



REVISIÓN

Cáncer, esterilidad y técnicas de reproducción asistida



Marc Torra-Massana* y Marga Esbert

IVI Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 1 de marzo de 2016; aceptado el 31 de agosto de 2016
Disponible en Internet el 30 de septiembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Preservación de la fertilidad;
Vitrificación de ovocitos;
Criopreservación de semen

KEYWORDS

Fertility preservation;
Oocyte vitrification;
Semen cryopreservation

Resumen Gracias a los avances tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, las tasas de supervivencia al cáncer han incrementado en los últimos años, y cada vez hay más pacientes en edad reproductiva que se plantean tener descendencia. Por desgracia, los tratamientos oncológicos, como la quimioterapia y la radioterapia, pueden causar una reducción de la fertilidad o la esterilidad en hombres y mujeres.

A pesar de que los pacientes oncológicos pueden beneficiarse del uso de ovocitos y semen de donante, pueden optar también por las estrategias de preservación de la fertilidad. Estas estrategias incluyen la criopreservación de semen y de ovocitos, junto con otras técnicas menos utilizadas o aún en desarrollo.

Preservar la fertilidad de los pacientes a los que se les diagnostica un cáncer debería ser una cuestión a tener en cuenta desde el mismo momento del diagnóstico.

© 2016 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cancer, sterility and assisted reproduction techniques

Abstract As a result of innovations in cancer diagnosis and treatment, cancer survival rates have increased during last years, and there are increasingly more cancer survivors of reproductive age who want to have children. However, oncological treatment techniques such as chemotherapy or radiotherapy can cause reduced fertility or sterility in both men and women.

Although oncological patients may benefit from oocyte and semen donation, they can also rely on fertility preservation techniques. These techniques include oocyte vitrification and semen cryopreservation, as well as other less used techniques and those still under development.

Fertility preservation in cancer patients should be an option to be taken into account from the day of diagnosis.

© 2016 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marctorra9@gmail.com (M. Torra-Massana).

Cáncer y fertilidad

El cáncer en la sociedad actual

El cáncer provoca unos 100.000 fallecimientos en España cada año, siendo los tumores malignos una de las principales causas de muerte en las últimas décadas (Cabanes et al., 2009; SEOM, 2014; Ward et al., 2014). Aunque el cáncer se suele presentar en edades avanzadas, también afecta a niños, adolescentes y jóvenes (Ward et al., 2014; Linkeviciute et al., 2014).

Gracias a los avances e innovaciones en el diagnóstico y el tratamiento, las tasas de supervivencia a los 5 años se han incrementado en Europa hasta un 80% en función del tipo de cáncer, la edad y el país (fig. 1), aumentando sobre todo en pacientes jóvenes (Cabanes et al., 2009; Ward et al., 2014; De Angelis et al., 2014). Teniendo en cuenta todo esto es lógico el elevado número de pacientes diagnosticados de cáncer que lo han superado, que están en edad reproductiva y se plantean tener descendencia (Donnez y Dolmans, 2013).

En España, en el año 2014, los tipos de cáncer con más incidencia en hombres fueron los de próstata (21,7%), de pulmón (16,9%), colorrectal (15,0%) y de vejiga (9,0%); y entre mujeres el de mama (29,0%), el colorrectal (14,9%), el de útero (5,9%) y el de pulmón (5,7%) (SEOM, 2014). Estas frecuencias, sin embargo, pueden variar en pacientes en edad reproductiva, tal y como se puede comprobar en los tipos de cáncer que presentan los hombres que criopreservan semen o las mujeres que vitrifican ovocitos por motivos oncológicos (Meseguer et al., 2006; Garcia-Velasco et al., 2013). En estos hombres el cáncer testicular se presenta como el más frecuente, en mujeres destaca el elevado porcentaje de cáncer de mama (en un 68% de las mujeres que preservan la fertilidad) en concordancia con la alta frecuencia mencionada en otros estudios (Hickey et al., 2009), mientras que los linfomas aparecen como el segundo tipo de cáncer más frecuente en ambos sexos.

Los tratamientos contra el cáncer y la fertilidad

El propio cáncer puede causar disminución o pérdida de fertilidad de manera directa, por ejemplo en casos de linfoma de Hodgkin o tumor testicular (Lee et al., 2006). En este segundo caso, un 13-30% de hombres con cáncer ya son azoospermicos antes de iniciar el tratamiento, y un 50-75% presentan infertilidad, pese a poder recuperar la función testicular más adelante (Ragni et al., 2005; Meistrich, 2013; Roque et al., 2015).

Sin embargo, son la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía las principales causas de pérdida de fertilidad en pacientes con cáncer, tratamientos que pueden producir fallo gonadal y pérdida del potencial reproductivo (Linkeviciute et al., 2014; Muñoz et al., 2015). Los efectos dañinos tras la radioterapia dependen de la localización, el número y la dosis de la fracciones, y en la quimioterapia los efectos gonadotóxicos dependen entre otros factores de la dosis, la edad, el tipo y la combinación de agentes utilizados, siendo los agentes alquilantes los más perjudiciales (Arnon et al., 2001; Wallace et al., 2005; Meistrich, 2013; Gunasheela y Gunasheela, 2014). En hombres la espermatogénesis se puede ver alterada, afectando al número de

células espermáticas inmaduras, reduciéndose la cantidad y la calidad de espermatozoides y causando andropausia (Dere et al., 2013; Meistrich, 2013; Gunasheela y Gunasheela, 2014). Por ejemplo, una radiación superior a 6 Gy en los testículos puede causar azoospermia u oligozoospermia irreversibles (Katz et al., 2013). A pesar de que los efectos del tratamiento sobre la espermatogénesis son variables y es difícil predecir si esta volverá a niveles normales (Naysmith et al., 1998), algunos estudios determinan que solo un 30% de los pacientes recupera la producción normal de semen, y que un 40% permanece azoospermico 6 meses después del tratamiento (Meseguer et al., 2006).

En los casos donde la calidad seminal tras el tratamiento oncológico sea baja, pero presente espermatozoides, se podrán inseminar ovocitos mediante ICSI, técnica que requiere bajas concentraciones de espermatozoides. Cuando no se encuentren espermatozoides en el eyaculado se puede intentar recuperar espermatozoides a nivel testicular mediante *onco-testicular sperm extraction*, y en caso de obtener gametos se puede criopreservar tejido testicular y utilizarlo en un ciclo de FIV con éxito (Meseguer et al., 2003; Roque et al., 2015). Por desgracia, solo un 20-30% de hombres sometidos a tratamiento oncológico tiene una recuperación espermática normal, y muchos casos presentan azoospermia irreversible y no es posible disponer de espermatozoides propios. Actualmente el semen de donante es la única alternativa que tienen estos pacientes si desean tener descendencia.

En mujeres una radiación de 2 Gy puede ser suficiente para destruir el 50% de folículos primordiales, afectando la reserva ovárica (Wallace et al., 2003). La radioterapia y la quimioterapia pueden causar fallo ovárico como principal problema, además de amenorrea temporal y menopausia prematuras, problemas en el útero y problemas en el feto si el tratamiento es durante el embarazo (Byrne et al., 1992; Arnon et al., 2001; Green et al., 2009; Mahajan, 2015). Estos efectos pueden estar asociados a otros problemas como osteoporosis, problemas cardiovasculares o depresión (De Vos et al., 2014; Kim et al., 2016). Tanto los efectos gonadotóxicos como la pérdida de fertilidad en mujeres dependen del tipo de cáncer y de la edad en la que se inicia el tratamiento, siendo las de mayor edad las que tienen mayor probabilidad de sufrir fallo ovárico (Wallace et al., 2005). Hay que recordar que la dotación folicular en la mujer es finita, a partir de la semana 20 intraútero el número de folículos empieza a disminuir y la pérdida se acelera 10 años antes de la menopausia (Richardson et al., 1987; Wallace et al., 2003). En este sentido, se ha visto que los niveles de hormona antimülleriana antes y durante la quimioterapia pueden ayudar a predecir la cantidad de daño ovárico (Brougham et al., 2012).

Cabe destacar que un tercio de los adultos sometidos a tratamientos oncológicos durante la infancia o adolescencia presentan infertilidad (Balcerek et al., 2012), que las mujeres pueden presentar menor reserva ovárica después de tratarse con quimioterapia cuando eran niñas o adolescentes (Byrne et al., 1992; El-Shalakany et al., 2013), y que hasta un 42% de las supervivientes en edad reproductiva desarrollará fallo ovárico prematuro (Martinez et al., 2014). Por suerte, también se ha visto que mujeres tratadas de pequeñas consiguen embarazo en un 15-30% de los casos según el tipo de cáncer (Balcerek et al., 2012).

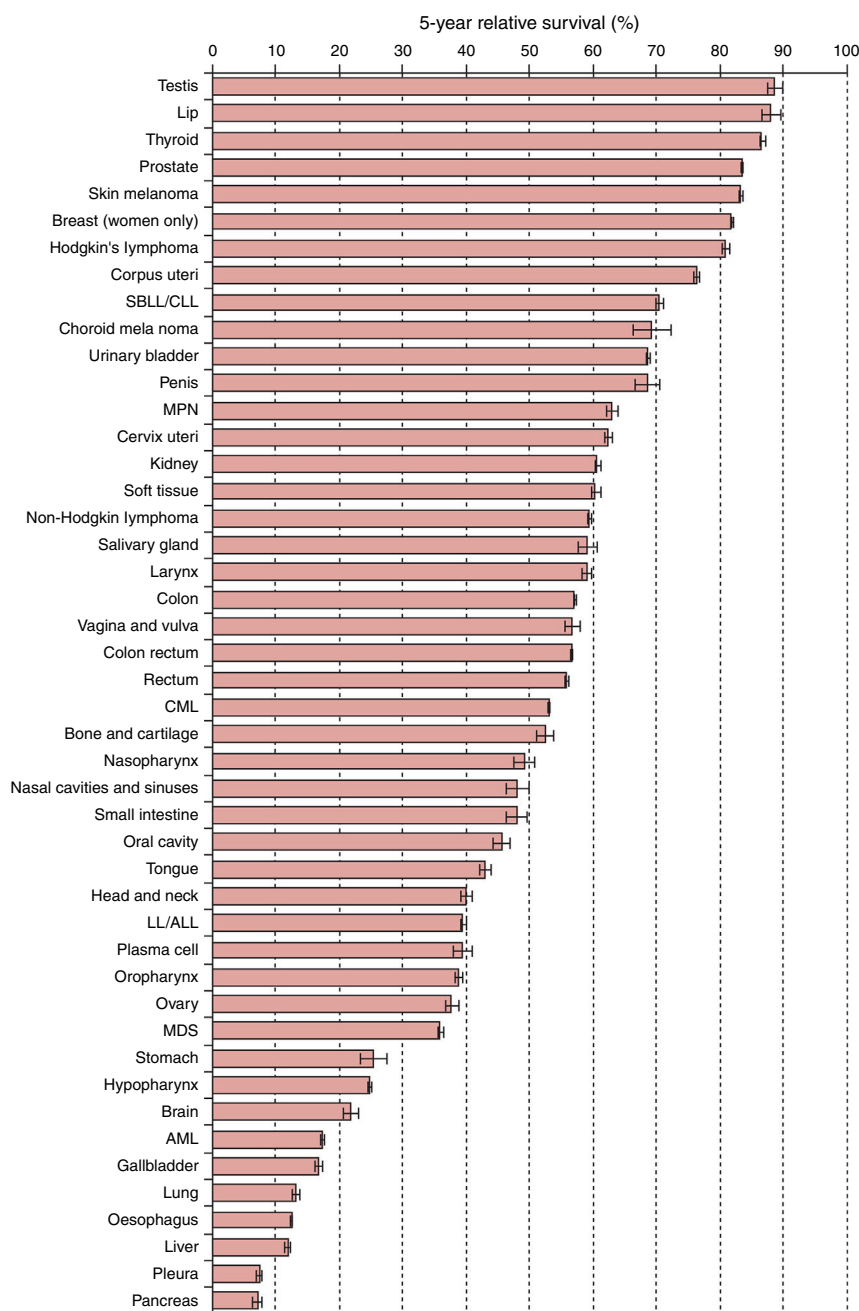


Figura 1 Tasas de supervivencia a los 5 años de adultos con distintos tipos de cáncer diagnosticados entre 2000 y 2007.
Fuente: De Angelis et al., 2014.

Por último, hay que destacar que la cirugía aplicada en algunos tratamientos contra el cáncer puede originar esterilidad en casos en los que sea necesario extirpar ambos testículos (orquiectomía bilateral) o ambos ovarios (ooforectomía bilateral), eliminación de la próstata (prostatectomía) o cirugía en el área retroperitoneal.

Técnicas de reproducción asistida en los pacientes con cáncer

Las técnicas de reproducción asistida (RA) pueden ayudar a pacientes que debido al propio cáncer o al tratamiento

oncológico presentan esterilidad. Una de las opciones que tienen es recurrir a semen u ovocitos de donante. Sin embargo, los avances en técnicas de RA han aportado alternativas a los pacientes oncológicos, hecho muy relevante considerando la importancia de tener hijos biológicos para algunas personas. Estas alternativas se basan en la preservación de la fertilidad, es decir, en la preservación de gametos o tejido gonadal. Esta rama de la medicina reproductiva ha evolucionado mucho desde el primer nacimiento a partir de la transferencia de un embrión previamente criopreservado en 1983 (Trounson y Mohr, 1983), o el primer embarazo usando un ovocito descongelado en 1986 (Chen, 1986).

En el año 2013 la Sociedad Americana de Oncología Clínica publicó las directrices de preservación de la fertilidad en pacientes oncológicos, destacando la necesidad de tener un equipo multidisciplinar y de dar una exhaustiva información a los pacientes (Loren et al., 2013). Las técnicas de preservación más utilizadas, y que se establecen como estándar, son la criopreservación de semen y la vitrificación de ovocitos. A pesar de que la criopreservación de preembiones se planteaba como la mejor opción hace algunos años (Lee et al., 2006), este método es menos utilizado hoy en día debido a la necesidad de tener pareja, ser menos económico, presentar más inconvenientes éticos y legales, y porque la vitrificación de ovocitos ha mejorado y se ha extendido desde que ya no se considera una técnica experimental (Loren et al., 2013). De hecho, algunos estudios afirman que los ovocitos vitrificados de donantes dan resultados muy similares a los obtenidos con ovocitos en fresco (Cobo et al., 2008a).

En individuos prepuberales hay otras alternativas menos generalizadas para preservar la fertilidad por motivos oncológicos. En estos casos, aún con pocos estudios al respecto, se puede optar por la protección gonadal previa al tratamiento, criopreservación de tejido testicular u ovárico, o aislamiento y congelación de células germinales inmaduras (Loren et al., 2013; Abir et al., 2016). También se ha realizado con éxito la maduración *in vitro* y posterior criopreservación de ovocitos inmaduros obtenidos de folículos antrales en niñas y adolescentes (Abir et al., 2016).

Técnicas de reproducción asistida

Estudio de la muestra de semen

El estudio del semen mediante seminograma es esencial en pacientes que preservan la fertilidad antes del tratamiento oncológico, permitiendo predecir la cantidad de muestra a congelar o estimar la calidad que tendrá la muestra de semen en el momento de usarla. Es útil también en pacientes que han superado el cáncer para observar si ha habido pérdida total de la fertilidad, y valorar si es mejor utilizar la muestra en fresco o la muestra congelada antes del tratamiento.

Existen pruebas adicionales como la *fluorescent in situ hybridization* o el estudio de fragmentación del ADN espermático, que aportan información adicional en varones sometidos a quimioterapia, ya que hay estudios que observan un aumento de espermatozoides aneuploides y mayor fragmentación del ADN poco tiempo después del tratamiento (Dere et al., 2013; Bujan et al., 2013), o incluso mayor fragmentación antes del tratamiento (Meseguer et al., 2008).

Criopreservación de semen

Actualmente la criopreservación de semen es la opción más eficaz y viable que tienen los hombres diagnosticados de cáncer para preservar su fertilidad, siendo un método seguro, sencillo y económico. Las tasas de fecundación, implantación y embarazo utilizando muestras de semen criopreservadas de pacientes oncológicos son las mismas que en ciclos de FIV con semen criopreservado por otros motivos, y

mejores que en pacientes postratamiento que tienen fertilidad residual, con tasas de recién nacido vivo que pueden llegar al 60% (Meseguer et al., 2006; García et al., 2015). Desde que en 1953 se publicara el primer nacimiento utilizando semen congelado (Bunge y Sherman, 1953) y tras la aparición de la ICSI, el aumento de niños nacidos ha sido exponencial.

Para congelar muestras con un número total de espermatozoides móviles progresivos inferior a 0,1 M/ml, o muestras procedentes de biopsias testiculares u *onco-testicular sperm extraction*, se recomienda utilizar el método de congelación en perlas de nieve carbónica (Nagase y Niwa, 1964). Esta opción mejora el aprovechamiento de la muestra congelada, ya que se pueden descongelar pequeños volúmenes de muestra cada vez que sea necesario.

En la mayoría de casos el paciente tienen tiempo de congelar una sola muestra de semen, pero cuando sea posible es ideal criopreservar más de una (Meseguer et al., 2006), a pesar de que en algunos casos no será necesario usar estas muestras después del tratamiento (Mahajan, 2015). A estas muestras de semen se les otorga una categoría especial por tratarse de muestras de pacientes oncológicos, muestras que de manera muy difícil o imposible se podrán volver a obtener.

La mayoría de hombres diagnosticados de cáncer tienen una calidad seminal suficientemente buena como para ser criopreservada, y hay que tener en cuenta que en general se trata de un grupo de pacientes más joven que el resto de pacientes que visitan una clínica de RA (Meseguer et al., 2006).

Se ha demostrado que el tiempo en que el semen ha estado criopreservado, que suele ser superior en pacientes oncológicos, no tiene efecto en la calidad seminal y se puede utilizar tal y como hacen un 10-15% de hombres que preservan antes del tratamiento (García et al., 2015). En el peor de los casos, los pacientes pueden fallecer durante el tratamiento oncológico. En estos casos la ley española permite a la pareja utilizar la muestra congelada del fallecido, siempre y cuando haya sido autorizado antes de la muerte (BOE, 2006).

Hiperestimulación ovárica controlada y punción folicular

En general, para realizar la estimulación ovárica y obtener el máximo número de ovocitos se administran FSH recombinante y antagonistas de GnRH y hCG cuando hay 2 folículos superiores a 18-20 mm (García-Velasco et al., 2013; Domingo et al., 2012). Para que una mujer con un diagnóstico de cáncer se someta a estimulación ovárica para vitrificar ovocitos es imprescindible la aprobación del oncólogo (Domingo et al., 2009; Cobo et al., 2013; Mahajan, 2015), ya que en algunos casos no se dispone del tiempo que requiere el tratamiento, el cual dura unos 8-9 días de media (Martínez et al., 2014). Algún tipo de cáncer es dependiente de hormonas, como el de mama, de ovario o de endometrio (Folkerd y Dowsett, 2010), y en esos casos se debe realizar una estimulación controlada y con administración de inhibidores de aromatasa para que aumenten lo menos posible los niveles de estradiol (Platet et al., 2004; Domingo et al., 2012; García-Velasco et al., 2013; Goldrat et al., 2015). En estos casos, y en aquellos en que no se obtenga una buena

respuesta al tratamiento hormonal, se puede plantear la criopreservación de tejido ovárico que podría ser utilizado para un futuro trasplante o para la maduración *in vitro* de folículos primordiales.

La estimulación y punción folicular se pueden realizar antes de iniciar el tratamiento oncológico para preservar la fertilidad, o después, tras esperar un tiempo prudencial de al menos 2-3 años (Martínez et al., 2014). En relación con el segundo caso se ha visto que en mujeres tratadas con quimioterapia que no habían preservado la fertilidad se obtiene un número más bajo de ovocitos, y el éxito en los tratamientos de FIV es mucho menor, con menores tasas de embarazo y recién nacido vivo (Barton et al., 2012).

Vitrificación de ovocitos

La criopreservación de ovocitos maduros se puede realizar siguiendo diversos protocolos, aunque la vitrificación se postula como una de las opciones más utilizadas, estandarizadas y seguras (Cobo et al., 2013) y que ofrece mejores resultados que la congelación lenta (Smith et al., 2010).

El método Cryotop® descrito por Kuwayama (Kuwayama et al., 2005) es el método normalmente utilizado para la vitrificación, tanto para ovocitos como para preembriones. La ventaja de la vitrificación es que evita la formación de cristales de hielo (Liebermann et al., 2003).

Los resultados obtenidos mediante la vitrificación de ovocitos son muy buenos, dado que la tasa de supervivencia a la descongelación puede alcanzar el 97%, más de un 70% de los ovocitos fecundan correctamente y la tasa de embarazo por transferencia puede alcanzar el 60%, obteniendo resultados clínicos similares a tratamientos con ovocitos frescos u ovocitos de donante criopreservados (Cobo et al., 2008a; Cobo et al., 2008b; Kim et al., 2011; Martínez et al., 2014). En pacientes con cáncer ya se ha observado que la criopreservación ovocitaria es efectiva para preservar la fertilidad (Cobo et al., 2008b; García-Velasco et al., 2013).

Aunque se ha visto que las mujeres con cáncer pueden presentar una respuesta más pobre a la estimulación ovárica (Domingo et al., 2012), la media de ovocitos maduros obtenidos en pacientes oncológicas que vitrifican antes del tratamiento puede llegar a un número medio de 8,5 (García-Velasco et al., 2013). Esta es una cantidad suficientemente elevada como para intentar al menos un ciclo de FIV con buenas expectativas después de superar el cáncer (Martínez et al., 2014). Teniendo en cuenta la elevada eficiencia de la técnica, no hay duda de que las pacientes oncológicas pueden beneficiarse de la vitrificación, técnica que tiene que ser considerada como primera opción (Domingo et al., 2009).

Criopreservación y trasplante de tejido gonadal

La criopreservación de tejido ovárico es una opción para preservar la fertilidad en aquellos casos en que no se disponga de tiempo para estimulación ovárica y posterior obtención de ovocitos antes de iniciar el tratamiento oncológico. Este procedimiento se acompaña de un futuro trasplante del tejido criopreservado para restaurar la fertilidad a la paciente. Es una de las pocas opciones disponibles para preservar la fertilidad en niñas con cáncer (Revel et al., 2009), y aunque aún es considerada una técnica experimental (Loren

et al., 2013), se van realizando importantes avances. Como ejemplo de esto, recientemente se publicó la noticia del primer nacimiento en que a la madre se le había trasplantado tejido ovárico criopreservado antes de realizarse quimioterapia cuando aún era una niña (Demeestere et al., 2015). Previamente ya se habían descrito en mujeres adultas embarazos tras trasplante de tejido ovárico al finalizar el tratamiento oncológico, tanto en casos de trasplante heterotópico como ortotópico (Morris y Riley, 2011; Stern et al., 2013), incluso trasplantes entre hermanas gemelas monocigóticas (Silber et al., 2010). Sin embargo, esta técnica presenta inconvenientes como la necesidad de intervención quirúrgica, posible aceleración del fallo ovárico al amputar un gran volumen de tejido ovárico, o riesgo de reintroducir células malignas a la paciente, especialmente en casos de leucemia, linfoma de Burkitt y neuroblastoma (Rosendahl et al., 2010; Kim et al., 2011).

La criopreservación de tejido testicular es una opción que puede plantearse también en pacientes prepuberales, y ya se está aplicando a pesar de ser una técnica experimental que aún no ha obtenido ningún embarazo en humanos (Grinsberg et al., 2014). En diferentes modelos animales se ha visto que el trasplante de células madre espermátogoniales presentes en tejido testicular pueden restaurar la espermatogénesis (Grinsberg et al., 2014), lo cual ofrece un futuro prometedor, por ejemplo para el tratamiento de hombres que han perdido su fertilidad debido a la quimioterapia.

Diagnóstico genético preimplantacional y cáncer

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es una técnica que se aplica de manera rutinaria en las clínicas de RA, de la cual se podrían beneficiar pacientes con cáncer y sus descendientes. De hecho, en 2008 se reportó el primer nacido vivo después de aplicar DGP para seleccionar embriones libres de predisposición al cáncer en una mujer portadora de una mutación en el gen BRCA1, la cual aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama (Jasper et al., 2008). Y en 2012 nació en España el primer niño después de aplicarse DGP en un caso similar (Ramón et al., 2012). Asimismo, padres con un hijo con cáncer podrían hacer uso del DGP para seleccionar preembriones compatibles con el hermano afecto y poder realizar un futuro trasplante.

Según la legislación actual, tal y como se expone en el artículo 12 de la Ley 14/2006, en España la selección de preembriones por DGP solo puede aplicarse en casos de enfermedades graves, de aparición precoz y que no sean susceptibles a tratamiento posnatal (BOE, 2006). Es por eso que en casos de cáncer no se puede aplicar actualmente el DGP de forma rutinaria en casos como los anteriormente comentados, aunque sí se puede en caso de obtener un informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida.

Aspectos a tener en cuenta

El consejo de fertilidad

Hay estudios que estiman que solo un 30-50% de pacientes reciben consejo de fertilidad antes de empezar el

tratamiento oncológico, pese la importancia de ofrecerlo a los pacientes en edad reproductiva (Loren et al., 2013; De Vos et al., 2014; Kim et al., 2016). Debido al aumento de supervivencia al cáncer, los esfuerzos deben ir dirigidos no solo a curar la enfermedad, sino también a garantizar una buena calidad de vida. Los pacientes deben recibir información acerca del riesgo de pérdida de fertilidad permanente que puede suponer el tratamiento oncológico, además de todos los síntomas, efectos colaterales y enfermedades asociadas: fallo ovárico prematuro, amenorrea, azoospermia, alteraciones hormonales, etc. Los pacientes deberían recibir consejos sobre preservación de la fertilidad cuanto antes siempre que sea posible, y siempre con la autorización del oncólogo, informando de todas las opciones y técnicas disponibles, costes y detalles. Se debería hablar también de opciones como la donación de embriones, donación de gametos o la adopción. En definitiva, son imprescindibles en estos casos una información precisa y detallada, una buena comunicación con el paciente y la participación de un equipo multidisciplinar, desde oncólogos a psicólogos, pasando por ginecólogos y especialistas en RA.

La donación de gametos como alternativa después del cáncer

Es evidente que con todos los problemas que los tratamientos oncológicos causan en la fertilidad no siempre es posible utilizar gametos propios. Hay que tener en cuenta que muchos de los pacientes que han superado un cáncer no han preservado la fertilidad antes del tratamiento, y también que hace unos años las técnicas de preservación de la fertilidad no estaban tan generalizadas en las clínicas como lo están actualmente, en especial la técnica de vitrificación de ovocitos (Lee et al., 2006). Además, y en el caso de haber

preservado anteriormente la fertilidad, un ciclo de FIV no tiene una eficiencia del 100%. Hay que tener en cuenta también que los pacientes oncológicos pueden tener problemas de fertilidad no relacionados directamente con el cáncer o el tratamiento. Además, cabe recordar el desgaste físico y psicológico que supone pasar por un tratamiento oncológico, motivo por el cual los pacientes podrían rechazar iniciar un ciclo de FIV con gametos propios después del cáncer, a pesar de presentar fertilidad residual. Es por todos estos motivos que en ocasiones la única opción es recurrir a ovocitos de donante o semen de banco.

La donación de ovocitos da buenos resultados y se obtienen buenas tasas de fecundación y desarrollo embrionario (Cobo et al., 2008b; Muñoz et al., 2015), seguidas de buenas tasas de embarazo por transferencia, especialmente para embriones en el día 5 de desarrollo (Cobo et al., 2008b). El semen de banco es también una opción que da excelentes resultados, con tasas de fecundación y embarazo equiparables a hombres sin problemas de fertilidad (Viloria et al., 2011).

Embarazo después del cáncer

Se ha visto que la funcionalidad y receptividad endometrial en pacientes sometidas a tratamiento oncológico es igual a la de pacientes sin tumores previos (a excepción de pacientes con cáncer endometrial y casos que requieren radioterapia pélvica), y tampoco se ven modificadas las probabilidades de embarazo, aborto o anomalías en el feto después de la quimioterapia, tanto si el tratamiento oncológico lo recibe la mujer como el hombre (Arnon et al., 2001; Green et al., 2009; Fujimoto et al., 2014; Muñoz et al., 2015). Además, aunque depende del tipo de cáncer, las pacientes acostumbran a esperar entre 3 y 5 años para

Tabla 1 Estudios pioneros en preservación de la fertilidad

Estudio	Tipo de cáncer	Principal aportación
Rowland et al., 1985	Testicular	Primer embarazo utilizando FIV con semen criopreservado en paciente oncológico
Chen et al., 1996	Testicular	Primer embarazo con semen criopreservado en paciente oncológico mediante ICSI
Brown et al., 1996	De mama	Primer caso de criopreservación de embriones por motivo oncológico
Donnez et al., 2004	Ovárico (benigno)	Primer RNV después de autotrasplante de tejido ovárico criopreservado por motivo oncológico
Yang et al., 2007	Linfoma de Hodgkin	Primer RNV utilizando ovocitos criopreservados por congelación lenta en paciente con cáncer
Kim et al., 2011	Leucemia mieloide	Primer RNV utilizando ovocitos vitrificados por motivos oncológicos
Prasath et al., 2014	Ovárico	Primer RNV utilizando embriones criopreservados provenientes de ovocitos madurados <i>in vitro</i> en paciente con cáncer
Roque et al., 2015	Testicular	Primer RNV utilizando espermatozoides testiculares criopreservados en un paciente oncológico y azoospermico
Demeestere et al., 2015	Paciente que recibe quimioterapia previa a trasplante de médula ósea	Primer RNV después de autotrasplante de tejido ovárico criopreservado en la infancia, para preservación de fertilidad previa a quimioterapia

FIV: fecundación in vitro; ICSI: *intracytoplasmic sperm injection*; RNV: recién nacido vivo.

buscar el embarazo, que es lo aconsejable después de un tratamiento oncológico para asegurarse de que la enfermedad está curada y se puede seguir una vida normal (Domingo et al., 2009; Martínez et al., 2014). El embarazo poscáncer es totalmente seguro, y algunos estudios afirman que pacientes con cáncer de mama que consiguen embarazo al menos 10 meses después del diagnóstico no ven empeorado su pronóstico e incluso ven aumentada su supervivencia (Valachis et al., 2010; Goldrat et al., 2015).

Preservación de la fertilidad y cáncer: qué se ha conseguido y alternativas de futuro

En la [tabla 1](#) se encuentra una recopilación de los primeros hitos conseguidos tras el desarrollo de técnicas de preservación de la fertilidad combinadas con las TRA.

Además de todas las técnicas comentadas, hay otras alternativas para los pacientes oncológicos. Por ejemplo, la transposición de ovarios (ooforopexia), que pese a ser una técnica sencilla ha ofrecido buenos resultados (Bisharah y Tulandi, 2003). También hay que mencionar opciones como la preservación de fertilidad mediante cirugía conservativa en fases iniciales de tumores ginecológicos (Vasconcelos y de Sousa Mendes, 2015; Angarita et al., 2016), o el estudio de agentes en fase experimental para minimizar los efectos de la quimioterapia, por ejemplo AS101, imatinib o esfingosina-1-fosfato (Kalich-Philosoph et al., 2013; Li et al., 2014). También a nivel experimental se están desarrollando métodos de protección gonadal, por ejemplo encapsulando los agentes quimioterapéuticos en nanopartículas específicas para las células cancerígenas (Ahn et al., 2013).

Hay otras técnicas aún lejos de la rutina clínica, como la derivación de ovocitos y espermatozoides a partir de células madre espermatogoniales u oogoniales, o la generación de ovarios artificiales, pero poco a poco se van realizando importantes avances (Krotz et al., 2010; De Vos et al., 2014; Easley et al., 2014). Por ejemplo, en ratón se han obtenido ovocitos a partir de células madre embrionarias (Hayashi et al., 2012) y también espermátides capaces de originar embriones sanos y descendencia fértil (Zhou et al., 2016).

Conclusiones

Aunque la prioridad debe ser salvar la vida del paciente oncológico, varios estudios recomiendan un consejo de fertilidad por parte de oncólogos que actualmente parece insuficiente.

El propio cáncer puede reducir la fertilidad de manera directa, pero un alto porcentaje de pacientes pierden su potencial reproductivo al someterse a cirugía, y sobre todo a quimioterapia y radioterapia, que tienen como diana las células en división y pueden producir fallo gonadal.

La criopreservación de semen y la vitrificación de ovocitos son actualmente los mejores métodos que tienen los pacientes oncológicos para preservar la fertilidad. Aquellos pacientes supervivientes al cáncer que han preservado la fertilidad tienen más probabilidades de realizar un tratamiento de RA con sus propios gametos en un futuro. Hay la necesidad de recomendar estas técnicas a pacientes que deban someterse a un tratamiento oncológico,

especialmente a aquellos con pronóstico de supervivencia a largo plazo aceptable y que aún no tengan descendencia.

Por otro lado, en caso de que los pacientes no dispongan de gametos criopreservados, existe la opción de la donación, alternativa que da excelentes resultados.

Los avances en los tratamientos oncológicos y las mejoras y aparición de nuevas técnicas de reproducción asistida aumentarán aún más las opciones de tratamiento para estos pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Abir, R., Ben-Aharon, I., Garor, R., Yaniv, I., Ash, S., Stemmer, S.M., et al., 2016. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in pediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Human Reproduction* 31, 750–762, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dew007>.
- Ahn, R.W., Barrett, S.L., Raja, M.R., Jozefik, J.K., Spaho, L., Chen, H., et al., 2013. Nano-encapsulation of arsenic trioxide enhances efficacy against murine lymphoma model while minimizing its impact on ovarian reserve in vitro and in vivo. *PLoS One* 8, e58491, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0058491>.
- Angarita, A.M., Johnson, C.A., Fader, A.N., Christianson, M.S., 2016. Fertility preservation: A key survivorship issue for young women with cancer. *Frontiers in Oncology* 6, 102, <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2016.00102>.
- Arnon, J., Meirow, D., Lewis-Roness, H., Ornoy, A., 2001. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Human Reproduction Update* 7, 394–403, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/7.4.394>.
- Balcerek, M., Reinmuth, S., Hohmann, C., Keil, T., Borgmann-Staudt, A., 2012. Suspected infertility after treatment for leukemia and solid tumors in childhood and adolescence. *Deutsches Ärzteblatt international* 109, 126–131, <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2012.0126>.
- Barton, S.E., Missmer, S.A., Berry, K.F., Ginsburg, E.S., 2012. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertility & Sterility* 97, 381–386, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.028>.
- Bisharah, M., Tulandi, T., 2003. Laparoscopic preservation of ovarian function: An underused procedure. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 188, 367–370, <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2003.38>.

- BOE. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida. Boletín Oficial del Estado. Número: 126, 27/05/2006, Disposición n.º 9292. pp. 19947-19956.
- Brougham, M.F., Crofton, P.M., Johnson, E.J., Evans, N., Anderson, R.A., Wallace, W.H., 2012. Anti-müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: A prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97, 2059–2067, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3180>.
- Brown, J.R., Modell, E., Obasaju, M., King, Y.K., 1996. *Natural cycle in-vitro fertilization with embryo cryopreservation prior to chemotherapy for carcinoma of the breast*. *Human Reproduction* 11, 197–199.
- Bujan, L., Walschaerts, M., Moinard, N., Hennebicg, S., Saias, J., Brugnon, F., et al., 2013. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: A multicenter prospective study from the CECOS network. *Fertility & Sterility* 100, 673–680, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.018>.
- Bunge, R.G., Sherman, J.K., 1953. Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa. *Nature* 172, 767–768, <http://dx.doi.org/10.1038/172767b0>.
- Byrne, J., Fears, T.R., Gail, M.H., Pee, D., Connelly, R.R., Austin, D.F., et al., 1992. Early menopause in long-term survivors of cancer during adolescence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 166, 788–793, [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91335-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(92)91335-8).
- Cabanes, A., Pérez-Gómez, B., Aragonés, N., Pollán, M., López-Abente, G., 2009. *La situación del cáncer en España, 1975-2006*. Instituto de Salud Carlos III, Madrid.
- Chen, C., 1986. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* 1, 884–886, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90989-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90989-X).
- Chen, S.U., Ho, H.N., Chen, H.F., Huang, S.C., Lee, T.Y., Yang, Y.S., 1996. *Pregnancy achieved by intracytoplasmic sperm injection using cryopreserved semen from a man with testicular cancer*. *Human Reproduction* 11, 2645–2647.
- Cobo, A., Kuwayama, M., Pérez, S., Ruiz, A., Pellicer, A., Remohí, J., 2008a. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertility & Sterility* 89, 1657–1664, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.05.050>.
- Cobo, A., Domingo, J., Pérez, S., Crespo, J., Remohí, J., Pellicer, A., 2008b. Vitrification: An effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clinical & Translational Oncology* 10, 268–273, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-008-0196-7>.
- Cobo, A., García-Velasco, J.A., Domingo, J., Remohí, J., Pellicer, A., 2013. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age-related fertility decline and in cancer patients? *Fertility & Sterility* 99, 1485–1495, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.050>.
- De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M.P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., et al., EURO-CARE-5 Working Group, 2014. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EURO-CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncology* 15, 23–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70546-1).
- De Vos, M., Smits, J., Woodruff, T.K., 2014. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet* 384, 1302–1310, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60834-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60834-5).
- Demeestere, I., Simon, P., Dedeken, L., Moffa, F., Tselipidis, S., Brachet, C., et al., 2015. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood. *Human Reproduction* 30, 2107–2109, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dev128>.
- Dere, E., Anderson, L.M., Hwang, K., Boekelheide, K., 2013. Biomarkers of chemotherapy-induced testicular damage. *Fertility & Sterility* 100, 1192–1202, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.09.017>.
- Domingo, J., Ayllón, Y., Domingo, S., Cobo, A., Crespo, J., Pellicer, A., 2009. New approaches to female fertility preservation. *Clinical and Translational Oncology* 11, 154–159, <http://dx.doi.org/10.1007/S12094-009-0331-0>.
- Domingo, J., Guillén, V., Ayllón, Y., Martínez, M., Muñoz, E., Pellicer, A., et al., 2012. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in cancer patients is diminished even before oncological treatment. *Fertility & Sterility* 97, 930–934, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.01.093>.
- Donnez, J., Dolmans, M.M., Demyelle, D., Jadoul, P., Pirard, C., Squifflet, J., et al., 2004. *Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue*. *Lancet* 364, 1405–1410.
- Donnez, J., Dolmans, M.M., 2013. Fertility preservation in women. *Nature Reviews. Endocrinology* 9, 735–749, <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.205>.
- Easley, C.A., Simerly, C.R., Schatten, G., 2014. Gamete derivation from embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells or somatic cell nuclear transfer-derived embryonic stem cells: State of the art. *Reproduction, Fertility and Development* 27, 89–92, <http://dx.doi.org/10.1071/RD14317>.
- El-Shalakany, A.H., Ali, M.S., Abdelmaksoud, A.A., Abd El-Ghany, S., Hasan, E.A., 2013. Ovarian function in female survivors of childhood malignancies. *Pediatric Hematology and Oncology* 30, 328–335, <http://dx.doi.org/10.3109/08880018.2013.778927>.
- Folkerd, E.J., Dowsett, M., 2010. Influence of sex hormones on cancer progression. *Journal of Clinical Oncology* 28, 4038–4044, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4290>.
- Fujimoto, A., Ichinose, M., Harada, M., Hirata, T., Osuga, Y., Fujii, T., 2014. The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 31, 1189–1194, <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-014-0297-x>.
- García, A., Herrero, M.B., Holzer, H., Tulandi, T., Chan, P., 2015. Assisted reproductive outcomes of male cancer survivors. *Journal of Cancer Survivorship* 9, 208–214, <http://dx.doi.org/10.1007/s11764-014-0398-7>.
- García-Velasco, J.A., Domingo, J., Cobo, A., Martínez, M., Carmona, L., Pellicer, A., 2013. Five years' experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. *Fertility & Sterility* 99, 1994–1999, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.02.004>.
- Goldrat, O., Kroman, N., Peccatori, F.A., Córdoba, O., Pistilli, B., Lidegaard, O., et al., 2015. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *European Journal of Cancer* 51, 1490–1496, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.007>.
- Green, D.M., Sklar, C.A., Boice Jr., J.D., Mulvihill, J.J., Whitton, J.A., Stovall, M., et al., 2009. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology* 27, 2374–2381, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.1839>.
- Grinsberg, J.P., Li, Y., Carlson, C.A., Gracia, C.R., Hobbie, W.L., Miller, V.A., et al., 2014. Testicular tissue cryopreservation in prepubertal male children: An analysis of parental decision-making. *Pediatric Blood & Cancer* 61, 1673–1678, <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.25078>.
- Gunasheela, D., Gunasheela, S., 2014. Strategies for fertility preservation in young patients with cancer: A comprehensive approach. *Indian Journal of Surgical Oncology* 5, 17–29, <http://dx.doi.org/10.1007/s13193-014-0291-x>.
- Hayashi, K., Ogushi, S., Kurimoto, K., Shimamoto, S., Ohta, H., Saitou, M., 2012. Offspring from oocytes derived from in vitro primordial germ cell-like cells in mice. *Science* 338, 971–975, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1226889>.
- Hickey, M., Peate, M., Saunders, C.M., Friedlander, M., 2009. Breast cancer in young women and its impact on reproductive

- function. *Human Reproduction*. Update 15, 323–339, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmn064>.
- Jasper, M.J., Liebelt, J., Hussey, N.D., 2008. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1 exon 13 duplication mutation using linked polymorphic markers resulting in a live birth. *Prenatal Diagnosis* 28, 292–298, <http://dx.doi.org/10.1002/pd.1925>.
- Kalich-Philosoph, L., Roness, H., Carmely, A., Fishel-Bartal, M., Ligumsky, H., Paglin, S., et al., 2013. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Science and Translational Medicine* 15, 185ra62, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3005402>.
- Katz, D.J., Kolon, T.F., Feldman, D.R., Mulhall, J.P., 2013. Fertility preservation strategies for male patients with cancer. *Nature Reviews. Urology* 10, 463–472, <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2013.145>.
- Kim, M.K., Lee, D.R., Han, J.E., Kim, Y.S., Lee, W.S., Won, H.J., et al., 2011. Live birth with vitrified-warmed oocytes of a chronic myeloid leukemia patient nine years after allogeneic bone marrow transplantation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 28, 1167–1170, <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-011-9681-y>.
- Kim, S.Y., Kim, S.K., Lee, J.R., Woodruff, T.K., 2016. Toward precision medicine for preserving fertility in cancer patients: Existing and emerging fertility preservation options for women. *Journal of Gynecologic Oncology* 27, e22, <http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e22>.
- Krotz, S.P., Robins, J.C., Ferruccio, T.M., Moore, R., Steinhoff, M.M., Morgan, J.R., et al., 2010. In vitro maturation of oocytes via the pre-fabricated self-assembled artificial human ovary. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 27, 743–750, <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-010-9468-6>.
- Kuwayama, M., Vajta, G., Kato, O., Leibo, S.P., 2005. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reproductive Biomedicine Online* 11, 300–308, [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60837-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60837-1).
- Lee, S.J., Schover, L.R., Partridge, A.H., Patrizio, P., Wallace, W.H., Hagerly, K., et al., American Society of Clinical Oncology, 2006. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology* 24, 2917–2931, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.06.5888>.
- Li, F., Turan, V., Lierman, S., Cuvelier, C., de Sutter, P., Oktay, K., 2014. Sphingosine-1-phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death. *Human Reproduction* 29, 107–113, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det391>.
- Liebermann, J., Dietl, J., Vanderzwalmen, P., Tucker, M.J., 2003. Recent developments in human oocyte, embryo and blastocyst vitrification: Where are we now? *Reproductive Biomedicine Online* 7, 623–633, [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)62084-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)62084-6).
- Linkeviciute, A., Boniolo, G., Chiavari, L., Peccatori, F.A., 2014. Fertility preservation in cancer patients: The global framework. *Cancer Treat Rev* 40, 1019–1027, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.001>.
- Loren, A.W., Mangu, P.B., Beck, L.N., Brennan, L., Magdalinski, A.J., Partridge, A.H., et al., American Society of Clinical Oncology, 2013. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology* 31, 2500–2510, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.49.2678>.
- Mahajan, N., 2015. Fertility preservation in female cancer patients: An overview. *Journal of Human Reproductive Sciences* 8, 3–13, <http://dx.doi.org/10.4103/0974-1208.153119>.
- Martinez, M., Rabadan, S., Domingo, J., Cobo, A., Pellicer, A., Garcia-Velasco, J.A., 2014. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reproductive Biomedicine Online* 29, 722–728, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.002>.
- Meistrich, M.L., 2013. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertility & Sterility* 100, 1180–1186, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.08.010>.
- Meseguer, M., Garrido, N., Remohí, J., Pellicer, A., Simón, C., Martínez-Jabaloyas, J.M., et al., 2003. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. *Hum Reprod* 18, 1281–1285, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg260>.
- Meseguer, M., Molina, N., Garcia-Velasco, J.A., Remohí, J., Pellicer, A., Garrido, N., 2006. Sperm cryopreservation in oncological patients: A 14-year follow-up study. *Fertility & Sterility* 85, 640–645, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.022>.
- Meseguer, M., Santiso, R., Garrido, N., Fernandez, J.L., 2008. The effect of cancer on sperm DNA fragmentation as measured by the sperm chromatin dispersion test. *Fertility & Sterility* 90, 225–227, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.026>.
- Morris, S.N., Riley, D., 2011. Fertility preservation: Nonsurgical and surgical options. *Seminars in Reproductive Medicine* 29, 147–154, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1272477>.
- Muñoz, E., Fernandez, I., Martinez, M., Tocino, A., Portela, S., Pellicer, A., et al., 2015. Oocyte donation outcome after oncological treatment in cancer survivors. *Fertility & Sterility* 103, 205–213, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.027>.
- Nagase, H., Niwa, U.T., 1964. Deep freezing bull semen in concentrated pellet form. I. Factors affecting survival of spermatozoa. V International Congress Animal Reproduction, Trento vol. 4, 410–415.
- Naysmith, T.E., Blake, D.A., Harvey, V.J., Johnson, N.P., 1998. Do men undergoing sterilizing cancer treatments have a fertile future? *Human Reproduction* 13, 3250–3255, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/13.11.3250>.
- Platet, N., Cathiard, A.M., Gleizes, M., Garcia, M., 2004. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: A dual role in cancer proliferation and invasion. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 51, 55–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2004.02.001>.
- Prasath, E.B., Chan, M.L., Wong, W.H., Lim, C.J., Tharmalingam, M.D., Hendricks, M., et al., 2014. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient. *Human Reproduction* 29, 276–278, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det420>.
- Ragni, G., Arnoldi, M., Somigliana, E., Paffoni, A., Brambilla, M.E., Restelli, L., 2005. Reproductive prognosis in male patients with azoospermia at the time of cancer diagnosis. *Fertility & Sterility* 83, 1674–1679, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.010>.
- Ramón yCajal, T., Polo, A., Martínez, O., Giménez, C., Arjona, C., Llort, G., et al., 2012. Preimplantation genetic diagnosis for inherited breast cancer: First clinical application and live birth in Spain. *Familial Cancer* 11, 175–179, <http://dx.doi.org/10.1007/s10689-011-9497-z>.
- Revel, A., Revel-Vilk, S., Aizenman, E., Porat-Katz, A., Safran, A., Ben-Meir, A., et al., 2009. At what age can human oocytes be obtained? *Fertility & Sterility* 92, 458–463, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.013>.
- Richardson, S.J., Senikas, V., Nelson, J.F., 1987. Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 65, 1231–1237, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-65-6-1231>.
- Roque, M., Sampaio, M., Salles, P.G., Geber, S., 2015. Oncotesticular sperm extraction: Birth of a healthy baby after fertility preservation in synchronous bilateral testicular cancer and azoospermia. *Andrologia* 47, 482–485, <http://dx.doi.org/10.1111/and.12292>.
- Rosendahl, M., Andersen, M.T., Ralfiaker, E., Kjeldsen, L., Andersen, M.K., Andersen, C.Y., 2010. Evidence of residual disease

- in cryopreserved ovarian cortex from female patients with leukemia. *Fertility & Sterility* 94, 2186–2190, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.11.032>.
- Rowland, G.F., Cohen, J., Steptoe, P.C., Hewitt, J., 1985. Pregnancy following in vitro fertilization using cryopreserved semen from a man with testicular teratoma. *Urology* 26, 33–36.
- SEOM. *Las cifras del cáncer en España 2014*. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); 2014.
- Silber, S., Kagawa, N., Kuwayama, M., Gosden, R., 2010. Duration of fertility after fresh and frozen ovary transplantation. *Fertility & Sterility* 94, 2191–2196, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.073>.
- Smith, G.D., Serafini, P.C., Fioravanti, J., Yadid, I., Coslovsky, M., Hassun, P., et al., 2010. Prospective randomized comparison of human oocyte cryopreservation with slow-rate freezing or vitrification. *Fertility & Sterility* 94, 2088–2095, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.065>.
- Stern, C.J., Gook, D., Hale, L.G., Agresta, F., Oldham, J., Rozen, G., et al., 2013. First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Human Reproduction* 28, 2996–2999, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/det360>.
- Trounson, A., Mohr, L., 1983. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature* 305, 707–709, <http://dx.doi.org/10.1038/305707a0>.
- Valachis, A., Tsali, L., Pesce, L.L., Polyzos, N.P., Dimitriadis, C., Tsalis, K., et al., 2010. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv* 65, 786–793, <http://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e31821285bf>.
- Vasconcelos, I., de Sousa Mendes, M., 2015. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: A meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *European Journal of Cancer* 51, 620–631, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.004>.
- Viloria, T., Garrido, N., Minaya, F., Remohí, J., Muñoz, M., Mese-guer, M., 2011. Report of results obtained in 2,934 women using donor sperm: donor insemination versus in vitro fertilization according to indication. *Fertility & Sterility* 96, 1134–1137, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.016>.
- Wallace, W.H., Thomson, A.B., Kelsey, T.W., 2003. The radiosensitivity of the human oocyte. *Human Reproduction* 18, 117–121, <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg016>.
- Wallace, W.H., Thomson, A.B., Saran, F., Kelsey, T.W., 2005. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes ovaries. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 62, 738–744, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.11.038>.
- Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., Jemal, A., 2014. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 64, 83–103, <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21219>.
- Yang, D., Brown, S.E., Nguyen, K., Reddy, V., Brubaker, C., Winslow, K.L., 2007. Live birth after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvested before cancer treatment. *Fertility & Sterility* 87, 1469, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1546>.
- Zhou, Q., Wang, M., Yuan, Y., Wang, X., Fu, R., Wan, H., et al., 2016. Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ cells in vitro. *Cell Stem Cell* 18, 330–340, <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2016.01.017>.