

ARTÍCULO ESPECIAL

## Preservación de la fertilidad en niños y adolescentes con cáncer: situación actual y perspectivas futuras

M.M. Andrés\* y V. Castel

Servicio de Oncología Pediátrica, Hospital La Fe, Valencia, España

Recibido el 21 de mayo de 2009; aceptado el 3 de julio de 2009

Disponible en Internet el 17 de septiembre de 2009

### PALABRAS CLAVE

Cáncer infantil;  
Fertilidad;  
Criopreservación  
de corteza ovárica;  
Criopreservación  
de semen

### KEYWORDS

Children's cancer;  
Fertility;  
Ovarian cortical  
cryopreservation;  
Sperm  
cryopreservation

### Resumen

Los avances del tratamiento antineoplásico han llevado a un significativo aumento de las tasas de supervivencia, que en la actualidad y para la población pediátrica son superiores al 70%. Entre los posibles efectos tardíos secundarios al tratamiento oncológico, las alteraciones en la capacidad reproductiva pueden tener un especial impacto en la calidad de vida de los supervivientes. En los últimos años el desarrollo de nuevas técnicas de reproducción asistida, entre las que se incluye la criopreservación de corteza ovárica, ha abierto un camino esperanzador en algunos subgrupos de población, que hasta la fecha contaban con escasas posibilidades para preservar su fertilidad ante la administración de un tratamiento gonadotóxico. Sin embargo, la aplicación de estos avances en el campo de la Pediatría y de los adolescentes tiene todavía un largo camino por delante y algunas consideraciones prácticas y éticas merecen revisarse antes de recomendar su utilización en la práctica médica diaria.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Preservation of fertility in children and adolescents with cancer: Current situation and future perspectives

### Abstract

Advances in antineoplastic therapy have considerably increased survival rates, and currently in the setting of paediatric population are higher than 70%. Among the potential long-term late effects due to oncological treatment, reproductive dysfunction may have a particularly deep impact on the survivors' quality of life. Until recently, limited fertility preservation options were available before gonadotoxic therapies. In the last few years the development of new assisted reproduction techniques, including ovarian cryopreservation, may be promising in selected groups of patients. Although, the feasibility of these advances in the paediatric and adolescent field have a long way to go, several practical

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maradres@hotmail.com (M.M. Andrés).

and ethical issues deserve a special review before recommending them for routine medical practice.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En España anualmente se diagnostican 850 pacientes menores de 15 años afectados de cáncer y más de 400 casos en adolescentes, con edades comprendidas entre los 15 y los 19 años<sup>1,2</sup>. Los avances del tratamiento antineoplásico han llevado a un significativo aumento de los índices de supervivencia en las últimas décadas; actualmente el índice medio de curación del cáncer infantil es del 70%<sup>3</sup>. El objetivo en este momento es ofrecer una recuperación completa y segura, con aceptable calidad de vida y una *reintegración* plena en la sociedad.

A pesar de que los niños toleran la toxicidad aguda del tratamiento mejor que los adultos, son más vulnerables a las secuelas tardías del tratamiento oncológico. Un estudio retrospectivo reciente en Estados Unidos analiza la morbilidad en más de 10.000 supervivientes de un cáncer infantil, y muestra que el 62% presentaba *secuelas crónicas* y en un 30% secuelas graves o amenazantes para la vida<sup>4</sup>. Entre los posibles efectos secundarios, los problemas renales, cardíacos, pulmonares y neurológicos, así como las alteraciones hormonales y del crecimiento, han sido habitualmente los más descritos en la literatura médica.

Desde el punto de vista endocrino-gonadal, sabemos que algunos de los tratamientos utilizados en el cáncer infantil pueden ocasionar fallo ovárico prematuro en las mujeres así como infertilidad o subfertilidad en la época adulta en ambos sexos<sup>5,6</sup>. Este hecho, se encuentra cada vez más presente entre los profesionales que trabajan el campo de la Oncología así como entre los nuevos pacientes diagnosticados y sus familias. La capacidad de reproducción en el ser humano no se considera un valor trivial y se relaciona de forma clara con las sensaciones de bienestar y de autonomía personal, según numerosos estudios<sup>7,8</sup>; su pérdida, por tanto, puede impactar profundamente en los supervivientes, con importantes problemas para asumir la *imposibilidad* de descendencia a consecuencia de tratamientos recibidos y de forma más llamativa cuando su administración se ha producido durante los primeros años de sus vidas<sup>9</sup>.

En las últimas décadas, las técnicas de reproducción asistida han conseguido verdaderos progresos y hoy en día el diseño de alternativas para preservar la fertilidad en pacientes diagnosticados de cáncer se ha convertido en una prioridad para muchos profesionales. Las publicaciones al respecto han aumentado espectacularmente y un "efecto dominó" es previsible en un futuro cercano. Ahora bien, la aplicabilidad y disponibilidad de estos procedimientos en la *población pediátrica y adolescente* todavía tiene un largo camino por delante<sup>5</sup>. Se debe superar un gran número de cuestiones prácticas, éticas y legales antes de que estas técnicas puedan aconsejarse en la práctica médica diaria<sup>10</sup>.

Exponemos a continuación una revisión sistemática y actualizada de las principales opciones de preservación de fertilidad (PF) en la población pediátrica y adolescente, así

como de algunas de las múltiples cuestiones que de ellas se derivan, con el objetivo de optimizar el tratamiento y el seguimiento de los cada vez más numerosos supervivientes de cáncer.

### ¿Sabemos realmente cuál es la población que presenta riesgo de infertilidad? En estos momentos, ¿qué podemos ofrecerles?

A pesar lo mucho publicado, estas 2 preguntas siguen siendo de absoluta actualidad y de difícil respuesta. Por un lado, la administración de radioterapia pélvica, el uso de irradiación corporal total, la quimioterapia utilizada en acondicionamiento de trasplante de precursores hematopoyéticos y el empleo de agentes alquilantes han sido clásicamente los factores asociados a mayor riesgo de gonadotoxicidad<sup>5</sup>.

Sin embargo, la naturaleza diversa de las agresiones sobre las gónadas tras quimioterapia y radioterapia dificulta con frecuencia la predicción individualizada del riesgo de infertilidad o subfertilidad en la edad adulta<sup>11</sup>. El *consejo* a la población pediátrica-adolescente y a sus familias en este tema puede resultar muy complejo si se tienen en cuenta, además, los casos descritos de recuperación de espermatogénesis y función ovárica en pacientes que habían recibido tratamientos con demostrado potencial esterilizador<sup>11</sup>.

Un estudio muy reciente de casos y controles realiza un análisis de la prevalencia de infertilidad y fallo ovárico prematuro en más de 5.000 supervivientes de cáncer infantil en Estados Unidos; sus resultados muestran cifras significativamente incrementadas en general en el grupo de los casos y de forma muy llamativa en aquellos pacientes que recibieron radioterapia en región hipotalámica, radioterapia en región pélvica, en los que se administró ciclofosfamida o CCNU y en aquéllos con una suma de dosis de agentes alquilantes fue elevada<sup>12</sup>. A pesar de estos datos, es llamativo que la mayoría de estudios publicados están basados en personas adultas, y se encuentran en general muy pocas referencias de seguimiento a largo plazo a nivel reproductivo en la población pediátrica y aun menos si nos limitamos a datos concretos publicados en España.

Desde la perspectiva de la Oncología Pediátrica, merece la pena un esfuerzo coordinado en la realización de estudios prospectivos multicéntricos bien diseñados que ayuden a clarificar más todavía los interrogantes expuestos y que mejoren las indicaciones de las novedosas técnicas de preservación de la fertilidad, prestando especial atención a los protocolos pediátricos utilizados en la actualidad en nuestro país y a los nuevos agentes antineoplásicos incorporados.

En la *población pediátrica y adolescente*, el impacto del diagnóstico de cáncer y la preocupación por el inicio del tratamiento lo más precozmente posible han contribuido a

**Tabla 1** Resumen de las principales modalidades de preservación de fertilidad disponibles en la actualidad para pacientes diagnosticados de cáncer

	Técnicas establecidas	Técnicas experimentales
Hombres	Criopreservación de semen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Masturbación</li> <li>• Electroestimulación rectal/pene</li> <li>• Aspiración testículo-epidídimo</li> </ul>	Administración de análogos de las hormonas gonadotropinas. Criopreservación del tejido testicular y maduración in vitro
Mujeres	Criopreservación de embriones Criopreservación de los ovocitos tras estimulación hormonal Translocación ovárica	Administración de análogos de las hormonas gonadotropinas CCO Maduración in vitro de folículos ováricos

CCO: criopreservación de corteza ovárica.

que pacientes, padres y facultativos no hayan considerado habitualmente el uso de técnicas de preservación de la fertilidad<sup>13</sup>. Aun así, el escollo más importante en este terreno para los pediatras oncológicos es que hasta la fecha *no existían* técnicas disponibles plenamente desarrolladas con este objetivo en el caso de pacientes prepuberales, y éstos suponen la mayor población diana en el cáncer infantil. Algunas cosas han cambiado y es importante “una puesta al día” con vistas a proporcionar una información actualizada pero realista a las familias afectadas.

Resumimos las diferentes opciones existentes desde la perspectiva pediátrica y remarcamos el carácter experimental o bien establecido de éstas (tabla 1).

### Varones

La técnica más habitual en varones adolescentes maduros es la *criopreservación de espermatozoides* obtenidos por masturbación. Se han descrito otros métodos de aislamiento de semen que podrían tener una particular utilidad en aquellos casos de adolescentes que por motivos psicológicos no pudieran emitir esta muestra, entre ellos destacan la electroestimulación vibratoria del pene, la electroestimulación rectal bajo anestesia<sup>14,13</sup>, así como la realización de biopsia testicular y el aspirado del epidídimo. Todas ellas suponen alternativas viables, pero la realidad es que muy pocos centros hospitalarios las ofrecen y se dispone de escasa información en cuanto a sus resultados en este subgrupo de población. Por otra parte, es destacable el desarrollo de nuevas técnicas de reproducción asistida, como la microinyección de espermatozoides (ICSI), que ha permitido en los últimos años la realización de tratamientos eficaces con un número muy bajo de espermatozoides, y que resulta especialmente útil en aquellos pacientes que por su enfermedad basal o su edad cuentan con un recuento anormalmente bajo<sup>15</sup>.

Los varones prepuberales no cuentan en la actualidad con ninguna opción disponible para preservar sus células germinales. La criopreservación del tejido testicular inmaduro con posterior maduración in vivo/in vitro es una estrategia puramente experimental que ha obtenido buenos resultados en modelos animales, pero que todavía no tiene aplicación práctica fuera de este ámbito. Por otra parte, la administración de hormonas análogas de las gonadotropinas como mecanismo protector del eje hipotálamo-hipofisario

gonadal no ha mostrado ninguna efectividad en la población humana masculina<sup>14,16</sup>. La individualización de los tratamientos y el esfuerzo de los grupos internacionales por reducir la carga gonadotóxica de los protocolos utilizados en la actualidad cobran vital interés en este grupo concreto de pacientes dada la ausencia hasta la fecha de alternativas.

### Mujeres

La situación de las *mujeres* diagnosticadas de novo de cáncer y las opciones de PF existentes para éstas suponen hoy en día un tema de máxima actualidad. Son muchos los trabajos publicados al respecto recientemente, y se prevé que los avances tecnológicos en este campo sean muy numerosos en los próximos años<sup>17</sup>.

En este momento, la *criopreservación de embriones* es la única opción considerada fuera del ámbito experimental para las mujeres, pero obviamente el requerimiento de pareja o donante masculino, así como de tiempo para la estimulación hormonal la hace inviable en la población pediátrica. Este mismo tiempo resulta necesario para la *vitrificación de ovocitos*, que en los últimos meses está adquiriendo una particular relevancia en la población adulta<sup>18</sup>, pero que de momento casi ningún centro se ha planteado para pacientes menores.

La *criopreservación de corteza ovárica* (CCO) merece un apartado especial y detallado. Actualmente es la única opción viable para pacientes prepuberales y puberales, pero es importante resaltar desde el principio su carácter experimental y la necesidad de aclarar algunos conceptos sobre su aplicación en pacientes menores<sup>19,10</sup>.

Para entender la estrategia, debemos recordar que al nacimiento se dispone de un “pool” fijo de ovocitos, estimado en 1–2 millones, detenidos en la profase diplotene de la primera división meiótica. A partir de la menstruación y en cada uno de los períodos, uno de estos ovocitos madura definitivamente y se convierte en candidato para ser fecundado. El resto de ovocitos permanece en la corteza ovárica a modo de “reserva”, y disminuyen progresivamente con la edad hasta la menopausia a una edad media descrita de 51 años; cabe destacar, por otro lado, que estas células son especialmente vulnerables a la acción de agentes citotóxicos, tanto quimioterapia como radioterapia<sup>20</sup>.

La CCO implica la extracción de la corteza previamente a la administración del tratamiento oncológico, su congelación durante un período indefinido de tiempo y su posterior “autotrasplante” ortotópico o heterotópico, siempre que la paciente se encuentre libre de enfermedad y experimente una situación de fallo ovárico prematuro o de infertilidad.

El equipo de Gosden describió la primera experiencia con éxito en este ámbito en una oveja hace aproximadamente 15 años<sup>21</sup> y desde entonces su aplicación en humanos ha crecido de forma exponencial. La restauración de la función hormonal se ha demostrado en varias publicaciones<sup>17</sup> y en el campo de la fertilidad son 5 los recién nacidos vivos publicados hasta la fecha tras su aplicación<sup>22-25</sup>.

Los potenciales avances científicos y sociales que podría suponer la CCO son importantes y numerosos, pero debemos ser cautos con los datos expuestos ya que se desconoce en la actualidad cuántas cortezas ováricas se encuentran almacenadas y qué cifra total de autotrasplantes se ha realizado, lo que puede, por tanto, generar falsas expectativas.

La *maduración in vitro* de algunos de los *foliculos* primordiales extraídos con el procedimiento anteriormente descrito y su posterior fecundación cuando la paciente alcance la edad adulta mediante técnicas de reproducción asistida abren un nuevo frente experimental muy prometedor. Su aplicación en modelos animales se ha conseguido en la actualidad y es previsible su utilización en la especie humana en los próximos años. La reducción al mínimo del riesgo de reintroducción de células malignas con el autotrasplante sería su principal ventaja respecto a las demás opciones<sup>26</sup>.

La *manipulación hormonal* en mujeres con análogos de las gonadotropinas como práctica alternativa supone un tema controvertido en la actualidad. No hay evidencia suficiente para su recomendación en estos momentos para la población adulta y aun menos para la población infantil, pero están en marcha varios ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que podrían despejar algunas de las incógnitas en los próximos años<sup>16,27</sup>.

La *transposición ovárica* previa a la radioterapia pélvica ha sido también una técnica clásicamente descrita y potencialmente utilizable en la edad pediátrica para preservar la fertilidad, pero la realidad es que hasta la fecha no se ha empleado habitualmente bajo las premisas de requerir un procedimiento quirúrgico adicional, tener pocas posibilidades de éxito y no evitar la gonadotoxicidad provocada por quimioterapia, que con frecuencia se ha de utilizar conjuntamente. En cualquier caso, algunos trabajos recientes presentan buenos resultados en pequeñas series y animan a los profesionales a su consideración cuando el principal factor limitante es la radioterapia pélvica<sup>28,29</sup>.

## Aspectos prácticos

Comentamos a continuación algunos detalles prácticos de los procedimientos que cuentan hoy en día con mayor aceptación por parte de la comunidad científica.

La *criopreservación de semen* es una técnica hoy por hoy bien establecida y a priori menos compleja que las ofertadas para la población femenina, pero cuando hablamos de población adolescente se han de tener en cuenta algunas

consideraciones. Según estudios recientes esta técnica es ofrecida solamente a un 50% de los nuevos pacientes en el momento del diagnóstico<sup>30</sup> y estos números podrían ser menores si consideramos a la población más joven. La dificultad para definir con certeza a qué edad una persona es capaz de emitir una muestra de semen, así como la tendencia a no considerar esta opción en aquellos pacientes con diagnóstico de mal pronóstico inicial se han apuntado como las principales causas de estas cifras<sup>5,31</sup>. No hay reglas claramente establecidas, pero parece razonable que todo paciente masculino sexualmente maduro (con un volumen testicular superior a 10 ml) y psicológicamente preparado al que se le vaya a realizar un tratamiento potencialmente gonadotóxico debería ser un candidato al ofrecimiento de esta técnica, dadas sus potenciales ventajas y los mínimos efectos secundarios<sup>32</sup>.

Tras la elección de los pacientes, decidir el momento de la realización de la técnica resulta crucial. La integridad del ADN de los espermatozoides puede dañarse con una simple sesión de quimioterapia, por lo que es imprescindible consultar a estos pacientes antes del inicio de cualquier tratamiento gonadotóxico<sup>5</sup>. No hay publicaciones que demuestren mayor número de malformaciones en los hijos espontáneos de pacientes que han recibido un tratamiento oncológico<sup>6</sup>, pero los pacientes deberían conocer que no hay datos suficientes de seguridad al respecto del uso de técnicas de reproducción asistida (ICSI) con semen recogido tras la administración reciente de quimioterapia<sup>33</sup>.

El término “facilidades para los adolescentes” en el contexto de la criopreservación de semen se ha utilizado en varias publicaciones y es claramente recomendable según los autores de esta revisión<sup>11,14,32</sup>. Personal entrenado y cómodo en este tipo de conversaciones debería ser el encargado de dirigir la información y las propuestas de una manera sensible y abierta, y debería valorar en cada caso la conveniencia o inconveniencia de la presencia de los padres en el momento de la charla y en el momento de acompañar a los pacientes a la unidad de reproducción. La posibilidad de recoger la muestra en un lugar diferente a la unidad de fertilidad de adultos (domicilio, algún lugar habilitado de la unidad de oncología pediátrica, etc.) puede mejorar el rendimiento de ésta<sup>34</sup>.

La CCO, como hemos señalado, supone la única opción disponible en mujeres prepuberales y pospuberales, pero dada su especificidad y su carácter experimental, actualmente sólo se encuentra disponible en muy pocos centros de nuestro país y son menos todavía los que tienen protocolos específicamente diseñados para la población pediátrica. Dada la necesidad de una intervención quirúrgica bajo anestesia, junto con los interrogantes que todavía plantea este procedimiento, su ofrecimiento debería restringirse a una población muy concreta<sup>19</sup>. Se ha indicado un riesgo de fallo ovárico mayor del 50% así como una razonable esperanza de vida entre otros criterios en el momento de plantearse la derivación de estas pacientes (tabla 2), pero no siempre es fácil disponer de estos datos en un tema, por otra parte, tan poco estudiado en la población infantil<sup>11,19</sup>. La edad máxima para su proposición es un punto muy controvertido, especialmente entre los especialistas de reproducción; sin embargo, poco se ha publicado sobre un punto de corte inferior. Dada la fisiología del ovario, es una técnica potencialmente utilizable desde el nacimiento, pero

actualmente se cuenta con muy pocos datos en pacientes por debajo de los 5 años, por lo que la individualización de su indicación es, si cabe, todavía más importante en estos casos.

La técnica se lleva a cabo habitualmente por vía laparoscópica (múltiples biopsias, ooforectomía parcial u ooforectomía completa) y sería deseable que su ejecución coincidiera con otros procedimientos que precisen de anestesia general (inserción acceso venoso central, intervención del tumor, etc.).

Idealmente, las pacientes no deberían haber recibido ninguna quimioterapia previa, pero en el caso de las hemopatías malignas, se podrían considerar otras opciones<sup>35</sup>. Esta posibilidad es especialmente aplicable en aquellas pacientes que tras haber recibido un tratamiento considerado de bajo riesgo gonadotóxico vayan a recibir un trasplante de precursores hematopoyéticos<sup>19</sup>.

### Aspectos éticos

El campo de la Oncología Pediátrica no debe quedar al margen de los avances experimentados por otras especialidades cuando de ellos se deriven potenciales beneficios para

los pacientes. Ahora bien, cuando se trata de técnicas enmarcadas por el momento en el terreno experimental, se deben tomar algunas consideraciones adicionales por tratarse de una población especialmente vulnerable. A pesar de lo novedoso y prometedor de lo anteriormente expuesto, es imprescindible que centros especializados con experiencia y con una clara estrategia definida, aprobada por los respectivos comités éticos<sup>7</sup> realicen el ofrecimiento de algunas de estas opciones. Las decisiones en el campo de la preservación de la fertilidad se deben tomar, como en otras muchas ocasiones, en el contexto de *equipos multidisciplinares*, que además incluyan personal de apoyo psicológico para el paciente y sus familias<sup>10,19</sup> (fig. 1).

La posibilidad descrita de reintroducir células malignas en el momento del autotrasplante es un apartado que necesita una mención especial. Actualmente se dispone de diversas técnicas altamente sensibles que podrían detectar macrometástasis o micrometástasis en el ovario (inmunohistoquímica, amplificación de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o PCR a tiempo real), además de las tradicionalmente utilizadas pruebas de imagen preoperatorias y de la histología convencional<sup>17,36</sup>. La maduración folicular in vitro tras CCO podría en un futuro no muy lejano minimizar este riesgo, tal y como se ha expuesto previamente. Sin embargo, a pesar de todas estas alternativas, consideramos imprescindible una información completa a las familias con relación a este tema por parte de los médicos implicados.

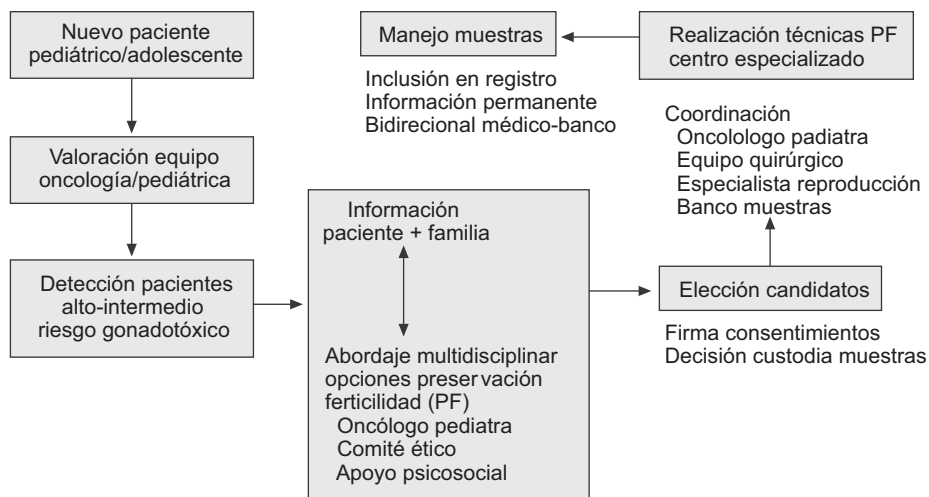
La aplicación de estas técnicas ha de tener presente el marco legal de cada país o comunidad autónoma. En este caso no sólo está implicada la normativa sobre recogida y uso de células germinales, sino que además se ha de plantear en el contexto de pacientes menores de edad.

Las decisiones tomadas de acuerdo con *los mejores intereses para el niño* respaldan a padres y a profesionales cuando los menores no tienen madurez suficiente para decidir<sup>11</sup>. Cuando hablamos del caso concreto de ensayos clínicos en menores de edad, debemos tener en cuenta además que éstos sólo pueden realizarse si ellos son los beneficiarios directos del ensayo. Si además son pacientes

**Tabla 2** Resumen de los principales criterios indicados en la selección de pacientes para la realización de criopreservación de corteza ovárica

<p><b>Criterios indicados para ofrecer CCO</b></p> <p>Menores de 30–35 años (discutido)</p> <p>Sin hijos previos</p> <p>Riesgo gonadotóxico intermedio-alto</p> <p>Probabilidad de supervivencia razonable (discutido)</p> <p>Sin quimioterapia previa (discutido)</p> <p>Sin positividad de VIH/VHB (discutido)</p>
--

CCO: criopreservación de corteza ovárica; VHB: virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 1** Esquema indicado en el tratamiento de pacientes oncológicos pediátricos y adolescentes en relación con el uso de técnicas de preservación de la fertilidad.



mayores de 12 años, la ley vigente determina que deberían ser consultados y dar su aprobación en el caso de entender y asimilar adecuadamente la información recibida.

La propuesta de un *consentimiento informado* en 2 etapas (la primera para permitir la recolección de células germinales en el momento del diagnóstico y la segunda para decidir su uso cuando el paciente alcance la edad adulta) está cobrando cada vez mayor importancia en los centros con más experiencia<sup>7,11,37</sup> y podría aliviar algunas de estas cuestiones mencionadas. Por otra parte, se debe recordar que la custodia de las muestras en el caso de fallecimiento de los pacientes también debería quedar recogida en estos documentos<sup>37,38</sup>.

## Consideraciones finales

Asumir un diagnóstico de cáncer no es fácil para ningún paciente. El *escenario* que además se plantea cuando al mismo tiempo hay que tomar decisiones sobre cuestiones tan vitales como el deseo de tener descendencia es muy complejo desde el punto de vista clínico y emocional, y más aún en el campo de la Pediatría. Los profesionales deben reconocer la importancia de este tema para los supervivientes e informar de forma actualizada y realista a las familias; deben a su vez estar abiertos a las nuevas opciones que la tecnología ofrece y enmarcarlas siempre en el contexto de estudios protocolizados, de forma que se consigan superar progresivamente todos los retos prácticos y éticos que este tema nos plantea.

## Bibliografía

- Peris Bonet R, García Cano A, Muñoz Viera F, García Miguel P, Fernández-Delgado R, Maldonado Regalado MS, et al. Cáncer infantil en España. Estadísticas 1980-2006. Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI-SEOP). Valencia: Universitat de València; 2007.
- Sánchez J. Cancer in adolescents. *Clin Transl Oncol*. 2007;9:339-340.
- Gurney J, Bondy M. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo P, Poplack D, editors. Principles and practice of pediatric oncology, 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1-13.
- Hudson MM, Mertens AC, Yasui Y, Hobbie W, Chen H, Gurney J, et al. Health status of adult long-term survivors of childhood cancer. A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA*. 2003;290:1583-92.
- Lee S, Schover L, Partridge A, Patrizio P, Wallace W, Hagerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2006;24:2917-31.
- Green D, Sklar C, Boice J, Mulvihill J, Whitton A, Stovall M, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;14:2374-81.
- Grundy R, Gosden RG, Hewitt M, Leiper A, Spoudeas H, Walker D, et al. Personal practice: Fertility preservation for children treated for cancer (1): Scientific advances and research dilemmas. *Arch Dis Child*. 2001;84:355-9.
- Rosoff PM, Katsur ML. Preserving fertility in young cancer patients: A medical, ethical and legal challenge [citado 15 Abr 2009]. Disponible en: URL: [www.psljournal.com/archives/papers/preservingFert.cfm](http://www.psljournal.com/archives/papers/preservingFert.cfm).
- Van den Berg H, Langeveld NE. Parental knowledge of fertility in male childhood cancer survivors. *Psycho-Oncology*. 2008;17:287-291.
- Fallat M, Hutter J. Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics*. 2008;121:1461-1469.
- Wallace WHB, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: Who is at risk and what can be offered?. *Lancet*. 2005;6:209-18.
- Green D, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar C, Mertens A, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2677-85.
- Heath J, Stern C. Fertility preservation in children newly diagnosed with cancer: Existing standards of practice in Australia and New Zealand. *MJA*. 2006;185:538-41.
- Brougham M, Kelnar C, Sharpe R, Wallace W. Male fertility following childhood cancer: Current concepts and future therapies. *Asian J Androl*. 2003;5:325-37.
- Postovsky S, Lightman A, Aminpour D, Elhasid R, Peretz M, Arush MW. Sperm cryopreservation in adolescents with newly diagnosed cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:355-9.
- Meistrich M, Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. *Reproduction*. 2008;136:691-701.
- Von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, Keros V, Maltaris T, Montag M, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy - A technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer*. 2009;45:1547-53.
- Domingo J, Ayllón Y, Domingo S, Cobo A, Crespo J, Pellicer A. New approaches to female fertility preservation. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:154-9.
- Anderson RA, Wallace WHB, Baird DT. Ovarian cryopreservation for fertility preservation: Indications and outcomes. *Reproduction*. 2008;136:681-9.
- Thomson AB, Critchley HOD, Kelnar CJH, Wallace WHB. Late reproductive sequelae following treatment of childhood cancer and options for fertility preservation. *Bailliere's Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;16:311-34.
- Gosden RG, Baird DT, Wade JC, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Hum Reprod*. 1994;9:597-603.
- Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*. 2004;364:1405-10.
- Hardan I, Fridman E, Zalel Y. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2005;353:318-21.
- Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: Successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist*. 2007;12:1437-42.
- Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod*. 2008;23:2266-72.
- Telfer EE, McLaughlin M, Ding C, Thong KJ. A two-step serum-free culture system supports development of human oocytes from primordial follicles in the presence of activin. *Hum Reprod*. 2008;23:1151-8.
- Blumenfeld Z. GnRH-agonists in fertility preservation. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15:523-8.
- Bisharah M, Tulandi T. Laparoscopic preservation of ovarian function: An underused procedure. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:367-70.

29. Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M. Oophorectomy a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril*. 2009;91:e15-16.
30. Schover L, Brey K, Lichtin A, Lipshultz L, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2002;20:1890-7.
31. Edge B, Holmes D, Makin G. Sperm banking in adolescent cancer patients. *Arch Dis Child*. 2006;91:149-52.
32. Egdar A, Wallace W. Reproductive possibilities for the child with cancer. *Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine*. 2008;19:48-52.
33. Tournaye H, Goossens E, Verheyen G, Frederick V, De Block G, Devroey P. Preserving the reproductive potential of men and boys with cancer: Current concepts and future prospects. *Human Reproduction Update*. 2004;10:525-32.
34. Chapple A, Salinas M, Ziebland S, McPherson A, Macfarlane A. Fertility issues: The perceptions and experiences of young men recently diagnosed and treated for cancer. *J Adolesc Health*. 2007;40:69-75.
35. Meirou D, Baum M, Yaron R, Levron J, Hardan I, Schiff E, et al. Ovarian tissue cryopreservation in hematologic malignancy: Ten years' experience. *Leuk Lymphoma*. 2007;48:1569-76.
36. Meirou D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Raánani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod*. 2008;23:1007-13.
37. Patrizio P, Butts S, Caplan A. Ovarian tissue preservation and future fertility: Emerging technologies and ethical considerations. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;34:107-11.
38. Robertson J. Cancer and fertility: Ethical and legal challenges. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;34:104-6.