6% de los tumores en etapas 1 y 2 ocultan la diseminación a los anexos y 19% de las pacientes pueden tener tumores ováricos coexistentes.[38]

Recomendaciones

- *En pacientes jóvenes con cáncer de endometrio se recomienda la consejería genética para descartar síndrome de Lynch.*
- *En caso de diagnóstico de síndrome de Lynch se recomienda asegurar la ausencia de un doble primario, sobre todo ovario sincrónico.*

Estrategias de reproducción para pacientes con tratamiento conservador de cáncer de endometrio

La seguridad de los tratamientos de reproducción asistida en pacientes con antecedente de cáncer ginecológico ha sido motivo de preocupación, aunque varios estudios han arrojado información tranquilizadora. La estimulación ovárica no parece asociarse con incremento del riesgo de recaída y los embarazos subsiguientes no agra-

van el pronóstico oncológico.[39] La repercusión de las concentraciones elevadas de estradiol en pacientes con cáncer de endometrio temprano es incierta y se dispone de muy poca información acerca del protocolo, la duración e intentos de estimulación ovárica.

Se dispone de estrategias para conservar bajas las concentraciones de estradiol durante la estimulación ovárica controlada, de tal manera que las pacientes con cáncer estrógeno-dependiente permanezcan a salvo y no se incremente la recurrencia tumoral. Algunos estudios efectuados en pacientes con cáncer de mama han demostrado que los inhibidores de aromatasa junto con agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas desencadenan la ovulación, en lugar de gonadotropina coriónica humana, y reducen la exposición a estrógenos y la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica. El disparo con agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas puede resultar en mayor cantidad de ovocitos maduros y, con esto, mayor cantidad de ovocitos o embriones para criopreservar, en comparación con ciclos con gonadotropina coriónica humana.[40]

La evidencia reciente indica que en un mismo ciclo menstrual puede haber múltiples oleadas de reclutamiento de folículos dominantes y que, por ende, el concepto de ventana estrecha de oportunidad para el reclutamiento folicular podría ser erróneo. Así, la disponibilidad actual de antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas, combinada con el descubrimiento de las múltiples oleadas de reclutamiento, dio paso al advenimiento de la hiperestimulación ovárica controlada de inicio aleatorio (*random-start HOC*) en la fase folicular tardía o en la fase lútea del ciclo menstrual para la criopreservación embrionaria en pacientes con cáncer. Por desgracia, las publicaciones acerca del inicio de la hiperestimulación ovárica controlada en fase folicular tardía, o en fase lútea, y la preservación de fertilidad de "emergencia" aún se encuentran limitadas a series de casos, aunque su indicación es cada vez mayor.[41]

La American Society for Reproductive Medicine revisó, recientemente, la evidencia acerca de tasas de fertilización y embarazos conseguidos después de la vitrificación y desvitrificación de los ovocitos. Las cifras publicadas muestran desenlaces similares a los obtenidos cuando se utilizan ovocitos frescos en ciclos de FIV-ICSI. Tampoco se han observado incrementos en anomalías cromosómicas, defectos al nacimiento, ni alteraciones del desarrollo cuando se compara la incidencia en embarazos logrados con fertilización in vitro-inyección intra citoplásmica del espermatozoide *versus* las de la población general.[42]

Recomendaciones

- *El tratamiento de reproducción posterior a la respuesta con progestinas dependerá del diagnóstico de infertilidad.*
- *El especialista en infertilidad, el ginecólogo-oncólogo, junto con la paciente, tomarán la decisión del tratamiento óptimo.*

Mujeres en edad fértil con cáncer de ovario

De acuerdo con las estadísticas de Globocan, para México en 2018, el cáncer de ovario ocupó el octavo lugar como causa de enfermedad maligna en mujeres mexicanas, y es el tercer tumor ginecológico después del carcinoma cervicouterino y el cáncer endometrial. El 12.1% de los casos de cáncer de ovario se registran en mujeres en edad reproductiva.[2]

Desde el punto de vista de la histogénesis, epidemiología, historia natural y frecuencia existen tres familias de cáncer de ovario: tumores

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

epiteliales (80%), tumores germinales (15%) y tumores del estroma (5%).[43] En el procedimiento de mujeres con sospecha de cáncer de ovario hay que tener en cuenta también los tumores limítrofes y la tumoración anexial.

Diagnóstico

Los tumores de ovario no son susceptibles de detección oportuna o tamizaje. El método ideal para identificarlos es el ultrasonido pélvico o transvaginal que, además de detectar tumores malignos, lo hace de tumoraciones anexiales, muy frecuentes en mujeres mayores de 40 años. El diagnóstico de un tumor de ovario se establece en la ooforectomía porque la biopsia mediante punción de las tumoraciones quísticas está contraindicada por su potencial de diseminación; sin embargo, de esta forma se practican muchas cirugías innecesarias que elevan los costos de una forma desproporcionada con pocas ventajas y significativa morbilidad.[44,45]

Tumoración anexial

Se han propuesto normas para el estudio de la tumoración anexial partiendo de la premisa de que la "tumoración de ovario en mujeres prepúberes y en posmenopáusicas debe considerarse cáncer hasta no demostrarse lo contrario"; mientras que una tumoración anexial en una mujer en edad reproductiva tiene 80% de probabilidades de ser benigna (teratoma quístico, quiste funcional o endometrioma).

Recomendaciones

En pacientes con tumoraciones ováricas puede optarse solo por la observación o el tratamiento conservador, si se cumplen los siguientes requisitos:

- *Estar en edad reproductiva.*
- *Que sean puramente quísticas (no sólidas, sin septos ni vegetaciones).*
- *Menores de 10 cm.*
- *Unilaterales.*
- *Sin ascitis.*
- *Sin datos de abdomen agudo por torsión, necrosis o ruptura.*

Todas las pacientes con tumoraciones que no cumplan los requisitos previos deben explorarse mediante intervención quirúrgica abierta o laparoscópica.

- *Si es necesario operar a una paciente en edad reproductiva y con tumoración anexial se recomienda hacerlo en forma electiva y no de emergencia, sin posibilidad de diagnóstico anatomo-patológico transoperatorio.*
- *La histerectomía con salpingooforectomía bilateral nunca debe operarse, independientemente de los hallazgos (diseminación transcelómica, carcinomatosis, fuerte sospecha de malignidad).*
- *Se recomienda la cistectomía o salpingooforectomía unilateral y jamás en cuña del ovario contralateral.*
- *Nunca debe ponerse en riesgo la fertilidad.*

Tumores limítrofes

Son un grupo particular de tumores entre los que la neoplasia tiene un crecimiento fundamentalmente intraquístico y, a pesar de invadir la cápsula y diseminarse al peritoneo, los implantes mantienen las características no invasivas del tumor limítrofe original. Son biológicamente poco agresivos, con poco potencial de invadir y no ocasionan metástasis viscerales.[46]

Se diagnostican como tumor anexial: son tumoraciones heterogéneas (quísticas y sólidas, con o sin vegetaciones en su interior y tabiques o septos gruesos) que pueden elevar el marcador CA 125 y no afectan al estado general. El tratamiento convencional es la histerectomía total abdominal, con salpingooforectomía bilateral, previo lavado de la cavidad, muestreo del peritoneo, omentectomía y biopsias del diafragma. La linfadenectomía sigue siendo motivo de controversia. La supervivencia es mayor de 90% a 10 años y, a pesar de la diseminación no se tratan con quimioterapia si las metástasis son limítrofes.[46]

Recomendaciones

- *En mujeres en edad reproductiva se sugiere la conducta conservadora, con cistectomía o salpingooforectomía unilateral preservadora de la fertilidad; la cistectomía tiene mayor tasa de recaída local.*
- *Debe completarse la etapificación y mantener intactos el útero y ovario contralateral (no practicar cuña de ovario).*
- *En caso de bilateralidad: retirar el de mayor tamaño con salpingooforectomía bilateral y cistectomía del menor.*
- *Tratar de conservar el tejido ovárico en solución fisiológica, a temperatura ambiente, y enviarla de inmediato a un centro de reproducción asistida para valorar la posibilidad de criopreservar el tejido ovárico.*
- *Si la paciente ya no desea el embarazo es recomendable completar el tratamiento oncológico.*

Tumores epiteliales

Son los más frecuentes y se han identificado dos subtipos con significado pronóstico:[47]

- *Carcinoma papilar seroso de alto grado*: quizá originado en la trompa de Falopio: es un tumor biológicamente agresivo y con mutación en el gen proapoptósico P53.
- *Tumores originados en la secuencia adenoma-hiperplasia-tumor limítrofe-carcinoma invasor*. Son los tumores serosos de bajo grado, mucinosos, endometrioides y células claras (aunque estos últimos se consideran biológicamente agresivos). Su evolución es menos agresiva y las mutaciones se originan en los genes K-ras, BRAF y PTen.

La edad de aparición suele ser en mujeres mayores de 45 años pero son más frecuentes en las posmenopáusicas, con baja paridad o nuliparidad, vida menstrual prolongada (teoría de ovulación incesante), y afecta a un grupo particularmente vulnerable: mujeres con mutación de genes BRCA 1 y BRCA 2 que la padecen a edades más tempranas; el tipo más frecuente es el seroso papilar de alto grado.[48]

El único estadio susceptible de salpingooforectomía unilateral preservadora de la fertilidad es el estadio IA1, que representa a los tumores unilaterales, con cápsula íntegra, lavado y etapificación negativa. En casos IB1, tumores bilaterales con cápsula íntegra, lavado y etapificación negativas puede conservarse el útero.

Los estadios restantes, por su naturaleza agresiva y alta tasa de recurrencia, ameritan histerectomía total con salpingooforectomía bilateral y rutina etapificadora completa que implica la pérdida del potencial reproductivo.

Recomendaciones

- *Se recomienda la salpingooforectomía bilateral profiláctica en mujeres mayores de 35 años o al finalizar la etapa reproductiva.*

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

- *Cuando se ha preservado la fertilidad, sugerir a la paciente la posibilidad de realizar un ciclo de reproducción asistida de alta complejidad con diagnóstico genético previo a la implantación, lo que evita la trasmisión de formas hereditarias.*

Tumores germinales

Estos tumores se identifican en niñas, adolescentes y mujeres jóvenes con edad media a la aparición de 19 años. Se dividen en dos grupos: disgerminoma y no disgerminoma (que comprende al teratoma inmaduro, carcinoma embrionario, tumor de senos endodérmicos y coriocarcinoma). Elevan los marcadores: deshidrogenasa láctica, alfa feto proteína y fracción beta de gonadotropina coriónica humana. Se diagnostican, casi siempre, en estadios tempranos.[49]

El tratamiento de la fertilidad es conservador. Son tumores quimio-curables, cuya tasa de supervivencia alcanza incluso 90%.[50]

Recomendaciones

- *Debe practicarse la remoción intacta del tumor, conservar la trompa si no está adherida y afectada y establecer la etapificación visual y mediante palpación con citorreducción, si lo amerita.*
- *La histerectomía con salpingooforectomía bilateral no está indicada.*
- *En mujeres posmenárquicas debe considerarse la criopreservación de ovocitos y en niñas prepúberes, con tratamiento sistémico con quimioterapia, criopreservación de tejido ovárico por el riesgo de daño al epitelio germinal e insuficiencia ovárica prematura.*

Tumores del estroma y cordones sexuales

Representan un grupo excepcional y pueden aparecer en niñas, prepúberes tempranas y en mujeres en edad reproductiva. Derivan de los cordones sexuales y el estroma ovárico y están compuestos de varias combinaciones de elementos, incluidas las células de la teca y granulosa, Sertoli y Leydig y células morfológicamente indiferentes.[51]

Incluso 5% de los tumores de células de la granulosa aparecen en mujeres jóvenes y en niñas prepúberes. En las niñas, 75% se asocian con pseudoprecocidad sexual por secreción estrogénica; en la edad reproductiva se asocian con irregularidad menstrual y amenorrea. También se relacionan con hiperplasia y cáncer de endometrio y rara vez producen andrógenos y virilización. Casi todos se diagnostican en estadio I, por lo que puede considerarse la cirugía preservadora de fertilidad con conservación del útero con ovario y trompa contralaterales.[52] No se requiere coadyuvante con quimioterapia en estadio I. Los estadios más avanzados requieren tratamiento radical. La vigilancia debe ser estrecha porque pueden recaer desde 5 hasta 30 años después del diagnóstico.[53]

La conducta terapéutica en relación con el futuro reproductivo de las pacientes con tumores de células de la granulosa es compleja, por la producción hormonal de origen tumoral.

Los tumores de Sertoli-Leydig aparecen en mujeres en edad reproductiva (tercera y cuarta décadas de la vida) y son de baja malignidad, productores de andrógenos y virilización en 70 a 80% de las pacientes. Muy rara vez son bilaterales.[54,55]

En los tumores de Sertoli-Leydig, puesto que muy rara vez son bilaterales, es posible el

tratamiento conservador de la fertilidad con salpingooforectomía unilateral. No hay quimioterapia efectiva para ellos. La supervivencia a 5 años es de 70 a 90%. La quimioterapia coadyuvante se recomienda para pacientes en etapas avanzadas, diferenciación pobre o intermedia, patrón retiforme y elementos heterólogos.[56]

Recomendaciones

- *En tumores de células de la granulosa en estadio I considerar la cirugía preservadora de la fertilidad. En estadios más avanzados, se recomienda la criopreservación de ovocitos del ovario contralateral previo al tratamiento definitivo.*
- *Debe hacerse una vigilancia estrecha. Para el seguimiento puede utilizarse el marcador inhibina.*

Mujeres en edad fértil con cáncer de mama

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer. El 45% de los casos se registran en países de bajos y medianos recursos.[1] En México, en las últimas tres décadas se ha registrado un incremento constante en la incidencia y mortalidad; entre los años 2000 y 2013 la incidencia pasó de 10.76 por cada 100,000 mujeres mayores de 25 años a 26.1.[57] En mujeres en edad reproductiva el cáncer de mama es, también, la enfermedad maligna de diagnóstico más frecuente. En Estados Unidos 5% de los nuevos casos de cáncer de mama se diagnostican en mujeres menores de 40 años (11,160 casos al año), en América Latina la tasa de cáncer de mama en mujeres jóvenes alcanza 10-15%. Además, en México, la edad media al diagnóstico es de 52.5 años, una década inferior a la reportada en la población del resto de América del Norte y Europa Occidental.[58]

Estadificación

Las pacientes se estadifican conforme al sistema TNM de la 8ª edición del American Joint Comitee on Cancer, de acuerdo con la etapa clínica al momento de aparición.[59] Con base en los parámetros clásicos del tumor, estado ganglionar y metástasis (TNM) es posible determinar un estadio clínico y patológico convencional. Al agregar el grado tumoral, estado de los receptores de estrógeno y progesterona, HER2 neu y el puntaje de recurrencia calculado por Oncotype Dx puede establecerse la etapa anatómica y patológica pronóstica. De manera convencional, el cáncer de mama se divide en etapas tempranas, localmente avanzadas y metastásica de la siguiente manera:

1. Enfermedad temprana: EC 0, I, IIA, IIB (T2N1).
2. Enfermedad localmente avanzada: EC IIB (T3N0) IIIA a IIIC.
3. Enfermedad metastásica: EC IV (M1).

La supervivencia a cinco años varía según la etapa clínica, de 95% cuando el cáncer de mama se diagnostica en estadio EC1 hasta 18% cuando la paciente se encuentra en EC IV.[2]

Recomendación

- *Incorporar los biomarcadores para determinar un estadio anatómico y patológico y establecer el pronóstico.*

Tratamiento por etapa clínica

El tratamiento del cáncer de mama evoluciona constantemente a tal punto que en la actualidad es por completo personalizado. El escenario ideal incluye la participación multidisciplinaria en donde todas las ramas de la Oncología (ci-

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

rujanos, oncólogos médicos, radio oncólogos, patólogos, radiólogos) confluyen para conseguir el mejor desenlace posible, con toma de decisiones interdisciplinarias que garanticen el mejor tratamiento individualizado en cada paciente.

Tratamiento en etapas tempranas

En general, las pacientes con cáncer de mama temprano se operan mediante un procedimiento conservador o mastectomía total. Debe evaluarse el estado axilar mediante biopsia por aspiración con aguja fina.[2]

El tratamiento sistémico coadyuvante se ofrecerá dependiendo de las características histopatológicas: tamaño tumoral, grado, cantidad de ganglios afectados, estado de los receptores de estrógeno, progesterona y sobrexpresión de HER2 neu.

Posterior al tratamiento quirúrgico y de la elección de medidas de control local (cirugía, radioterapia) se determina la necesidad de indicar el tratamiento sistémico coadyuvante, endocrinológico, quimioterapia o biológico según las características del tumor y el estado ganglionar.

Recomendaciones

- *La cirugía conservadora (mastectomía total) se acompaña, siempre, de radioterapia coadyuvante. Esta opción permite preservar el órgano con un aspecto cosmético aceptable y con baja tasa de recurrencia. Cuando coexisten: mala relación mama-tumor, microcalcificaciones difusas, antecedente de radioterapia en la misma zona, asociación con el embarazo y márgenes persistentemente positivos, la cirugía conservadora está contraindicada.*
- *Las pacientes con contraindicación inicial para la cirugía conservadora, por mala relación mama-tumor, pueden recibir tratamiento sistémico neoadyuvante con la intención de inducir una respuesta y mejorar la relación mama-tumor.*
- *La mastectomía total está indicada en pacientes no aptas para cirugía conservadora o en quienes no tienen interés en preservar la glándula. Debe considerase la posibilidad de reconstrucción inmediata según las preferencias de la paciente.*
- *La radioterapia posmastectomía se ofrece a pacientes con alto riesgo de recurrencia, incluidos los tumores mayores de 5 cm, márgenes profundos positivos y ganglios linfáticos positivos.*
- *Cuando los ganglios son clínica o radiológicamente sospechosos deben evaluarse con biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido. Si ésta es positiva para carcinoma y la paciente es apta para el tratamiento quirúrgico primario se practica la disección radical de axila. Si la biopsia por aspiración con aguja fina es negativa deberá emprenderse la búsqueda del ganglio centinela al momento de ofrecer control local quirúrgico. Si la axila es clínica y radiológicamente negativa, se practica el ganglio centinela. Si éste se practica en conjunto con cirugía conservadora, la existencia de 1 a 2 ganglios positivos no ameritará terminar la disección radical de axila porque se consolidará más adelante el control local con radioterapia. Si se practica ganglio centinela en conjunto con mastectomía total y éste es positivo en el estudio transoperatorio debe completarse la disección radical de axila.*
- *Las pacientes con receptores hormonales positivos siempre deberán recibir tratamiento antihormonal como parte del tratamiento coadyuvante. Además, quimioterapia si:*

- La edad es igual o menor a 35 años
- Grado tumoral (alto)
- Infiltración linfovascular
- Tamaño tumoral más o menos mayor de 2 cm
- Ganglios linfáticos positivos
- *Recurrence Score por Oncotype* alto (en mayores de 25 años, mayores de 50 años y puntuación de 16 a 25 en mujeres menores de 50 años)
- Las pacientes con tumores hormonosensibles consideradas aptas para la quimioterapia deben recibir tratamiento hormonal al completar el esquema de la primera
- Las pacientes con sobrexpresión de HER2 neu deben recibir tratamiento dirigido anti-HER2, además de quimioterapia sistémica. Si hay expresión de receptores de estrógeno o progesterona, la paciente recibirá, posteriormente, tratamiento antihormonal
- A las pacientes triple negativas debe ofrecérseles quimioterapia coadyuvante si el tamaño tumoral es ≥ 0.5 cm. Este grupo de pacientes no es susceptible de recibir tratamiento hormonal

Tratamiento en enfermedad localmente avanzada

A las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado al inicio suele ofrecérseles tratamiento sistémico neoadyuvante. La meta es inducir respuesta antes del tratamiento quirúrgico y mejorar, así, la operabilidad o permitir la preservación de la mama.[60] El tratamiento neoadyuvante permite, además, valorar la respuesta *in vivo*. En algunos casos puede optarse por el tratamiento quirúrgico primario con posterior coadyuvancia, según las variables patológicas. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad y global son comparables en pacientes que reciben neoadyuvancia inicial y las operadas, de inicio.[60]

Posterior al tratamiento neoadyuvante se selecciona la modalidad de tratamiento quirúrgico de acuerdo con las variables clínicas iniciales y la respuesta (cirugía conservadora *vs* mastectomía total y ganglio centinela *vs* disección radical de axila). Se ofrece, también, radioterapia coadyuvante de acuerdo con las variables clínicas pre y postratamiento neoadyuvante. Debe considerarse la posibilidad de reconstrucción inmediata o tardía según los deseos de la paciente.

Los esquemas de quimioterapia neoadyuvante administrados suelen ser con antraciclinas y taxanos o esquemas sin antraciclinas con taxanos y platinos. En tumores triple negativos se ofrecen, habitualmente, esquemas con carboplatino con antraciclinas y taxanos.[60]

El tratamiento hormonal o antihormonal se administra durante 5 a 10 años. El fármaco se elige conforme al estado hormonal de la paciente al momento del diagnóstico. En algunas pacientes estará indicada la castración quirúrgica y, después, los inhibidores de aromatasa.

Recomendaciones

- *En la mayoría de las pacientes con receptores hormonales positivos se recomienda la quimioterapia neoadyuvante (respuesta mayor en menor tiempo), aunque en algunos casos puede elegirse tratamiento hormonal neoadyuvante.*
- *El tratamiento hormonal neoadyuvante no se recomienda en pacientes premenopáusicas.*

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

- *En pacientes con sobrexpresión de HER2 neu se ofrece tratamiento dirigido con trastuzumab, pertuzumab y quimioterapia sistémica.*
- *En pacientes sin sobrexpresión de HER2 neu se ofrecen esquemas de tercera generación.* **Cuadro 6**
- *En pacientes con tumores triple negativo se ofrece quimioterapia sistémica neoadyuvante.*
- *En pacientes posmenopáusicas suelen prescribirse inhibidores de aromatasa (letrozol, anastrozol, exemestano) y, en algunos casos, moduladores selectivos del receptor de estrógeno (tamoxifeno).*
- *En pacientes premenopáusicas se ofrece tratamiento con tamoxifeno o doble bloqueo hormonal con goserelina y tamoxifeno vs un inhibidor de aromatasa.*

Tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica

En este grupo de pacientes el tratamiento es paliativo. La selección de tratamiento sistémico se hace con base en variables biológicas, síntomas y sitios de enfermedad metastásica.

Cuadro 6. Esquemas de quimioterapia para pacientes sin sobreexpresión de HER2 neu

Epirrubicina / ciclofosfamida, adriamicina / ciclofosfamida seguido de paclitaxel semanal.
Adriamicina / ciclofosfamida seguido de docetaxel trisemanal.
Docetaxel / adriamicina / ciclofosfamida.
Docetaxel / ciclofosfamida.
Dosis densas de adriamicina / ciclofosfamida, seguidas de dosis densas de paclitaxel.
Dosis densas de adriamicina / ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel semanal.

Efecto en la fertilidad, según el tratamiento por etapa clínica

El efecto en la fertilidad de las pacientes con cáncer de mama depende de la modalidad de tratamiento implementado. Los tratamientos convencionales para pacientes con cáncer de mama pueden tener una repercusión negativa en la salud reproductiva, ya sea de manera directa causando insuficiencia ovárica o retraso en la búsqueda del embarazo asociado con el tratamiento.

Radioterapia

La cantidad de radiación que llega a los ovarios y al útero, por dispersión durante el tratamiento dirigido a la mama y la axila, es relativamente bajo, por lo que el efecto gonadotóxico debería ser mínimo.

Recomendación

- *Se recomienda aplicar barreras para proteger el área pélvica.*
- *El embarazo debe postergarse hasta finalizar el esquema de radioterapia.*

Tratamiento sistémico-quimioterapia

Los agentes alquilantes (ciclofosfamida) tienen la mayor tasa de gonadotoxicidad, con amenorrea en 40 a 60% de las mujeres que los reciben antes de los 40 años y en más de 80% en las mayores de 40 años.[61]

Las antraciclinas son menos gonadotóxicas que los agentes alquilantes; sin embargo, también se asocian con altas tasas de amenorrea.[61]

Los taxanos se asocian con amenorrea cuando se indican en conjunto con antraciclinas y ciclofosfamida.

El efecto en la fertilidad de los tratamientos dirigidos contra antiHER2 se asocia, más bien, con quimioterapia concomitante. El tratamiento con trastuzumab, por sí solo, no contribuye a la amenorrea.[61]

Recomendación

- *No intentar el embarazo durante, por lo menos, siete meses después de completar el tratamiento anti HER2 dirigido por riesgo de teratogenicidad.*

Tratamiento endocrinológico

La mayor repercusión del tratamiento antihormonal en la fertilidad de las pacientes es la demora resultante en buscar la concepción. Las inquietudes con respecto al efecto del tamoxifeno en la fertilidad de quienes desean el embarazo se asocian con falta de apego al tratamiento. Además, el tamoxifeno ha demostrado efectos teratogénicos.[62]

El estudio POSITIVE[60] busca establecer la seguridad del embarazo en mujeres con cáncer de mama sensible a las hormonas a quienes se indica tratamiento hormonal durante 18 a 30 meses con un periodo de descanso de tres meses antes de la concepción. Se ofrece un lapso de espera de dos años para permitir el embarazo y lactancia. Posterior a esos dos años se contempla el reinicio de la terapia hormonal para completar 5-10 años de tratamiento.

Recomendación

- *En pacientes con tumores sensibles a las hormonas se recomienda el tamoxifeno, con o sin supresión ovárica, o los inhibidores de aromatasa asociados con supresión ovárica, durante 5 a 10 años, dependiendo de la etapa clínica al momento del diagnóstico y al estado de los ganglios.*

Medidas para preservar la fertilidad según la etapa clínica

Todas las mujeres en edad reproductiva, diagnosticadas con cáncer de mama y con interés en preservar su fertilidad deben enviarse oportunamente a la atención del especialistas en fertilidad.

La baja reserva ovárica, y edad más avanzada, abren puerta para tener una discusión realista y objetiva con la paciente acerca de las posibilidades de éxito de capturar ovocitos propios y de embarazo posterior.

Recomendación

- *Evaluación basal de la fertilidad con cuantificación de las concentraciones de hormona antimülleriana, estimulante de los folículos (FSH) y estradiol en fase folicular temprana, y conteo de folículos antrales por ultrasonido vaginal.*
- *Explicar a la pareja las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad: fertilización in vitro, donación ovular, útero subrogado y adopción.*

Criopreservación de ovocitos o embriones

La criopreservación de ovocitos o embriones es la opción mejor establecida y con mayor tasa de éxito para pacientes con reserva ovárica suficiente y para quienes se encuentran médicamente estables para iniciar la estimulación ovárica controlada.[62] Existen diferentes tipos de protocolos de estimulación, según la indicación por el biólogo de la reproducción, diseñados para minimizar el tiempo de demora para iniciar o continuar un tratamiento oncológico específico; por ejemplo, los protocolos "*random start*" que pueden requerir una o dos semanas e iniciar, en cualquier momento del ciclo e, incluso, pueden practicarse varios ciclos antes o después de la cirugía mamaria para lograr la cantidad óptima

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

de ovocitos. Las pacientes que reciben este tratamiento no han demostrado diferencia en recurrencia y supervivencia.[63] No hay diferencia en el tiempo para el inicio de la próxima modalidad terapéutica.

Las opciones de criopreservar ovocitos maduros o embriones han demostrado equivalencia en éxito para lograr el embarazo.[61]

Recomendaciones

- *Tratamiento concomitante con inhibidores de aromatasa para minimizar la elevación de las concentraciones de estrógeno.*
- *A las pacientes con mutaciones conocidas sugerir el diagnóstico genético previo a la implantación.*

Otras alternativas

Tratamiento concomitante con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)

La administración de agonistas de GnRH, goserelina o leuprolide, concomitante con la quimioterapia, disminuye la tasa de insuficiencia ovárica. Un metanálisis de 5 ensayos demostró la disminución en la tasa de insuficiencia ovárica prematura (14.1 vs 30.9).[64]

Recomendación

- *En particular en pacientes no aptas o que no pueden acceder a otros métodos de preservación comprobados: criopreservación.*

Preservación de tejido ovárico

Implica la escisión quirúrgica del tejido ovárico mediante laparoscopia con ooforectomía uni o bilateral. Se preparan tiras de tejido y se criopreservan para su descongelación y uso posterior. Existe un riesgo hipotético de siembra de células malignas y la posibilidad de segundos primarios en pacientes con mutación BRCA en el escenario del trasplante autólogo.

Recomendación

- *Se recomienda en pacientes no aptas para recibir estimulación ovárica controlada por indicación oncológica, en quienes no es inmediata la decisión de una técnica de preservación de fertilidad, solteras que deseen otra alternativa en conjunto con la estimulación ovárica controlada.*

Maduración folicular *in vitro*

Ante la premura del inicio de la terapia oncológica los ovocitos pueden obtenerse inmaduros y madurarse en el laboratorio o criopreservarse.

En la actualidad, la maduración de ovocitos inmaduros aún no es un procedimiento rutinario en México; sin embargo, es recomendable considerar una opción alternativa previa o tras la criopreservación. De ahí que sea necesario su desarrollo e implementación de manera generalizada, en el futuro cercano.

Recomendación

- *En pacientes en quienes no sea posible la estimulación ovárica controlada por indicación oncológica, en cualquier día del ciclo menstrual. No hay tiempo para una estimulación ovárica controlada o criopreservación de tejido ovárico.*

Hidrogeles con folículos encapsulados

Consiste en el trasplante de folículos inmaduros, encapsulados, en hidrogeles a la paciente, con subsecuente maduración *in vivo*. Se ha logrado con éxito en modelos murinos.

Recomendación

- *Considerarla como opción en pacientes en la premenarquia y en quienes no está indicada la estimulación ovárica.*

Diagnóstico genético preimplantación (PGT)

Las pacientes jóvenes con diagnóstico de cáncer de mama deben recibir la atención de especialistas para descartar síndromes de cáncer hereditario asociado con mutaciones genéticas. La identificación de mutaciones tiene implicaciones no solo en la selección del tratamiento y vigilancia, sino en la fertilidad.

Recomendación

- *En pacientes jóvenes con cáncer de mama se sugiere el diagnóstico genético previo a la implantación para aneuploidias, que podría permitir la selección de un embrión sin la mutación. En pacientes con BRCA1 positivo.*

Cáncer en niñas y adolescentes

El pronóstico general para las niñas y adolescentes con cáncer ha mejorado considerablemente. A mediados del decenio de 1970, 58% de los niños (de 0 a 14 años) y 68% de las adolescentes (de 15 a 19 años) con diagnóstico de cáncer supervivieron, al menos, cinco años. De 2008 a 2014, el 83.4% de los niños y 84.6% de los adolescentes con diagnóstico de cáncer supervivieron, al menos, 5 años.[65,66]

En México, el Programa Nacional de Cáncer Infantil (2017) del Seguro Popular (Secretaría de Salud), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Global Cancer Control (UICC) reportaron al cáncer infantil como la principal causa de muerte entre 5 y 14 años. La incidencia es de 55,000 a 60,000 casos anuales, de los que 65% se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad. La supervivencia global a 5 años es menor a 40%, que implica más de 2300 vidas anuales.[67]

Tipos

Las principales neoplasias en niñas y adolescentes son: leucemias (50%), linfomas, tumores del sistema nervioso central, tumores germinales, sarcomas de tejidos blandos, sarcomas óseos renales, retinoblastoma, neuroblastoma, hepáticos, carcinomas y melanoma.[67]

Tratamiento

Los tratamientos deben indicarse con equipos multidisciplinarios porque podrán requerirse: cirugía, quimioterapia o radioterapia según el tipo de tumor y etapa clínica.

Factores de riesgo de infertilidad

Los efectos en la fertilidad de los tratamientos gonadotóxicos dependen de diversos factores:

- Los relacionados con el paciente: edad y sexo.
- Los vinculados con el tratamiento: tipo de fármaco, dosis, dosis acumulativa de quimioterapia, lugar de la radiación y tipo de cirugía practicada.[68]

Los agentes antineoplásicos reportados con mayor toxicidad en la gónada son los alquilantes.[69,70]

Factores de riesgo de infertilidad en niñas

En las niñas, los factores de riesgo de infertilidad incluyen:

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

- Edad: a mayor cercanía entre la edad reproductiva y el tratamiento oncológico, mayor riesgo de infertilidad posterior.
- Dosis acumulada de agentes alquilantes (en particular ciclofosfamida, lomustina y procarbazina) y
- Diagnóstico de linfoma de Hodgkin.[68,71]

Efectos en la fertilidad según los tratamientos

La preservación de la fertilidad en pacientes pediátricas es un campo emergente y en evolución[68] que requiere evaluación multidisciplinaria del caso donde no deben faltar oncólogos, biólogos de la reproducción, psicólogos pediatras y, por supuesto, los padres o tutores de la paciente.

Las tasas de infertilidad en mujeres supervivientes al cáncer en la infancia van de 16 a 41%.[68,72,73]

Recomendación

- *Para que la información sea objetiva, completa, actualizada, precisa y oportuna deberán aportarla, en conjunto, el ginecólogo, el especialista en biología de la reproducción y el oncólogo.*

Radioterapia

La radiación abdominal o pélvica puede dañar los órganos reproductores femeninos. Dosis más altas de radiación a los ovarios, especialmente superiores a 10 Gray, aumentan la probabilidad de insuficiencia ovárica aguda o menopausia prematura no quirúrgica.[68]

Las dosis de radiación ovárica-uterina superiores a 5 Gray disminuyen la probabilidad de embarazo.[68]

La radiación al sistema nervioso central (hipotálamo e hipófisis) puede causar hipogonadismo.[68]

Cirugía

La ooforectomía condiciona distintos trastornos de la fertilidad en diferentes grados.[70,74,75]

Medidas para preservar la fertilidad

Criopreservación

Las opciones de preservación de la fertilidad más frecuentes en las etapas peripuberal y pospuberal incluyen: criopreservación de ovocitos, embriones o espermatozoides en el caso de niños,[7,68] aunque también deben considerarse la criopreservación de tejido ovárico y espermátides en los pacientes prepúberes.

Recomendaciones

- *Debe ofrecerse y valorarse, en conjunto con la familia de la paciente, la criopreservación de ovocitos o de tejido ovárico. Esta orientación debe incluir siempre a un biólogo de la reproducción.*
- *Antes de iniciar la quimioterapia, radioterapia o cirugía debe asesorarse oportuna y adecuadamente a los padres y a la paciente, cuando esté indicado desde el punto de vista de biología de la reproducción.*[68]

Mujeres en edad fértil con cáncer no ginecológico

Según el reporte de Globocan[2] y, excluyendo los tumores ginecológicos, los tumores con mayor frecuencia en mujeres en edad fértil en México (**Figuras 3 y 4**) son:

- Tiroides (50% aparecen en mujeres menores de 40 años).

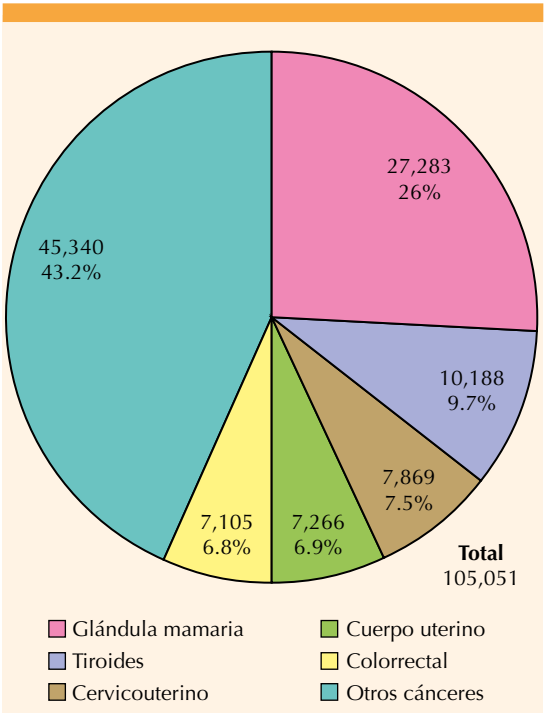


Figura 3. Cantidad de casos nuevos en 2018 de cánceres en mujeres de todas las edades.[2]

- Hígado y vías biliares (solo 2% en mujeres menores de 40 años).
- Colon y recto (solo 8% en mujeres menores de 40 años).
- Estómago (menos de 5% en mujeres menores de 45 años).
- Leucemias y linfomas (sobre todo en adolescentes).

Tratamiento según tipo de cáncer

Cáncer de hígado y estómago

Asumiendo la gran mortalidad debida a los tumores de hígado y estómago, el tema de fertilidad en mujeres con estos tumores tiene poca relevancia.

Cáncer de tiroides

En pacientes con cáncer de tiroides, el tratamiento primordial es la cirugía y, en algunos casos, yodo radioactivo complementario.[76]

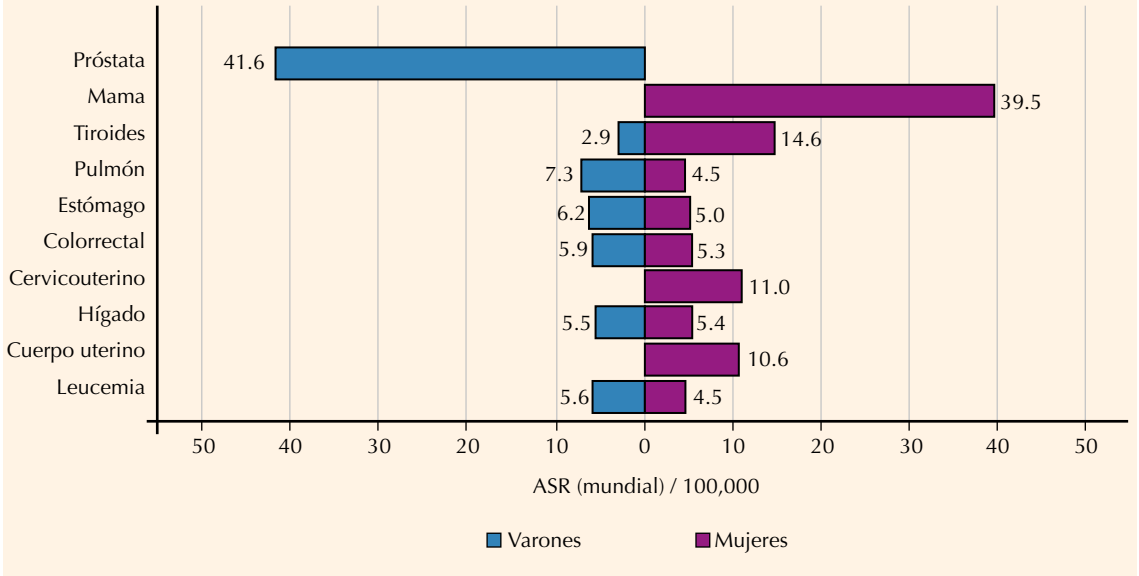


Figura 4. Incidencia estandarizada de los 10 tipos más comunes de cáncer, por sexo y edad.[2]

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

Se desconoce el efecto que una dosis de yodo pudiera tener en la fertilidad; sin embargo, y ante la duda, se considera importante y una buena práctica clínica referir a las mujeres con deseo de fertilidad a la valoración del biólogo de la reproducción.

Recomendación

- *Referir a las mujeres con cáncer de tiroides y deseo de fertilidad a la valoración por parte del biólogo de la reproducción.*

Cáncer de colon

El tratamiento primario de las pacientes con cáncer de colon es la cirugía.[77] Solo en casos en los que la quimioterapia es necesaria habrá de considerarse la referencia a centros especializados donde el biólogo de la reproducción, en conjunto con el resto del equipo multidisciplinario, orienten en forma adecuada, objetiva y oportuna a la paciente acerca de la preservación de su potencial reproductivo futuro.

Recomendación

- *Cuando la paciente con cáncer de colon deba ser tratada con quimioterapia convendrá enviarla a centros especializados en reproducción, con el objetivo de orientarla acerca de la preservación de su potencial reproductivo futuro.*

Cáncer hematológico (leucemias y linfomas)

Las leucemias y los linfomas son terreno del hematólogo y el tratamiento incluye altas dosis de quimioterapia.[78,79] Por esto, en pacientes susceptibles de curación debe orientárseles acerca de la posibilidad de preservación de la fertilidad por un grupo de expertos que incluya a un biólogo de la reproducción.

Recomendación

- *Las pacientes con cáncer hematológico que se consideren curables deben recibir orientación acerca de la posibilidad de preservación de la fertilidad por un grupo de expertos que incluya a un biólogo de la reproducción.*

Efecto en la fertilidad según el tratamiento

Los esquemas de quimioterapia son múltiples y con diferentes perfiles de toxicidad. Se desconoce el efecto en la fertilidad de muchos de ellos.

Recomendación

- *Para toda mujer con cáncer y con deseo de fertilidad considerar la evaluación multidisciplinaria que incluya a un biólogo de la reproducción.*

Medidas para preservar la fertilidad según etapas

Recomendaciones

- *Es indispensable contar con equipos multidisciplinarios que permitan el debido establecimiento del diagnóstico correcto.*
- *Siempre deberán enviarse a centros especializados para su atención y establecer con precisión la urgencia, o no, del inicio de la quimioterapia.*
- *El equipo de expertos decidirá, en conjunto con la paciente y su familia, el mejor método disponible (criopreservación de*

tejido ovárico, ovocitos o embriones, etc.) para preservar su fertilidad futura.

Fertilidad en varones

Puesto que los tumores germinales (testiculares), los linfomas y leucemias son muy frecuentes en varones jóvenes,[80] se incluirá en las recomendaciones posteriores un apartado especial para este rubro; sin embargo, en caso de presentarse, deberá proporcionársele al paciente y su familia la posibilidad de preservación de la fertilidad. Esto deberá discutirse con un equipo multidisciplinario que incluya a un biólogo de la reproducción.

Recomendación

- *Proporcionar al paciente y su familia la posibilidad de preservación de la fertilidad.*

Aspectos técnicos: hiperestimulación ovárica controlada

El tiempo es un factor de infertilidad: decisivo para todas las pacientes: mayor edad, menor calidad y cantidad de ovocitos. Es decisivo para las que cursan con enfermedades oncológicas en donde, además de la enfermedad, se suma el tiempo, casi siempre corto, para poder iniciar el tratamiento médico o quirúrgico del proceso oncológico.

En la valoración de una paciente oncológica, con indicación de preservación de la fertilidad, debe existir una perfecta sincronización entre el biólogo de la reproducción y el oncólogo tratante para compartir el diagnóstico, tratamiento médico o quirúrgico a realizar y su pronóstico. El tipo de medicamentos o radiaciones y la dosis utilizada aportará una idea del daño que pueda sufrir la reserva ovárica. Es fundamental el momento en que se inicie el tratamiento porque de eso dependerá el tipo de preservación que se practicará.[3]

Esquemas para la hiperestimulación ovárica controlada en el mismo ciclo, o máximo un ciclo después

Preservación de extrema urgencia

Se considera de extrema urgencia cuando el inicio del tratamiento será de inmediato o antes de los próximos 10 días. En estos casos es imposible practicar el protocolo de hiperestimulación ovárica controlada, por lo que las únicas alternativas disponibles para preservar ovocitos son su maduración in vitro o la congelación de tejido ovárico.

También puede intentarse la administración de un análogo de depósito de la hormona liberadora de gonadotropinas, para la protección farmacológica de los ovarios. Si bien hay resultados controversiales acerca de su indicación, se sabe que no existe mayor daño y puede ofrecer ventajas en algunas pacientes.[61]

Maduración *in vitro* de ovocitos

Se trata de una técnica de alta complejidad que pocos centros en el país pueden practicar. Se requiere capacitación adecuada del biólogo de la reproducción para la aspiración de los folículos y del embriólogo para su identificación y correcta manipulación.[81]

La maduración in vitro de ovocitos requiere la aspiración de folículos para obtener ovocitos inmaduros, madurarlos en el laboratorio de reproducción y, posteriormente, congelarlos. Si bien es ideal llevarla a cabo durante la fase folicular temprana, esta técnica puede ejecutarse cualquier día del ciclo. Hay artículos que no encuentran diferencia entre llevarlo a cabo en la fase folicular o lútea.

Aunque no es indispensable pueden agregarse tres días de hormona folículo estimulante previos para favorecer el crecimiento folicular.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

También puede agregarse, 38 horas antes de la aspiración, una dosis de 10,000 UI de hormona gonadotrofina coriónica humana para favorecer el reinicio de la meiosis de los ovocitos y acelerar su proceso de maduración. La adición de la hormona gonadotrofina coriónica humana a la maduración in vitro modifica la terminología del procedimiento y hoy en día se le denomina maduración in vivo.[81]

La cantidad de ovocitos que se obtienen es variable, dependiendo de la reserva ovárica.

Recomendaciones

- *La técnica de maduración de ovocitos debe practicarse en centros de alta especialidad.*
- *Si bien puede ejecutarse cualquier día del ciclo, se recomienda hacerlo durante la fase folicular temprana.*
- *Se puede considerar añadir FSH tres días antes de la aspiración o 10,000 UI de hormona gonadotrofina coriónica humana 38 horas antes.*

Congelación de tejido ovárico

Se trata de una técnica aún experimental, aunque ya se han logrado más de 130 nacidos vivos en todo el mundo, incluso en pacientes prepúberes.[62]

Se puede practicar en cualquier momento mediante laparoscopia y extirpación desde un fragmento hasta la totalidad de uno de los ovarios. Nunca se recomienda extirpar ambos. Luego de extirpar el tejido ovárico se procesa en el laboratorio, mediante disección del tejido de la corteza ovárica (aproximadamente 3 mm) y la remoción del tejido del estroma. Se cortan en fragmentos pequeños y se procede a su congelación mediante técnica lenta con congelador programable o por vitrificación.[3] La recuperación de la paciente es muy rápida y existen muy pocas complicaciones inherentes a la técnica.

La ventaja es que, al trasplantar el ovario, la tasa de recuperación de su función es muy alta, mayor de 90%, con lo que puede tenerse una cantidad no muy limitada de ovocitos, que es lo que sucede al congelar, exclusivamente, ovocitos. Además, el tejido ovárico también puede preservarse durante el trascurso de alguna cirugía abdominal, aprovechando ese tiempo quirúrgico para la extirpación del tejido ovárico.[62]

Como desventaja destaca que es un procedimiento invasivo que requiere intervención quirúrgica, aunque esta sea ambulatoria.[62]

Para la congelación de tejido ovárico puede practicarse una técnica mixta de preservación. Consiste en aspirar los folículos que se observen a simple vista o mediante un microscopio estereoscópico, antes de congelar la corteza del ovario. La aspiración se realiza con una aguja de 21G. El líquido aspirado se revisa inmediatamente para observar los ovocitos, que casi siempre serán inmaduros, excepto que la cirugía se practique muy próxima al día de la ovulación, en cuyo caso puede recuperarse algún ovocito maduro. Posterior a la identificación se maduran por 24 a 48 horas, vitrificándose los ovocitos maduros obtenidos.[3]

Recomendaciones

- *La congelación de tejido ovárico o maduración in vitro de ovocitos se utilizará en caso de contraindicación para la estimulación ovárica o que el inicio del tratamiento oncológico sea inminente.*
- *Nunca deben extirparse ambos ovarios.*

Preservación de urgencia (en el mismo ciclo o máximo un ciclo después)

Estimulación ovárica controlada

Cuando se dispone de más días para el inicio del tratamiento oncológico existe la posibilidad de practicar la estimulación ovárica controlada.

Años antes, la estimulación se iniciaba en la fase folicular temprana y, posteriormente, en fase lútea con desenlaces parecidos.[82]

En la actualidad se sabe que los folículos se reclutan hasta en tres oleadas en un ciclo ovárico.[83] Este desarrollo folicular, tan extremadamente dinámico, permite estimular el desarrollo folicular en varias etapas del ciclo y el inicio de la estimulación desde el día que llegue la paciente.[63] Este protocolo, denominado inicio aleatorio (randomstart), ha permitido la flexibilidad en el inicio de la estimulación ovárica controlada y optimiza los días para poder efectuar la preservación de la fertilidad.[84]

Técnica de estimulación ovárica controlada

La estimulación ovárica se efectúa con hormona folículo estimulante recombinante o con menotropinas en dosis variables de 150-300 UI diarias, en función de la reserva ovárica de folículos, con monitorización ecográfica. Desde el inicio de la estimulación ovárica se agregan 5 mg diarios, por vía oral, de un inhibidor de aromatasa (letrozol) o 60 mg diarios de tamoxifeno, para bloquear la conversión de andrógenos a estrógenos y evitar el incremento importante de éstos.[40]

Cuando al menos dos folículos alcancen 14 mm se agrega una dosis diaria de antagonista de GnRH (0.25 mg de cetrotide) hasta alcanzar un diámetro cercano a los 18 mm en los folículos dominantes. Para la inducción final de la maduración de los ovocitos se utilizan 0.2 mg de acetato de triptorelina (gonapeptyldaily). Para la maduración se prefiere un análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas (triptorelina), en lugar de la hormona gonadotrofina coriónica humana, porque éste eleva menos las concentraciones de estradiol. Después de 37 h se procede a la aspiración folicular mediante punción transvaginal guiada con ecografía transvaginal. El inhibidor de la aromatasa se continúa hasta la menstruación de la paciente.[40]

Puede iniciarse la segunda estimulación ovárica 4 días después de la aspiración folicular. En este caso, se continúa el inhibidor de aromatasa y se repite la estimulación. Esta doble estimulación es otra ventaja del reclutamiento folicular por oleadas. Este protocolo se denomina *duo stim* o doble estimulación en el mismo ciclo.[85] La cantidad y calidad de ovocitos son similares a los de la primera estimulación. Debe aplicarse este protocolo de doble estimulación cuando la cantidad de ovocitos extraídos no sea suficiente para dar una buena posibilidad de embarazo a la paciente, luego de quedar curada del proceso oncológico. En este caso el inhibidor de aromatasa continúa todo el ciclo.[86]

Recomendaciones

- *Utilizar el protocolo de inicio aleatorio (randomstart).*
- *Para la maduración indicar el análogo de GnRH (triptorelina) en lugar de hormona gonadotrofina coriónica humana.*
- *Cuando la cantidad de ovocitos extraídos no sea suficiente recurrir a la doble estimulación.*

Esquemas para estimulación ovárica cuando hay dos o más ciclos disponibles

Está comprobado que, en general, desde el diagnóstico al inicio del tratamiento pueden

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

trascurrir 90 días sin afectarse el pronóstico de la paciente.[3]

Debe valorarse la cantidad de ovocitos necesarios para que la paciente tenga una buena posibilidad de lograr tener hijos después. La cantidad es directamente proporcional a la edad; por eso, cuando se dispone de tiempo suficiente, puede practicarse la cantidad necesaria de estimulaciones hasta alcanzar la cantidad ideal de ovocitos.

La hiperestimulación ovárica controlada se lleva a cabo de la misma forma como se mencionó, con administración diaria de inhibidores de aromatasa los ciclos necesarios hasta lograr la cantidad de ovocitos deseada. Puede aplicarse la técnica de doble estimulación y el inicio de la estimulación en cualquier día del ciclo (randomstart) con las mismas consideraciones y la congelación de tejido ovárico o maduración in vitro en caso de contraindicación para la hiperestimulación ovárica controlada.

Recomendaciones

- *Valorar la cantidad de ovocitos necesarios.*
- *Puede recurrirse a la técnica de doble estimulación y la de inicio aleatorio.*

Aspectos éticos

Los aspectos éticos son por demás importantes en la preservación de la fertilidad y siempre deben tenerse en mente en varias partes del proceso.

El oncólogo debe informar a sus pacientes la posibilidad de preservar la fertilidad e, idealmente, aportársela por escrito y devolverla firmada. El oncólogo debe saber que el inicio del tratamiento oncológico puede esperar unos días, hasta 90, sin perjudicar la evolución de la paciente.[3]

El biólogo de la reproducción que valora a la paciente debe tener conocimiento completo de los casos y permanecer en comunicación directa con el oncólogo responsable. Debe entregarse un documento de consentimiento informado a las pacientes que explique todas las posibilidades para la preservación y de embarazo posteriores.

Las clínicas que practican los procedimientos de preservación deben tener el conocimiento muy claro de las técnicas que se utilizan para preservar la fertilidad para poder ofrecerlas.[87]

Recomendaciones

- *El oncólogo debe informar a la paciente y obtener el documento de información firmado.*
- *El biólogo debe colaborar estrechamente con el oncólogo. Debe obtener el consentimiento informado de la paciente en donde se expliquen las técnicas a realizar y los posibles desenlaces.*

Aspectos legales

Las recomendaciones en el ámbito legal se fundamentan en los desenlaces de los temas tratados en este documento de preservación de la fertilidad en la mujer.

Recomendaciones legales generales

- *El oncólogo debe enviar a la paciente oncológica, en edad fértil, con el especialista en preservación de la fertilidad si estima que habrá de supervivir al tratamiento oncológico.*
- *Siempre debe existir un consentimiento informado de todas las pacientes (incluidas las menores de edad).*

- *Debe establecerse el compromiso del grupo de expertos en preservación de la fertilidad, que sea explícito y multidisciplinario.*
- *En pacientes menores de 18 años, el consentimiento debe ser llenado mediante la patria potestad de los padres; sin embargo, a partir de los 16 años, mediante emancipación, debe ofrecerse a la mujer el derecho a tomar una decisión propia, con el debido consentimiento informado.*
- *Siempre y cuando se congelen embriones es requisito indispensable la firma del cónyuge, aunque es recomendable evitar la criopreservación de embriones a fin de reducir problemas éticos, morales, políticos, sociales y económicos, así como embriones almacenados sin destino futuro, sobre todo en pacientes oncológicas.*
- *La paciente o pareja debe decidir el destino futuro de sus gametos o embriones desde antes de iniciar un tratamiento de preservación de la fertilidad, para en caso de fallecimiento o separación, evitar el almacenamiento de embriones sin una finalidad específica.*
- *Debe disponerse de todas las herramientas actuales (con evidencia científica y experimental) a ofrecer a la paciente según con cada caso.*
- *Se entiende por evidencia científica el reporte de grupos con más de 100 embarazos reportados en sus ensayos (vitrificación de ovocitos, maduración in vitro, cirugía en preservación como la ooforopexia e histeropexia, tratamientos gónado-protectores con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas).*
- *Se entiende por experiencias experimentales las que se encuentran en periodo de estudio y que, si bien no tienen más de 100 embarazos reportados, ofrecen opciones considerables a futuro, como la vitrificación de tejido ovárico.*
- *Deben emplearse e individualizarse protocolos actuales en estimulación ovárica: doble estimulación en un mismo ciclo, de inicio aleatorio (Random stimulation), además de utilizar como estrategia en pacientes con cáncer hormono-dependiente (mama o endometrio), inhibidores de la aromatasa (letrozol) y antiestrógenos (tamoxifeno) para evitar el pico excesivo de estradiol; tomando en cuenta que siempre debe hacerse el disparo con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas para mejorar la calidad ovocitaria (maduración citoplasmática y nuclear) y suprimir la fase lútea.*
- *Se recomienda que el oncólogo otorgue su anuencia para iniciar el tratamiento reproductivo, cuando la paciente se encuentre en periodo libre de enfermedad.*

Recomendaciones legales de criopreservación

- *Siempre vitrificar con utensilio abierto para obtener 100% de tasa de supervivencia.*
- *Criopreservar, cuando menos, 8 a 10 ovocitos, dependiendo de la edad y la reserva ovárica, para tener una buena posibilidad de embarazo a futuro. Debe ser compromiso del centro de reproducción tener un alto índice de progresión a blastocisto y contar con estrictos controles de calidad en laboratorio.*
- *Para criopreservar tejido ovárico, se recomienda ampliamente la vitrificación en lugar de fase lenta. La bibliografía actual internacional reporta mejores tasas de longevidad del tejido después del trasplante ortotópico o heterotópico.*

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

Otras recomendaciones legales

- *En mujeres que difieren la maternidad (por razón social) debe recomendarse no buscar el embarazo después de los 50 años, en virtud del incremento en la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional y retraso en el crecimiento intrauterino, entre otros.*
- *De acuerdo con la conceptualización sexual en preservación de la fertilidad en parejas del mismo sexo y en vías de una cirugía transgénero, se recomendará criopreservar ovocitos o tejido ovárico, antes de recibir tratamiento hormonal que puede dañar la gónada. Es importante que el consentimiento sea firmado con la ficha de identidad final, luego de practicarse la cirugía.*

Preservación no oncológica: social y conceptualización sexual diferente. Indicaciones y contraindicaciones

Indicaciones médicas no oncológicas para preservar gametos o tejido gonadal[88]

Enfermedades no oncológicas que requieren:

- Cirugía para extirpación de gónadas (endometriosis, teratomas quísticos benignos), quimioterapia o radioterapia:
- Enfermedades autoinmunitarias (resistentes a otros tratamientos: lupus, artritis reumatoide, esclerodermia, etc.).
- Enfermedades hematológicas (anemia de células falciformes, talasemias, anemias aplásicas, etc.).
- Requerimiento de quimioterapia para trasplante de médula ósea.
- Requerimiento de ooforectomía bilateral por endometriomas severos o tumores ováricos benignos.
- Inminencia de insuficiencia ovárica prematura.
- Genética (con o sin antecedentes familiares) o
- Adquirida (por cirugías planeadas, exposición a agentes ambientales, disminución de la reserva ovárica no acorde con la edad).
- Antes de esterilizaciones definitivas. Informar a los pacientes las opciones de preservación. Habrá grupos con más alto riesgo de requerir por edad, baja reserva ovárica y riesgo alto de cambios de decisión.

Indicaciones no médicas o sociales para preservar gametos o tejido gonadal

- *Posponer embarazos para edades más avanzadas.*

Se trata de una tendencia cada vez más diseminada y en la actualidad es la causa más frecuente de preservación de la fertilidad. En este caso es recomendable que la preservación se efectúe en mujeres menores de 35 años, aunque puede aplicarse a edades entre 38 y 40 años. En este último grupo se recomienda aplicar la prueba genética previa a la implantación. Además, recomendar intentar concepciones naturales a edad más temprana, no dar la falsa esperanza de que es un seguro contra la infertilidad posterior y recalcar que requerirá reproducción asistida y que no se descarta el que no se utilicen los ovocitos vitrificados porque se logre el embarazo con concepción espontánea o porque no desee ser madre soltera o utilizar gametos de un donador.

Incapacidad de la pareja para asistir a un procedimiento de reproducción asistida.

Grupos especiales. Preventivo en mujeres con mutaciones con alto riesgo de neoplasias que requieren salpingooforectomía bilateral.

Recomendaciones

- *La preservación de gametos o de tejido gonadal debe efectuarse, idealmente, en mujeres menores de 35 años.*
- *Se recomienda la prueba genética previa a la implantación si se trata de mujeres entre 38 y 40 años.*

Contraindicaciones absolutas o relativas (por riesgo para ellas o para los recién nacidos)

Contraindicaciones para la estimulación ovárica[89]

- *Alto riesgo de que la estimulación ovárica provoque condiciones que pongan en riesgo su vida (enfermedad sistémica, anomalías cardiovasculares congénitas, etc.).*
- *Pacientes que no dispongan de tiempo o condiciones para ello.*
- *Pacientes de edad avanzada con baja reserva ovárica y mayor riesgo de anomalías cromosómicas.*

Contraindicaciones para la transferencia embrionaria[90]

- *Alto riesgo de que un embarazo provoque complicaciones que pongan en riesgo su vida.*
- *Incapacidad física o mental para atender a un recién nacido.*
- *Alto riesgo de enfermedades en el recién nacido, si no se han descartado con las correspondientes pruebas.*

Preservación de la fertilidad en mujeres con conceptualización sexual diferente

La mayoría de las organizaciones científicas internacionales insisten en no discriminar a personas en sus deseos de fertilidad por su orientación sexual y el bienestar de niños criados por parejas del mismo sexo.

Indicaciones

Pacientes lesbianas

Las indicaciones de preservar su fertilidad son similares a las de mujeres con orientación sexual diferente. Van a requerir semen de donador y evaluación psicológica.

Pacientes transgénero

Recomendaciones

- *Si van a recibir andrógenos para masculinización, lo ideal será vitrificar ovocitos antes de recibir la terapia hormonal.*
- *Debe realizarse evaluación psicológica más intensiva cuando desean histerectomía.*

Contraindicaciones

Las contraindicaciones son las mismas que en otros tipos de preservación de la fertilidad.

Información que deben recibir antes de tener insuficiencia ovárica relacionada con la edad

Todos estos procedimientos requerirán reproducción asistida posterior.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

- *Las posibilidades reales de éxito en su caso particular.*
- *Qué procedimientos se encuentran en etapa experimental.*
- *El pronóstico de cada técnica, en particular en su caso específico.*
- *La cantidad de ovocitos recomendable para tener la oportunidad de transferir un blastocisto euploide porque a medida que la edad avanza, disminuye la probabilidad de euploidia en blastocistos y aumenta la cantidad de ovocitos requeridos para preservar. En la actualidad existen a disposición cálculos matemáticos bastante exactos para establecer esa cantidad y el pronóstico.*
- *La necesidad de PGD en casos especiales.*

Preservación no oncológica: aspectos éticos

Los principios que deben aplicarse a la preservación de la fertilidad en pacientes no oncológicas son los de:

- *Beneficencia:* en este rubro es la preservación de la fertilidad.
- *No maleficencia:* procurar disminuir el estrés por las medidas que se requieran para preservar la fertilidad.
- *Justicia:* deberán ofrecerse las opciones de preservación de fertilidad a todas.
- *Autonomía:* las pacientes deben participar, en forma activa, en la toma de una decisión libre e informada, de preservar la fertilidad.

Criopreservación

La criopreservación de ovocitos maduros ofrece un desenlace similar al de embriones criopreservados,[91] por lo que hoy día la criopreservación embrionaria puede evitarse. El tejido ovárico criopreservado y colocado en forma heterotópica demuestra éxito en la conservación de folículos primordiales.[92] Sin duda, esta práctica tiene implicaciones éticas y legales que tratan temas como la maduración in vitro, conflictos religiosos, derecho de los niños, uso póstumo.

Recomendación

- *En caso de pacientes no oncológicas, como las enfermedades reumáticas, la supresión inmunológica o autoinmunitaria, la diversidad de género y sexo y la disforia de género, son indicaciones que deberán tomarse en cuenta para poder incluir estos procedimientos en esos casos.*

Criopreservación de ovocitos por razones no médicas

Recomendaciones

- *La edad óptima para vitrificar ovocitos es entre 24 y 34 años.*
- *La cantidad óptima de ovocitos a congelar debe ser entre 8 y 10.*
- *Debe ofrecerse seguridad en los programas.*
- *Debe tomarse en cuenta y fomentar la utilización de los ovocitos acumulados, con análisis previo del costo-beneficio y las implicaciones éticas y sociales.*

Preservación de la fertilidad por razones sociales

Para la buena práctica médica deben tomarse en cuenta las indicaciones, los desenlaces y las perspectivas futuras de las técnicas de preservación de la fertilidad.[93]

Indicaciones no oncológicas: enfermedades autoinmunitarias, casos de trasplante de células madre, insuficiencia ovárica prematura, alteraciones genéticas, procedimientos de reasignación de sexo, retraso de la fertilidad.[93]

Los resultados indican una tasa de 22 a 50% de recién nacidos vivos con ovocitos y embriones criopreservados y de 62% con semen criopreservado.[93]

Recomendaciones

- *La preservación de la fertilidad debe considerarse una decisión multidisciplinaria.*
- *Localizar un centro de referencia local.*
- *Referir al especialista a las pacientes con deseos de preservar la fertilidad.*

Preservación de la fertilidad por conceptualización sexual diferente

La diversidad de género y sexo y la disforia de género son indicaciones que deberán tomarse en cuenta para poder incluir los procedimientos de preservación de la fertilidad.

Recomendación

- *Cuando se trate de personas transgénero deberán preservarse gametos antes de considerar una terapia de afirmación de identidad, gonadectomía, tratamiento hormonal, u opciones reproductivas transgénero masculino y femenino.*

REFERENCIAS

1. Pesce R, et al. Preservación de la fertilidad. Reproducción 2017; 32 (2): 34-39.
2. Bray F, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. GLOBOCAN, CA Cancer J Clin. 2018; 68 (6): 394-424. https://doi.org/10.3322/caac.21492
3. Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers. Gynecol Oncol. 2019; 155 (3): 522-29. doi: 10.1097/CCO.0b013e3282a14eae
4. Peccatori FA, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24 (S6): 160-70.
5. Cetina-Pérez L, et al. Consensus Report on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Cervical Cancer - a Perspective from the Immune System Toward Immunotherapy. Rev Invest Clin. 2020; 73 (3). PMID: 32488222
6. Neerja B, et al. FIGO CANCER REPORT 2018. Cancer of the cervix uteri. Int J Gynecol Obstet 2018; 143 (S2): 22-36.
7. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 4.2019. Cervical Cancer. NCCN Evidence Blocks. 2019.
8. Koh WJ, et al. Cervical cancer. In: Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2013; 11:320-43. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486458.
9. Benedetti Panici P, et al. Pelvic and aortic lymphadenectomy in cervical cancer: The standardization of surgical procedure and its clinical impact. Gynecol Oncol. 2009; 113: 284-90. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.12.014
10. Egner JR. AJCC Cancer Staging Manual. JAMA J Am Med Assoc. 2010; 304: 1726. doi:10.1001/jama.2010.1525
11. Delgado G, et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A gynecologic oncology group study. In: Gynecologic Oncology. 1990; 38: 352-7. https://doi.org/10.1016/0090-8258(90)90072-S
12. Lea JS, Lin KY. Cervical cancer. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012; 39: 233-53. 10.1016/j.ogc.2012.02.008
13. Alammari RA, et al. Impact of prior hysterectomy on surgical outcomes for laparoscopic adnexal surgery. Surg Endosc. 2020; 34(7): 2980-86. https://doi.org/10.1007/s00464-019-07083-4
14. Chemaitilly W, et al. Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(5):1723 – 8.
15. Wo Jennifer Y, Viswanathan Akila N. The impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes of female cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73:1304-12.
16. Signorello LB, et al. Female Survivors of Childhood Cancer: Preterm Birth and Low Birth Weight Among Their Children. J Natl Cancer Inst. 2006; 98(20): 1453–61.
17. De Felice F. Fertility preservation in gynaecologic cancers. E cancer medical science. 2018; 16 (12): 798.
18. Agarwal S, et al. Outcomes of patients undergoing radical hysterectomy for cervical cancer of high-risk histological subtypes. J Int Gynecol Cancer Soc. 2011; 21(1): 123-7.
19. Hricak H, et al. American College of Radiology Imaging Network 6651; Gynecologic Oncology Group 183. Role of imaging in pre-treatment evaluation of early invasive cervical cancer: results of the intergroup study American

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

College of Radiology Imaging Network 6651-Gynecologic Oncology Group 183. J Clin Oncol. 2005; 23 (36): 9329-37.

20. Zhang W, et al. Impact of pelvic MRI in routine clinical practice on staging of IB1-IIA2 cervical cancer. Cancer Managements Methods 2019; 11: 3603 -9.
21. Selman TJ, et al. Diagnostic accuracy of tests for lymph node status in primary cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2008; 178 (7): 855-62.
22. Willows K, et al. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. Gynecologic Oncology Research and Practice. 2016; 3:9.
23. Gubbala K, et al. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. J Ovarian Res. 2014; 7: 69.
24. Gómez-Pue D, et al. Tratamiento preservador de la fertilidad en adenocarcinoma de endometrio. Ginecol Obstet Mex 2011; 79 (10): 631 - 636.
25. Ruvalcaba-Limón E, et al. Primer Consenso Mexicano de Cáncer de Endometrio Grupo de Investigación en Cáncer de Ovario y Tumores Ginecológicos de México "GICOM". Revista de Investigación Clínica. 2010; 62 (6): 585-605.
26. Gupta JK, et al. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81 (9): 799.
27. Clark TJ, et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic, quantitative review. BJOG 2002 Mar; 109 (3): 313.
28. Soslow RA, et al. Endometrial carcinoma diagnosis: Use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1: S64 -S74.
29. Schenker JG. Report of the FIGO Committee for the Study of Ethical Aspects of Human Reproduction. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Int J Gynaecol Obstet. 1997; 57(1): 95-9.
30. Park JY. Hysteroscopy in fertility-sparing management for early endometrial cancer: a double-edged sword. J Gynecol Oncol. 2017; 28 (1): e16.
31. Rizzo S, et al. Endometrial cancer: an overview of novelties in treatment and related imaging key points for local staging. Cancer Imaging. 2018; 18 (1): 45.
32. Ushijima K. Fertility sparing treatment for early stage endometrial cancer: current situation and new strategy. J Gynecol Oncol. 2019; 30 (6): e117.
33. Park JY, Nam JH. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. Oncologist. 2015; 20 (3): 270-8.
34. Kalogiannidis I, Agorastos T. Conservative management of young patients with endometrial highly differentiated adenocarcinoma. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2011; 31 (1): 13-17.
35. Wei J, et al. Comparison of fertility-sparing treatments in patients with early endometrial cancer and atypical complex hyperplasia: A meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore). 2017; 96 (37): e8034.
36. Mendonça Carneiro M, et al. Fertility-preservation in endometrial cancer: is it safe? Review of the literature. JBRA Assist Reprod. 2016; 20 (4): 232-39.
37. Lu KH, Daniels M. Endometrial and ovarian cancer in women with Lynch syndrome: update in screening and prevention. Fam Cancer. 2013; 12 (2): 273-7.
38. Topfedaisi Ozkan N, et al. Factors associated with survival after relapse in patients with low-risk endometrial cancer treated with surgery alone. J Gynecol Oncol. 2017; 28 (5): e65.
39. Zhao J, et al. Does ovarian stimulation for IVF increase gynaecological cancer risk? A systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2015; 31(1): 20-9.
40. Dahhana T, et al. Stimulation of the ovaries in women with breast cancer undergoing fertility preservation: Alternative versus standard stimulation protocols; the study protocol of the STIM-trial. Contemporary Clinical Trials. 2017; 61: 96-100.
41. Conghui Liu, et al. Double ovarian stimulation during the follicular and luteal phase in women ≥38 years: a retrospective case-control study. Reprod Bio Med Online. 2017; (6): 678-84.
42. Mintziori G, Goulis DG. In vitro fertilization/intracytoplasmic insemination and thyroid function: reviewing the evidence. Metabolism. 2018; 86: 44-48.
43. Torpy JM, et al. Ovarian Cancer. JAMA. 2011; 305 (23):2484.
44. Buys SS, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: The prostate, lung, colorectal and ovarian (PLCO) cancer screening randomized controlled trial. JAMA. 2011;305: 2295-303.
45. Kobayashi H, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. Int J Gynecol Cancer. 2008; 18: 414-20.
46. Fischerova D, et al. Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Borderline Ovarian Tumors. Oncologist. 2012; 17 (12): 1515-33.
47. Lhereux S, et al. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precisions medicine. Ca J Clin 2019; 69: 280-304.
48. Lisio MA, et al. High-grade serous ovarian cancer: Basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. Int J Mol Sci. 2019; 20 (4): 952.
49. Shaaban AM, et al. Ovarian malignant germ cell tumours: cellular classification and clinical and imaging features. Radiographics. 2014; 34 (3): 777-801.
50. Prat J. The results of conservative (fertility-sparing) treatment in borderline ovarian tumours vary depending on age and histological type. Annals of Oncology. 2014; 25 (7): 1255-58.

51. Schultz KA, et al. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumours. J Oncol Pract. 2016; 12 (10): 940-946.
52. Khosla D, et al. Ovarian granulosa cell tumor: clinical features, treatment, outcome, and prognostic factors. N Am J MedSci. 2014;6(3):133-138.
53. Mangili G, et al. Long-term follow-up is crucial after treatment for granulosa cell tumours of the ovary. Br J Cancer. 2013; 109: 29-34.
54. Robboy SJ, et al. Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2008.
55. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed. New York: Springer; 2002.
56. Gui T, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. Gynecol Oncol. 2012; 127 (2): 384-89.
57. SSA, Consejo Nacional de Población. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. Octava revisión. Colima 2019. Disponible en http://consensocancermamario.com/documentos/FOLLETO_CONSENSO_DE_CANCER_DE_MAMA_8aRev2019a.PDF.
58. Soto-Estrada G, et al. Panorama epidemiológico de México, principales causas de morbilidad y mortalidad. Rev. Fac. Med. (Méx.) 2016; 59 (6): 8-22.
59. Amin MB, et al. editors. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Switzerland: Springer, 2017.
60. Pagani O, et al. POSITIVE: A study evaluating pregnancy, disease outcome and safety of interrupting endocrine therapy for premenopausal women with endocrine responsive breast cancer who desire pregnancy (IBCSG 48-14/BIG 8-13). Cancer Res. 2019; 79 (S4): OT1-01-06.
61. Dolmans M-M, et al. European recommendations for female fertility preservation (EU-REFER): a joint collaboration between oncologists and fertility specialists. Crit Rev Oncol Hematol. 2019; 138: 233-40.
62. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. NEJM. 2017; 377:1657-65.
63. Cakman H, et al. Effective method for emergency fertility preservation: random start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 2013; 100(6): 1673- 1680.
64. Abdel-Razeq H. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for ovarian function and fertility preservation for patients with early-stage breast cancer. Cancer Manag Res. 2019; 11:4273-82.
65. Siegel RL, et al. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019; 69 (1): 7-34. https://doi.org/10.3322/caac.21551
66. Noone AM, et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. 2018; seer.cáncer.gov/csr/1975_2015.
67. Dirección General Adjunta de Epidemiología. Registro de Cáncer en Niños y Adolescentes. Sistema EstadísticoEpidemiológico de las Defunciones. censia.salud.gob.mx. 2015.
68. Johnson EK, et.al. Fertility Preservation for Pediatric Patients: Current State and Future Possibilities. J Urol. 2017; 198: 186-94. https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.159
69. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. J Clin Oncol. 2010; 28: 4831-41.
70. Hudson MM, et al. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. Obstet Gynecol. 2010; 116 (5): 1171-83.
71. Coccia PF, et al. JNCCN. 2018; 16(1): 66-97.
72. Barton SE, et al: Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet Oncol. 2013; 14 (9): 873- 81.
73. Green DM, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol. 2009; 27 (16): 2677-85.
74. Huddart RA, et al. Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer. Br J Cancer. 2005; 93 (2): 200-7.
75. Tangir J, et al. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ celltumors of the ovary. Obstet Gynecol. 2003; 101(2): 251-7. https://doi.org/10.1016/S0029-7844(02)02508-5
76. Carling T, et al. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 1457-72.
77. Nelson H, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst. 2001;93(8):583-96. https://doi.org/10.1093/jnci/93.8.583
78. Ries LAG, et al. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. 1999.
79. Swerdlow SH, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90. https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569
80. Smith MA, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. Cancer. 2014;120(16):2497-506. https://doi.org/10.1002/cncr.28748
81. González-Ortega C, et al. Natural cycle in vitro fertilization (IVF) combined with in vitro maturation in infertile patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) requiring IVF. TJOG. 2019; 80: 192-95. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.01.004
82. Zhang J. Luteal phase ovarian stimulation following oocyte retrieval is it helpful for poor responders. ReprodBiol Endocrinol. 2015; 13:76. https://doi.org/10.1186/s12958-015-0076-2
83. Adams GP, et al. Large animal models for the study of ovarian follicular dynamics in wo men. Theriogenology. 2012; 78:1733-48. https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2012.04.010

https://doi.org/10.24245/gom.v88i11.4605

84. Kim JH, et al. Efficacy of Random start Controlled Ovarian Stimulation in Cancer Patients. J Korean Med Sci. 2015; 30 (3): 290-95.

85. Ubaldi FM, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. Fertil Steril. 2016; 105: 1488-95. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.002

86. Tsampras N, et al. Double ovarian stimulation (Duostim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. Human Fertility 2017; 20 (4): 248-53. https://doi.org/10.1080/14647273.2017.1287433

87. Shah DK, et al. Medical, ethical and legal considerations in fertility preservation. Int J Gynecol Obstet. 2011; 115: 11-15. https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.05.011

88. Condorelli M, Demeestere I. Challenges of fertility preservation in non-oncological diseases. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019; 98 (5): 638-46. https://doi.org/10.1111/aogs.13577

89. De Ziegler D, et al. Risk and safety management in infertility and assisted reproductive technology (ART): from the doctor's office to the ART procedure. Fertil Steril. 2013; 100 (6): 1509-17. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.020

90. Anchan RM, et al. Gestational carriers: A viable alternative for women with medical contraindications to pregnancy. Open J Obstet Gynecol. 2013; 3 (5B): 24-31. 10.4236/ojog.2013.35A2005

91. Alteri A, et al. Elective egg freezing without medical indications. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019; 98 (5): 647-52. https://doi.org/10.1111/aogs.13573

92. Oktay K, et al. Robot-assisted orthotopic and heterotopic ovarian tissue transplantation techniques: surgical advances since our first success in 2000. Fertil Steril. 2019; 111 (3): 604-6. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.042

93. Martinez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. Fertil Steril. 2017; 108 (3): 407-15. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.024

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015.