

Criopreservação de gametas - uma esperança para pacientes com câncer

Cryopreservation of gametes - a hope for cancer patients

Alessandro Schuffner^{a,b}, Leandro Ramos^c, Sandra Stockler^a, Rosana Hernandez^a, Sérgio Costa^a, Lidio Centa^{a,b}

Resumo

Relatam-se dois casos de gestação bem sucedida após o sêmen ser estocado antes da quimioterapia em pacientes com câncer. No primeiro caso, o paciente teve o sêmen congelado aos 20 anos de idade, ao ser diagnosticado câncer de testículo; 12 anos depois, foi descongelado e usado para fertilização in vitro/injeção intracitoplasmática de espermatozóide (FIV/ICSI), resultando em gravidez única, com nascimento a termo, sem complicações no pré-natal. No segundo caso, o paciente teve seu sêmen congelado aos 33 anos, antes da rádio-/quimioterapia para tumor neuro-ectodérmico primitivo do couro cabeludo. Estes casos dão sustentação à estocagem de sêmen, mesmo por um longo período, para homens cujo futuro de sua fertilidade possa ser comprometido através da supressão da espermatogênese secundária à administração de rádio e quimioterapia. O advento da ICSI veio aumentar a possibilidade de o sêmen criopreservado permitir uma gravidez, especialmente em pacientes com pequena quantidade de espermatozoides congelados. O armazenamento de um único ejaculado prévio ao início do tratamento com rádio-/quimioterapia pode preservar a fertilidade sem comprometimento do tratamento oncológico. Não podemos esquecer também de recentes sucessos na criopreservação de tecido ovariano na abordagem das jovens com câncer.

Palavras-chave: neoplasias; criopreservação; fertilidade; fertilização in vitro; gametas.

Abstract

Two cases of successful pregnancy following semen banking before chemotherapy in cancer patients are described. In the first case, a 20 year-old patient had his semen cryopreserved after testicular cancer was diagnosed; 12 years later semen thawing was performed and used in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI), resulting in a singleton pregnancy, uneventful prenatal with a term delivery. The second case, a 33 year-old patient had his semen cryopreserved before chemo-/radiotherapy for peripheral neuro-ectodermal tumor. These cases give support for semen banking, even for long period of time, especially men whose fertility in the future could be compromised by spermatogenesis suppression secondary to chemo- and radiotherapy administration. Using ICSI, a cryopreserved semen has a higher chance to cause pregnancy, especially in patients with little vital sperm. Cryopreserving of a single ejaculate previous to radio/chemotherapy could preserve fertility without compromising the oncological therapy. We can not forget recent successful achievements in the cryopreservation of ovarian tissue in cancer management of young females.

Key words: neoplasms; cryopreservation; fertility; in vitro fertilization; gametes.

^aAndrolab - Clínica e Laboratório de Reprodução Humana e Andrologia, Curitiba - PR

^bServiço de Reprodução Humana do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR)

^cHospital Luxemburgo, Belo Horizonte - MG

Endereço para correspondência: Alessandro Schuffner - Androlab - Clínica e Laboratório de Reprodução Humana e Andrologia - Rua Bom Jesus, 758 - Curitiba - PR - 80035-010. E-mail: schuffner@androlab.com.br

INTRODUÇÃO

O número de pacientes que sobrevivem após o tratamento de câncer vem aumentando nos últimos anos.¹ A melhoria na abordagem de jovens homens com câncer em anos recentes e um melhor entendimento dos efeitos gonadotóxicos dos agentes antineoplásicos têm motivado pacientes e médicos a preservarem a fertilidade antes de se iniciar uma terapia adjuvante. Muitos desses pacientes não completaram sua família ou ainda não a iniciaram. Estes fatores, combinados com a criopreservação de sêmen e com novas abordagens para o tratamento da infertilidade masculina, especialmente a injeção intracitoplasmática de espermatozóide,^{2,3} permitem a esses pacientes a possibilidade de serem pais de filhos geneticamente relacionados.

Utilizando injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI do inglês *intracytoplasmic sperm injection*), são necessários poucos espermatozóides vivos após a congelamento e descongelamento para se fertilizar os oócitos. Desta forma, diferentemente do passado, não há um critério mínimo requerido para se congelar sêmen hoje em dia, uma vez que as novas técnicas reprodutivas requerem apenas alguns gametas masculinos para se obter sucesso na fertilização.

Todos os esforços devem ser concentrados no diagnóstico precoce, no sentido de curar a doença. O fato de que muitos cânceres, especialmente em homens jovens, são curáveis, ordena que o médico habilitado lide não somente com o correto e precoce diagnóstico e tratamento, mas também com as necessidades do paciente após o tratamento, quando ele estiver curado.

A atuação do oncologista em conjunto com especialistas em infertilidade irá oferecer a melhor solução para estes pacientes. No sentido de preservar a fertilidade, todo esforço deve ser feito para encaminhar pacientes para que façam a criopreservação de amostras do sêmen antes do início da quimio e/ou radioterapia.

RELATO DE CASO

CASO 1

Um jovem de 20 anos de idade se apresentou em 1990 com câncer de testículo que apresentava 2 componentes, 60% carcinoma embrionário e 40% teratoma maduro/imaturo, sendo realizada orquiectomia inguinal esquerda. Seis meses depois, uma metástase pulmonar foi detectada e quimioterapia (carboplatina, ciclofosfamida e etoposide) foi prescrita. Seu sêmen foi criopreservado antes da quimioterapia no Idant Laboratories (New York, EUA), demonstrando uma análise

seminal básica pré-congelamento adequada (concentração 40x10⁶/ml, motilidade progressiva 40% e morfologia normal 30%). O sêmen foi congelado usando-se glicerol como crioprotetor, e assim mantido por 12 anos. Uma análise seminal foi realizada antes que sua esposa fosse submetida à estimulação ovariana e mostrou azoospermia completa após centrifugação em alta velocidade.

Sua esposa, de 32 anos, foi estimulada com uma combinação de agonista do hormônio liberador de gonadotrofina (aGnRH), gonadotrofinas (rFSH) e gonadotrofina coriônica humana, sendo a seguir realizadas aspiração folicular transvaginal e cultura embrionária, como previamente publicado.^{4,5}

Após descongelamento do sêmen, os espermatozóides com alta motilidade foram isolados através da separação por gradiente descontínuo e depois lavados com fluido tubário humano (HTF, Irvine Scientific, Santa Ana, EUA) suplementado com proteína. A ICSI foi realizada apenas em oócitos em metáfase II.6 Dois embriões foram transferidos, usando cateter macio, através do colo uterino no terceiro dia após a aspiração oocitária guiada por ultra-sonografia transabdominal. Uma gravidez única se desenvolveu e um bebê do sexo feminino nasceu (peso de 3480 g e altura de 50 cm) após cesariana com 39 semanas de gestação.

CASO 2

Um paciente com 33 anos foi encaminhado para esta unidade antes de iniciar quimioterapia (regime baseado em vincristina, ciclofosfamida, adriamicina, ifosfamida e etoposide) e radioterapia (2.100 cGy, divididos em 26 seções) por apresentar tumor neuroectodérmico primitivo em couro cabeludo. Seu sêmen foi criopreservado na Androlab (Curitiba, Brasil), demonstrando uma adequada análise seminal básica pré-congelamento (concentração 278x10⁶/ml, motilidade progressiva 30%). O sêmen foi congelado usando um tampão com gema de ovo (TEST Yolk Buffer, Irvine Scientific, EUA) como crioprotetor e mantido congelado por 16 meses.

Sua esposa, com 32 anos, teve sua estimulação ovariana realizada com uma combinação de agonista do hormônio liberador de gonadotrofinas (aGnRH), gonadotrofinas (rFSH) e gonadotrofina coriônica humana. Um total de 18 oócitos em metáfase II foram aspirados e submetidos à ICSI, sendo formados 15 embriões. Três embriões foram transferidos três dias após a aspiração oocitária guiada por ecografia transabdominal usando catéter macio. Os doze embriões restantes foram criopreservados. Uma gravidez única se desenvolveu e um bebê do sexo feminino nasceu (peso

de 2750 g e altura de 48 cm) após cesariana com 39 semanas de gestação.

DISCUSSÃO

Estes relatos demonstram que a criopreservação de sêmen permite ao homem portador de neoplasia se tornar pai, até mesmo se submetido a tratamentos agressivos, como orquiectomia, quimioterapia e radioterapia, ainda que os espermatozoides permaneçam congelados por longo período. Todo esforço deve ser feito para encaminhar pacientes com câncer para a criopreservação de sêmen antes de se iniciar a quimio e radioterapia.

A criopreservação do sêmen antes do início de um tratamento que provoque esterilidade permite o emprego de técnicas de reprodução assistida, especialmente a micromanipulação de gametas, bastando que uma amostra com pequeno número de espermatozoides esteja disponível.

Uma preocupação no manejo dos pacientes com câncer é que até 90% deles terão azoospermia poucas semanas após o início da quimioterapia, e apenas 20-50% reassumem a espermatogênese dois a três anos após término do tratamento.⁷

Outro importante aspecto é a necessidade do congelamento de oócitos/tecido ovariano em mulheres jovens que se apresentam com câncer, oferecendo a possibilidade de elas terem sua fertilidade restaurada após terapias esterilizantes.⁸ Algum sucesso tem sido relatado usando-se esta técnica.^{9,10} O entendimento da criopreservação de oócitos e tecido ovariano é desejável para se oferecer essa tecnologia também a pacientes com risco maior de falência ovariana prematura.¹¹ Existe uma preocupação legítima no que diz respeito ao risco potencial de se reintroduzir células malignas com o transplante ovariano, dependendo do tipo de câncer. No entanto, há um interesse grande no desenvolvimento de técnicas de maturação *in vitro* de oócitos, para que não haja necessidade de se transplantar o tecido ovariano para o organismo da mulher para esse fim.

Sendo assim, com os recentes desenvolvimentos nas tecnologias de reprodução assistida, as pacientes com câncer devem ser encorajadas a preservarem seu potencial reprodutivo. Atualmente, um ou dois ciclos de fertilização *in vitro* pré-tratamento com a criopreservação de embriões é a melhor opção. A criopreservação de tecido ovariano, oócitos imaturos ou maduros é uma técnicas em desenvolvimento e pode ser considerada para algumas pacientes. Se a falência gonadal é um resultado provável, as esperanças recaem sobre as intensas evoluções na estocagem de tecido

ovariano. Em vista disso, o desenvolvimento dessa nova tecnologia é muito desejável pela sua alta aplicabilidade em pacientes jovens que venham a ser submetidas, com sucesso, a tratamentos agressivos contra as mais diversas neoplasias.

O ressurgimento da indicação de criopreservação ovariana se deve à melhoria da taxa de sobrevivência a longo prazo em pessoas jovens, portadoras de doenças malignas, as quais são submetidas a tratamentos agressivos com terapias oncológicas modernas, incluindo quimioterapia e radioterapia. Como resultado, um grande número de pacientes jovens têm sido curadas de suas neoplasias, mas permanecem com a falência ovariana¹².

Segundo Schuffner et al.¹³, é importante salientar que mesmo com sêmen criopreservado por longo período é possível conseguir-se uma gravidez viável. É importante oferecer aos pacientes que serão submetidos à quimio e/ou radioterapia esta possibilidade, embora eles possam não estar pensando em se tornar pais naquele momento. A criopreservação de sêmen deve ser, portanto, parte de uma rotina no manejo terapêutico para preservar a fertilidade em homens jovens com doenças neoplásicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, Connelly RR, Naughton MD, Krauss MR, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1315-21.
2. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic sperm injection of a single sperm into an oocyte. *Lancet* 1992;340:17-8.
3. Schuffner A, Monzo A, Centa LJR, Morshedi M, Oehninger S. Resultado de ICSI em pacientes azoospermicos. *J Bras Reprod Assist* 2001;5:106-10.
4. Schuffner A, Spautz C, Costa S, Pereira A, Júlio H, Centa L. Gestação tubária após transferência embrionária ultraterina homolateral à ectópica prévia pós-concepção natural tratada com dose única de metotrexate. *Rev Méd Paraná* 2003;61:30-3.
5. Schuffner A, Wonstret L, Moraes R, Stockler S, Trovão A, Costa S, et al. A eficiência do programa de doação de óvulo em pacientes com reserva ovariana diminuída. *Rev Méd Paraná*. In press 2003.
6. Schuffner A, Stockler S, Pereira A, Costa S, Centa L. Gravidez e nascimento resultante de transferência de embrião com um pró-núcleo após falhas consecutivas de FIV. *Rep Clim*. In press 2004.
7. Kreuser ED, Harsch U, Hetzel D, Schreml W. Chronic gonadal toxicity in patients with testicular cancer after chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;232:289-94.
8. Schuffner A, Piazza M, Costa S, Centa L. Criopreservação

- de tecido ovariano: revisão histórica. *Femina* 2003;31:63-6.
9. Oktay K, Aydin BA, Karlikaya G. A technique for laparoscopic transplantation of frozen-banked ovarian tissue. *Fertil Steril* 2001;75:1212-6.
 10. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR, Smith AR, Critchlow JD, Russell SA, et al. Orthotopic re-implantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet* 2001; 357:1172-5.
 11. Picton HM, Gosden RG, Leibo SP. Gamete source, manipulation and disposition. In: Vayena E, editor. *Current practices and controversies in assisted reproduction*. Geneva: World Health Organization; 2002. p. 142-51.
 12. Chambers SK, Chambers JT, Kier R, Peschel RE. Sequelae of lateral ovarian transposition in irradiated cervical cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:1305-8.
 13. Schuffner A, Stockler S, Costa S, Centa L. Long-term cryopreserved semen results in a live birth twelve years later. *J Urol* 2004;171:358.