

Preservación de la Fertilidad

Nuevas Posibilidades

Dr. Antonio R. Martínez – Bioq. Gisel Ortiz
Instituto de Medicina Reproductiva-Mendoza



Reproducción Asistida: Los Nuevos Paradigmas



Sobrevida en pacientes con cáncer

86% de cáncer de mama sobrevivirán 5 años

95% de tumores testiculares

60% de cánceres de próstata

60% del total de adultos tratados

79% de niños con cáncer

Eur J Cancer 2009; 45, 354-9

J Clin Oncol 2009; 27, 2308-18

Eur J Cancer 2007; 43,122-30

J Clin Oncol 2007; 25, 3991-4008.

Preservación de la Fertilidad Femenina

➤ Crio-preservación por **vitrificación**



Preservación de la Fertilidad

Type of Cancer	N=183
Breast cancer	75
Hematological malignancies	47
Brain malignancies	15
Gynecological cancers	14
Sarcoma	11
Desmoid Tumour	5
Autoimmune disease	9
Melanoma	1
Colorectal cancer	5
GIT Malignancy	1

Posibilidad de embarazo en pacientes que sobreviven al cancer

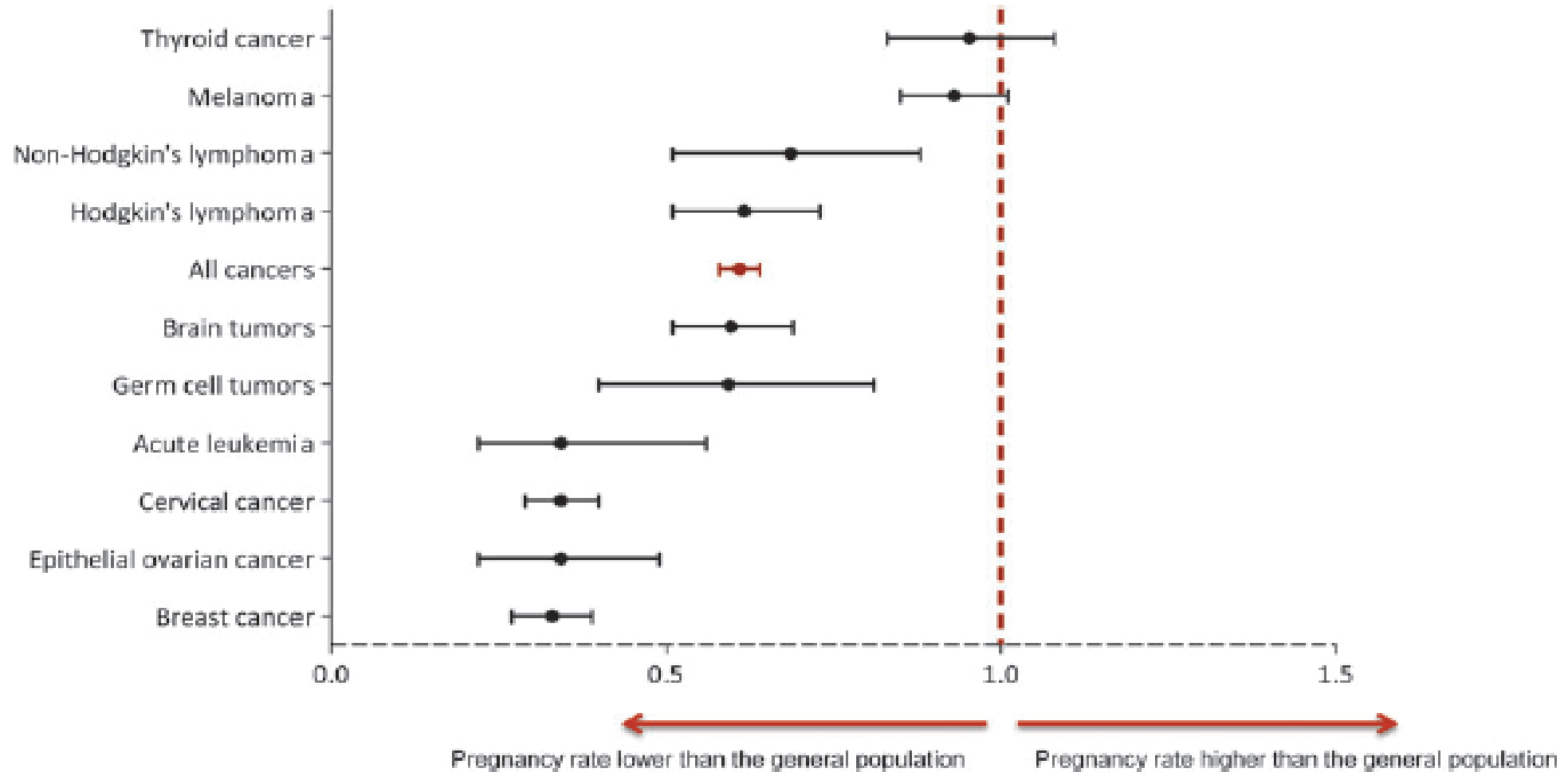


Figure 1. Female cancer survivors have 40% less chance of becoming pregnant compared with the general population. Chances of subsequent pregnancy depend on the type of cancer. Analysis adjusted for age, previous parity and level of education. Data adopted from a population-based study from Norway, which included 16 105 female cancer survivors and 85 500 controls [54].

Preservación de la Fertilidad

Indicaciones: Factores de riesgo de **pérdida prematura** de la capacidad reproductiva:

- **Causas Oncológicas**
- **Causas Médicas No Oncológicas:**
 - Quirúrgicos / Endometriosis
 - Genéticas
 - Inmunológicas
- **Pre-vasectomía**
- **Social o Electiva**

Preservación de la Fertilidad



**The International Society for
Fertility Preservation**



**AMERICAN SOCIETY FOR
REPRODUCTIVE MEDICINE**



Prof. J. Donnez

ASCO | GUIDELINES

Clinical Tools and Resources

**FERTILITY PRESERVATION
FOR PATIENTS WITH CANCER**

Clinical Practice Guideline Update

Mendoza, 04 Octubre, 2011

SIMPOSIO



PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD:

Una responsabilidad médica con las nuevas y futuras generaciones

RELATORES INVITADOS



Prof. Dr. JACQUES DONNEZ

:: Universidad de Lovaina, Bélgica.

:: 1er Presidente de la Sociedad Internacional para Preservación de la Fertilidad.

:: 1er Presidente Sociedad Mundial de Endometriosis.



Dr. SERGIO PAPIER

:: Presidente Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva (SAMeR).

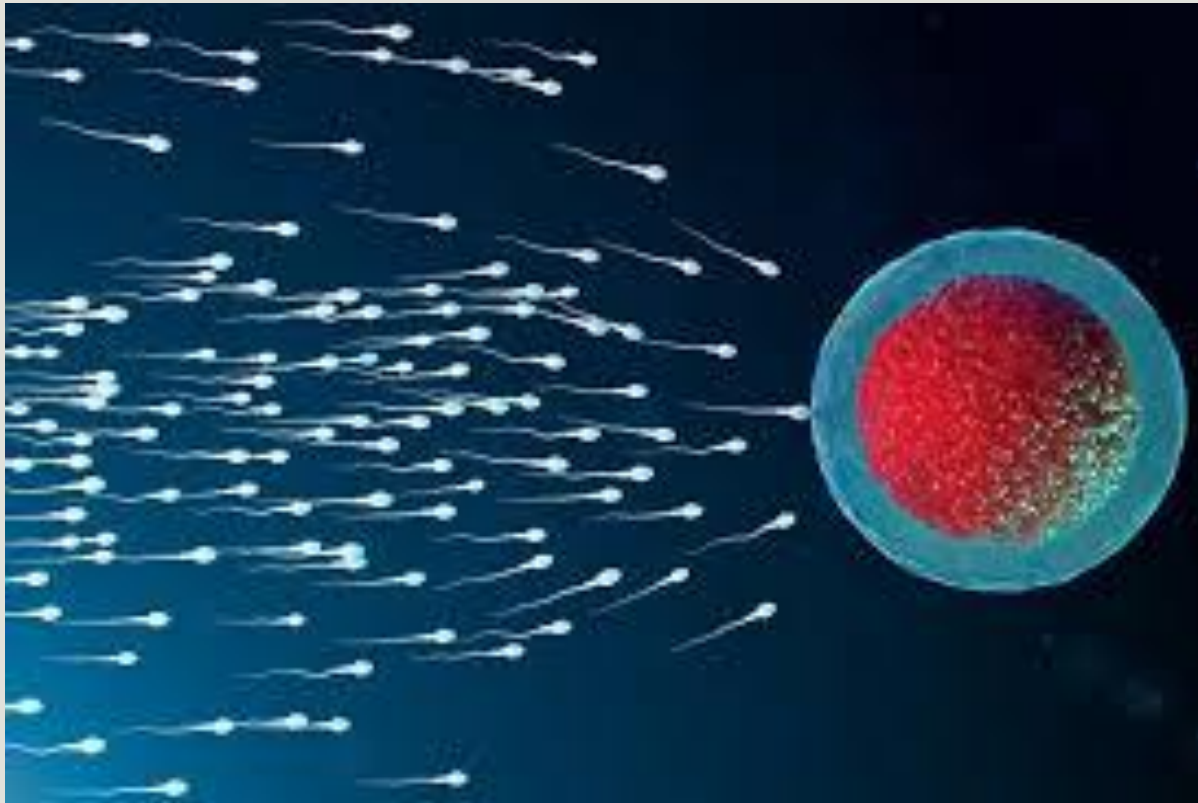
Ley 26.862 de Acceso integral a los procedimientos y técnicas médico-asistenciales de reproducción médicamente asistida.

Sancionada: Junio 5 de 2013 - Promulgada de Hecho: Junio 25 de 2013

ARTICULO 8° — Cobertura. El sector público de salud, las obras sociales enmarcadas en las leyes 23.660 y 23.661, la Obra Social del Poder Judicial de la Nación, la Dirección de Ayuda Social para el Personal del Congreso de la Nación, las entidades de medicina prepaga y las entidades que brinden atención al personal de las universidades, así como también todos aquellos agentes que brinden servicios médico-asistenciales a sus afiliados independientemente de la figura jurídica que posean, incorporarán como **prestaciones obligatorias y a brindar a sus afiliados o beneficiarios**, la cobertura integral e interdisciplinaria del abordaje, el diagnóstico, los medicamentos y las terapias de apoyo y los procedimientos y las técnicas que la Organización Mundial de la Salud define como de reproducción médicamente asistida, los cuales incluyen: a la inducción de ovulación; la estimulación ovárica controlada; el desencadenamiento de la ovulación; las técnicas de reproducción asistida (TRA); y la inseminación intrauterina, intracervical o intravaginal, con gametos del cónyuge, pareja conviviente o no, o de un donante, según los criterios que establezca la autoridad de aplicación. Quedan incluidos en el Programa Médico Obligatorio (PMO) estos procedimientos, así como los de diagnóstico, medicamentos y terapias de apoyo, con los criterios y modalidades de cobertura que establezca la autoridad de aplicación, la cual no podrá introducir requisitos o limitaciones que impliquen la exclusión debido a la orientación sexual o el estado civil de los destinatarios.

También quedan comprendidos en la cobertura prevista en este artículo, **los servicios de guarda de gametos o tejidos reproductivos**, según la mejor tecnología disponible y habilitada a tal fin por la autoridad de aplicación, para aquellas personas, **incluso menores de dieciocho (18) años** que, aun no queriendo llevar adelante la inmediata consecución de un embarazo, **por problemas de salud o por tratamientos médicos o intervenciones quirúrgicas puedan ver comprometidas su capacidad de procrear en el futuro.**

Preservación de la Fertilidad



- **Masculina**
- **Femenina**
- **Pediátrica**
- **Trans-género**

Preservación de la Fertilidad: Nuevos Métodos

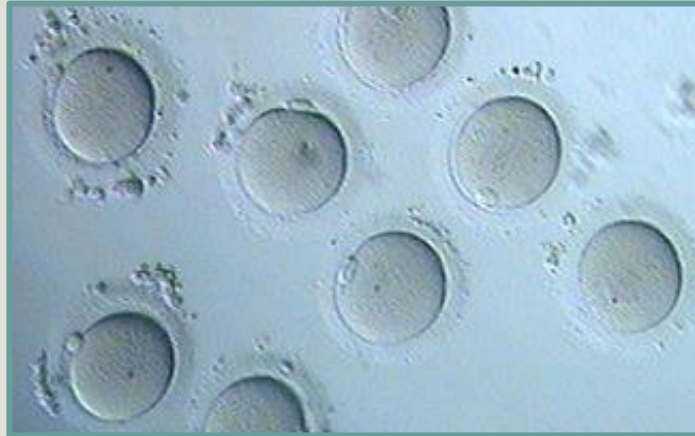
Métodos históricos:

- Supresión hormonal: GNRHa
- Quirúrgicos: transposición de ovarios

Criopreservación (vitrificación):

- Embriones
- Óvulos
- Tejido ovárico

Preservación de la Fertilidad Femenina

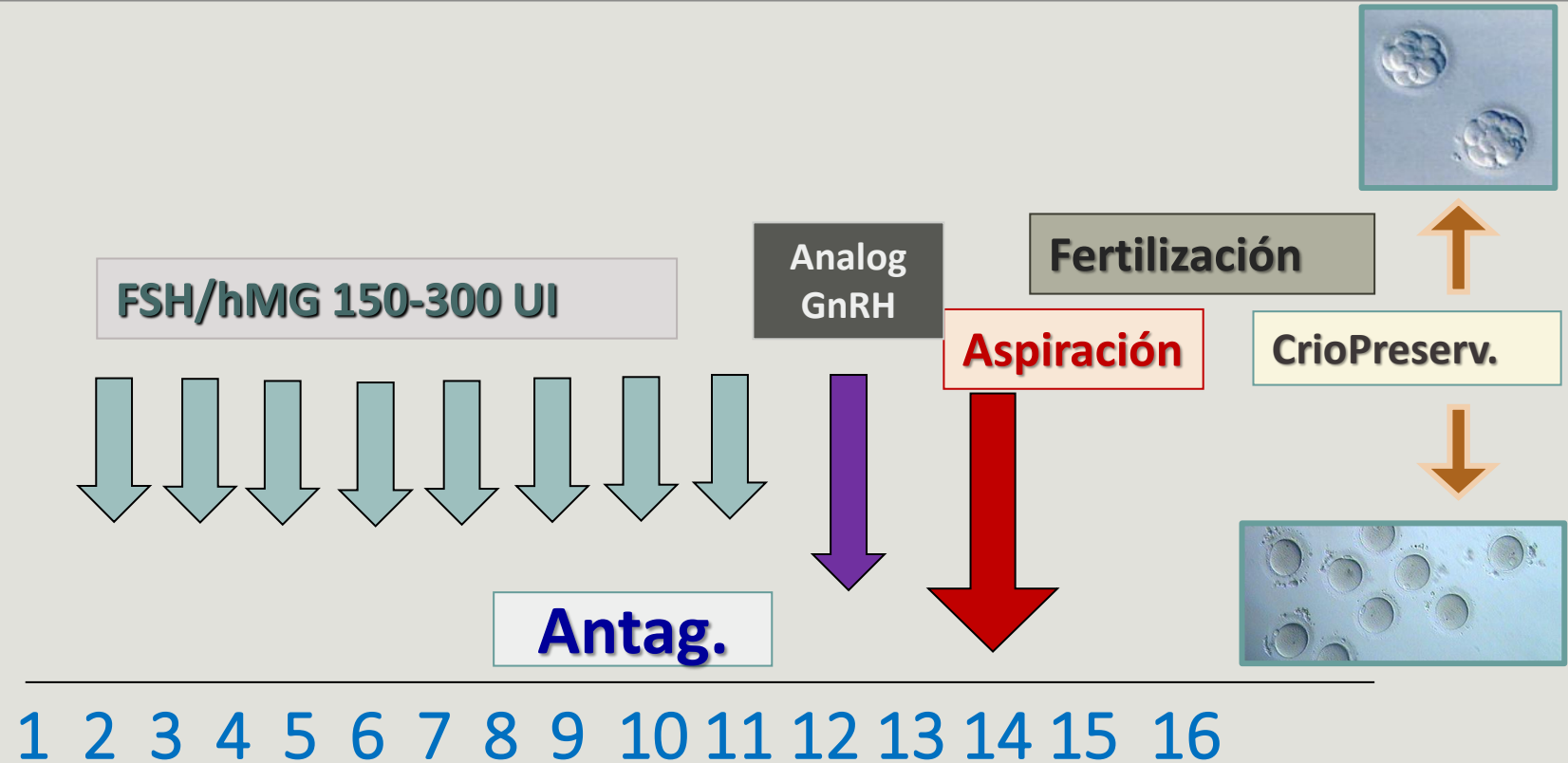


➤ **Crio-preservación de óvulos**



➤ **Crio-preservación de embriones**

Protocolo de Estimulación ovárica y crio-preservación



Oocyte vitrification for fertility preservation for both medical and nonmedical reasons

Ana Cobo, Ph.D.,^a Juan Antonio García-Velasco, M.D.,^b José Remohí, M.D.,^a and Antonio Pellicer, M.D.^a

^a IVIRMA Valencia, Valencia, Spain, and ^b IVIRMA Madrid and Universidad Rey Juan Carlos, Madrid, Spain

Fertility and Sterility® Vol. 115, No. 5, May 2021

Cumulative live birth rate and 95% CI according to the number of oocytes used in each case of EFP, endo-FP, and onco-FP in patients aged ≤35 years (A) and > 35 years (B).

A.

EFP n = 123		Endo-FP n = 260		Onco-FP n = 42	
No. of oocytes	CLBR (95% CI)	No. of oocytes	CLBR (95% CI)	No. of oocytes	CLBR (95% CI)
3	5.1 (0.7–9.4)	3	4.7 (2.3–7.2)		
5	15.8 (8.4–23.1)	5	11.5 (7.5–15.7)	5	9.1 (–0.7–19)
8	32.0 (22.1–41.9)	8	28.1 (22.0–34.3)	8	35.8 (14.3–57.2)
10	42.8 (31.7–53.9)	10	41.8 (34.7–48.9)	10	42.9 (19.7–66.1)
15	69.8 (57.4–82.2)	15	69.4 (61.4–77.4)	12	61.9 (35.4–88.5)
20	77.6 (64.4–90.9)	20	90.8 (80.4–101.2)		
24	94.4 (84.3–100.4)	22	95.4 (87.2–103.6)		

B.

EFP n = 518		Endo-FP n = 225		Onco-FP n = 38	
No. of oocytes	CLBR (95% CI)	No. of oocytes	CLBR (95% CI)	No. of oocytes	CLBR (95% CI)
3	5.9 (3.6–8.3)	3	4.8 (1.9–7.7)		
5	17.3 (13.3–21.3)	5	10.6 (6.4–15.0)	4	11.1 (–0.8–23.1)
8	17.3 (13.3–21.3)	8	18.7 (12.7–24.9)	9	29.3 (3.7–54.8)
10	25.2 (20.2–30.1)	10	24.3 (16.9–31.7)	10	43.4 (11.3–75.3)
15	38.8 (32.0–45.6)	15	46.9 (34.4–59.4)		
20	49.6 (40.7–58.4)	19	59.2 (43.4–75.2)		

Note: CI = confidence interval; CLBR = cumulative live birth rate; EFP = elective fertility preservation; endo-FP = fertility preservation in patients with endometriosis; onco-FP = oncological fertility preservation.

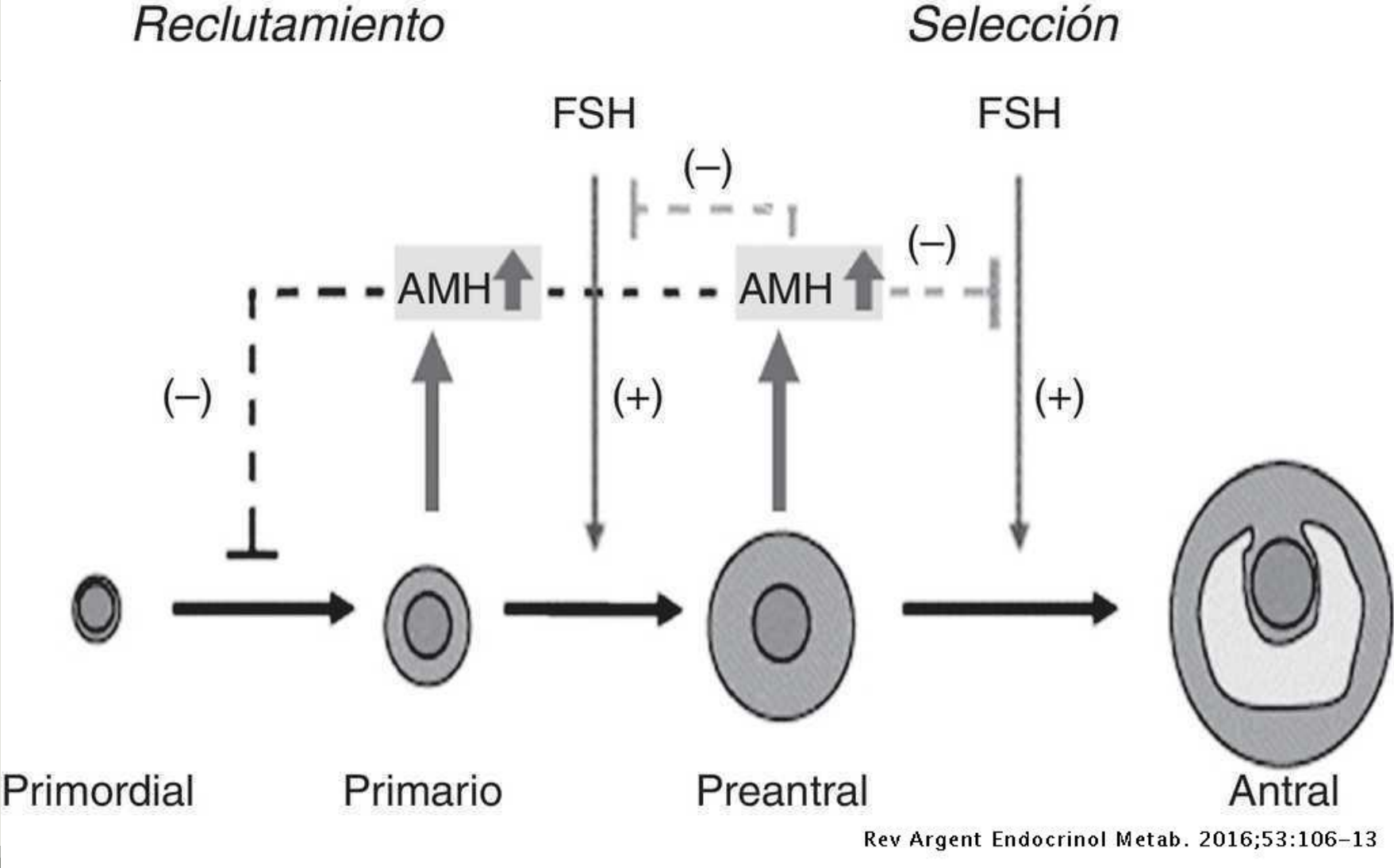
Crio-preservación de óvulos

- Primera elección
- Mujer soltera
- Éticamente más aceptable
- Clínicamente aprobada-establecida
- Miles de nacidos en el mundo
- Tasas de embarazo muy buenas
 - Ideal : 20 ovocitos
 - Edad de la mujer < 35 años

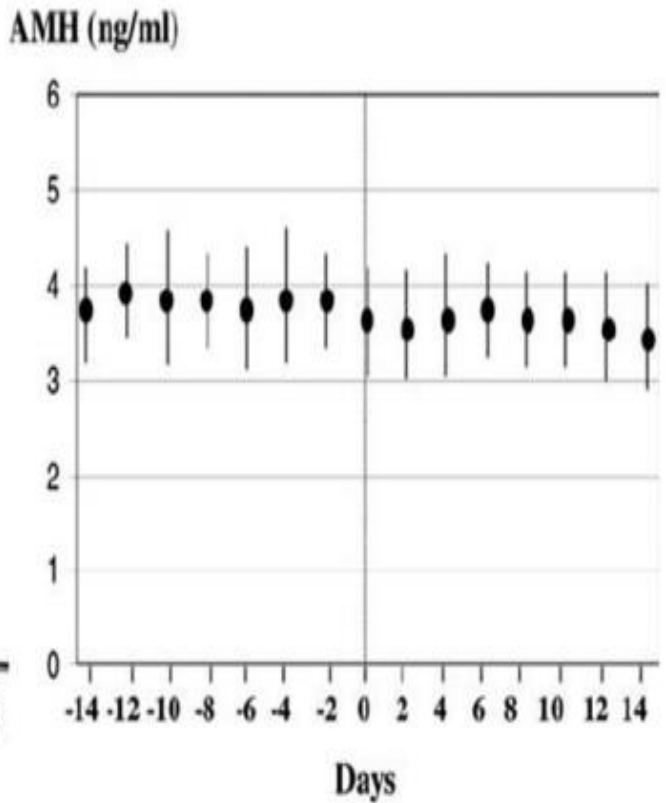
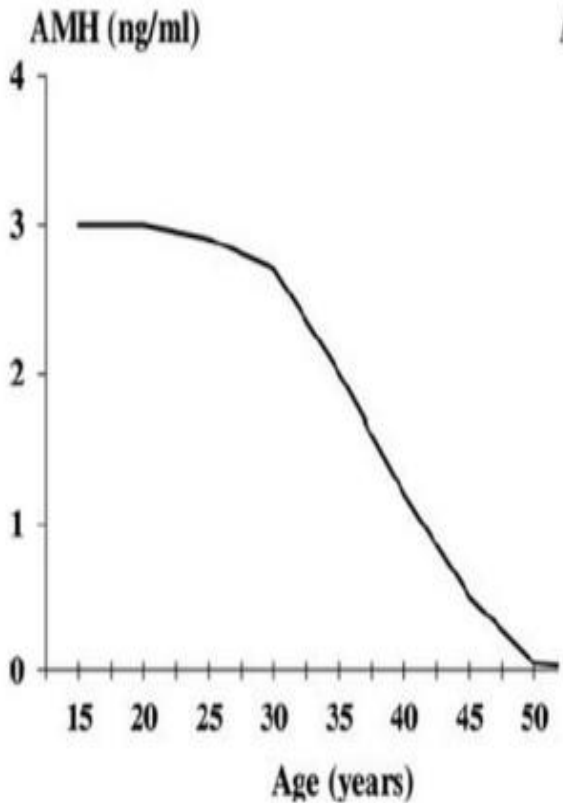
Crio-preservación de óvulos



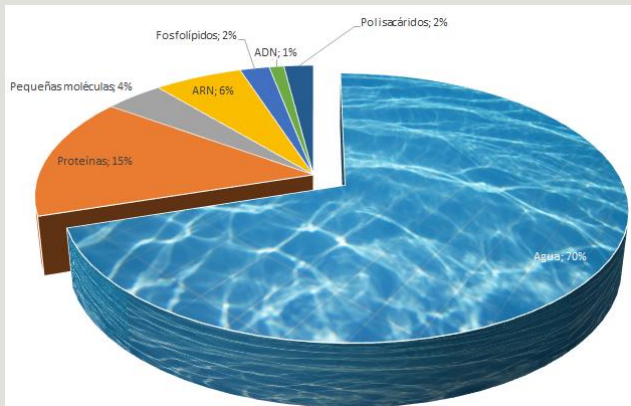
HORMONA ANTIMULLERIANA



HORMONA ANTIMULLERIANA

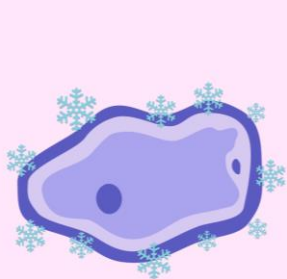


Principio De La Criopreservación



Reducir el daño causado por la formación intracelular de hielo, buscando que las células mantengan su integridad estructural durante la criopreservación

↓ ¿Cómo?



Formación de cristales de hielo

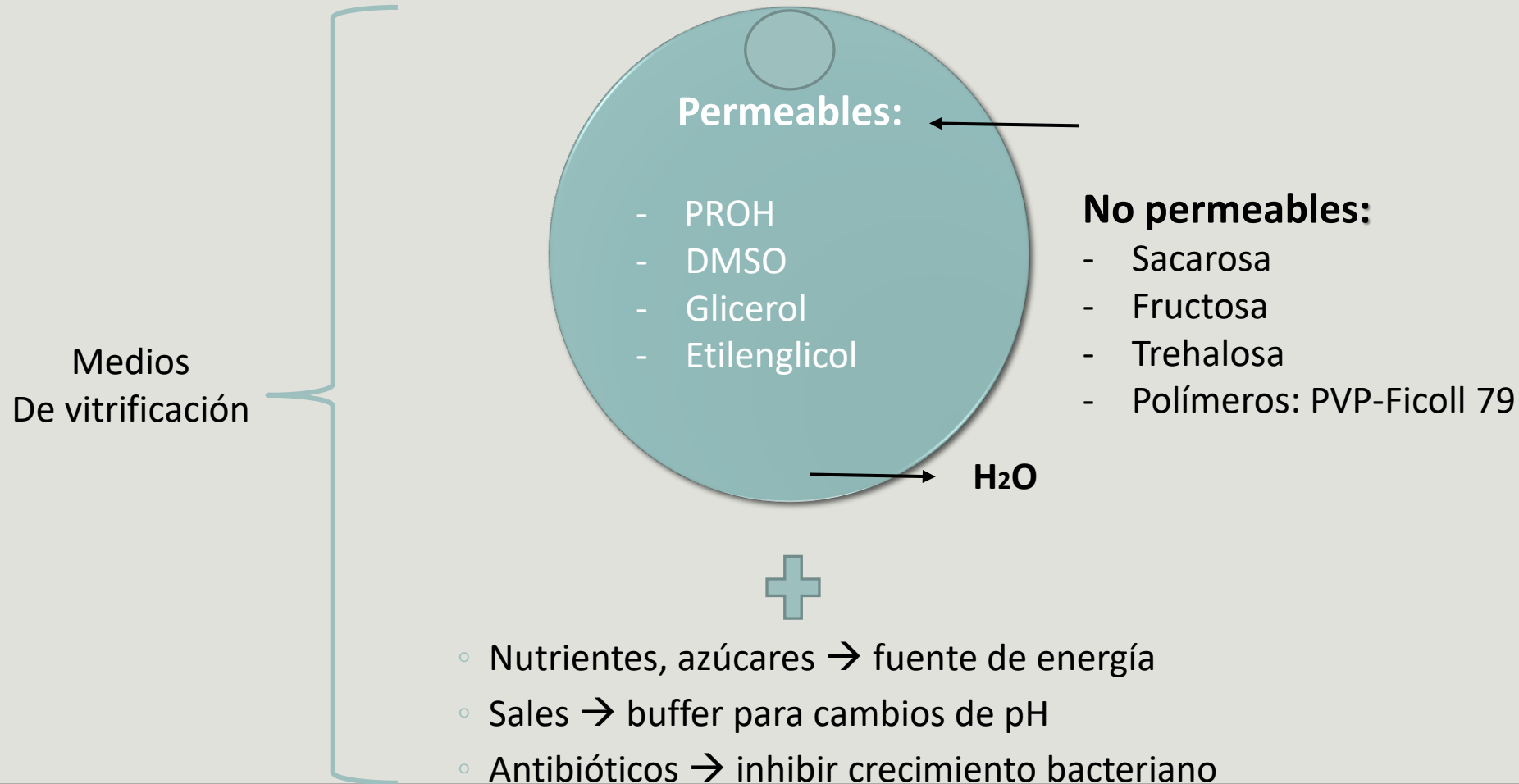


Deshidratación excesiva

Controlando el tiempo de enfriamiento

Uso de Crioprotector

Agentes Crioprotectores



Técnicas de Criopreservación

	Congelamiento Lento	Vitrificación (C. Ultra rápido)
Pasos de estabilización	Varios	Pocos
Descenso de Tº	Lento	Rápido
Equipamiento Especial	Si	No
Tiempo	Largo	Corto
Concentración de crioprotector	Bajas	Altas

SEMEN
Biopsia testicular
Punción de epidídimo

OVOCITOS
Embriones
Tejido Ovárico

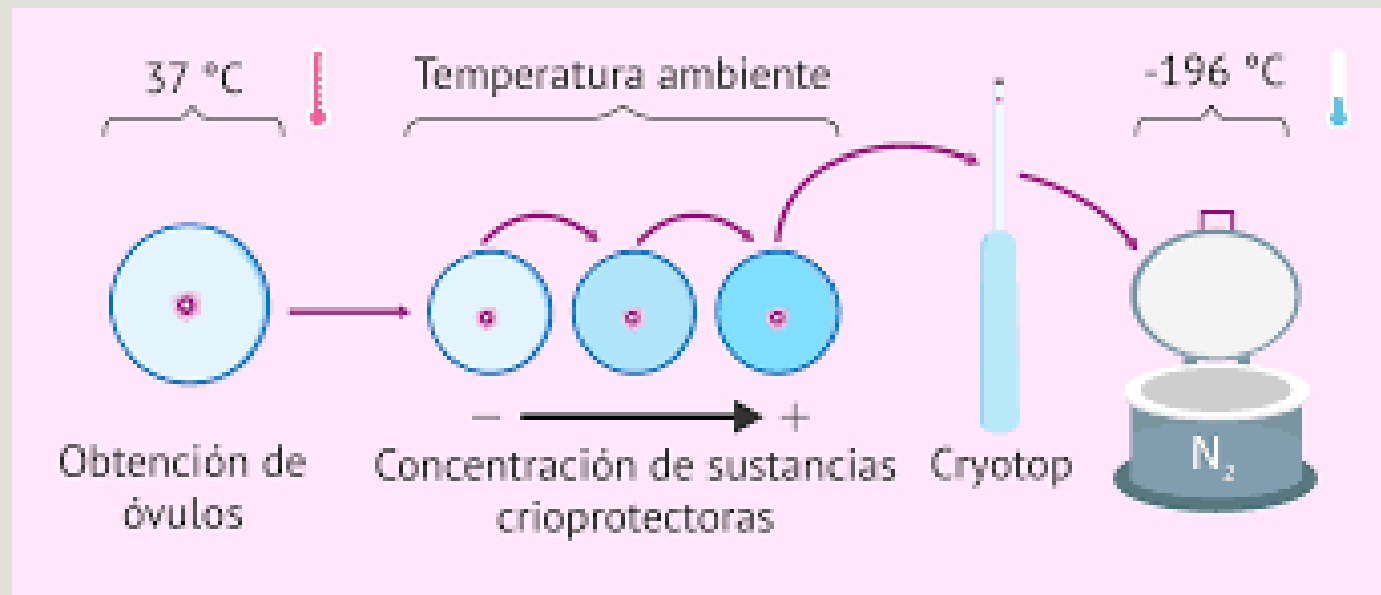


Criopreservación de OVULOS Y EMBRIONES

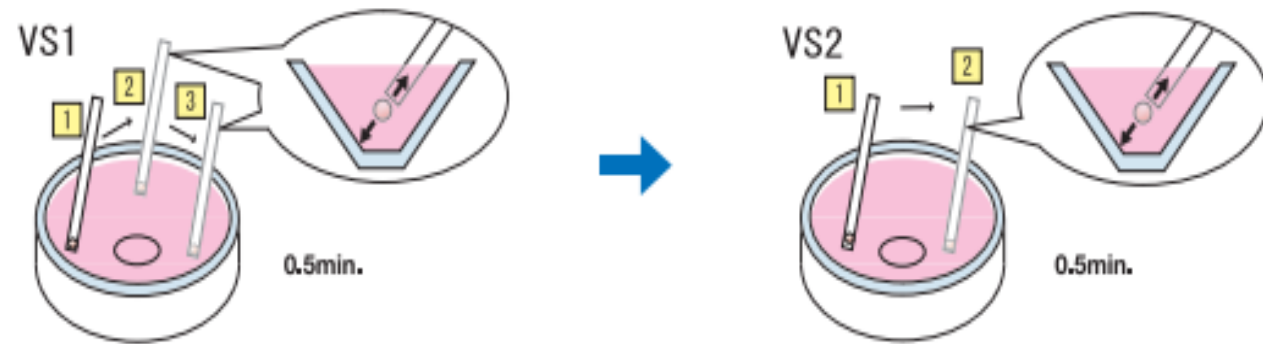
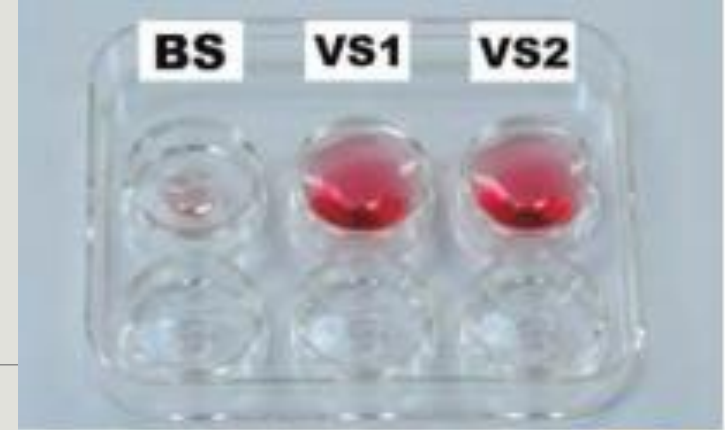
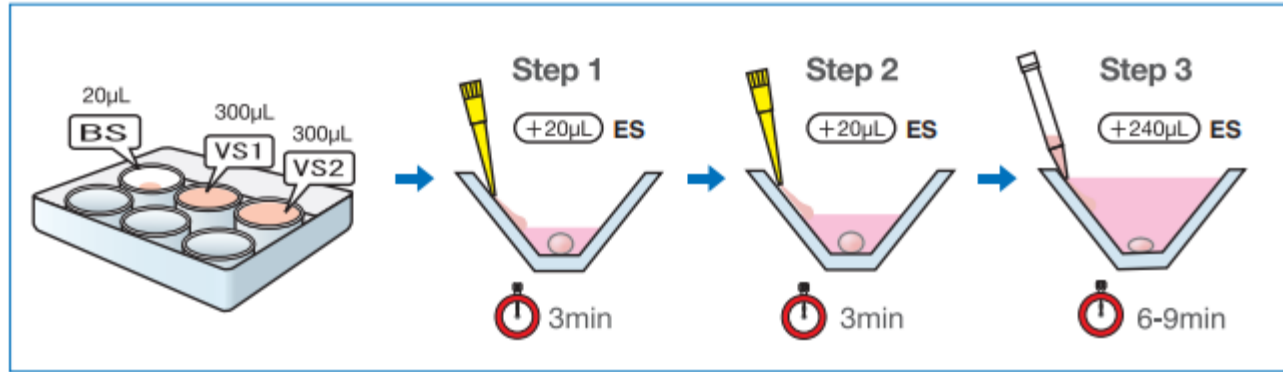


Composición:

- Medio base tamponado con HEPES
- Etilenglicol
- Dimetil sulfóxido
- Trehalosa
- Hidroxipropil celulosa
- Gentamicina



Oocyte Equilibration

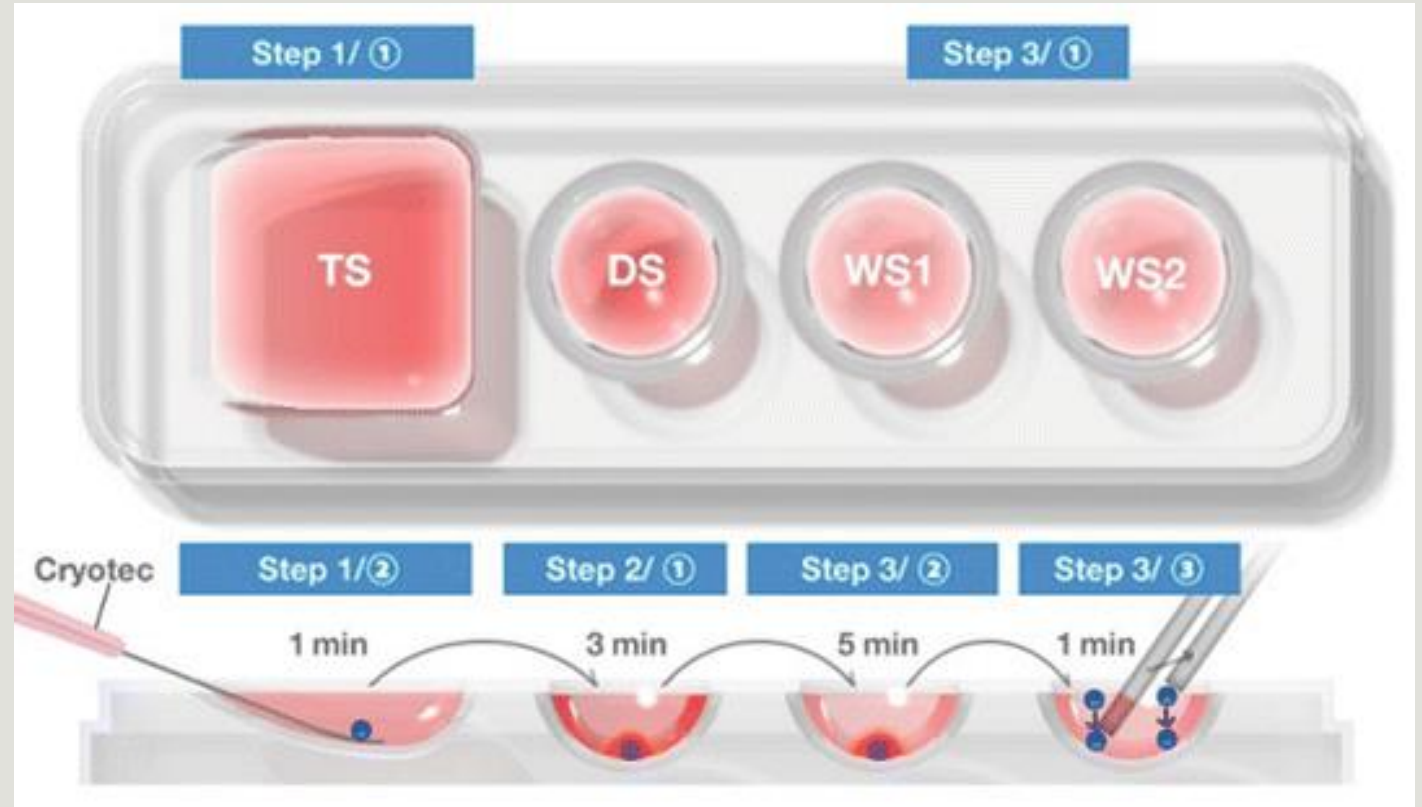


Vitrificación con Cryotop

Cryotop

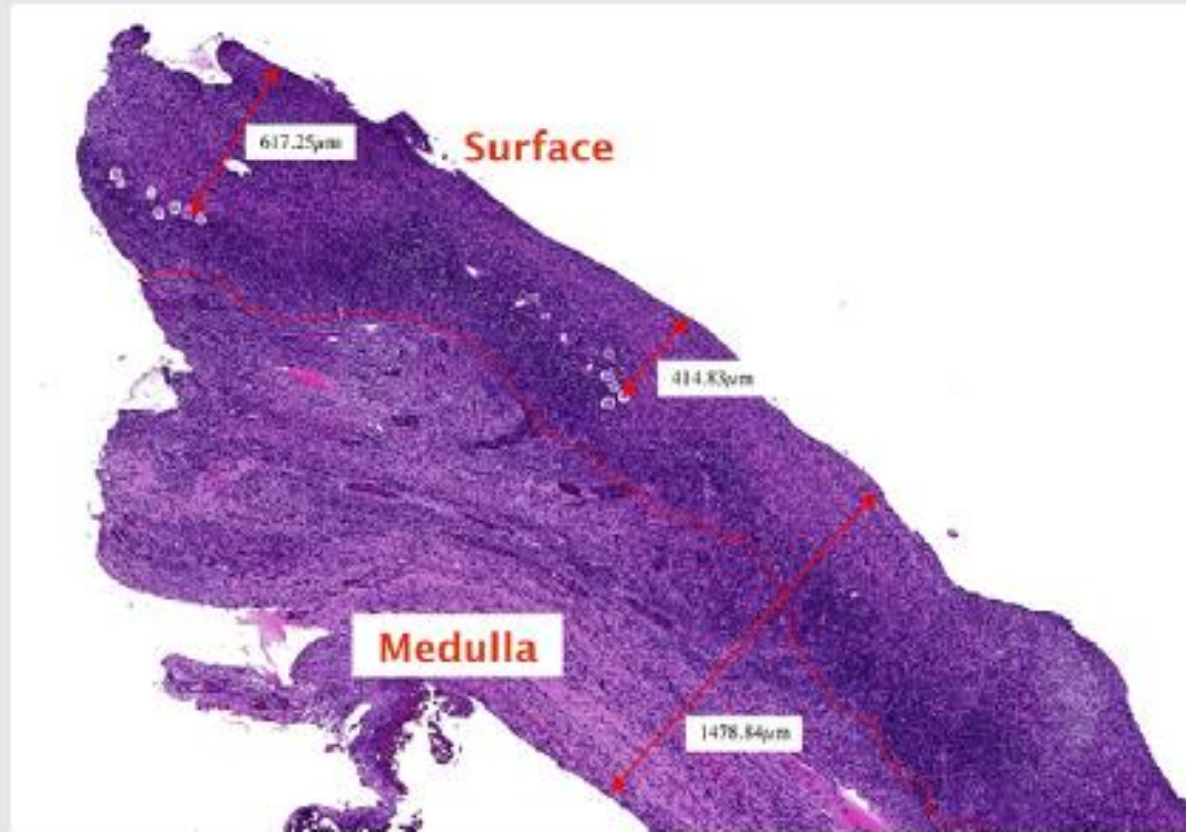


Desvitrificación



Preservación de la Fertilidad Femenina

□ Crio-preservación de **tejido ovárico**



Ovarian cortical biopsy demonstrating the distance between the mesothelium and primordial follicles, ranging from 414 μm to 617 μm .

Donnez. Transplantation of ovarian tissue. Fertil Steril 2013.

Preservación de la Fertilidad

Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue

Prof J Donnez MD, MM Dolmans MD, D Demylle PhD, P Jadoul MD, C Pirard MD, J Squifflet MD, B Martinez-Madrid PhD, A Van Langendonck PhD.

The Lancet, 16 October 2004, Volume 364, Issue 9443, Pages 1405-10



Criopreservación de **tejido ovárico**

Aspectos metodológicos:

- **Obtención del tejido ovárico:**
 - **Laparoscopia / tomía**
 - **Fragmentos de corteza / ovariectomía unilateral**
- **Método de conservación:**
 - **Slow-freezing** (primeros embarazos publicados)
 - **Vitrificación** (los mejores resultados)

Criopreservación de **tejido ovárico**

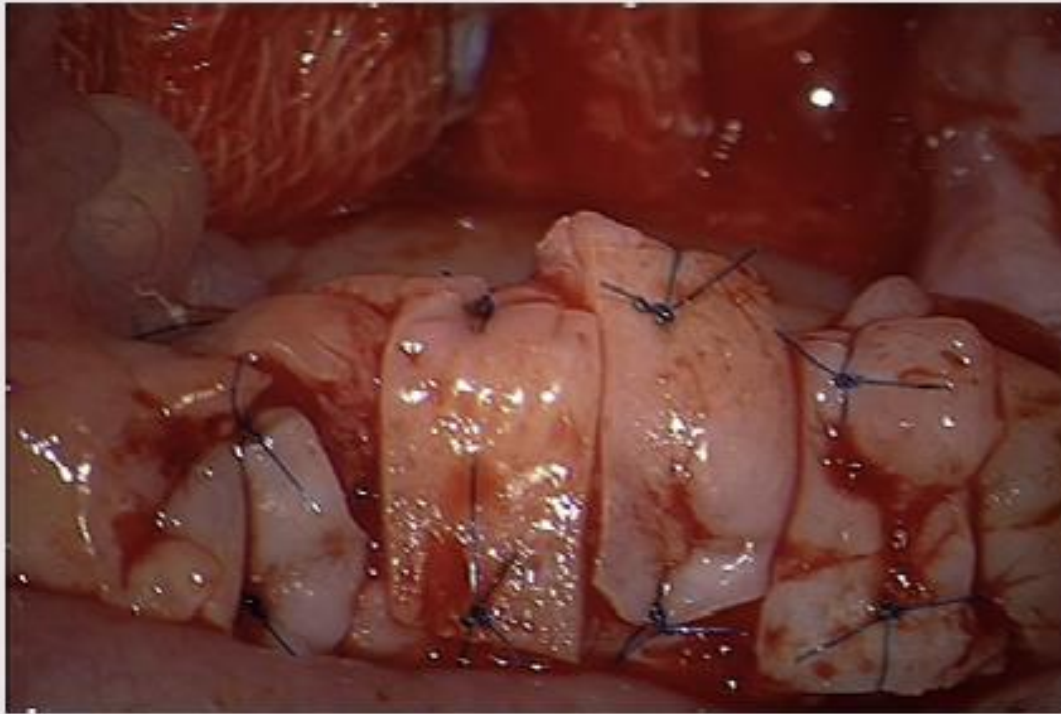
Aspectos metodológicos:

- **Retrasplante del tejido ovárico:**
 - **Heterotópico** (*fuera de la cavidad abdominal*)
 - **Antebrazo**
 - **Pared abdominal**
 - **Ortotópico** (*dentro de la cavidad abdominal*)
 - **Laparoscopia**
 - **Microcirugía**

Criopreservación de **tejido ovárico**

Retransplante ortotópico del **tejido ovárico**:

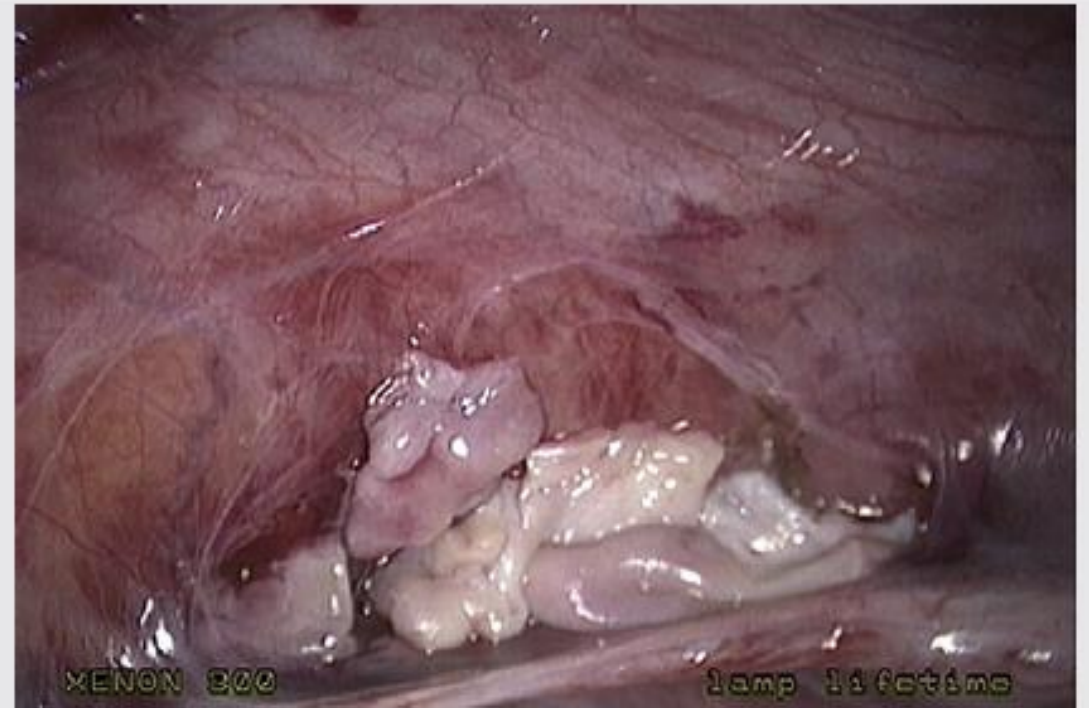
FIGURE 1



Ovarian cortex reimplantation on the ovarian medulla. Large pieces of thawed ovarian cortex are sutured to the medulla. From Donnez et al., 2006 (1).

Donnez. Transplantation of ovarian tissue. Fertil Steril 2013.

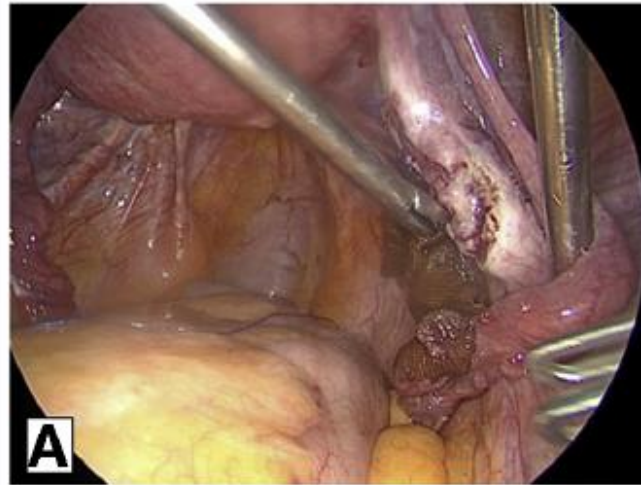
FIGURE 2



Ovarian cortex reimplantation in a peritoneal pocket. Large pieces of ovarian cortex are placed in a peritoneal pocket. From Donnez et al., 2012 (31).

Donnez. Transplantation of ovarian tissue. Fertil Steril 2013.

Transplantation to the ovary



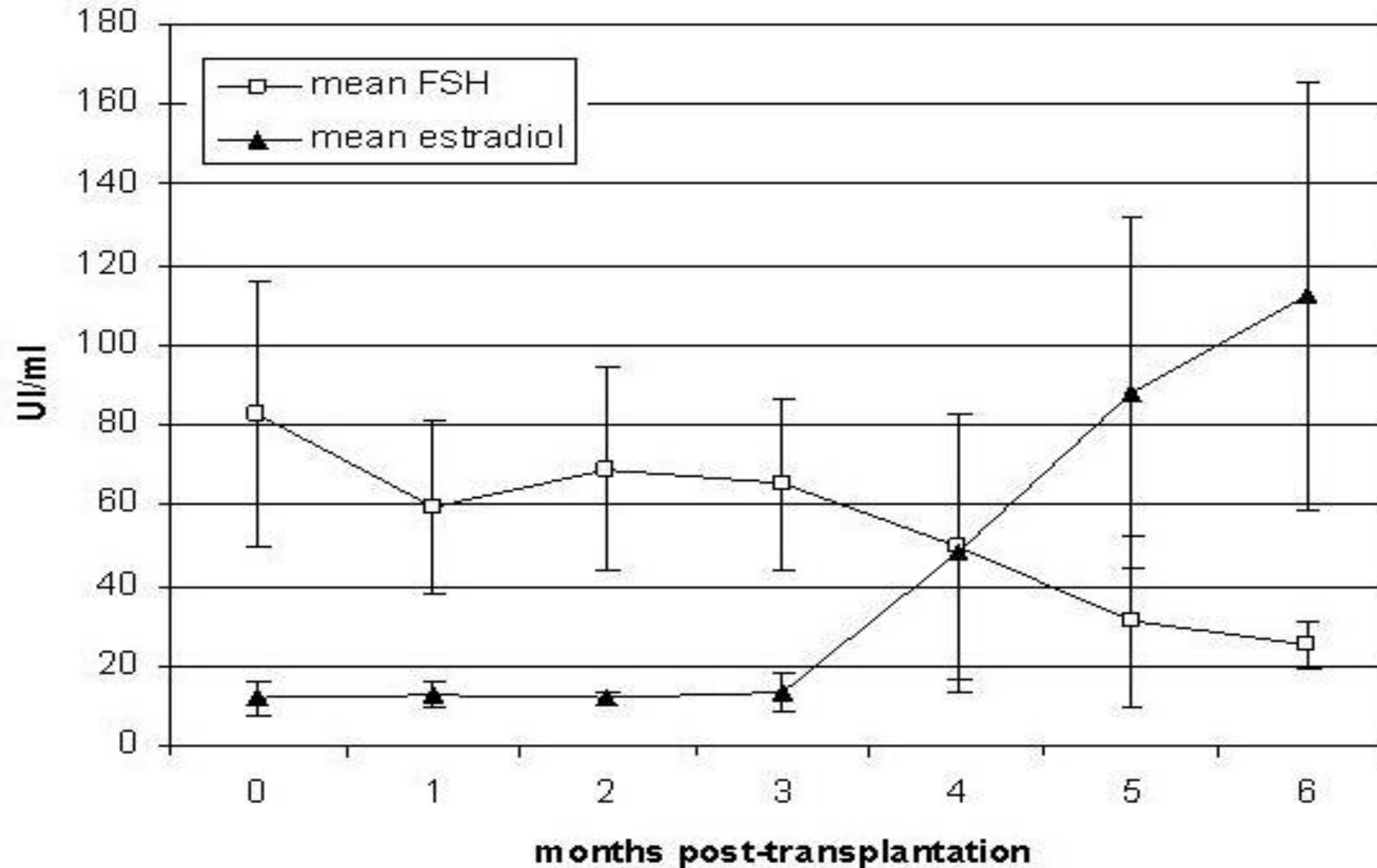
Transplantation to a peritoneal pocket



Ovarian tissue transplantation to the ovary: (A) Image of a decorticated ovary showing the medulla and its vascular network. (B) Ovarian cortical pieces placed in the denuded ovary without stitches and (C) subsequently covered and fixed with Interceed or fibrin glue. Ovarian tissue transplantation to a peritoneal window: (D) Creation of a peritoneal window using scissors. (E) Ovarian cortical fragments positioned with the cortex surface facing the abdominal cavity and (F) covered and fixed with Interceed or fibrin glue.

Criopreservación de **tejido ovárico**

Retransplante ortotópico del tejido ovárico: RESULTADOS



Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers

Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.,^{a,b} Michael von Wolff, M.D.,^{c,d} Catherine Poirot, M.D., Ph.D.,^{e,f,g}
Cesar Diaz-Garcia, M.D., Ph.D.,^{h,i} Luciana Cacciottola, M.D.,^a Nicolas Boissel, M.D., Ph.D.,^{e,j}
Jana Liebenthron, Ph.D.,^{k,d} Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,^{l,m} Jacques Donnez, M.D., Ph.D.,^{n,o}
and Claus Yding Andersen, MSc., D.MSc.^p

Fertility and Sterility® Vol. 115, No. 5, May 2021

Pregnancy outcomes and age of women undergoing frozen-thawed OTT followed by natural conception or IVF.

Method of conception	Women undergoing OTT	Women wishing to conceive	Women who conceived ^a	Women who gave birth	Miscarriages	No. of children ^b	Age (y) at OTC of women who gave birth—mean ± SEM (range)	Age (y) at OTC of women who did not give birth—mean ± SEM (range)
Women conceiving naturally	176	167 (100%)	67 (40%)	52 (30%)	18 (10%)	67	27.6 ± 0.8 ^c (17–36)	29.7 ± 0.6 ^c (10–44)
Women undergoing IVF	109	109 (100%)	39 (36%)	23 (21%)	20 (18%)	28	25.1 ± 1.2 ^d (9–33)	29.9 ± 0.6 ^d (17–39)
Total	285	276 (100%)	106 (38%)	75 (26%)	38 (13%)	95	26.9 ± 0.7 ^e (9–36)	29.8 ± 0.4 ^e (10–44)

IVF = in vitro fertilization; OTC = ovarian tissue cryopreservation; OTT = ovarian tissue transplantation; SEM = standard error of the mean.

^a Some women may have become pregnant and suffered a miscarriage before a successful subsequent pregnancy, explaining why “women who gave birth” plus “miscarriages” does not add up to “women who conceived.”

^b Some women became pregnant more than once after OTT or had a twin pregnancy.

^c $P = .046$.

^d $P = .0002$.

^e $P = .0005$ (Student’s *t*-test).

Dolmans. Ovarian tissue transplantation outcomes. Fertil Steril 2021.

Women undergoing frozen-thawed OTT followed by IVF.

Women	Ovarian stimulation and IVF	OPU ^a	ET	Women who conceived	Women who gave birth	Miscarriages
All women	109	85 (78%)	54 (50%)	39 (36%)	23 (21%)	20 (18%)
Women undergoing OPU	—	100%	64%	46%	27%	24%
Women undergoing ET	—	—	100%	72%	43%	37%

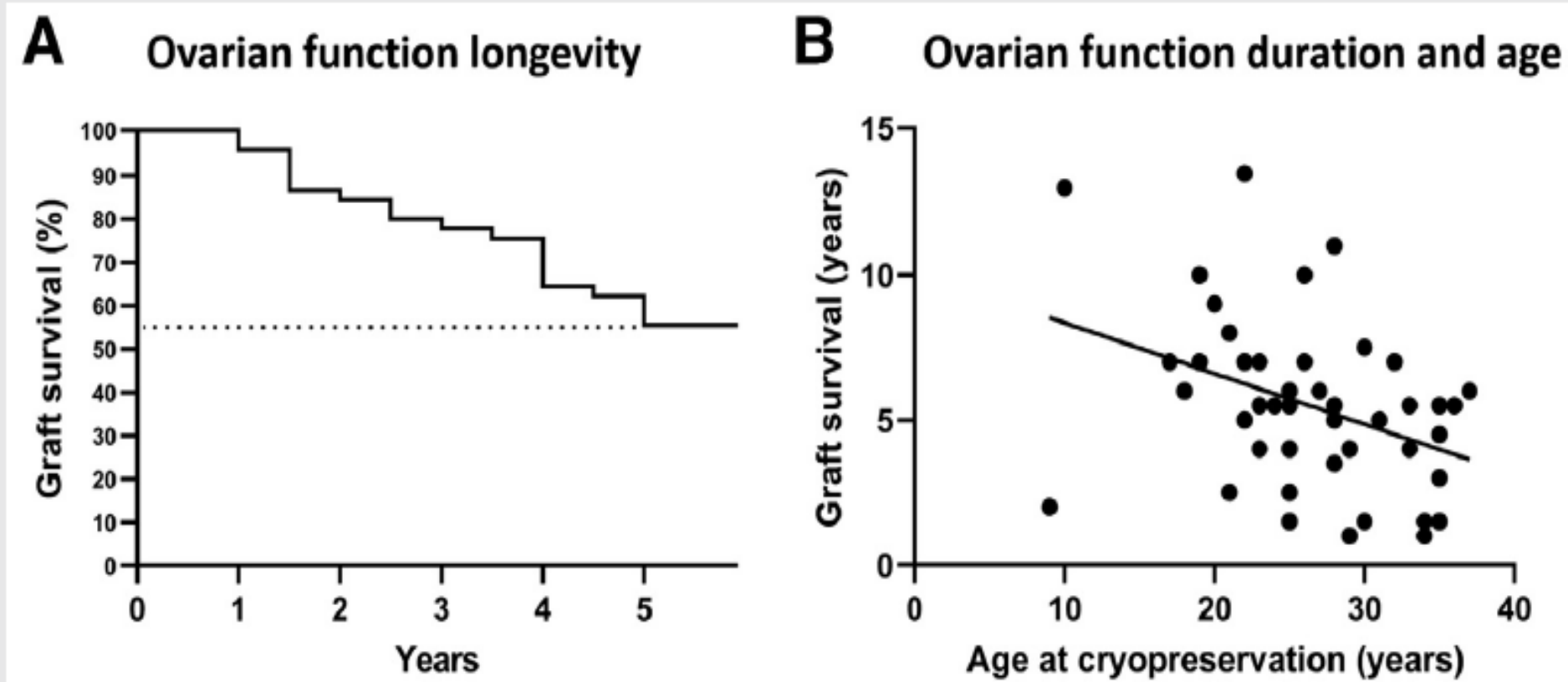
ET = embryo transfer; IVF = in vitro fertilization; OPU = oocyte pick-up; OTT = ovarian tissue transplantation.

^a The empty follicle rate was available for 53 women, yielding a 31% rate of follicles without an oocyte (range, 0–100).

Dolmans. Ovarian tissue transplantation outcomes. Fertil Steril 2021.

Criopreservación de **tejido ovárico**

Retransplante ortotópico del tejido ovárico: RESULTADOS



(A) Ovarian function longevity in a subgroup of 45 subjects transplanted more than 5 years ago and with complete hormone follow-up over time, calculated using the Kaplan-Meier plot. (B) A negative correlation was seen between ovarian function duration and increasing age in the same subgroup of patients ($y = -0.174x + 10.1$; $p = 0.009$; $R^2 = 0.146$).

Criopreservación de **tejido ovárico**

Riesgo de reimplante de células metastásicas según tipo de neoplasia

Risk of ovarian metastasis according to cancer type.

High risk	Moderate risk	Low risk
Leukemia	Breast cancer Stage IV Infiltrating lobular subtype	Breast cancer Stage I-II Infiltrating ductal subtype
Neuroblastoma	Colon cancer	Squamous cell carcinoma of the cervix
Burkitt lymphoma	Adenocarcinoma of the cervix Non-Hodgkin lymphoma Ewing sarcoma	Hodgkin's lymphoma Osteogenic carcinoma Nongenital rhabdomyosarcoma Wilms tumor

Note: Adapted from Sonmezer and Oktay (4) and modified according to the recent literature: Ewing sarcoma and NHL were recategorized from low to moderate risk.

Dolmans. Risk of transplanting malignant cells. Fertil Steril 2013.

Criopreservación de **tejido ovárico**

➤ ***Ventajas:***

- Rápidamente realizable
- Preservación de miles de óvulos por medio de un solo procedimiento

➤ ***Cuando...?***

- Cuando no hay tiempo para otros métodos
- Única opción en niñas en niñas pre-púberes
- Patologías no oncológicas
- Patologías oncológicas con bajo riesgo reimplantación metastasica
- Como complemento de otros métodos

Fertility preservation

Oocyte cryopreservation:

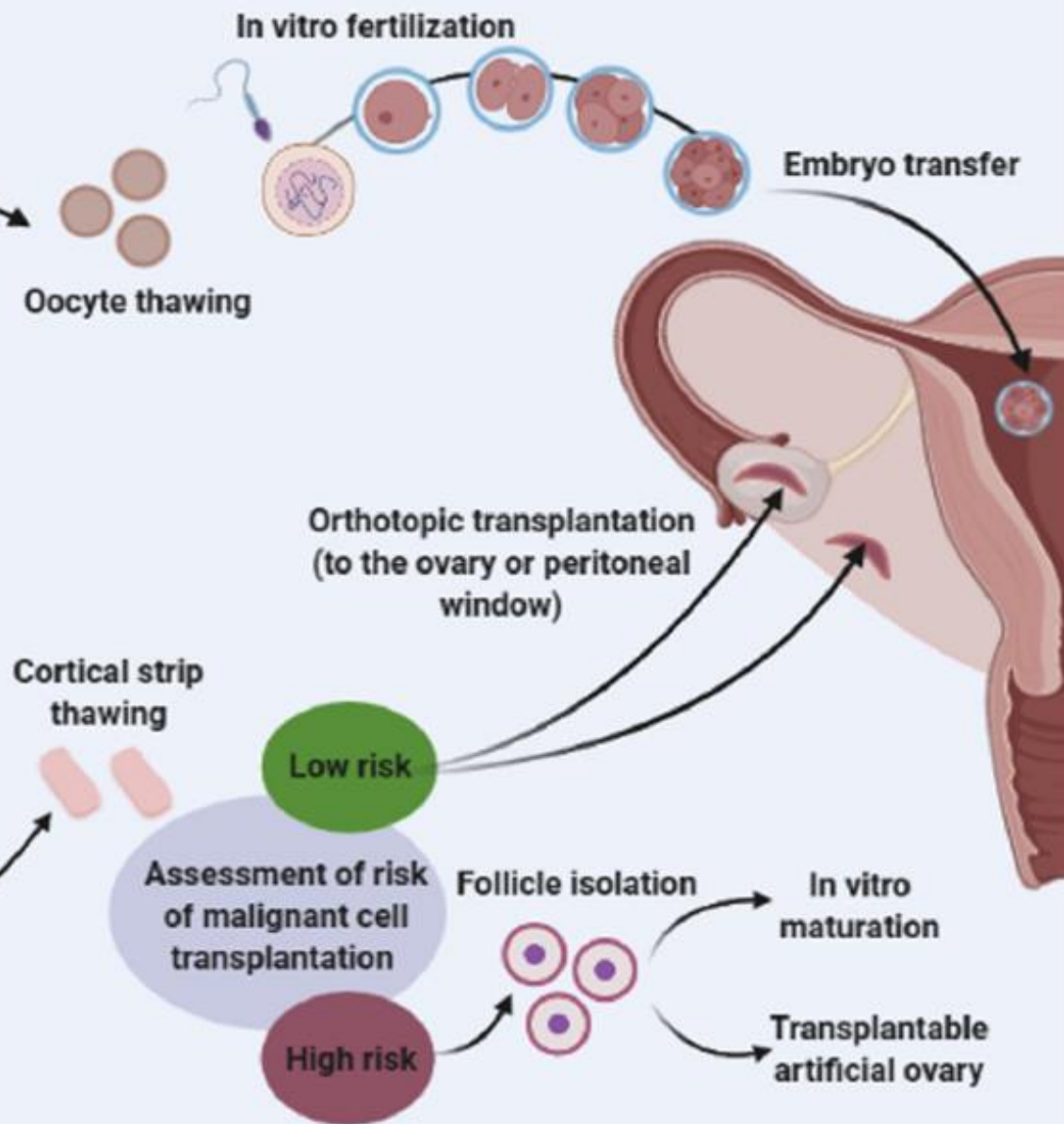
- postpubertal patients
- chemotherapy delay of 2 weeks
- age-related fertility decline



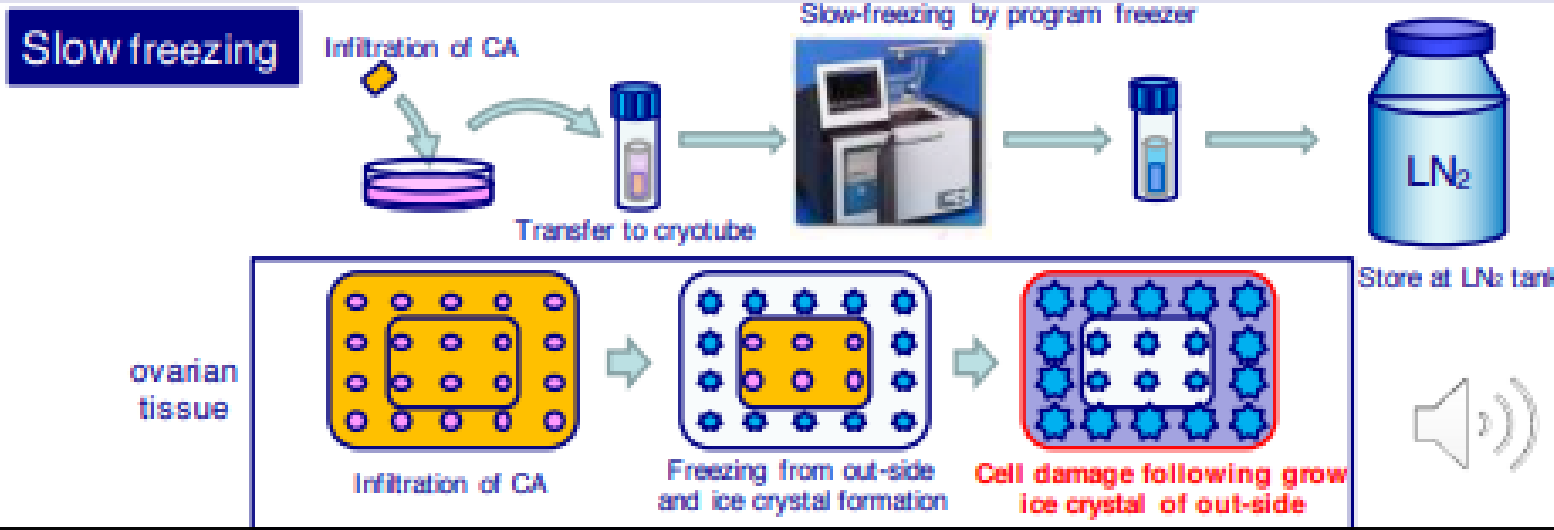
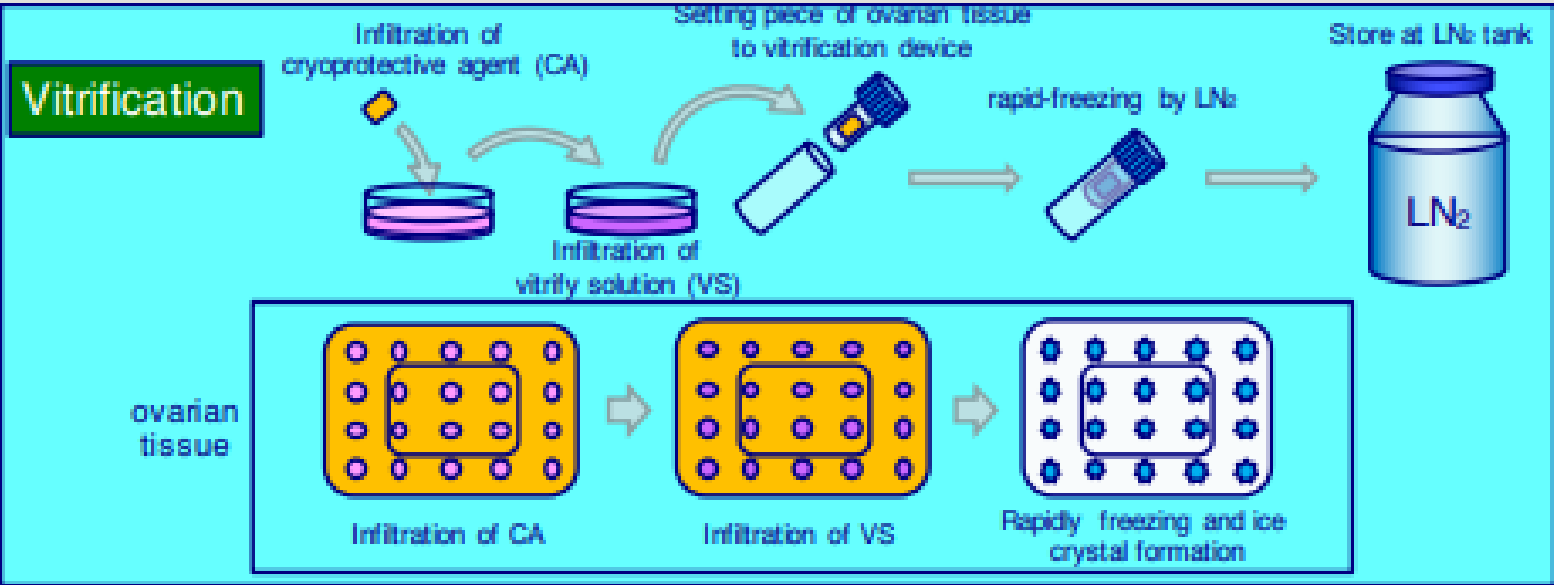
Ovarian tissue cryopreservation:

- prepubertal patients
- immediate chemotherapy required
- chemotherapy already started

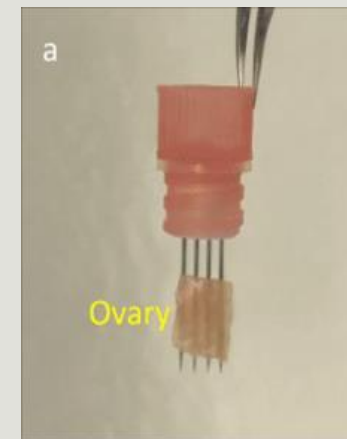
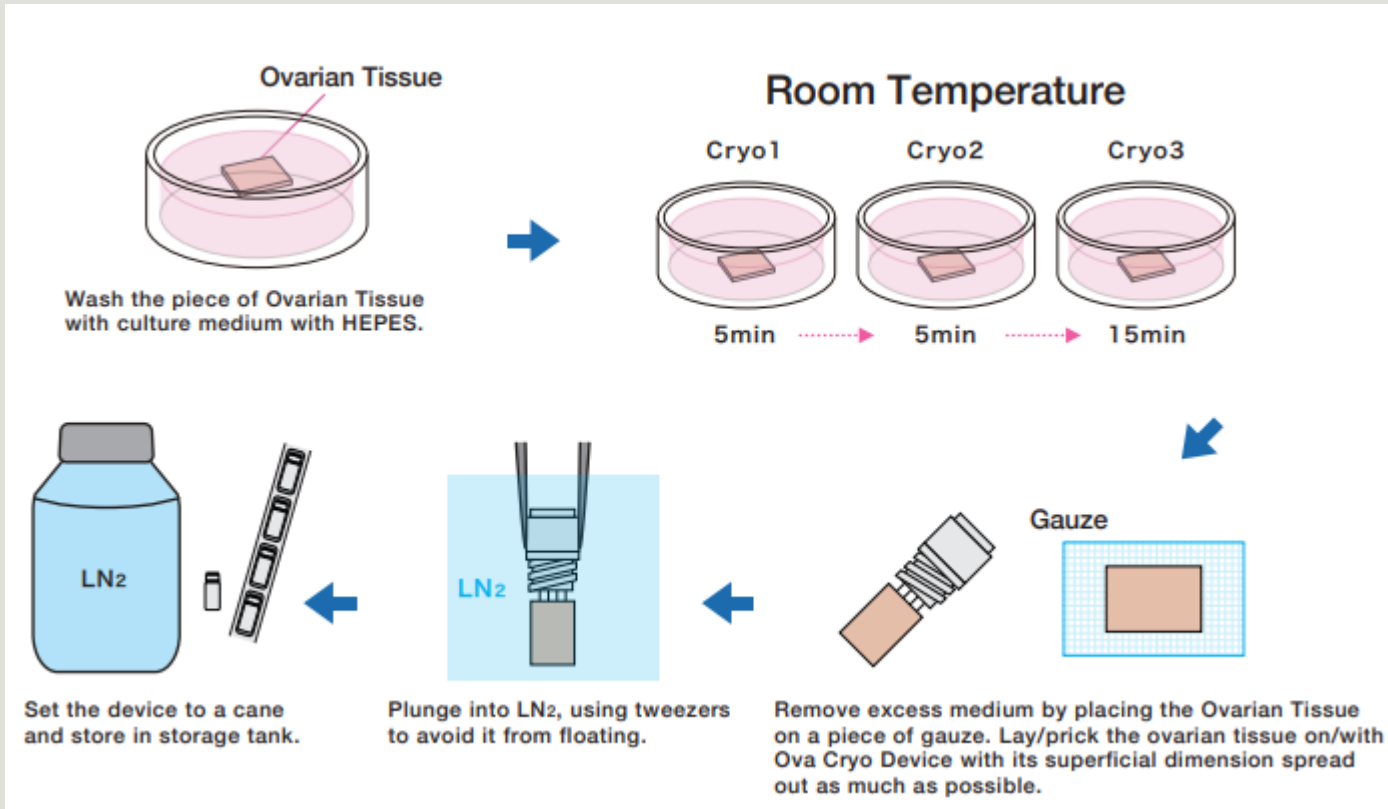
Fertility restoration



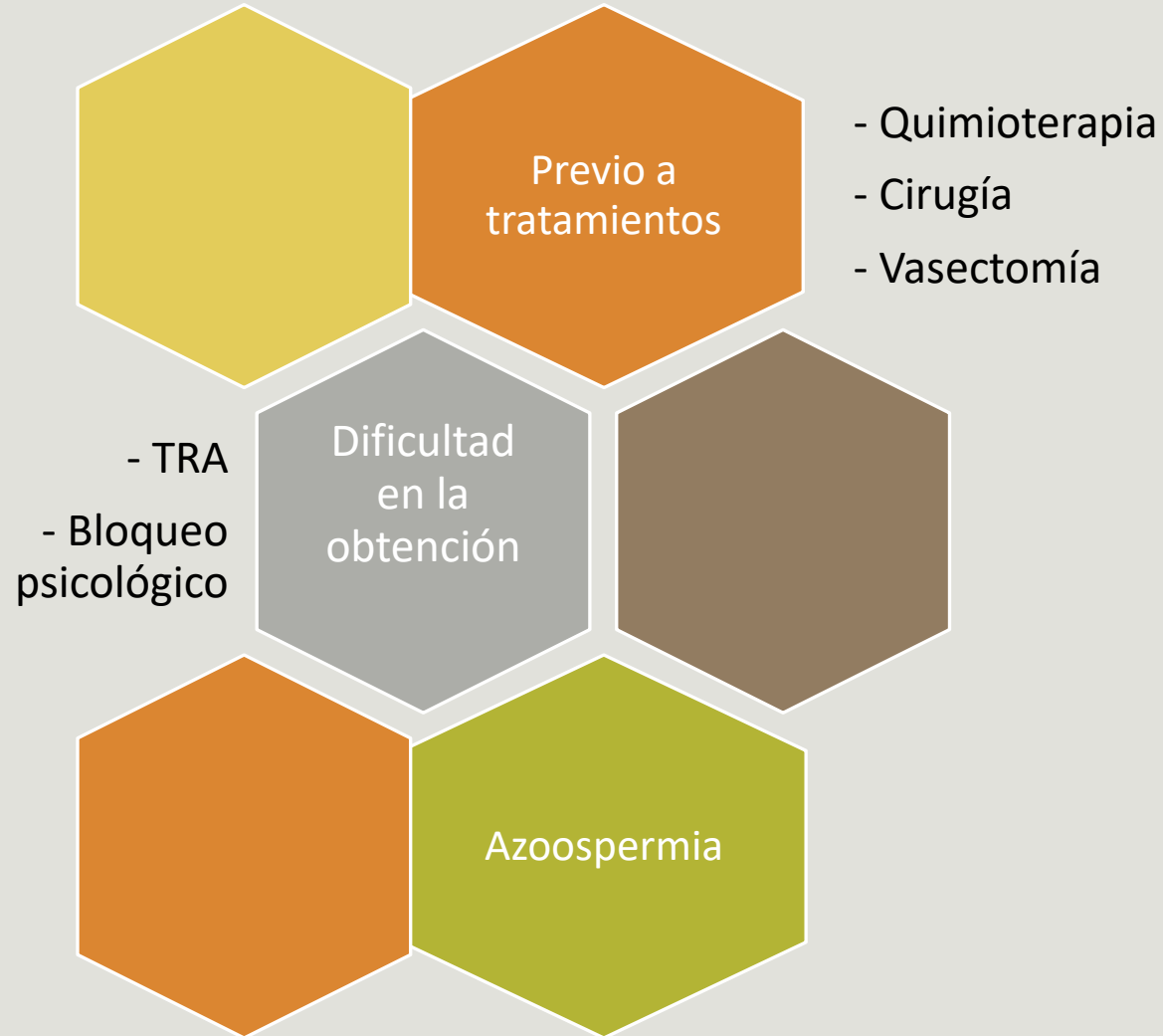
Criopreservación de **tejido ovárico**



Criopreservación de **tejido ovárico**: VITRIFICACION



Criopreservación de SEMEN: INDICACIONES



Eyaculado

Punción de epidídimo

Biopsia testicular

Criopreservación de **SEMEN**: Estudios previos

ESPERMOGRAMA

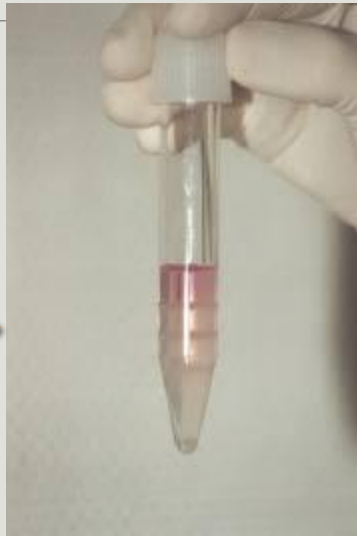
ANÁLISIS
VIROLOGICOS

CULTIVO SEMINAL

HIV
HBsAg
HCV
VDRL
CMV IgG-IgM

Criopreservación de SEMEN

30' en vapor
de N₂



Aspectos relevantes de las tres opciones de preservación de la fertilidad para niñas, adolescentes y mujeres

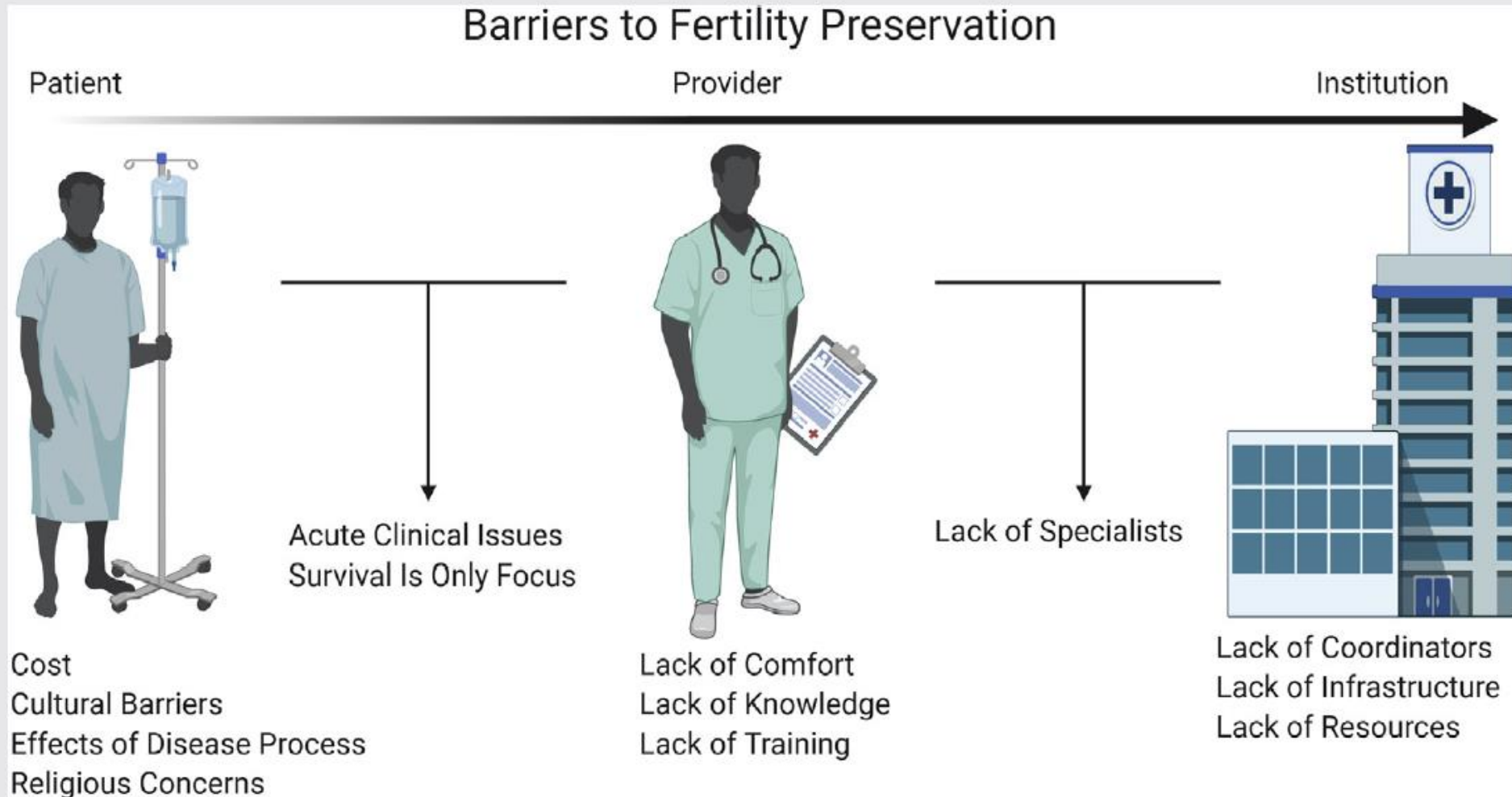
Técnica	Principales Ventajas	Principales Desventajas
Criopreservación Embriones	Técnica Establecida	Puede generar demora Participación masculina requerida: pareja o donante Existe un potencial fijo para la fertilidad futura
Criopreservación Ovulos	Independiente de la participación masculina	Puede incurrir en demora Inadecuado para niñas pre púberes Número limitado de óvulos pueden ser preservados
Criopreservación de Tejido Ovárico	Demora mínima y sin edad límite Permite concepción espontánea y repetida Posibilidad abierta para desarrollos futuros	En algunas situaciones el riesgo de metástasis excluye la reimplantación

Preservación de la Fertilidad

Factores a considerar en la decisión:

- **Edad**
 - **Reserva ovárica**
 - **Situación marital**
 - **Tipo de patología**
 - **Tipo de tratamiento**
 - **Urgencia del tratamiento**
 - **Estado general de salud de la paciente**
- Abordaje interdisciplinario y adecuada información sobre riesgos y beneficios !*

Barreras para la preservación de la Fertilidad



Barriers to fertility preservation. Numerous patient, provider, and institutional barriers can impede the delivery of effective fertility preservation care.

Oncofertilidad: Asistencia Multidisciplinaria

- **Oncólogos clínicos, ginecológicos y urológicos, Oncopediatras, Hemato-oncólogos**
- **Radioterapeutas**
- **Especialistas en Medicina Reproductiva**
- **Biólogos, Bioquímicos, Criobiólogos**
- **Genetistas**
- **Patólogos**
- **Psicólogos**
- **Cirujanos**
- **Comite de etica**
- **Asuntos legales**

Programa de Preservación de Fertilidad:

Objetivos:

- **Coordinar el manejo interdisciplinario.**
- **Evaluar las indicaciones particulares.**
- **Asesorar en aspectos médicos, legales y éticos.**
- **Realizar asistencia, docencia, e investigación.**
- **Promover el estudio y prevención del impacto del cáncer y sus tratamientos sobre la salud reproductiva.**

Aspectos Éticos y Legales en Oncofertilidad

- **Consentimiento informado**
- **Informar acerca de alternativas**
- **Cobertura social**
- **Manejo en menores de edad**
- **Conductas post mortem**
- **Conducta frente a embriones criopreservados**
- **Derecho a procrear en pacientes con riesgo a morir**
(considerar al niño por nacer)

Conclusiones

- **Toda paciente que va a recibir terapia gonadotóxica debería ser referida para asesoramiento.**
- **Explicar todas las opciones disponibles, inclusive gametas donadas y adopción.**
- **El tratamiento de elección es la crio-preservación de ovocitos.**
- **En casos seleccionados se propone crio-preservación de tejido ovárico.**
- **Considerar el riesgo de reintroducción de células malignas en esos casos.**

Preservación de la Fertilidad

Fundación *FERTILITAS* de Medicina Reproductiva y Fertilidad



Año 2.000: Programa de Crio-preservación de semen para paternidad diferida

Año 2.009: Programa de vitrificación de óvulos

- Primer nacimiento año 2.010

Año 2.011: Criopreservación de tejido ovárico



GRACIAS POR SU ATENCIÓN !

Instituto de Medicina Reproductiva
Mendoza

Código de Ética de SAMeR

- No deben conservarse gametos de una persona muerta o cercana a morir, o de una persona en estado vegetativo postcoma, sin su consentimiento por escrito.
- Si una clínica recibe la notificación de que un titular de gametos ha muerto, debe descartar los gametos, salvo que haya una instrucción previa, clara y atestiguada.
- Deben respetarse los deseos de las personas para quienes se conservan los embriones
- Si mueren ambos miembros de la pareja, deben seguirse las directivas razonablemente expresadas y atestiguadas que ellos hayan dejado.
- El centro debe contar con protocolos establecidos para asegurar que la conservación y el manejo de los gametos y embriones cumple con lo establecido por las normas con las que fueron acreditados por SAMeR, por las regulaciones legales existentes y por los consentimientos firmados por los pacientes.

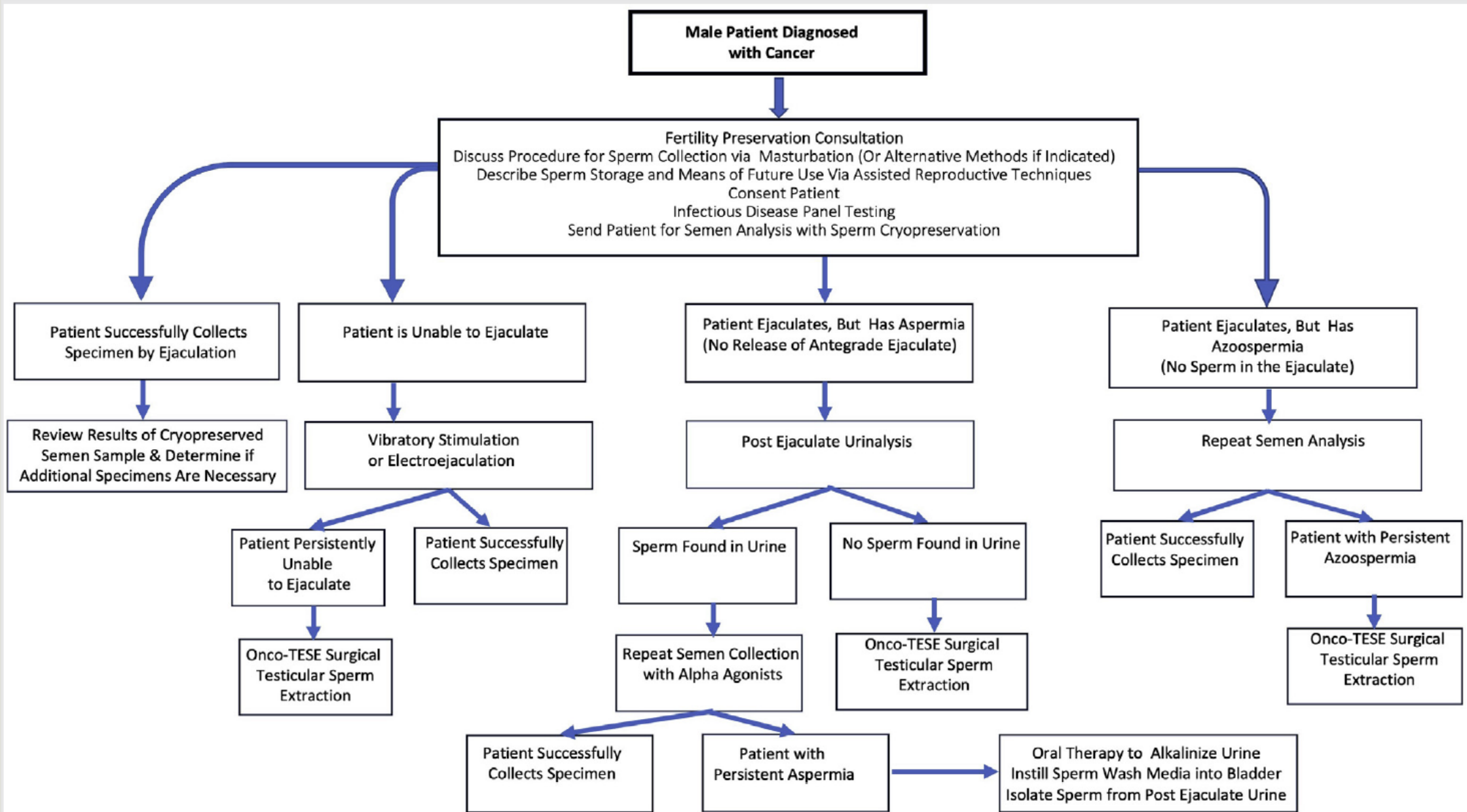
Onco-fertilidad pediátrica

Intervención de los padres

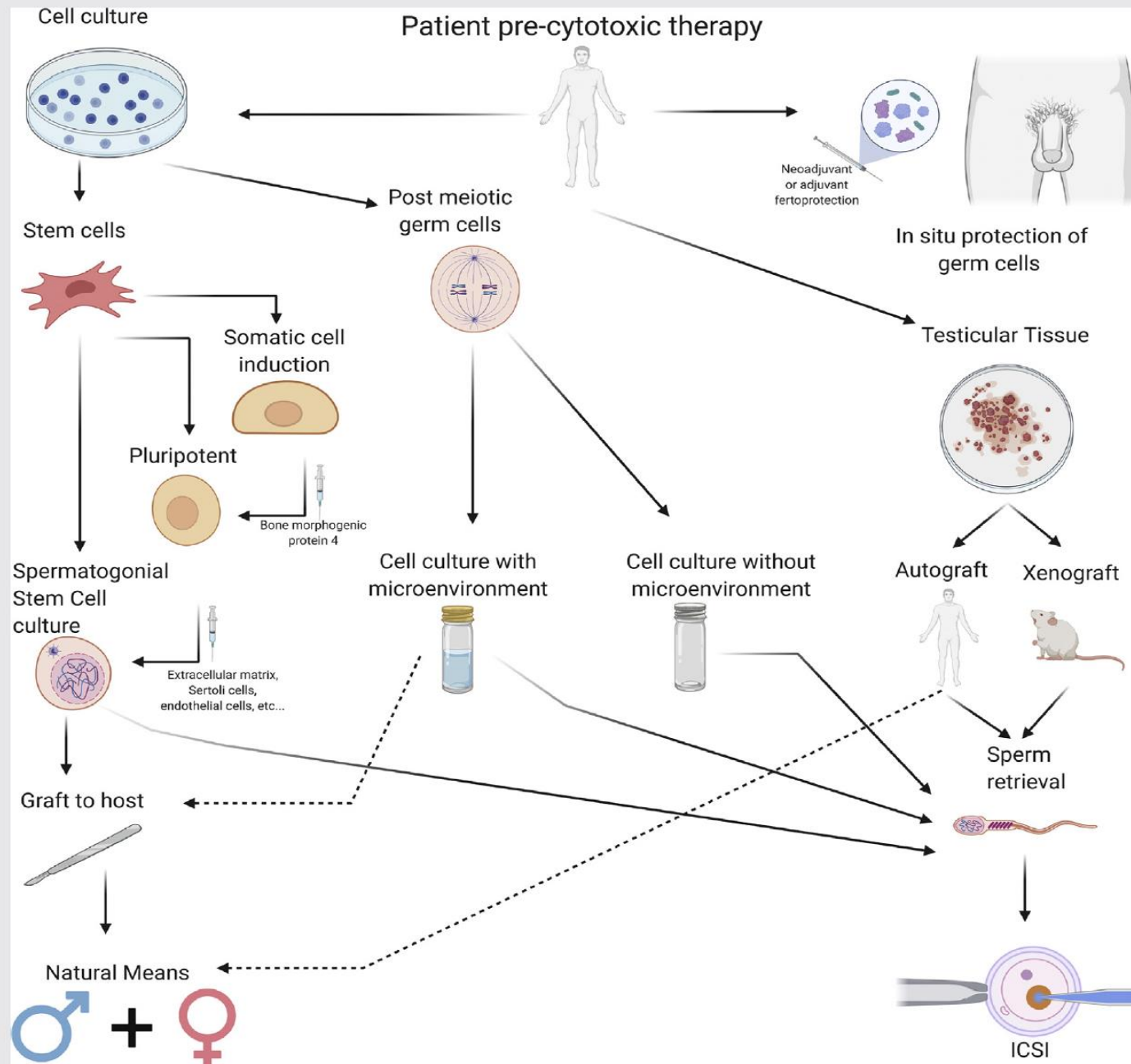
Monitoreo periódico de la aparición y seguimiento de la pubertad

Perfil hormonal a partir de los 14 años

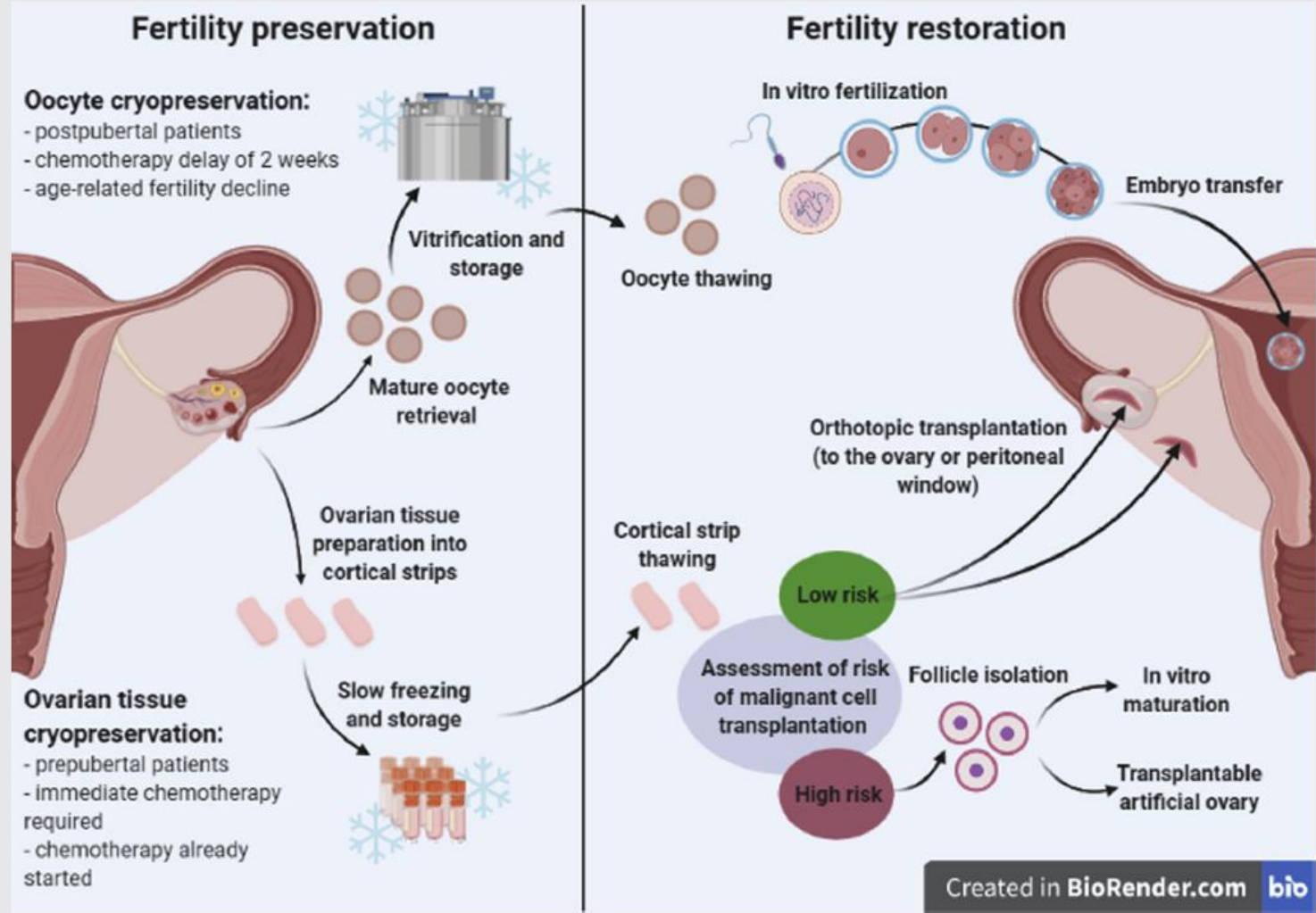
Preservación de tejido ovárico



Contemporary paradigm for male fertility preservation. A contemporary, comprehensive approach to fertility preservation for male patients diagnosed with cancer is presented. This paradigm includes numerous methods to obtain sperm from individuals who are otherwise unable to provide a sufficient ejaculated semen specimen. onco-TESE = oncologic testicular sperm extraction.



Future directions: experimental and investigational approaches to fertility preservation. Numerous experimental and investigational methods are currently under study to facilitate fertility preservation in males. A wide array of techniques is considered, including fertoprotection, tissue grafting, cell culture, and stem cell techniques. ICSI = intracytoplasmic sperm injection.



Patients of postpubertal age, patients in whom chemotherapy can be postponed for approximately 2 weeks, or those in a fertility preservation program for age-related fertility decline undergo mature oocyte retrieval after controlled ovarian stimulation. Oocytes are cryopreserved by vitrification. After thawing, they can be fertilized in vitro to obtain embryos for transfer to the uterine cavity. Patients of prepubertal age, patients requiring immediate chemotherapy, or those who have already started chemotherapy undergo ovarian tissue cryopreservation. Ovarian tissue is removed in the form of multiple biopsy specimens, cut into cortical strips, and cryopreserved by slow freezing. After thawing, if there is no risk of malignant cell transmission, the tissue can be grafted to the ovarian medulla (if at least 1 ovary still remains) or reimplanted inside a specially created peritoneal window. If there is a risk of malignant cell transmission, ovarian follicles can be isolated and either grown in vitro to obtain mature eggs or used to create a transplantable artificial ovary. Figure created in [BioRender.com](https://www.biorender.com).