

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Editorial

¿Incrementa la reproducción asistida el riesgo de cáncer pediátrico?

Plaza López de Sabando D

Sección de Hemato-Oncología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Diego Plaza López de Sabando, diego_dea@yahoo.es

Palabras clave en inglés: reproductive techniques, assisted; adverse effects; cancer.

Palabras clave en español: reproducción asistida; efectos adversos; cáncer.

Fecha de recepción: 22 de febrero de 2014 • **Fecha de aceptación:** 26 de febrero de 2014

Fecha de publicación del artículo: 5 de marzo de 2014

Evid Pediatr.2014;10:1.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Plaza López de Sabando D. ¿Incrementa la reproducción asistida el riesgo de cáncer pediátrico? Evid Pediatr. 2014;10:1.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en
<http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2014;10:1>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

¿Incrementa la reproducción asistida el riesgo de cáncer pediátrico?

Plaza López de Sabando D

Sección de Hemato-Oncología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid (España).

Correspondencia: Diego Plaza López de Sabando, diego_dea@yahoo.es

Desde la introducción de las técnicas de reproducción asistida en 1978 para la concepción de descendencia en parejas con problemas de fertilidad, la proporción de niños así concebidos se ha ido incrementando gradualmente hasta superar en la actualidad más de cinco millones, lo que supone hasta el 4% de los recién nacidos en los países industrializados. Se espera, además, que estas cifras continúen aumentando debido a los cambios contemporáneos en el comportamiento reproductivo: retraso en la edad de concepción, mayor disponibilidad de tratamientos y técnicas de reproducción asistida, ampliación de sus indicaciones y su aplicación en etapas más tempranas frente a actitudes expectantes u otras opciones terapéuticas.

El empleo cada vez más difundido de las técnicas de reproducción asistida ha generado una preocupación creciente respecto a la seguridad de este procedimiento, tanto para las madres como para los niños, debido a que la exposición a los métodos artificiales de fertilización podría suponer un riesgo adicional para la salud de esta población. Varios estudios han relacionado el empleo de técnicas de reproducción asistida con una mayor incidencia de complicaciones y efectos deletéreos sobre el niño: mayor riesgo de gestaciones múltiples y recién nacidos con bajo peso al nacimiento, alteraciones neurológicas, metabólicas y endocrinas, así como con una mayor tasa de anomalías y malformaciones congénitas. Si bien la evidencia que soporta estas relaciones no es robusta, dado que la mayoría de las parejas que recurren a la reproducción asistida son subfértiles, existe la sospecha creciente de que la subfertilidad parental podría ser un factor determinante en los resultados. La mayor parte de los estudios comparan los niños concebidos mediante reproducción asistida con la población general, cuando, según la evidencia creciente, para determinar adecuadamente el impacto de los procesos de reproducción asistida, sus resultados deberían ser comparados con los de los niños nacidos de parejas subfértiles^{1,2}.

Entre los posibles efectos indeseados que las técnicas de reproducción asistida pueden inducir en los niños, el riesgo de desarrollo de cáncer pediátrico ocupa un lugar destacado; es conocido el hecho de que ciertos

tratamientos dirigidos a la madre durante la gestación son carcinogénicos para el feto, como es el caso del dietilestilbestrol administrado a gestantes y el adenocarcinoma de células claras de vagina y cérvix en la descendencia. La posibilidad de un riesgo incrementado de cáncer en esta población se ha sugerido previamente; esta preocupación se apoya en el descubrimiento de patrones génicos alterados epigenéticamente (cambios heredables en el fenotipo o en la expresión génica que ocurren independientemente de alteraciones en la secuencia del ADN, como la metilación, que inducen cambios en la conformación y la expresión génica) en embriones humanos, sangre de cordón umbilical y placenta tras técnicas de reproducción asistida. Se ha propuesto que dichas alteraciones epigenéticas serían responsables de la ocurrencia anómalamente elevada de síndromes por trastornos de impronta genómica y que podrían tener un papel importante en la carcinogénesis mediante la reducción en la actividad de impronta genómica y la subsecuente desregulación en la actividad supresora de tumores³.

Desde que algunas publicaciones comenzaron a sugerir un incremento en la incidencia de algunos tipos de tumores malignos infantiles, como el retinoblastoma⁴, en niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida, son numerosos los estudios que han intentado aclarar la existencia de una relación entre estos dos factores. Si se realiza una revisión de la información disponible en la literatura científica al respecto del riesgo de cáncer pediátrico en esta población, se encuentran datos obtenidos de la descripción de casos aislados o de series de casos que pueden parecer contradictorios. Aparte del citado posible aumento en la incidencia del retinoblastoma, se ha descrito ocasionalmente mayor riesgo de desarrollo de leucemia linfoblástica de instauración temprana⁵ o de histiocitosis⁶. Por el contrario, existen también varios estudios que no encuentran relación entre la reproducción asistida y tal incremento del riesgo, tanto del cáncer pediátrico en general⁷⁻¹⁰, como de tumores específicos (retinoblastoma^{11,12} o hepatoblastoma¹³).

En aquellos estudios que cuentan con un tamaño muestral más grande, como los de Källén *et al.*^{14,15}, rea-

lizados sobre 26 000 niños nacidos mediante técnicas de reproducción asistida en Suecia, o los escasos metanálisis disponibles^{16,17}, se describe un incremento marginal del riesgo de cáncer infantil tras la concepción mediante reproducción asistida. Los autores de estos estudios advierten que, aunque son capaces de detectar de forma significativa aumentos del riesgo de desarrollo de cáncer, el incremento en términos de riesgo absoluto es muy bajo; además, no consideran posible distinguir si dicho riesgo está asociado con factores dependientes de la infertilidad parental o con la tecnología que se emplea para tratarla. Entre los metanálisis citados, solo dos estudios tuvieron en cuenta la subfertilidad como posible variable independiente de la exposición a tratamientos de fertilidad; en ninguno de ellos se detectó un riesgo elevado de cáncer en niños concebidos tras técnicas de reproducción asistida.

Mientras que se va desarrollando una evidencia creciente de que los procedimientos empleados en la reproducción asistida inducen cambios en el estado de metilación del ADN que son capaces de inducir síndromes relacionados con alteraciones de la impronta genómica (síndromes de Beckwith-Wiedemann y de Angelman), cada vez se contempla más que los estados de subfertilidad en los padres podrían estar también en relación con la carcinogénesis de la descendencia; determinados factores parentales podrían inducir modificaciones epigenéticas que alterasen la expresión de diversos genes responsables del ciclo celular y facilitar así la carcinogénesis. La dificultad, por tanto, se halla en determinar si estas modificaciones genómicas son primariamente debidas al tratamiento (y si es así, a qué parte del mismo), o si se deben a características de los progenitores (la causa subyacente de la infertilidad o subfertilidad) que podrían ser exploradas mediante factores indirectos tales como el tiempo tardado en conseguir un embarazo. El análisis realizado por Puumala *et al.*¹⁸ no encuentra ninguna asociación cuando se ajusta por infertilidad parental, tratamientos recibidos, peso al nacimiento y otros posibles factores de confusión.

En el estudio poblacional publicado por Williams *et al.*¹⁹ en *The New England Journal of Medicine* en 2013, sobre el cual hacen una valoración crítica los doctores de Lucas García y Martín Muñoz²⁰ en el presente número de *Evidencias en Pediatría*, se aborda nuevamente esta controversia. La importancia de dicha publicación se asienta en su tamaño muestral, probablemente el más grande de los publicados hasta la fecha, en su cuidado y adecuado diseño, en la calidad de la obtención y registro de datos, y en su aplicabilidad a nuestro entorno, por presentar unas características epidemiológicas y unos procedimientos técnicos, diagnósticos y terapéuticos superponibles. Williams *et al.* no son capaces

de detectar un aumento global del riesgo de desarrollo de enfermedades malignas; el grado de evidencia de esta afirmación parece alto, por el amplio tamaño muestral y el estrecho intervalo de confianza. Sin embargo, sí detecta un exceso de riesgo relativo para el caso de los tumores hepáticos y los rabdomiosarcomas; mientras que en el primero la causa probable de dicho aumento se deba a la mayor incidencia de prematuridad (un factor de riesgo conocido y demostrado para el desarrollo del hepatoblastoma) en los niños concebidos mediante reproducción asistida, no es posible dar una explicación concreta para el caso de los rabdomiosarcomas. En cualquier caso, el exceso de riesgo en ambos, aunque significativo, se traduciría en un riesgo absoluto bajo y que no soportaría suficiente evidencia para establecer una relación causal entre la reproducción asistida y la génesis de estos tumores, que igualmente podría ser explicada por otros factores de los cuales la reproducción asistida fuera solo un factor dependiente. Este estudio, nuevamente, compara el riesgo de cáncer con el de la población pediátrica general, por lo que no es capaz de independizar el efecto de los factores que determinan la subfertilidad de los progenitores; para conseguirlo sería necesario comparar con la incidencia de cáncer en niños concebidos espontáneamente en parejas subfértiles, si bien se entiende que esto resultaría técnicamente difícil y que sería difícil alcanzar un tamaño muestral adecuado.

Estos resultados, de acuerdo con lo que proponen los doctores de Lucas García y Martín Muñoz²⁰ en el presente número de *Evidencias en Pediatría*, no justifican ninguna actitud especial en estos pacientes, bien porque no se traduzcan en un aumento relevante en términos absolutos del riesgo de cáncer, bien porque no se disponga de técnicas claras de diagnóstico precoz que sean eficaces, o bien, como en el caso del rabdomiosarcoma, que puede surgir virtualmente en cualquier parte del organismo, porque no existan marcadores clínicos o analíticos conocidos de utilidad que sirvan como cribado.

Como conclusión, cabría destacar que, aunque el aumento del riesgo —en caso de existir— sea bajo o no relevante, las parejas que se vayan a someter a procedimientos de reproducción asistida deben ser informadas acerca del riesgo tanto relativo como absoluto del desarrollo de cáncer en la descendencia. Resulta importante estudiar cómo los procedimientos de laboratorio pueden afectar a la expresión génica del embrión y qué acciones pueden aplicarse para evitar tales consecuencias. No se sabe en qué grado la tecnología es responsable de estos hallazgos, ni el papel que la infertilidad juega en la etiología de estos efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Savage T, Peek J, Hofman PL, Cutfield WS. Childhood outcomes of assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2011;26:2392-400.
2. Lu YH, Wang N, Jin F. Long-term follow-up of children conceived through assisted reproductive technology. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2013;14:359-71.
3. Lim D, Maher ER. Genomic imprinting syndromes and cancer. *Adv Genet.* 2010;70:145-75.
4. Moll AC, Imhof SM, Crusyberg JR, Schouten-van Meeteren AY, Boers M, van Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *Lancet.* 2003;361:309-10.
5. Petridou ET, Sergentanis TN, Panagopoulou P, Moschovi M, Polychronopoulou S, Baka M, et al. In vitro fertilization and risk of childhood leukemia in Greece and Sweden. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58:930-6.
6. Källén B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril.* 2005;84:605-10.
7. Klip H, Burger CW, de Kraker J, van Leeuwen FE; OMEGA-project group. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod.* 2001;16:2451-8.
8. Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB. Deliveries and children born after in-vitro fertilisation in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet.* 1999;354:1579-85.
9. Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2000;15:604-7.
10. Klip H, Burger CW, de Kraker J, van Leeuwen FE; group ftO-p. Risk of cancer in the offspring of women who underwent ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod.* 2001;16:2451-8.
11. Foix-L'Hélias L, Aerts I, Marchand L, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Labrune P, et al. Are children born after infertility treatment at increased risk of retinoblastoma? *Hum Reprod.* 2012;27:2186-92.
12. Marees T, Dommering CJ, Imhof SM, Kors WA, Ringens PJ, van Leeuwen FE, et al. Incidence of retinoblastoma in Dutch children conceived by IVF: an expanded study. *Hum Reprod.* 2009;24:3220-4.
13. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol.* 2006;163:818-28.
14. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics.* 2010;126:270-6.
15. Finnström O, Källén B, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Maternal and child outcome after in vitro fertilization—a review of 25 years of population-based data from Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90:494-500.
16. Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100:150-61.
17. Williams C, Constantine A, Sutcliffe A. Systematic review and meta-analysis of cancer risk in children born after assisted reproduction. *Arch Dis Child.* 2011;96:A6.
18. Puumala SE, Ross JA, Feusner JH, Tomlinson GE, Malogolowkin MH, Krailo MD, et al. Parental infertility, infertility treatment and hepatoblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Hum Reprod.* 2012;27:1649-56.
19. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MF, Botting BJ, Wallace WH, et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med.* 2013;369:1819-27.
20. de Lucas García N, Martín Muñoz P. Los niños nacidos tras reproducción asistida no presentan más riesgo de cáncer. *Evid Pediatr.* 2014;10:2.