Impacto de los tratamientos oncológicos en la fertilidad: Una revisión bibliográfica

Ciclo de Metodología Científica II - 2024

Grupo 69

Autores: Carrera Da Silva, S[1]. Lafferranderie Gómez, A[1]. López Rogantini, M[1]. Paullier Pereira, L[1]. Rocha Dungey, A[1]. Saldaña Fumero, A[1].

Tutores: Anesetti, G[2]. Kimelman, D[3].

[1] Ciclo de Metodología Científica II 2024 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

[2] Departamento de Histología y Embriología - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

[3] Clínica Ginecotocológica B, Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

ÍNDICE

RESUMEN **2**
INTRODUCCIÓN **4**
OBJETIVOS **5**
General 5
Específicos 5
METODOLOGíA DE BÚSQUEDA **5**
RESULTADOS **6**
GONADOTOXICIDAD DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS SISTÉMICOS **6**
Quimioterapia 6
Radioterapia 9
Nuevas terapias 10
MECANISMO DE EVALUACIÓN DEL DAÑO GONADAL **13**
PROTECCIÓN Y PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN MUJERES **13**
PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN HOMBRES **19**
LEY Nº20.062: TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA **21**
CONCLUSIÓN **21**
BIBLIOGRAFÍA **22**

RESUMEN

Hoy en día se han desarrollado diferentes métodos eficaces para tratar el cáncer que han aumentado de forma exitosa la sobrevida. Dentro de ellos se destacan, además de los tratamientos tradicionales como la quimioterapia y radioterapia, las terapias dirigidas, que han sido implementadas en los últimos años. Uno de los aspectos en los cuales se centra esta revisión es en la gonadotoxicidad como efecto adverso que presentan los mismos, hecho importante dado que puede generar repercusiones no solo a nivel biológico, sino también psicológico y social. A partir de esto surge un nuevo término denominado oncofertilidad, enfocado en brindar información a través de un equipo multidisciplinario acerca del riesgo mencionado y sugieren diferentes métodos con el fin de preservar la fertilidad. Algunos de estos son el blindaje gonadal, la criopreservación de tejido gonadal, de células madre y de gametos. En relación a esto último, cabe mencionar que en Uruguay la ley 20.062 "Técnicas de reproducción humana asistida" del 13 de junio de 2022 permite brindar en aquellos pacientes oncológicos que lo deseen, la oportunidad de ser padres.

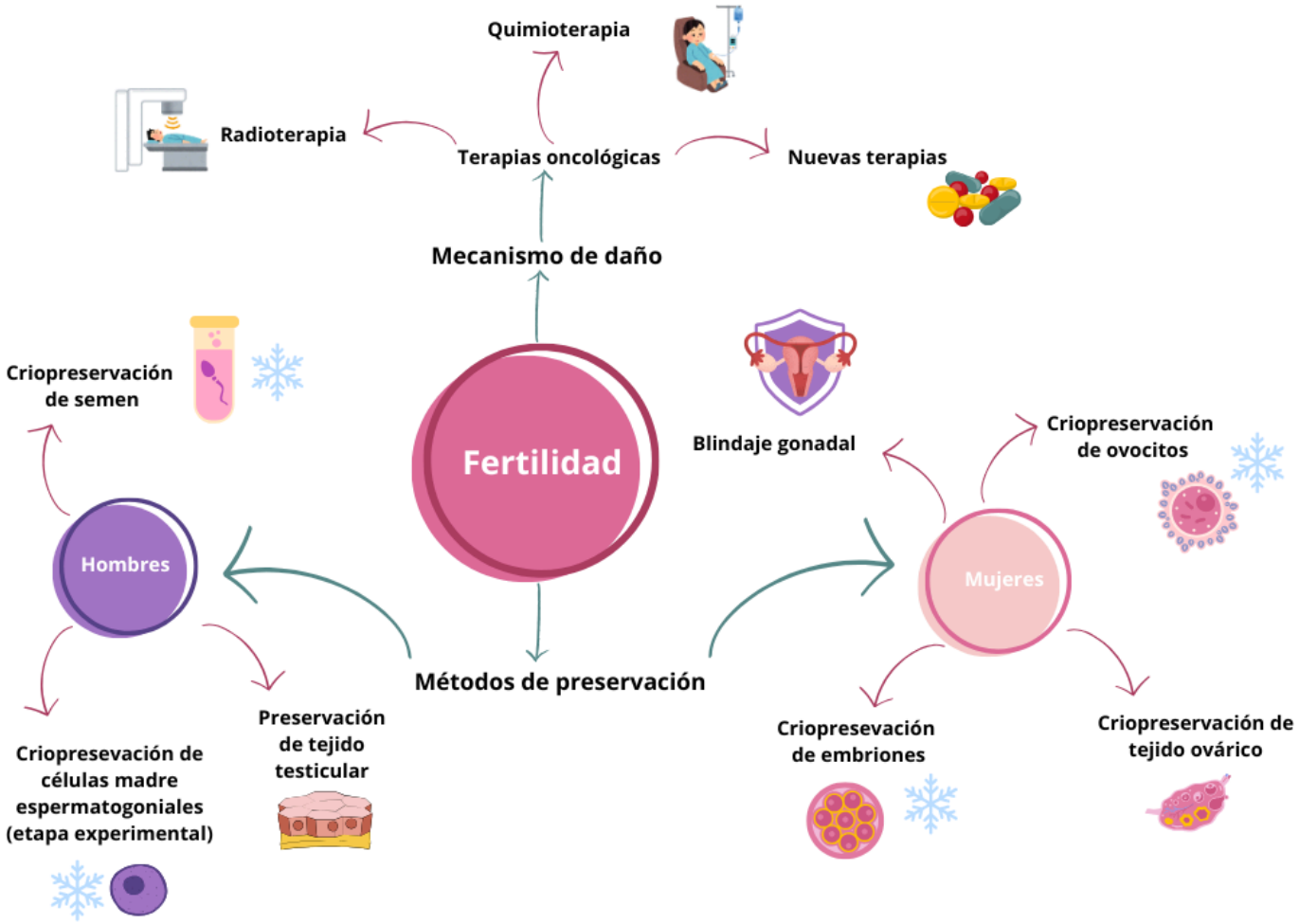
Palabras clave: Cáncer, terapias oncológicas, terapias dirigidas, quimioterapia, radioterapia, fertilidad, oncofertilidad, preservación de fertilidad, gonadotoxicidad.

ABSTRACT

Nowadays, different effective methods have been developed to treat cancer that have successfully increased survival rates. Among them, in addition to traditional treatments such as chemotherapy and radiotherapy, targeted therapies stand out, which have been implemented in recent years. One of the aspects on which this review focuses is on gonadotoxicity as an adverse effect that they bring, an important fact given that it can generate repercussions not only on a biological level, but also on a psychological and social level. From this, a new term called oncofertility arises, focused on providing information through a multidisciplinary team about the aforementioned risk and suggesting different methods in order to preserve fertility. Some of these are gonadal shielding, cryopreservation of

gonadal tissue, stem cells and gametes. In relation to the last part, it is worth mentioning that in Uruguay law 20.062 "Assisted human reproductive techniques" was decreed on June 13, 2022, which allows those oncology patients who wish to be given the opportunity to become parents.

Key words: Cancer, oncological therapies, targeted therapies, chemotherapy, radiotherapy, fertility, oncofertility, fertility preservation, gonadotoxicity.



INTRODUCCIÓN

A pesar de que el cáncer continúa siendo una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial, los avances en medicina han logrado mejorar las tasas de supervivencia, disminuyendo la mortalidad en un 40% (1). Se estima que cada año alrededor de 2 millones de mujeres son diagnosticadas de cáncer, siendo el más frecuente el cáncer de mama (2). Un número similar de hombres son diagnosticados por año, siendo el más frecuente el cáncer de testículo en la población joven (3) y el de pulmón en edades avanzadas, seguido por el cáncer de próstata (4).

Hoy en día, la detección de cáncer se realiza en estadios más tempranos permitiendo el inicio del tratamiento de forma oportuna (1). Sin embargo, estos tratamientos no son inocuos. La mayoría de los efectos secundarios del tratamiento oncológico son transitorios, como los trastornos gástricos, la alopecia y la debilidad (5). Sin embargo, es sabido que los pacientes sobrevivientes de cáncer que fueron sometidos a diferentes terapias oncológicas tienen un mayor riesgo a largo plazo de desarrollar infertilidad o una alteración (permanente o temporal) de la función gonadal, en comparación con sus contrapartes sanas (6,7).

El efecto gonadotóxico de los tratamientos dependerá principalmente de la droga que se administre, la dosis, y la edad del paciente que recibe el tratamiento, siendo los pacientes más jóvenes los que tienen menor riesgo (8–11). En el caso de la radioterapia el riesgo dependerá de la zona que se irradie y la extensión de la misma, entre otras cosas (12).

Cuando la paternidad o maternidad es uno de los objetivos de vida a futuro, en algunas personas la infertilidad puede traer consigo problemas psicológicos como ansiedad, depresión y disminución de la autoestima, los que se presentan en mayor proporción que en la población fértil (13). A raíz de la necesidad de brindar un tratamiento efectivo desde el punto de vista oncológico, que minimice la posible pérdida de la fertilidad, es que surge la **oncofertilidad**, una nueva disciplina que brinda un enfoque multidisciplinario en el cual están involucrados especialistas como oncólogos, ginecólogos, radioterapeutas, médicos quirúrgicos

y expertos en endocrinología reproductiva especializados en asistencia de este grupo de pacientes. La misma busca ofrecer información, no solo a los pacientes, sino también a su familia sobre el riesgo gonadotóxico de los tratamientos e intenta proporcionar asesoramiento reproductivo adecuado y estrategias de protección de la fertilidad según la patología de cada paciente (14–16).

OBJETIVOS

General

- *Evaluar el impacto de los diferentes tratamientos oncológicos en la fertilidad.*

Específicos

- *Conocer si existen diferencias en el impacto del tratamiento oncológico sobre la fertilidad en las diferentes etapas de la vida.*

- *Conocer las diferentes estrategias disponibles para proteger la fertilidad.*

- *Evaluar la evidencia científica disponible respecto a la gonadotoxicidad de los tratamientos oncológicos de reciente desarrollo.*

METODOLOGíA DE BÚSQUEDA

Para esta búsqueda se utilizaron las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane, Portal Timbó, Scielo, ScienceDirect y Lilacs.

Como criterio de inclusión y exclusión, se seleccionaron las publicaciones con menos de diez años de antigüedad, siendo las mismas: ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados.

Los filtros seleccionados fueron: texto completo, texto completo gratuito, menores a 10 años, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas,

revisiones narrativas, metanálisis, inglés y español, medicina & salud pública. Algunos de los términos de búsqueda utilizados fueron ("Oncological therapy") AND ("antineoplastic agents") AND ("female") AND ("fertility") AND ("infertility") AND ("chemotherapy") AND ("targeted therapy") AND ("immunotherapy") AND ("monoclonal antibodies") AND (" tyrosine kinase inhibitors") AND ("male") AND ("oncotherapy") AND ("radiotherapy") AND ("fertility preservation") AND ("Children") AND ("Young adults") AND ("Gonadotoxic").

Inicialmente, se realizó una amplia búsqueda de artículos en las plataformas mencionadas anteriormente utilizando varias combinaciones de palabras a través de operadores booleanos. A partir de esto se obtuvieron una gran cantidad de artículos. En base a esta totalidad, teniendo en cuenta los objetivos planteados se seleccionaron según el título, 197 de ellos. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis de los resúmenes de cada uno y se descartaron 112 de los artículos. Finalmente, con la lectura completa de los artículos recabados, teniendo en cuenta los criterios de inclusión, fue que se escogieron 56 artículos, de los cuales se realizó una revisión detallada.

RESULTADOS

GONADOTOXICIDAD DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Quimioterapia

Entre los diferentes tipos de quimioterapia, las que incluyen a los agentes alquilantes, particularmente procarbazina y ciclofosfamida (utilizados para el tratamiento de hematopatías malignas y tumores sólidos), son los de mayor riesgo sobre la fertilidad en relación con la dosis (17,18).

En los hombres, el tratamiento con procarbazina o el tratamiento con dosis más altas de ciclofosfamida, demostraron ser los principales factores en la disminución de la fertilidad. Estos generan daño directo y agotamiento de las células germinales, provocando una disminución de la espermatogénesis (azoospermia, oligozoospermia), y a su vez una baja calidad de la misma (astenozoospermia o teratozoospermia). Además, se asocia un aumento de los niveles de FSH y reducción de los niveles de inhibina B (8). Aunque las células

de Leydig productoras de testosterona presentan por lo general una resistencia elevada ante los agentes gonadotóxicos, las dosis acumulativas de los mismos generan disfunción de éstas, con la posterior reducción en la producción de esteroides, generando potencial disfunción sexual y deterioro en la espermatogénesis (8,19). Un estudio publicado en el año 2010 (20) demostró que los niños varones de 0 a 4 años de edad en el momento del diagnóstico de cáncer tenían en el futuro más probabilidades de engendrar un embarazo que aquellos que tenían entre 15 y 20 años de edad en el momento del diagnóstico, esto se debe a que el testículo prepuberal es menos sensible que el postpuberal al daño causado por la quimioterapia (7).

En cuanto a las mujeres, dosis más altas de los agentes mencionados tienen mayor probabilidad de desarrollar amenorrea permanente, insuficiencia ovárica prematura e infertilidad, aunque en algunos casos, la paciente, luego de varios meses de finalizado el tratamiento puede recuperar su ciclo menstrual habitual (5).

Para conocer más acerca de los mecanismos de daños de las terapias mencionadas anteriormente se realizaron estudios de los procesos implicados en la gonadotoxicidad por medio de modelos experimentales, cortes histológicos de ovario posterior al tratamiento con quimioterapia, modelos animales y xenoinjertos o cultivos celulares que fueron expuestos a metabolitos de agentes activos de quimioterapia. A partir de múltiples trabajos se fueron formulando hipótesis que muchas de ellas coinciden, las cuales intentan dar respuesta acerca los mecanismos por los cuales se genera el daño (12). Hasta ahora se han propuesto la existencia de 3 mecanismos principales por los cuales se explicaría el daño a nivel del ovario:

1- Atresia folicular (generada por alteraciones a nivel del ADN)

Una de las principales lesiones y de mayor gravedad que involucran al ADN de las células de la granulosa y/o de los ovocitos, son las roturas de la doble cadena de ADN causadas por agentes alquilantes como la ciclofosfamida. Este tipo de daño a su vez puede activar vías de reparación del ADN que permitan la

supervivencia o la apoptosis. Los mecanismos de reparación pueden variar dependiendo del tipo de agente quimioterapéutico utilizado. Cuando dichas vías no se encuentran lo suficientemente activadas o el daño supera la capacidad de reparación, se induce la atresia de los folículos en crecimiento o en su defecto la supervivencia de ovocitos que acumulan alteraciones en su ADN (12,21).

2- Sobreactivación de los folículos (burnout)

Se postula que tanto la quimioterapia con ciclofosfamida o cisplatino generan un crecimiento masivo de los folículos en reposo lo que lleva a un agotamiento folicular. Esto sucede de manera simultánea con la apoptosis de los folículos en crecimiento. Este reclutamiento de los folículos primordiales (burnout) se daría secundario a la activación de la vía de señalización fosfatidilinositol- 3-kinasa (PI3K), en donde su papel en la quiescencia folicular se encuentra bien demostrado. Por otro lado, se ha visto que los agentes citotóxicos dañan los folículos en crecimiento, lo que da como resultado una reducción de la producción de hormona antimulleriana la cual tiene un papel en inhibir el reclutamiento de los folículos. Asimismo, aún no está clara la vía por la cual la quimioterapia induce la activación de la vía de señalización, aunque se ha planteado que puede deberse a la influencia directa sobre los ovocitos y las células de la pre granulosa de los folículos primordiales (8,21,22).

3- Daño estromal y microvascular.

Estos han sido demostrados tanto en mujeres como en ratonas posterior a la administración de doxorrubicina, en los cuales se observa como resultado una disminución del flujo sanguíneo, tamaño y actividad ovárica. También, estudios histológicos de ovario humano que habían sido expuestos previamente a quimioterapia, mostraron alteraciones como hialinización y engrosamiento de los vasos sanguíneos del estroma cortical, así como desorganización y fibrosis de los vasos de la corteza ovárica (12).

Radioterapia

La irradiación corporal total, y/o pélvica también es capaz de generar lesión gonadal e infertilidad. La dosis de radiación y la forma en como esta se administre será lo que determine el daño. El hecho de fraccionar la dosis total en varias sesiones aumenta la toxicidad gonadal. La misma no solo repercute sobre la fertilidad, sino que afecta a otros sistemas, aumentando el riesgo de complicaciones como la osteoporosis, disfunción sexual, enfermedades cardiovasculares y muerte prematura. Además, la irradiación gonadal también se asocia a manifestaciones clínicas como pubertad tardía o ausente y menopausia prematura (5). Asimismo, se sabe que una dosis estimada de menos de 2 Grey (Gy) es suficiente para la destrucción del 50% de los folículos primordiales, determinando una insuficiencia ovárica prematura.

A nivel uterino, se ha demostrado atrofia en el crecimiento debido a daño en el miometrio, la vasculatura y las células progenitoras endometriales, lo que puede provocar en futuros embarazos una restricción del crecimiento fetal por disminución del aporte vascular al feto, que determina un aumento del riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer y hemorragia materna (6,8,23,24).

Por otro lado, la irradiación craneal tanto en el hombre como en la mujer, específicamente en las regiones hipotalámicas e hipofisarias, puede afectar el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis. Estos cambios, frecuentemente, dan lugar a déficits endocrinos por cambios en las concentraciones de prolactina y deficiencia de gonadotropinas (5).

En cuanto a los hombres, la radioterapia aumenta la probabilidad de desarrollar trastornos de la fertilidad y determina un deterioro de la calidad del semen. Esto se debe a que la misma afecta las espermatogonias, espermatocitos y espermátides. A su vez, es capaz de disminuir el potencial proliferativo de las células de Leydig y de Sertoli, provocando un desequilibrio hormonal mediante una alteración de los niveles de hormonas reproductivas masculinas como la LH, la FSH y la testosterona. No solo se ha registrado daño directo de las células germinales, sino que además se ve comprometido el entorno somático del

testículo el cual altera las señales que regulan la espermatogénesis. Dosis superiores a 4 Grey pueden dañar las células madre espermatogoniales, resultando muchas veces en azoospermia permanente. Además, el efecto inducido por la radioterapia en el tejido espermático está asociado con la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO). Estas moléculas generan disfunción mitocondrial inducida por ERO y peroxidación lipídica, lo que lleva a una disminución de la motilidad, el recuento y la vitalidad de los espermatozoides (25,26).

Nuevas terapias

Actualmente, se han logrado desarrollar nuevos tratamientos molecularmente dirigidos e inmunoterapias que demostraron ser eficaces actuando a través de diferentes mecanismos, y causar menos efectos secundarios que la quimioterapia tradicional y radioterapia. Dentro de ellos se encuentran los anticuerpos monoclonales, inhibidores de pequeñas moléculas, inmunomoduladores y células CAR-T. Dada su reciente implementación aún hay cierta incertidumbre acerca de su efecto sobre la fertilidad, es por ello que las recomendaciones realizadas son a partir de conocimientos adquiridos en base a estudios en modelos animales, informes de casos o teorías que surgen de los mecanismos biológicos y, a su vez, de los efectos secundarios ya conocidos de los medicamentos. Es por esto que para estos casos se intenta hacer énfasis en los métodos de preservación de la fertilidad sobre todo como conducta preventiva (27).

Es sabido que la inflamación crónica influye negativamente sobre la fertilidad. La inmunoterapia tiene como objetivo activar el sistema inmune contra el cáncer, amplificando la respuesta inflamatoria, aunque estos mecanismos no son todavía bien comprendidos. Si bien es eficaz frente a tumores, trae consigo efectos nocivos sobre tejidos sanos, incluyendo los órganos reproductivos. Estudios llevados a cabo en animales con dichas terapias, mostraron que la fertilidad se encuentra afectada tanto en machos como en hembras involucrando procesos como la espermatogénesis, la ovogénesis, la activación de los folículos primordiales, la foliculogénesis y la formación y maduración del cuerpo lúteo, así como también pueden reducir el tamaño de las gónadas y perjudicar la

implantación embrionaria. Esto viene dado por la capacidad que presentan de provocar efectos sobre el sistema inmunitario, aumentando el nivel de citocinas proinflamatorias, mastocitos, linfocitos T, neutrófilos y macrófagos, generando un desequilibrio y activando vías como la AMPK/mTOR. Esta última tiene un rol fundamental en el control del envejecimiento de los ovocitos y en la regulación de la autofagia celular, la cual puede determinar el desarrollo de insuficiencia ovárica prematura. La AMPK, que forma parte de la familia de las protein quinasas, puede bloquear la activación de mTOR involucrada en la regulación metabólica de la fertilidad, lo cual puede derivar en la interrupción del crecimiento folicular (27,28).

A partir de estudios en humanos se vio que otro de los mecanismos de afectación se relaciona con los efectos secundarios endocrinológicos con el que algunas de estas terapias cuentan, y los mismos se presentan más comúnmente en mujeres premenopáusicas en comparación con mujeres postmenopáusicas y hombres (29). Se ha visto que el hipotiroidismo resultante de haber sido sometido a algunos de estos tratamientos perjudica la fertilidad femenina debido a que las hormonas tiroideas inciden sobre ciclo menstrual, la ovulación y aumentan el riesgo de aborto espontáneo. En cuanto a los hombres, la deficiencia de estas hormonas puede generar una reducción en la producción de esperma. Por otro lado, aunque no tan frecuente, se puede hallar como efecto secundario una afectación en la hipófisis, lo que lleva a una alteración de la secreción de hormonas LH y FSH que provoca una reducción de los niveles de testosterona, disfunción eréctil y espermatogénesis alterada (8,27,28).

En particular, los anticuerpos inhibidores de los puntos de control inmunitarios en los hombres logran unirse a los tejidos testiculares generando efectos negativos sobre la fertilidad. Este tipo de terapia puede resultar en hipogonadismo primario o daño directo a los testículos a través de la inhibición del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (8). Con respecto a las mujeres, se ha demostrado que dichos anticuerpos también tienen la capacidad de afectar a los ovarios, aumentando la infiltración de células inmunes y la expresión del factor de necrosis tumoral alfa. Esto trae como consecuencia la disminución de la reserva

folicular ovárica y perjudica la capacidad de los ovocitos para madurar (27,28,30).
Además, se ha registrado una compleja interacción entre células del sistema inmunológico, donde se ven involucradas las células T y las células Natural Killer uterinas (NKu), que son las encargadas de regular procesos necesarios para la implantación exitosa y el mantenimiento del embarazo a través de la promoción de mecanismos de tolerancia inmunológica por parte de la madre. Como resultado de esta desregulación inmunológica se ve afectada la fertilidad (27,28).

En cuanto a los anticuerpos monoclonales, el impacto de estos sobre la función ovárica se encuentra relacionado con la etapa del desarrollo sexual en la que se realice la terapia. Uno de los receptores sobre los que actúan es el del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-R), necesario para el desarrollo de los ovarios y folículos, por lo que su supresión podría dañar de forma irreversible la función ovárica (27,28,30).

Por otro lado, en la terapia con células CAR-T los efectos a largo plazo no son del todo comprendidos. El potencial terapéutico de estas células aún sigue sin descubrirse por completo, ya que se han demostrado recaídas o resistencia al mismo (28).

Tabla I - Gonadotoxicidad de los diferentes tratamientos

Terapias oncológicas	**Gonadotoxicidad**
Quimioterapia	• Hombres: Daño directo gonadal y agotamiento de las células germinales. • Mujeres: Atresia folicular, sobreactivación de los folículos(burnout), daño estromal y microvascular.
Radioterapia	Afectación del eje Hipotálamo-hipofisario (deficiencia de gonadotropina) • Mujeres: Insuficiencia ovárica, daño directo del útero. • Hombres: Afectación de las células de Sertoli, Leydig, espermatogonias, espermatocitos y espermátides.
Nuevas terapias *(Inmunoterapias, Terapias dirigidas)*	Afectación endocrinológica • Mujeres: Disminución de la reserva folicular ovárica. Falla en la implantación. • Hombres: Hipogonadismo primario, daño directo testicular.

MECANISMO DE EVALUACIÓN DEL DAÑO GONADAL

Con el fin de estimar el daño provocado por las terapias tanto en hombres como en mujeres, se hallan disponibles diferentes marcadores. Para el caso de los primeros se opta como método de elección el análisis del semen, el cual tiene como desventaja que podrá realizarse únicamente luego de la pubertad. El mismo permitirá analizar su cantidad y calidad, ya que los agentes quimioterápicos atraviesan la barrera hematotesticular, afectando directamente las células madre espermatogoniales. En cuanto a la medición de la testosterona y la hormona luteinizante (LH) sérica, (evaluadores de la función testicular), estos no se prefieren por su aparente valor limitado (7). Se sabe además que los niveles bajos de inhibina B, encargada de regular la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH), reflejan una función disminuida por parte de los túbulos seminíferos. Habitualmente, los niveles séricos de FSH >10 UI/l y/o los niveles de inhibina B <100 ng/l hablan de daño a la espermatogénesis. Varios estudios mostraron que la medición de FSH mayores a 10,4 UI/L predice la azoospermia en sobrevivientes de cáncer adolescentes (31).

Por otro lado, la reserva ovárica puede evaluarse mediante ecografía con el recuento de los folículos antrales o mediantes determinación de los niveles séricos de hormona antimulleriana. Con respecto a esta última se ha visto que si disminuye su producción, se amplifica la activación folicular, lo que llevaría a un posterior agotamiento de la reserva (32). La medición de la FSH en mujeres también puede utilizarse como marcador tardío de reserva ovárica reducida, siendo valores superiores a 10 UI/L indicadores de cierta pérdida (31).

PROTECCIÓN Y PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN MUJERES

Actualmente, existen diversos métodos enfocados en proteger la fertilidad y disminuir los efectos adversos generados por los tratamientos oncológicos, los cuales actúan en diferentes niveles susceptibles a la acción de los agentes antineoplásicos. Esto es importante, ya que en el presente aún no se cuenta con ningún tratamiento que haya probado restaurar la función ovárica en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (7).

A pesar de la presión existente al momento de iniciar un tratamiento contra el cáncer, es necesario que se tomen medidas previo a comenzar con el mismo para la preservación de la fertilidad. En cuanto a los métodos sugeridos para esto, se destacan la criopreservación de embriones, ovocitos, y tejido ovárico como técnicas estandarizadas (14,33,34).

La criopreservación de embriones es actualmente la técnica más consolidada y utilizada en la preservación de la fertilidad femenina, con una tasa de embarazo por embrión criopreservado del 30-35% según los datos de 2015 de la Sociedad Japonesa de Obstetricia y Ginecología (35). Esta, para poder ser efectiva, requiere de al menos una estimulación ovárica de 10 a 14 días seguido de un procedimiento quirúrgico para la extracción de los ovocitos por vía transvaginal o transabdominal. Luego, los ovocitos son fecundados por espermatozoides de la pareja o de un donante y se congelan para su uso posterior. La estimulación ovárica, gracias a los avances de los métodos actuales, puede ser iniciada en cualquier etapa del ciclo menstrual sin que la efectividad sea afectada. Para el caso de las pacientes con cáncer sensible a estrógeno, se han desarrollado métodos más seguros como la fecundación in vitro sin estimulación ovárica, estimulación con tamoxifeno o con inhibidores de la aromatasa para reducir la producción de los mismos (33).

La criopreservación de ovocitos, al igual que la técnica anterior, requiere de una estimulación ovárica y un procedimiento invasivo para su realización, por lo que presenta las mismas limitaciones (5). La tasa de embarazo por ovocito criopreservado es del 4,5 a 12% (35).

La eficacia de estos últimos dos métodos está altamente relacionada con el número de ovocitos maduros recibidos como resultado de la estimulación ovárica. En pacientes con bajas reservas ováricas se puede considerar una doble estimulación ovárica. Para la criopreservación se utilizan dos métodos, la congelación lenta y la vitrificación (35).

Para el caso de mujeres jóvenes con cáncer, cuando los métodos mencionados

no son posibles, se puede ofrecer una terapia con agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) con la esperanza de reducir la probabilidad de insuficiencia ovárica inducida por la quimioterapia. La misma, a través de una retroalimentación negativa regula la secreción de la hormona estimulante del folículo y la hormona luteinizante pituitaria. Sin embargo, esta no debe preferirse ante otros métodos estandarizados de preservación de la fertilidad, ya que estudios han demostrado resultados contradictorios con respecto a la reducción del riesgo de insuficiencia ovárica prematura (36).

Recientemente, se ha investigado y desarrollado la criopreservación de tejido ovárico que se está convirtiendo en un método cada vez más utilizado, siendo esta una alternativa a la criopreservación de ovocitos, ya que no necesita estimulación del tejido ovárico y su realización puede ser inmediata, favoreciendo a aquellos pacientes que no puedan retrasar su tratamiento oncológico. La criopreservación de tejido ovárico requiere de un procedimiento quirúrgico, generalmente laparoscópico, para extirpar el tejido ovárico o un ovario completo, por lo general es suficiente con la corteza de un tercio de este, ya que contiene suficientes folículos. La ASCO (American Society of Clinical Oncology) reconoce tanto a la criopreservación como al trasplante de tejido ovárico como técnicas de realización inmediata. Otro beneficio de estas es que no se necesita de madurez sexual y no hay edad mínima para su realización, siendo de gran utilidad en niñas sometidas a tratamientos potencialmente gonadotóxicos (5,37). Luego de la reintroducción del tejido ovárico en la cavidad pélvica, la actividad endocrina ovárica vuelve a la normalidad en más del 95% de los casos y se estiman, según los resultados de varios estudios, tasas de embarazos en el 30 a 40% de los casos (38–42). La mayor preocupación sobre esta técnica es el riesgo de reintroducción de células malignas en el tejido ovárico. Todavía el riesgo relativo de que esto suceda es desconocido para la mayoría de los tipos de cáncer, pero se considera que el riesgo es alto en los pacientes con leucemia. Además, actualmente no existen métodos para la detección de células malignas contaminantes en el tejido ovárico extraído. Debido a esto, no se recomienda la utilización de criopreservación de tejido ovárico en pacientes con leucemia (35). La edad de la paciente al momento de la criopreservación de tejido ovárico es muy importante debido a que se ha

confirmado, mediante un estudio realizado en una serie de 285 mujeres que se sometieron a esta técnica, que los resultados reproductivos disminuyen con la edad. A partir del mismo se demostró que la edad media de criopreservación en las mujeres que dieron a luz después de la reimplantación de su tejido ovárico (26,9 ± 0,7 años) fue significativamente menor que en las que no dieron a luz (29,8 ± 0,4 años) (43).

Al presente, existen dos técnicas diferentes de reimplantación del tejido ovárico. Estos son el trasplante ortotópico, dentro de la cavidad peritoneal sobre el ovario restante o una ventana peritoneal especialmente creada, y el trasplante heterotópico, dentro del antebrazo o el músculo abdominal. La elección del método de reimplantación del tejido ovárico dependerá de cuál sea el objetivo del trasplante, si este se realiza buscando lograr un nacimiento vivo, la técnica elegida será el trasplante ortotópico, en cambio, si el objetivo es restaurar la producción normal de hormonas el trasplante heterotópico es el indicado (43).

Con respecto a este tema, a pesar de ser muy escasas las publicaciones a nivel mundial, en Uruguay fue llevado a cabo con éxito, por parte de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República Oriental del Uruguay (UDELAR) y el Ministerio de Salud Pública de Uruguay, el restablecimiento de la función endocrina temporal mediante el implante ovárico heterotópico. Como resultado, se evidenció la revascularización del tejido trasplantado, la recuperación de la función hormonal y el crecimiento de folículos ováricos (44).

Para el caso de las niñas o adolescentes la opción más alentadora es la criopreservación de tejido ovárico, ya que la estimulación ovárica no se considera eficaz en pacientes prepúberes dado su falta de madurez hormonal, ni en pacientes postpuberales que no pueden retrasar el comienzo del tratamiento médico oncológico, por el hecho de que la hiperestimulación ovárica tarda alrededor de 14 días en finalizar. A su vez, se considera más conveniente porque, además de lo anterior, no requiere situación de pareja permanente y no tiene limitaciones establecidas (33). La evidencia sugiere que la reimplantación ortotópica de tejido ovárico previamente criopreservado y descongelado, además de permitir restablecer la función endocrina y ayudar a las niñas a que puedan

desarrollar una transición puberal sin la necesidad de hormonas exógenas, también otorga la posibilidad de un embarazo espontáneo (33,45).

A pesar del éxito y de la importancia de las técnicas de preservación de la fertilidad, se demostró que solo el 8% de las mujeres en edad fértil diagnosticadas con cáncer solicitaron servicios de preservación de la fertilidad luego de su diagnóstico. Si bien las pautas recomiendan la preservación de la fertilidad antes de someterse a tratamientos gonadotóxicos, existen muchas barreras que impiden su cobertura, como lo son la falta de información y conocimiento sobre el tema, los costos elevados, la subestimación de la importancia de la preservación de la fertilidad para los pacientes y sus familias, así como la experiencia mínima y/o la incomodidad del clínico con el tema. Por eso, la Academia Americana de Pediatría, la Sociedad Americana de Oncología Clínica y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) establecieron como recomendación que, antes de iniciar un tratamiento oncológico los médicos comuniquen a los pacientes y a sus familias acerca de las consecuencias de los tratamientos, para que tengan la posibilidad de optar por la preservación de la fertilidad a través de los métodos mencionados anteriormente, o adelantar sus planes con respecto a la maternidad. Además, se debe estudiar cada caso en particular, ya que no todas las mujeres se van a ver beneficiadas de los mismos procedimientos e incluso algunas no serán candidatas a recibirlos (7,15,45–47).

Una encuesta canadiense sobre 188 mujeres entre las edades de 18 a 39 años que fueron diagnosticadas con cáncer después del año 2000 y que habían terminado el tratamiento activo contra el cáncer, informó que sólo 17 de ellas (9%) recibieron servicios de preservación de la fertilidad y que 45 pacientes (23,9%) ni siquiera recordaban haber tenido una conversación sobre ese tema. De las 143 mujeres restantes (76,1%) que sí tuvieron una conversación sobre fertilidad, estas fueron iniciadas por igual proporción por oncólogos (n = 71) y pacientes (n = 72), y finalmente 49 mujeres (26%) fueron remitidas a un especialista en fertilidad (35,48).

A partir del conocimiento de las vías implicadas en la reparación del ADN y la apoptosis como consecuencia de la quimioterapia, se han estudiado algunos

agentes para evitar el daño o reducirlo.
Uno de ellos corresponde a la esfingosina-1 fosfato, un esfingolípido de la membrana implicado en diferentes procesos fisiológicos, dentro de ellos la atresia folicular (49). Se demostró que esta protege la reserva ovárica de lesiones por radiaciones y quimioterapia, y por consiguiente a la fertilidad. Un modelo realizado sobre xenoinjerto de ovario humano, reveló que la esfingosina-1 fosfato era capaz de bloquear la atresia del folículo inducida por ciclofosfamida y doxorubicina, logrando de esta manera preservar la reserva de folículos primordiales y su atresia. Por otro lado, la ceramida-1 fosfato, demostró tener efectos similares a la mencionada primeramente, además de mejorar la vasculatura estromal. La necesidad de administración continua o la inyección directa sobre los ovarios son las principales limitaciones de estos tratamientos. Asimismo todavía hace falta más evidencia para confirmar sus papeles como protectores, la manera en la que interfieren con la quimioterapia y evaluar el impacto de esta estrategia en la descendencia, ya que algunos estudios demostraron resultados contradictorios (12).

El Imatinib, por su parte, es un inhibidor competitivo de la tirosin quinasa y puntualmente de la c-Abl quinasa, proteína que se encuentra implicada en la vía apoptótica inducida por el daño del ADN (8). Teniendo en cuenta su función es que se evaluó su papel como molécula para prevenir la pérdida de los folículos primordiales. Un estudio realizado sobre modelo de ratones (50), demostró en aquellos tratados con cisplatino (agente alquilante) un agotamiento masivo de los folículos primordiales, mientras que, en aquellos tratados simultáneamente con cisplatino e imatinib, se veía un rescate significativo de los folículos. Además, se demostró que este último tuvo un impacto a largo plazo en la fertilidad y resultados reproductivos. Sin embargo, otro estudio (51) demostró resultados contradictorios, donde se vio que imatinib no protegía a los folículos primordiales de la apoptosis inducida por la acción de cisplatino. Debido a esto, nuevamente es que hacen falta más estudios para poder demostrar si imatinib verdaderamente tiene un papel en limitar la gonadotoxicidad. Además, como este interfiere en la apoptosis, debe ser crucial a su vez demostrar que no altera el efecto antitumoral del cisplatino (12).

El blindaje gonadal también puede ser utilizado como método de protección de la fertilidad para pacientes que reciben radioterapia. Este consiste en la utilización de bloques de plomo, que se colocan alrededor de la pelvis, con el objetivo de reducir la dosis de radiación que alcanza a los órganos reproductivos. Se debe utilizar siempre que sea posible, especialmente en niñas jóvenes que reciben radioterapia para cánceres de cuello uterino, vagina, recto, anal, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin de la región pélvica (5).

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD EN HOMBRES

En relación a los pacientes varones, hay una menor cantidad de opciones para la prevención de la fertilidad. Las estrategias de preservación disponibles son: la criopreservación de semen, la recuperación de espermatozoides mediante biopsia testicular, la preservación de tejido testicular y la criopreservación de células madre espermatogoniales. Estas últimas técnicas son de gran relevancia en la protección de la fertilidad en niños prepúberes, aunque se encuentran en etapas experimentales actualmente (52).

La preservación de espermatozoides ha sido la técnica más comúnmente utilizada durante varias décadas, la cual se basa en la protección y mantenimiento de espermatozoides a temperaturas muy bajas. Es considerada un procedimiento de primera línea para pacientes oncológicos masculinos que buscan preservar su fertilidad, ya que es una modalidad segura, confiable y eficiente. Los espermatozoides utilizados para la preservación se pueden obtener mediante autorecolección o a través de una extracción de espermatozoides testiculares. La desventaja de este método es que no es una opción viable en niños prepúberes debido a la falta de desarrollo de las células espermatogoniales. Debido a esto, se han impulsado investigaciones para proporcionar otras opciones como el blindaje mecánico y químico de las gónadas y la criopreservación del tejido testicular. Este último, aún se encuentra en etapa experimental y tiene como objetivo la madurez y diferenciación de células espermatogoniales en espermatocitos y espermatozoides, previniendo la infertilidad y dificultades en el desarrollo sexual. Consiste en la congelación de muestras de tejido testicular antes del tratamiento oncológico, y el posterior

injerto de este luego de finalizado el tratamiento. Al igual que sucede con las mujeres prepúberes, una de las desventajas de esta técnica es la posibilidad de la reintroducción de células cancerígenas a través del implante.

Debido al poco asesoramiento sobre la recolección y almacenamiento de semen antes de iniciar el tratamiento, hace que esta no se tenga en cuenta. Se ha visto que de los hombres informados sobre esta opción, el 50% ha decidido crioalmacenar semen. Las razones más frecuentes por las cuales hay quienes deciden no almacenar semen son la vergüenza, ansiedad, falta de interés en la paternidad, orientación sexual, y los costos que esto conlleva (52).

La criopreservación de células madre espermatogoniales (CME) consiste en la congelación de las mismas luego de ser aisladas de los testículos, y la conservación de ellas hasta el final del tratamiento. Una vez terminado, son descongeladas y devueltas al individuo. Es también una técnica en etapa experimental, la cual ha demostrado resultados alentadores en ratones con altas tasas de supervivencia y proliferación de CME luego de la congelación (53).

Se ha investigado el uso de agonistas de la GnRH como escudo químico, pero estos no han arrojado resultados prometedores en los estudios realizados hasta la fecha. Por otro lado, se han logrado avances en la criopreservación de tejido testicular para el posterior trasplante de células madre de la espermatogonia, ya que estos han mostrado resultados prometedores con hasta un 95% de viabilidad en tejido post-descongelado. Las células germinales inmaduras provenientes de niños prepúberes se pueden criopreservar en una suspensión celular y puede permitir la conservación tanto de las células germinales como de las células de Sertoli, esto explicaría el aumento de la supervivencia de las células madre de la espermatogonia (54).

LEY Nº20.062: TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN HUMANA ASISTIDA

Es a partir de lo mencionado anteriormente y la importancia que esto representa que el 13 de junio de 2022, en Uruguay se decreta la ley Nº20.062, la cual permite que los pacientes oncológicos tengan la oportunidad de preservar la fertilidad, siendo parte de los costos del tratamiento cubiertos por el fondo nacional de recursos, asegurando de esa forma el acceso a toda la población que se encuentre en la situación prevista por la ley. En la misma se enuncia:
"La técnica de criopreservación de gametos también podrá aplicarse a todo paciente oncológico que, encontrándose en edad reproductiva (post púber hasta los cuarenta años), y de acuerdo a lo informado por su médico tratante y contando con el aval de la Dirección Técnica del prestador en el que se llevará a cabo el procedimiento, pudiera ver mermada o afectada drásticamente su fertilidad como consecuencia del tratamiento oncológico" (55).

CONCLUSIÓN

Muchas de las terapias oncológicas han demostrado generar afectación a nivel de la fertilidad tanto en hombres como mujeres. Aunque no en todas se reconoce claramente el mecanismo y se encuentran en fase de experimentación, comprender la etiología del daño gonadal inducido por las mismas es fundamental para desarrollar estrategias que ayuden a prevenirlo o reducirlo. Teniendo en cuenta la radioterapia y quimioterapia, se comprobó que la mayoría generan daño directo gonadal, agotamiento de las células germinales o alteraciones endocrinológicas. En cuanto a las nuevas terapias (inmunoterapia y terapias dirigidas) demostraron ser igualmente eficaces y causar menos efectos adversos. Sin embargo, su reciente implementación ocasiona cierta incertidumbre a largo plazo con respecto a la fertilidad. La evidencia acerca de la gonadotoxicidad se obtuvo a partir de experimentación en animales, aunque también se han descrito en humanos la afectación a nivel endocrinológico y daño directo gonadal. Así mismo, es importante destacar que en base a varios estudios se obtuvo que las diferentes terapias afectan de forma más negativa a los adultos en comparación con las personas más jóvenes.

Además de la gran carga emocional que conlleva un diagnóstico de cáncer, la posibilidad de una infertilidad posterior trae consigo otros problemas, agravando aún más el estrés y la angustia que ya acarreaban desde el momento de su diagnóstico, por esto es importante hacer énfasis en métodos de preservación de la misma, con el fin de disminuir esta preocupación. A raíz de esto se busca establecer un programa que brinde información previo a los tratamientos potencialmente gonadotóxicos. Para este fin es crucial contar con personal de la salud y especialistas capacitados en el tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Romito A, Bove S, Romito I, Zace D, Raimondo I, Fragomeni SM, et al. Ovarian Reserve after Chemotherapy in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Pers Med. 23 de julio de 2021;11(8):704.
2. Canosa S, Revelli A, Gennarelli G, Cormio G, Loizzi V, Arezzo F, et al. Innovative Strategies for Fertility Preservation in Female Cancer Survivors: New Hope from Artificial Ovary Construction and Stem Cell-Derived Neo-Folliculogenesis. Healthcare. 17 de octubre de 2023;11(20):2748.
3. Incidencia y Mortalidad 2016-2020. Distribución por rango etario. [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.comisioncancer.org.uy/Ocultas/Incidencia-y-Mortalidad-2016-2020-Distribucion-por-rango-etario--uc280
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2024 [citado 27 de mayo de 2024]. Disponible en: https://gco.iarc.who.int/today
5. Michalczyk K, Cymbaluk-Płoska A. Fertility Preservation and Long-Term Monitoring of Gonadotoxicity in Girls, Adolescents and Young Adults Undergoing Cancer Treatment. Cancers. 8 de enero de 2021;13(2):202.
6. Griffiths MJ, Winship AL, Hutt KJ. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? Hum Reprod Update. 28 de febrero de 2020;26(2):161–73.
7. Drechsel KCE, Pilon MCF, Stoutjesdijk F, Meivis S, Schoonmade LJ, Wallace WHB, et al. Reproductive ability in survivors of childhood, adolescent, and young adult Hodgkin lymphoma: a review. Hum Reprod Update. 5 de julio de 2023;29(4):486–517.
8. Himpe J, Lammerant S, Van Den Bergh L, Lapeire L, De Roo C. The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults—A Systematic Review. Life. 18 de mayo de 2023;13(5):1209.
9. Vo KCT, Kawamura K. Female Oncofertility: Current Understandings, Therapeutic Approaches, Controversies, and Future Perspectives. J Clin Med. 3 de diciembre de 2021;10(23):5690.
10. Kim S, Kim SW, Han SJ, Lee S, Park HT, Song JY, et al. Molecular Mechanism and Prevention Strategy of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Ovarian Damage. Int J Mol Sci. 13 de julio de 2021;22(14):7484.
11. Reynolds AC, McKenzie LJ. Cancer Treatment-Related Ovarian Dysfunction in Women of Childbearing Potential: Management and Fertility Preservation Options. J Clin Oncol. 20 de abril de 2023;41(12):2281–92.

12. Sonigo C, Beau I, Binart N, Grynberg M. The Impact of Chemotherapy on the Ovaries: Molecular Aspects and the Prevention of Ovarian Damage. Int J Mol Sci. 27 de octubre de 2019;20(21):5342.
13. Zaami S, Vergallo GM, Moscatelli M, Napoletano S, Sernia S, Torre GL. Oncofertility: the importance of counseling for fertility preservation in cancer patients.
14. Cho HW, Lee S, Min KJ, Hong JH, Song JY, Lee JK, et al. Advances in the Treatment and Prevention of Chemotherapy-Induced Ovarian Toxicity. Int J Mol Sci. 21 de octubre de 2020;21(20):7792.
15. Park SJ, Han JY, Kim SW, Kim H, Ku SY. Current Position of Oncofertility in Adolescent Female Cancer Patients: A Comparative Review on Society Guidelines. In Vivo. 2024;38(1):48–57.
16. Clasen NHZ, Van Der Perk MEM, Neggers SJCMM, Bos AME, Van Den Heuvel-Eibrink MM. Experiences of Female Childhood Cancer Patients and Survivors Regarding Information and Counselling on Gonadotoxicity Risk and Fertility Preservation at Diagnosis: A Systematic Review. Cancers. 23 de marzo de 2023;15(7):1946.
17. Overbeek A, Van Den Berg MH, Van Leeuwen FE, Kaspers GJL, Lambalk CB, Van Dulmen-den Broeder E. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev. febrero de 2017;53:10–24.
18. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, Whitton J, Stovall M, Yasui Y, et al. Acute Ovarian Failure in the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Endocrinol Metab. 1 de mayo de 2006;91(5):1723–8.
19. Van Santen HM, Van De Wetering MD, Bos AME, Vd Heuvel-Eibrink MM, Van Der Pal HJ, Wallace WH. Reproductive Complications in Childhood Cancer Survivors. Pediatr Clin North Am. diciembre de 2020;67(6):1187–202.
20. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of Male Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 10 de enero de 2010;28(2):332–9.
21. Hao X, Anastácio A, Liu K, Rodriguez-Wallberg KA. Ovarian Follicle Depletion Induced by Chemotherapy and the Investigational Stages of Potential Fertility-Protective Treatments—A Review. Int J Mol Sci. 23 de septiembre de 2019;20(19):4720.
22. Kashi O, Meirow D. Overactivation or Apoptosis: Which Mechanisms Affect Chemotherapy-Induced Ovarian Reserve Depletion? Int J Mol Sci. 14 de noviembre de 2023;24(22):16291.
23. Signorello LB, Cohen SS, Bosetti C, Stovall M, Kasper CE, Weathers RE, et al. Female Survivors of Childhood Cancer: Preterm Birth and Low Birth Weight Among Their Children. JNCI J Natl Cancer Inst. 18 de octubre de 2006;98(20):1453–61.
24. Green DM, Peabody EM, Nan B, Peterson S, Kalapurakal JA, Breslow NE. Pregnancy Outcome After Treatment for Wilms Tumor: A Report From the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol. 15 de mayo de 2002;20(10):2506–13.
25. Roychoudhury S, Das A, Panner Selvam MK, Chakraborty S, Slama P, Sikka SC, et al. Recent Publication Trends in Radiotherapy and Male Infertility over Two Decades: A Scientometric Analysis. Front Cell Dev Biol. 12 de mayo de 2022;10:877079.
26. Okada K, Fujisawa M. Recovery of Spermatogenesis Following Cancer Treatment with Cytotoxic Chemotherapy and Radiotherapy. World J Mens Health. 2019;37(2):166.
27. Helgadottir H, Matikas A, Fernebro J, Frödin JE, Ekman S, Rodriguez-Wallberg KA. Fertility and reproductive concerns related to the new generation of cancer drugs and the clinical implication for young individuals undergoing treatments for solid tumors. Eur J Cancer. mayo de 2024;202:114010.
28. Caserta S, Cancemi G, Murdaca G, Stagno F, Di Gioacchino M, Gangemi S, et al. The Effects of Cancer Immunotherapy on Fertility: Focus on Hematological Malignancies. Biomedicines. 15 de septiembre de 2024;12(9):2106.
29. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. Thyroid. 1 de abril de 2020;30(4):479–86.

30. Bussies PL, Richards EG, Rotz SJ, Falcone T. Targeted cancer treatment and fertility: effect of immunotherapy and small molecule inhibitors on female reproduction. Reprod Biomed Online. enero de 2022;44(1):81–92.
31. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 1 de julio de 2018;36(19):1994–2001.
32. Sonigo C, Beau I, Binart N, Grynberg M. Anti-Müllerian Hormone in Fertility Preservation: Clinical and Therapeutic Applications. Clin Med Insights Reprod Health. enero de 2019;13:117955811985475.
33. Dinikina Y, Belogurova M, Zaritskey A, Govorov I, Tsibizova V, Gamzatova Z, et al. Ovarian tissue cryopreservation in prepubertal patients with oncological diseases: multidisciplinary approach and outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med. 18 de julio de 2021;34(14):2391–8.
34. Lee S, Ozkavukcu S, Ku SY. Current and Future Perspectives for Improving Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation Outcomes for Cancer Patients. Reprod Sci. junio de 2021;28(6):1746–58.
35. Harada M, Osuga Y. Fertility preservation for female cancer patients. Int J Clin Oncol. enero de 2019;24(1):28–33.
36. Bewtra C, Acharya N. Preservation of Fertility in Cancer Patients: A Narrative Review. Cureus [Internet]. 29 de octubre de 2023 [citado 26 de mayo de 2024]; Disponible en: https://www.cureus.com/articles/197726-preservation-of-fertility-in-cancer-patients-a-narrative-review
37. Chibelean CB, Petca RC, Radu DC, Petca A. State of the Art in Fertility Preservation for Female Patients Prior to Oncologic Therapies. Medicina (Mex). 23 de febrero de 2020;56(2):89.
38. Donnez J, Dolmans MM. Ovarian cortex transplantation: 60 reported live births brings the success and worldwide expansion of the technique towards routine clinical practice. J Assist Reprod Genet. agosto de 2015;32(8):1167–70.
39. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. Campion EW, editor. N Engl J Med. 26 de octubre de 2017;377(17):1657–65.
40. Van Der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. Hum Reprod. septiembre de 2016;31(9):2031–41.
41. Meirow D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S, et al. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. Fertil Steril. agosto de 2016;106(2):467–74.
42. Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. The Lancet. octubre de 2014;384(9950):1311–9.
43. Dolmans MM, Hossay C, Nguyen TYT, Poirot C. Fertility Preservation: How to Preserve Ovarian Function in Children, Adolescents and Adults. J Clin Med. 11 de noviembre de 2021;10(22):5247.
44. Coppola DF, Torena JM, Domínguez Á, Parada S, Campos HP, Afonzo Y, et al. Reestablecimiento de la función endocrina de implantes ováricos heterotópicos no pediculizados. 2007;23.
45. Corkum KS, Rhee DS, Wafford QE, Demeestere I, Dasgupta R, Baertschiger R, et al. Fertility and hormone preservation and restoration for female children and adolescents receiving gonadotoxic cancer treatments: A systematic review. J Pediatr Surg. noviembre de 2019;54(11):2200–9.
46. Sauerbrun-Cutler MT, Rollo A, Gadson A, Eaton JL. The Status of Fertility Preservation (FP) Insurance Mandates and Their Impact on Utilization and Access to Care. J Clin Med. 14 de febrero de 2024;13(4):1072.
47. Gonçalves V, Ferreira PL, Saleh M, Tamargo C, Quinn GP. Perspectives of Young

Women With Gynecologic Cancers on Fertility and Fertility Preservation: A Systematic Review. The Oncologist. 11 de marzo de 2022;27(3):e251–64.
48. Yee S. Factors associated with the receipt of fertility preservation services along the decision-making pathway in young Canadian female cancer patients. J Assist Reprod Genet. febrero de 2016;33(2):265–80.
49. Kim S, Lee S, Park HT, Song JY, Kim T. Genomic Consideration in Chemotherapy-Induced Ovarian Damage and Fertility Preservation. Genes. 28 de septiembre de 2021;12(10):1525.
50. Gonfloni S, Di Tella L, Caldarola S, Cannata SM, Klinger FG, Di Bartolomeo C, et al. Inhibition of the c-Abl–TAp63 pathway protects mouse oocytes from chemotherapy-induced death. Nat Med. octubre de 2009;15(10):1179–85.
51. Kerr JB, Hutt KJ, Cook M, Speed TP, Strasser A, Findlay JK, et al. Cisplatin-induced primordial follicle oocyte killing and loss of fertility are not prevented by imatinib. Nat Med. agosto de 2012;18(8):1170–2.
52. Anderson RA, Clatot F, Demeestere I, Lambertini M, Morgan A, Nelson SM, et al. Cancer survivorship: Reproductive health outcomes should be included in standard toxicity assessments. Eur J Cancer. febrero de 2021;144:310–6.
53. Aliakbari F, Taghizabet N, Azizi F, Rezaei-Tazangi F, Samadee Gelehkolaee K, Kharazinejad E. A review of methods for preserving male fertility. Zygote. junio de 2022;30(3):289–97.
54. Robson D, Phua C, Howard R, Marren A. Fertility preservation in oncology patients: A literature review examining current fertility preservation techniques and access to oncofertility services in Australia. Aust N Z J Obstet Gynaecol. febrero de 2020;60(1):18–26.
55. | Parlamento UY [Internet]. [citado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en: http://parlamento.gub.uy/documentosyleyes/leyes/ley/20062