

3er Taller Internacional multidisciplinario de Cáncer de Mama
De la Práctica a las Bases Teóricas
7,8 y 9 de abril de 2019
Fundación Marie Curie

Estrategias para la preservación de la Fertilidad

Mario Luis De Romedi
Córdoba
Argentina

Paciente mujer de 35 años de edad con diagnóstico de Cáncer de mama, **Nulípara**

Estadificación Clínica:

T 2 (2,5 cm), N1, M0

Comportamiento Biológico:

RH E (-) RH P (-) HER 2 (-)

BRCA 1-2:

no mutado

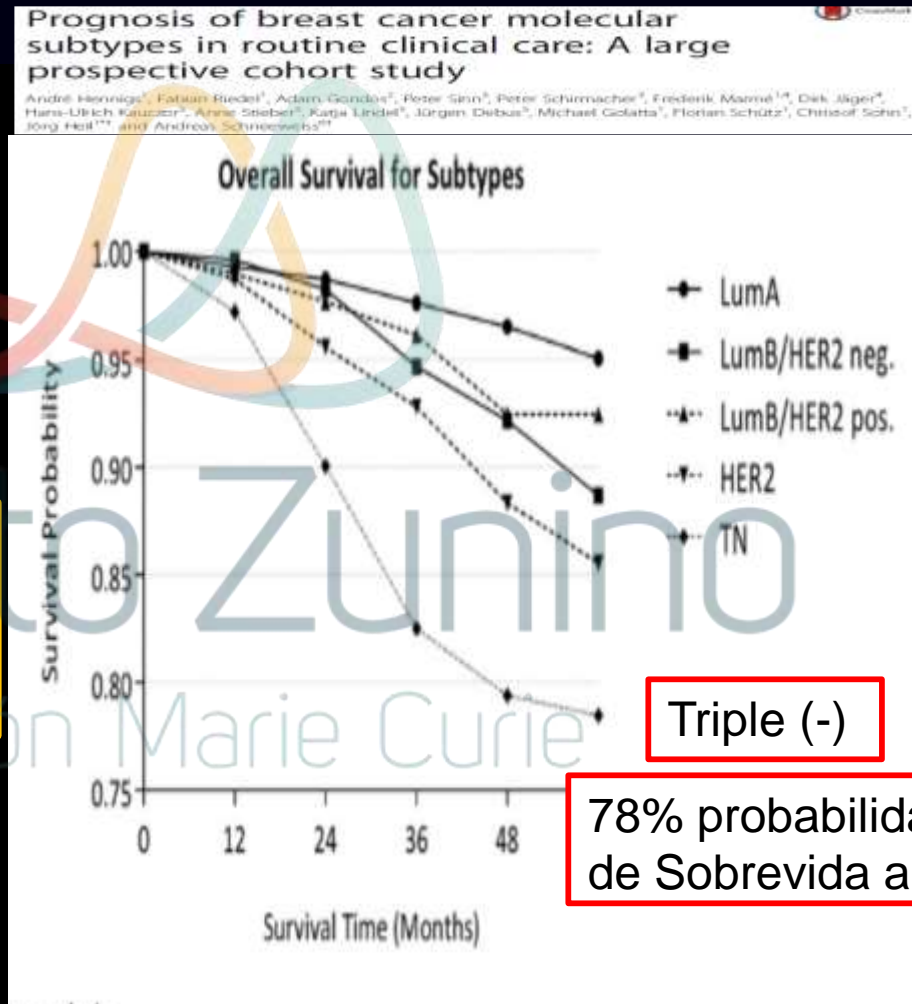
Cáncer de mama temprano Triple Negativo

Preservación de la Fertilidad

Probabilidad de
tratamiento curativo:

- Locoregional
Cx / Rxt

Sistémico:
Quimioterapia
NA / A




Asistencia a la reproducción en paciente con diagnóstico de cáncer de mama temprano Triple negativo

- Sin hijos / Con deseos de maternidad
- Debe recibir Quimioterapia
- Riesgos del tratamiento: Toxicidad gonadal: disminución de la reserva ovárica, amenorrea, menor fertilidad

Preservación de la fertilidad en esta paciente

Aspectos relevantes

- Impacto del embarazo subsecuente en una paciente con diagnóstico de cáncer de mama
- Posibilidades de Fertilidad en relación a su edad al momento del diagnóstico
- Potenciales efectos de los tratamientos que afecten sus posibilidades funcionales gonadales y reproductivas
- Estrategias posibles de preservacion de la fertilidad a recomendar



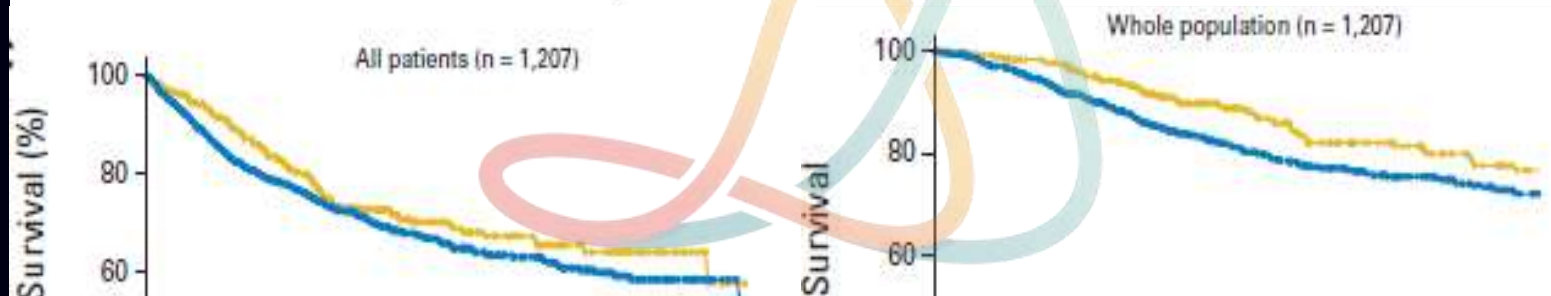
Embarazo Subsecuente
Implicancia pronóstica
¿Desfavorable?

Instituto Zúñino

Fundación Marie Curie

Prognostic Impact of Pregnancy After Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status: A Multicenter Retrospective Study

Hatem A. Azim Jr, Niels Kroman, Marianne Paesmans, Shari Gelber, Nicole Rotmensz, Lieveke Ameye, Leticia De Mattos-Arruda, Barbara Pistilli, Alvaro Pinto, Maj-Britt Jensen, Octavi Cordoba, Evandro de Azambuja, Aron Goldhirsch, Martine J. Piccart, and Fedro A. Peccatori



No diferencias en SVLE entre pacientes con o sin embarazo subsecuente

Mejor SG en pacientes con embarazo subsecuente ($p:0,03$)

No diferencias entre RH positivos o negativos

Safety of pregnancy in patients with history of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer: Long-term follow-up analysis from a multicenter study

- Estudio retrospectivo
- n: 1207; 333 embarazos, RH (+) (53%) o RH (-)
- Seguimiento a 12,5 años desde la concepción
- **No diferencias en tasa de recurrencia ó mortalidad en pacientes RH (+) pero significativa reducción en mortalidad en RH (-) HR 0,56**

Embarazo Subsecuente Implicancia pronóstica desfavorable?

No

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

Ruqvist E y col., JCO, 13:430-434. 1995

Azim y col, JCO 2013

Lambertini M y col; ASCO 2017

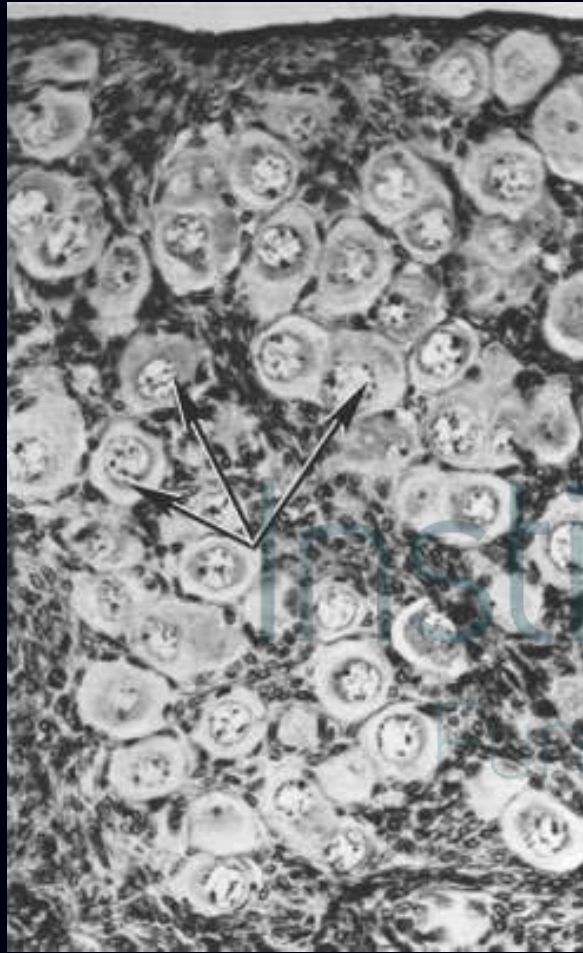


**Posibilidades de Fertilidad en
relación con la edad (35 años)
de la paciente**

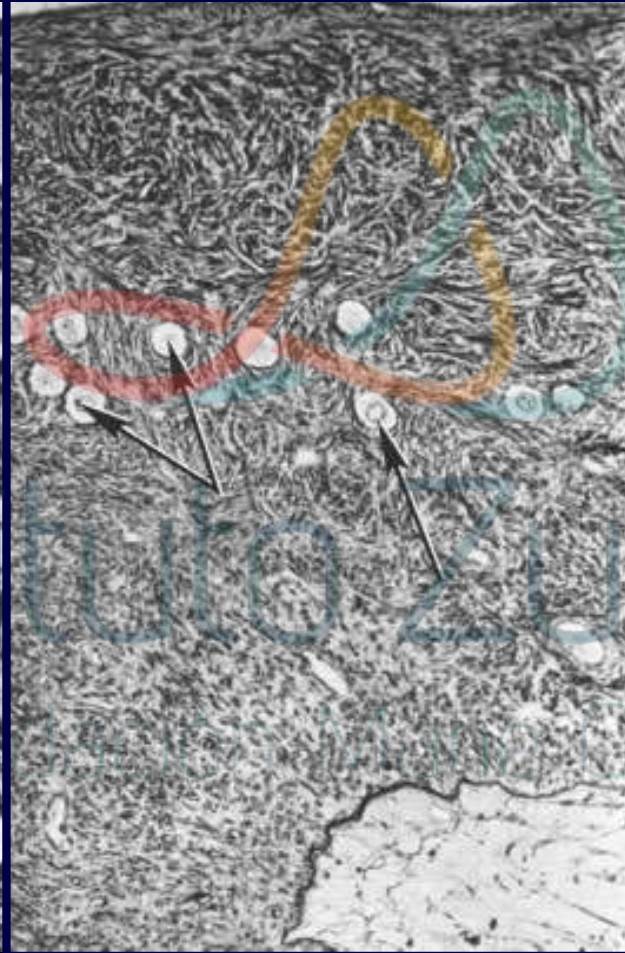
Instituto Zupaino

Fundación Marie Curie

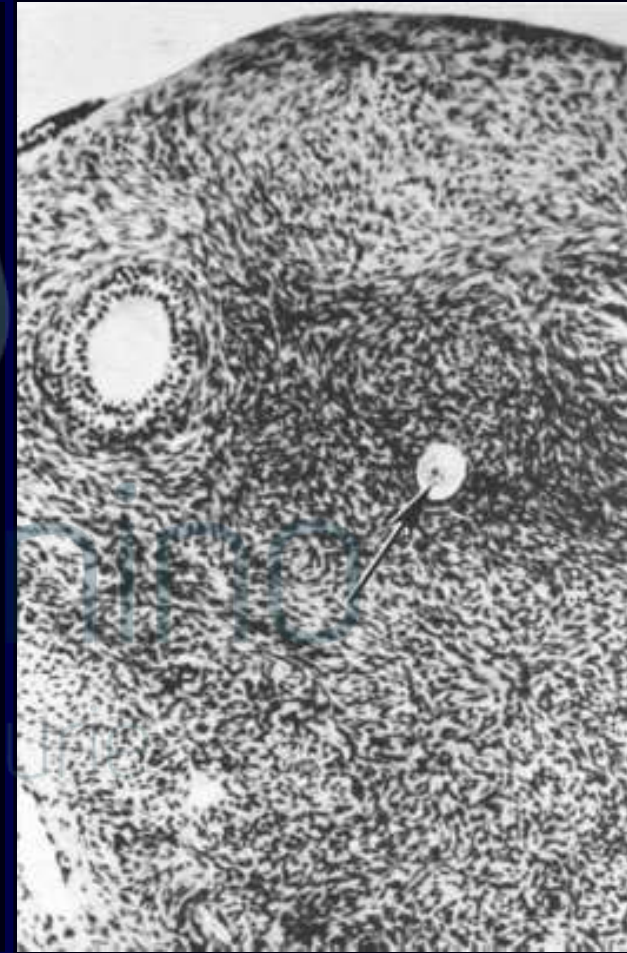
Nº de oocitos acorde a edad



Nacimiento
1 a 2 millones



25 años
50 - 100.000



50 años
menos de 1000

Edad y probabilidad de embarazo

Fecundidad femenina en función de la edad:
resultados en 2193 mujeres nulíparas con esposos azoospermicos

Tasas de embarazos (inseminación con semen de donante) :

20 años



74%

31- 35años



61,5%

36 – 40 años



55,8%



Fertilidad en relación al tratamiento del cáncer

Instituto Zunino

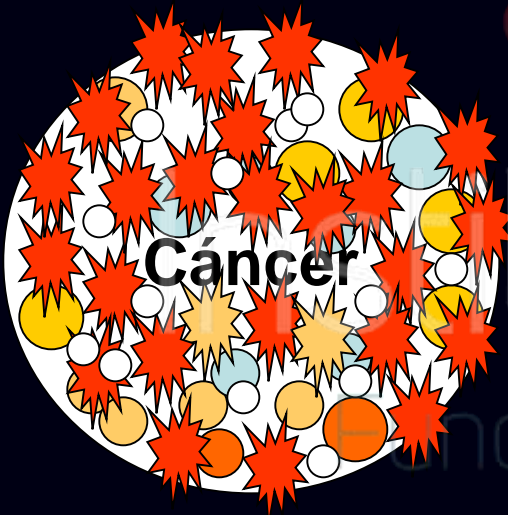
Fundación Marie Curie

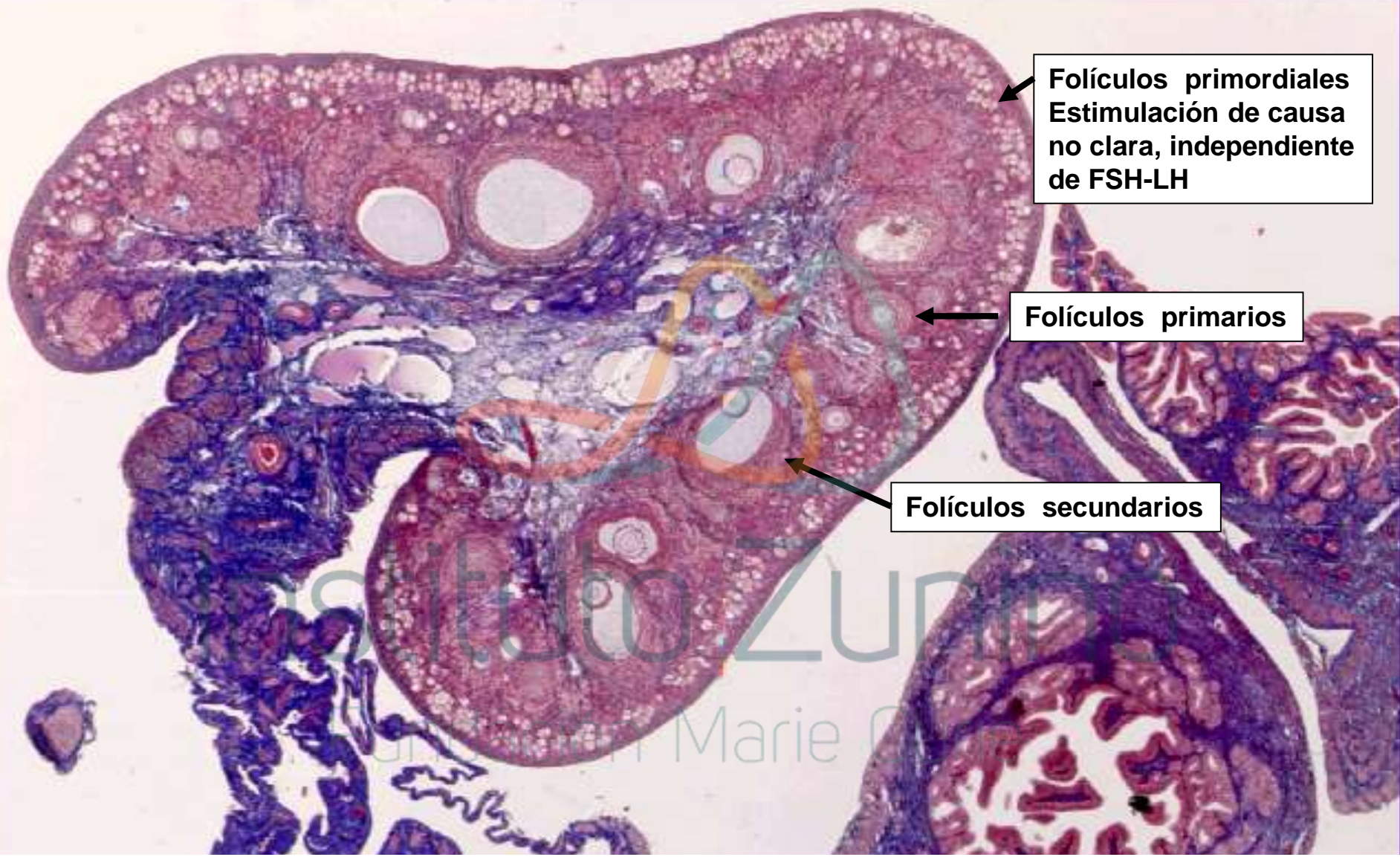
Tratamientos del cáncer



Influencia sobre las células del tumor
Efecto deseado

Influencia sobre los tejidos normales
Efecto no deseado





Folículos primordiales
Estimulación de causa
no clara, independiente
de FSH-LH

Folículos primarios

Folículos secundarios

La quimioterapia puede actuar induciendo apoptosis de los folículos primordiales (menopausia temprana) ó actuando a nivel de las células de la teca ó / y de la granulosa alterando la producción hormonal lo que puede inducir a amenorrea temporal.

Función ovárica y quimioterapia

Acción permanente e irreversible:

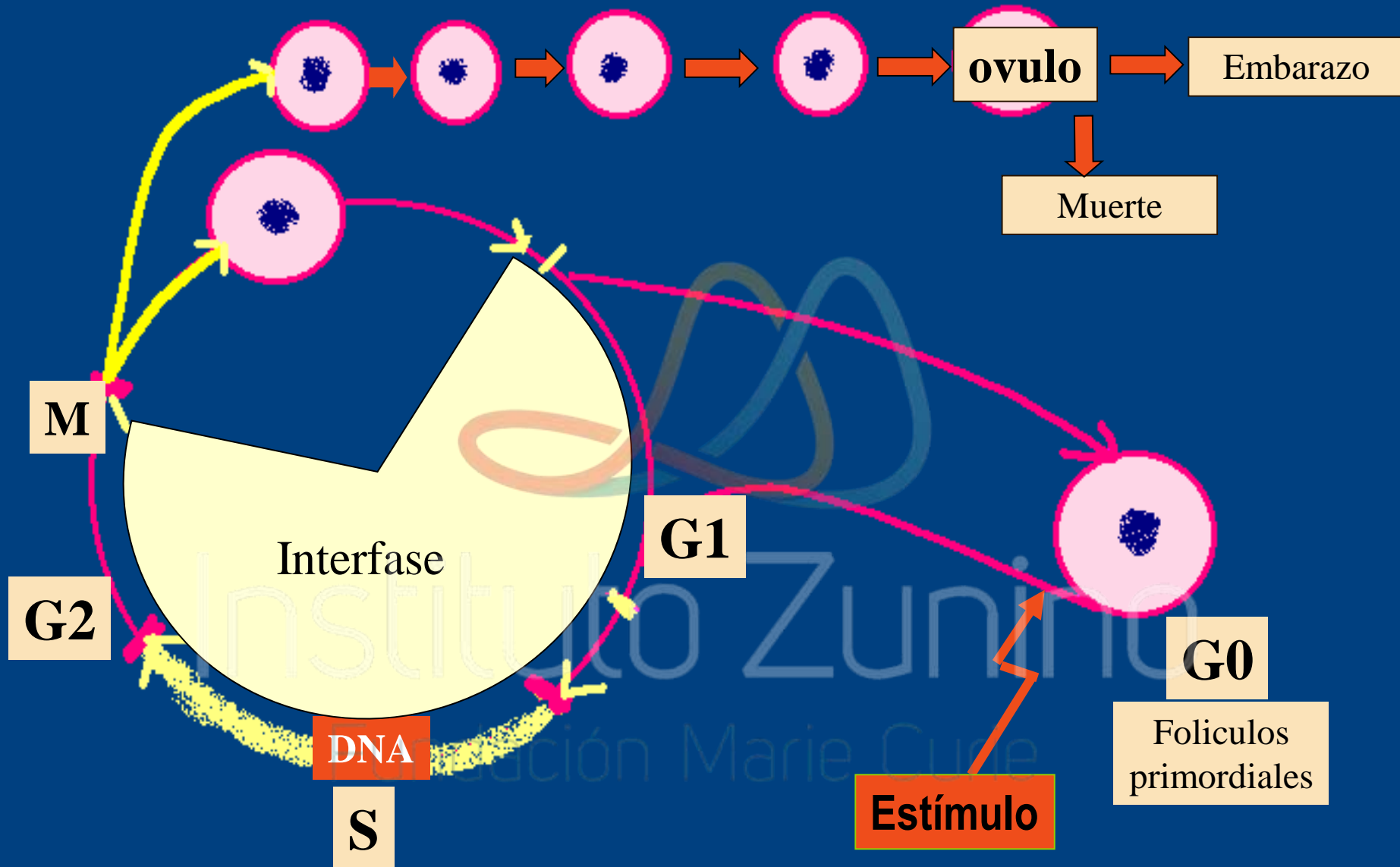
- Ciclofosfamida

Moderadamente
Gonadotóxicos:

- Doxorrubicina
- Cisplatino
- Taxanos

Levemente ó no
Gonadotóxicos:

- metotrexate
- fluoruracilo



Acorde a la actividad ovárica
es la magnitud de la toxicidad

Riesgo de amenorrea está relacionado a la edad y al tratamiento

Tratamiento	Edad 30	Edad 30-40	Edad >40
Nada	0	<5	20-25
AC x 4	—	13	57-63
CMF x 6	19	31-38	76-96
CAF/CEF x 6	23-47		80-89
TAC x 6	51		
AC x 4, T x 4	38 (15% con edad < 40)		

(Goodwin et al, JCO 1999; Burstein, H. J. et al NEJM 2000; Nabholz et al, ASCO 2002; Parulekar et al, JCO 2005; Fornier et al, Cancer 2005; Petrek et al, JCO 2006)

Cáncer de mama: Quimioterapia, estado funcional ovárico y fertilidad

- Búsqueda de embarazos poco frecuente (7% de embarazos posterior al diagnóstico)

- Amenorrea: es una forma indirecta de medir fertilidad

Amenorrea como marcador de función ovárica tiene limitaciones

- Amenorrea puede ser transitoria (frecuente)
Tiempo de retorno alrededor de 6 meses
- Infertilidad ocurre aún en aquellas mujeres que menstrúan
- Pueden tener menopausia temprana (disminución de la reserva ovárica dependiente de los ciclos de quimioterapia realizados)

En pacientes que preservan menstruación (luego de QT) Infértiles

Estudio de la reserva ovárica

- Medición de los niveles y relación de FSH y estradiol al día 3 del ciclo menstrual
- Ecografía Ginecológica / TV al día 2-3 del ciclo
- Medición de niveles de Hormona anti - Mûlleriana (células de la granulosa)

En pacientes que preservan menstruación (luego de QT) **Infértiles, con asistencia a la reproducción**

- Menor número de oocitos recolectados luego de estimulación ovárica
- Menor probabilidad de éxito con FIV
- Menor probabilidad de quedar embarazadas
13% vs 40%

Opciones para preservar fertilidad en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama

1. Supresión ovárica durante el tratamiento quimioterápico con análogos de LHRH.
2. Criopreservación de oocitos Vitrificación
3. Criopreservación de embriones
4. Criopreservación de tejido ovárico

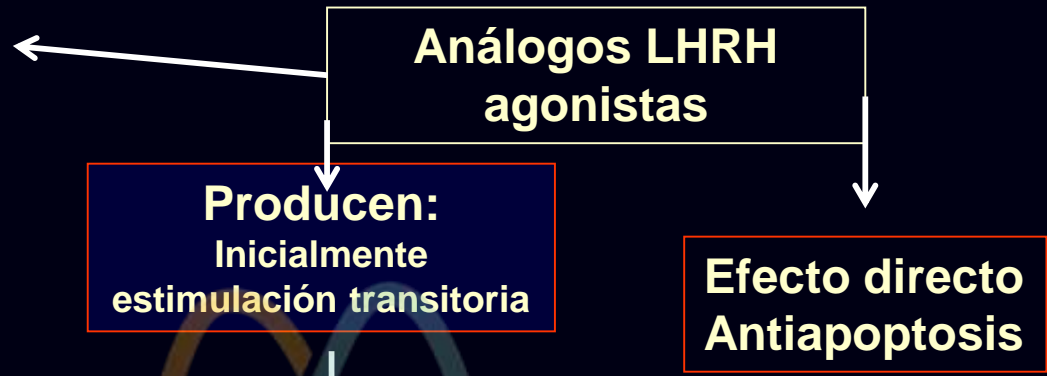
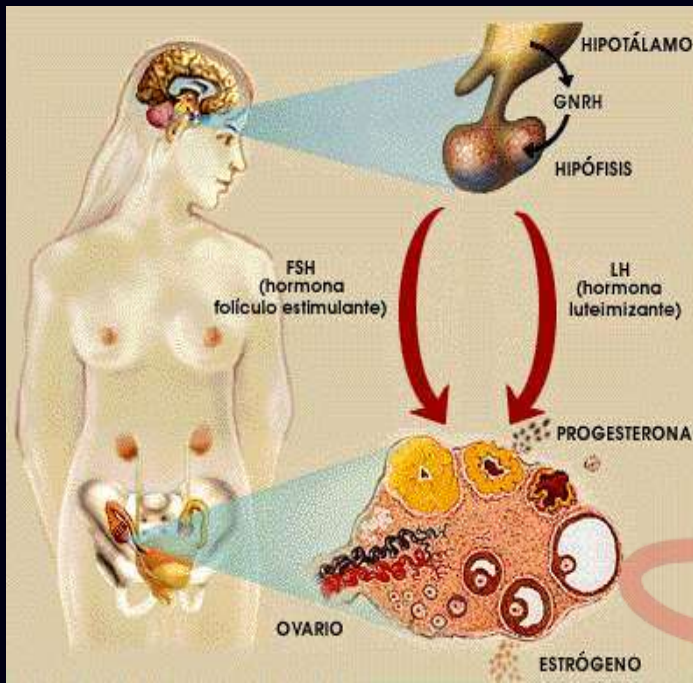
Con protocolos de estimulación



Uso de Análogos de LH RH

Instituto Zunino

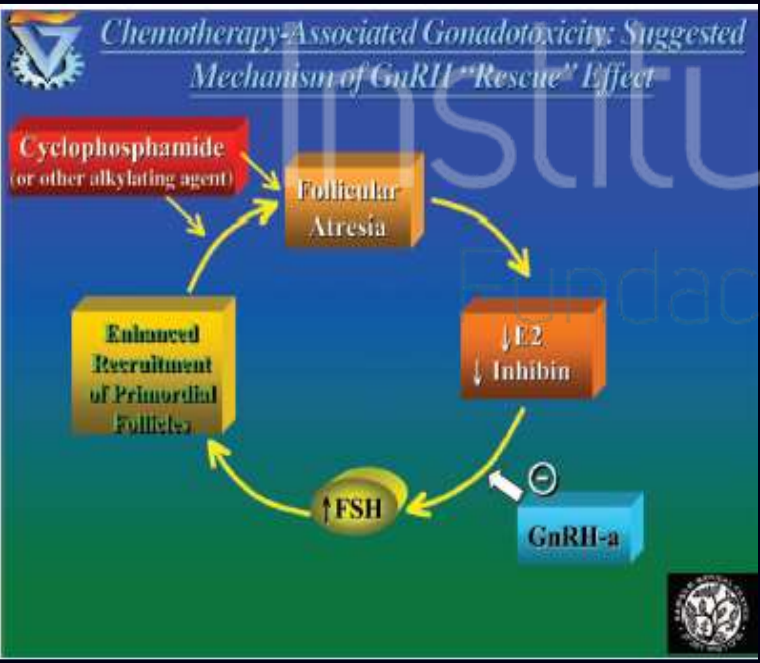
Fundación Marie Curie



Disminución FSH y LH


Falta de Proliferación de Folículos primordiales

- **Disminución de E2 plasma**
- **Menor vascularización ovárica**
- **Bajos niveles de QT en el ovario**



Amenorrea inducida por QT con ó sin GnRHa

	< 40 años	> 40	Todas las edades QT	< 40	> 40	Todas las edades GnRHa/ Qt
	QUIMIOTERAPIA			GnRHa + QUIMIOTERAPIA		
CMF FEC	32-47%	76%	54-92%	0-6%	44-59%	8%
AC +/- T	0-33	66-69%	34-75%	0/11 pacientes		8%
QT + TAMO	>90%	-----	-----	0/5 pacientes	100%	44%



Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During
Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and
Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer:
A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual
Patient-Level Data

Matteo Lambertini, Halle C.F. Moore, Robert C.F. Leonard, Sibylle Loibl, Pamela Munster, Marco Bruzzone, Luca Boni, Joseph M. Unger, Richard A. Anderson, Keyur Mehta, Susan Minton, Francesca Poggio, Kathy S. Albain, Douglas J.A. Adamson, Bernd Gerber, Amy Cripps, Gianfilippo Bertelli, Sabine Seiler, Marcello Ceppi, Ann H. Partridge, and Lucia Del Mastro

Meta-análisis GnRHa

5 / 13 estudios fueron incluidos para el análisis (PROMISE - GIM69, POEMS / SWOG S023011, OPTION 7, GBG-37, ZORO12, Moffitt-led trial13)

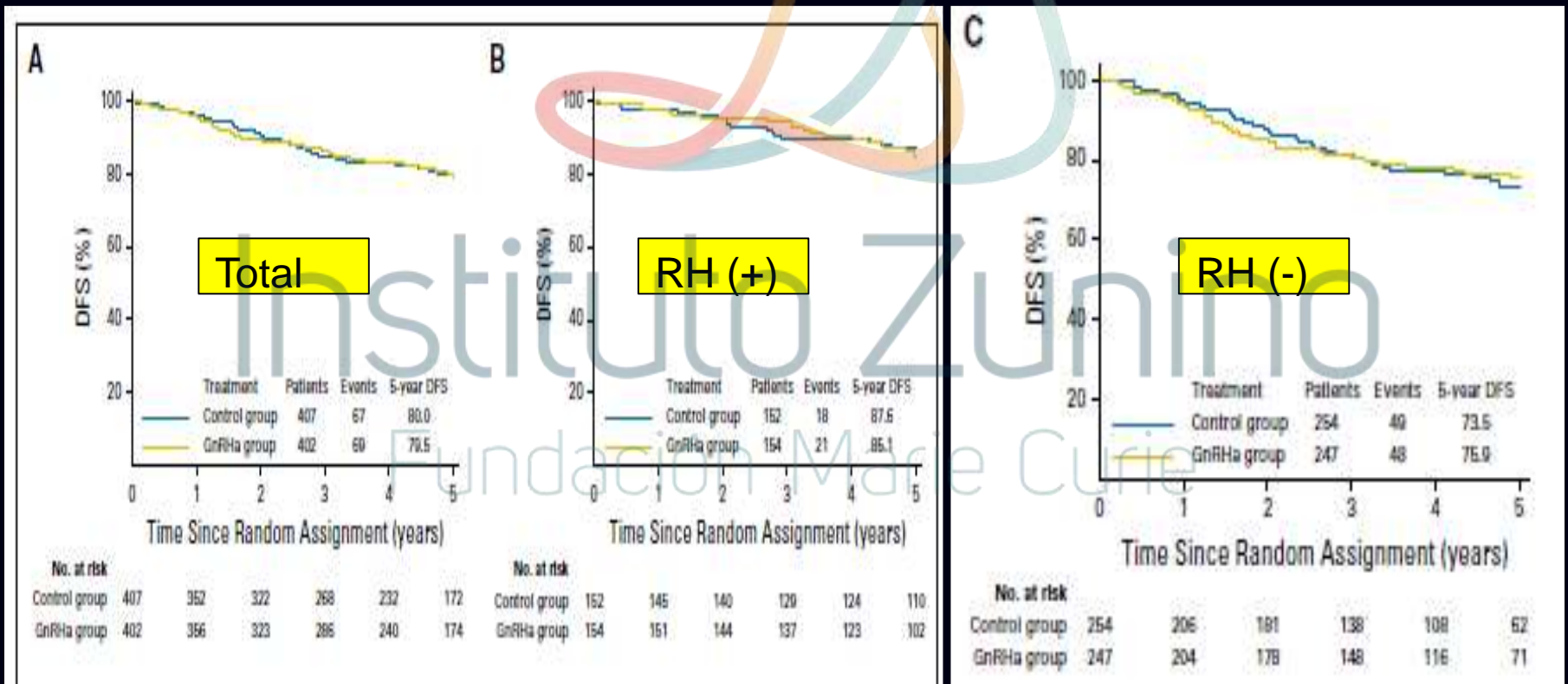
n:879 pacientes tratados con quimioterapia (neo/ady)

Análogos LHRH

Control

Evaluación de	GnRHa	Control
Insuficiencia prematura ovárica	↓ 14%	30,9% (p<0,01)
Embarazos	↑ 10%	5% (p:0,03)
SVLE y SG	NS	NS

Análisis de Sobrevida libre de enfermedad entre los grupos GnRHa vs Control

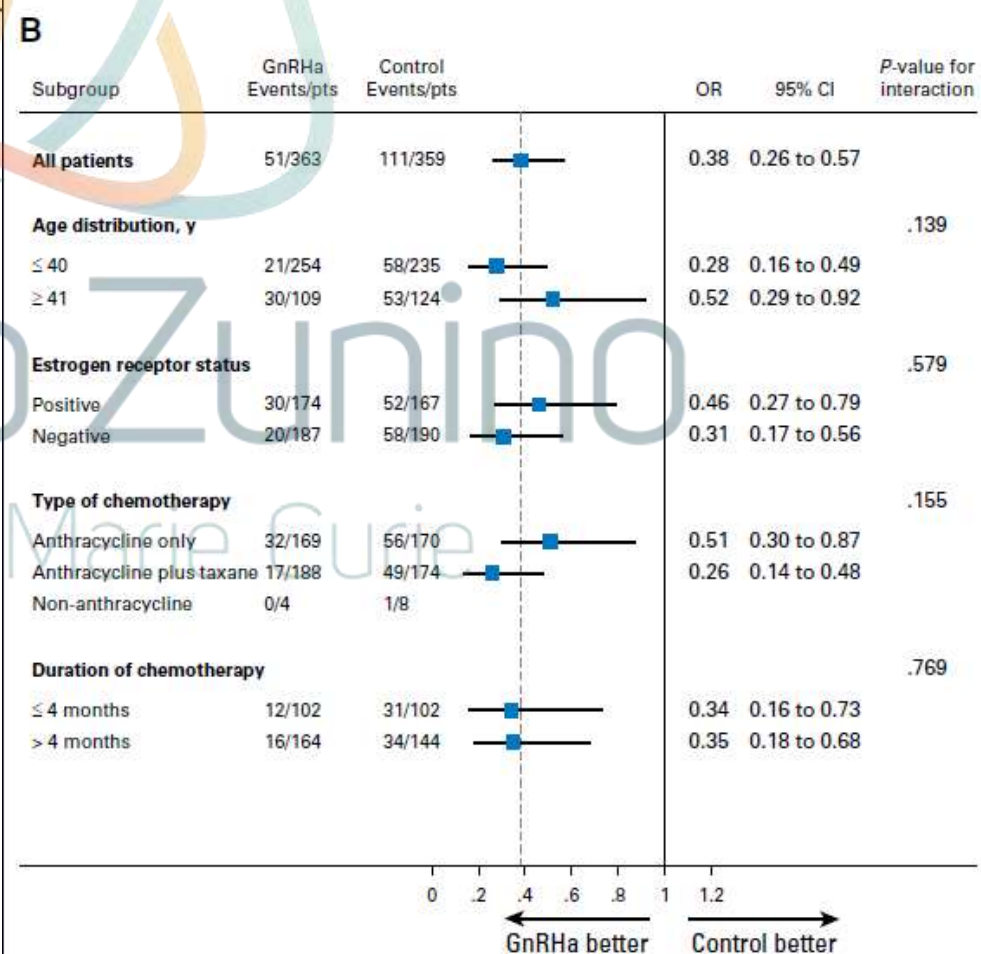
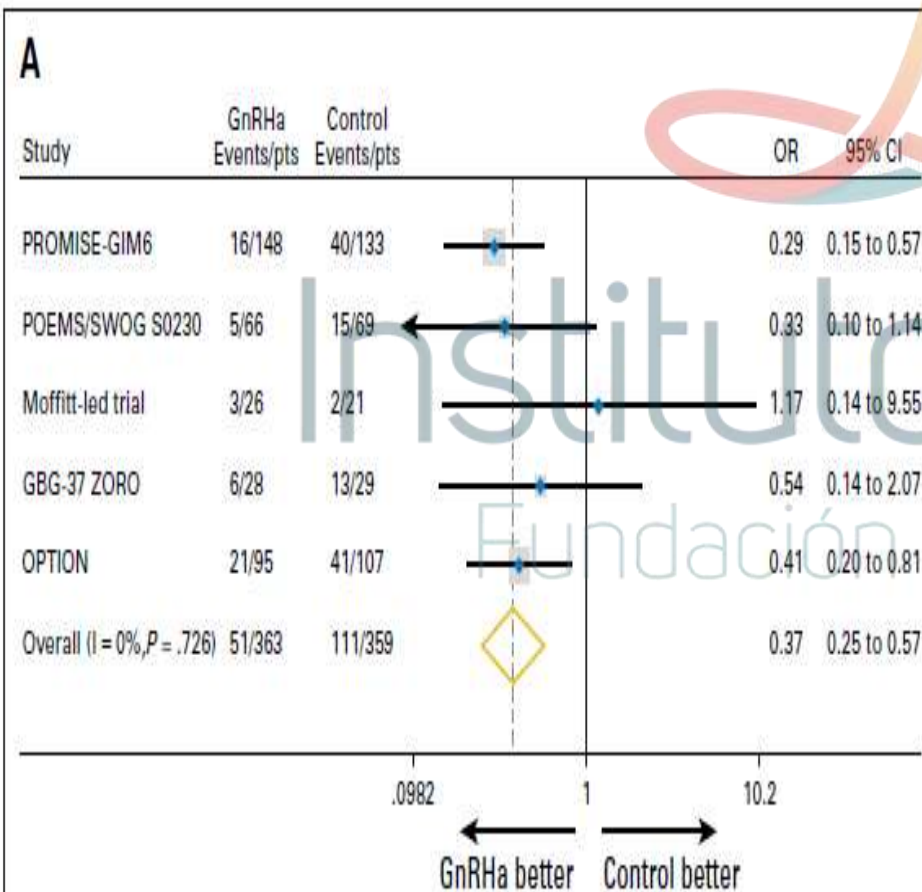


Insuficiencia prematura ovárica

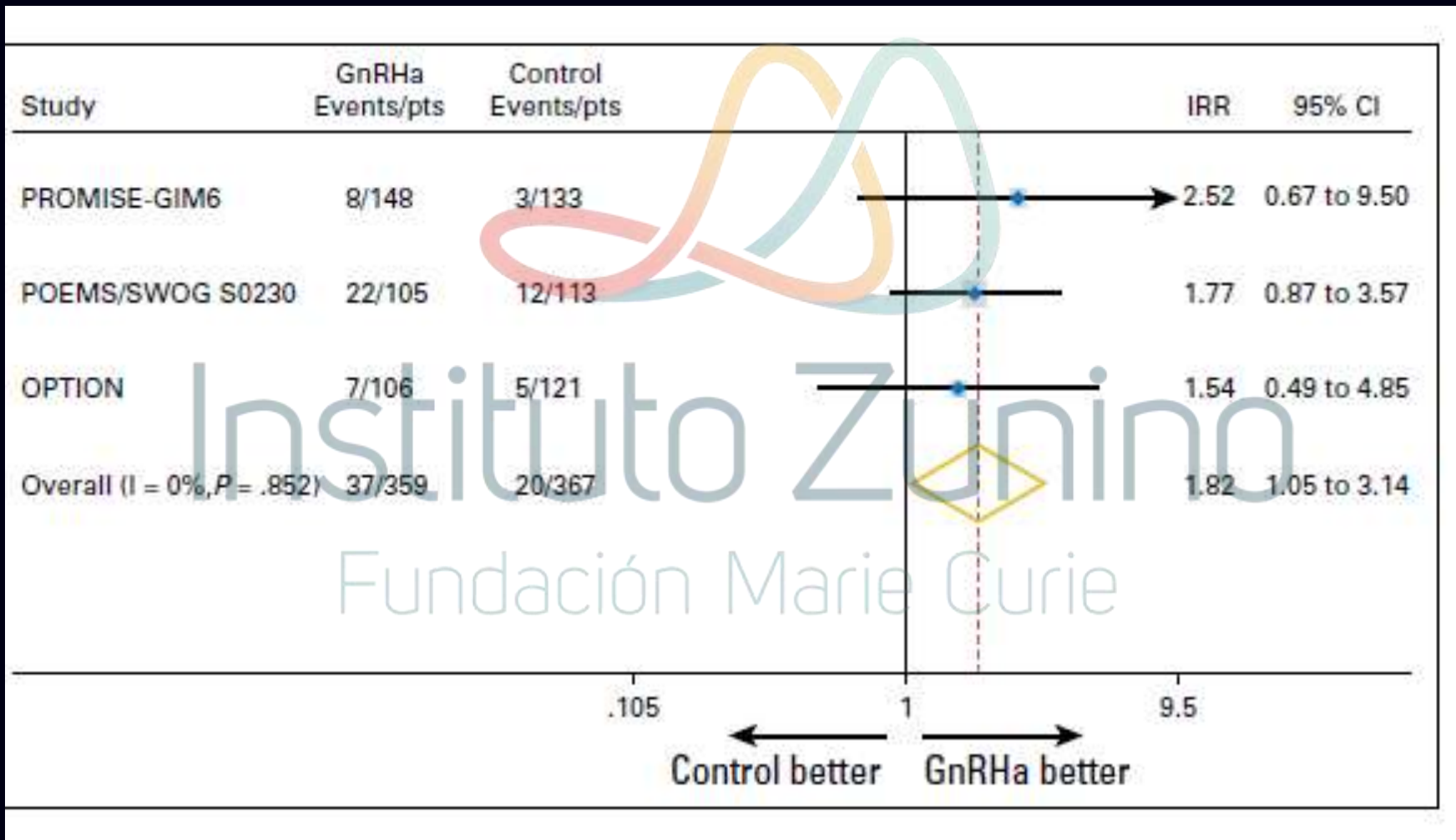
Lambertini M y col, JCO 36;19:2018

Por estudio

Por subgrupo de pacientes



Probabilidades de embarazos subsecuentes





GnRHa meta-análisis (*Lambertini y col*)

Criticas

Kutluk Oktay, JCO 2019

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

Ontogeny of Follicle-Stimulating Hormone Receptor Gene Expression in Isolated Human Ovarian Follicles*

KUTLUK OKTAY, DAVID BRIGGS, AND ROGER G. GOSDEN

Division of Obstetrics and Gynecology, University of Leeds, Leeds General Infirmary, Leeds, West Yorkshire, United Kingdom LS2 9NS



FIG. 1. Isolated human ovarian follicles. A, Primordial follicle, a small oocyte surrounded by single layer of pregranulosa cells; B, primary follicle with one cell enlarged (early primary); C, primary follicle with a single layer of enlarged granulosa cells; D, two-layer follicle; E, three-layer multilaminar (preantral) follicle; F, large multilaminar (preantral) follicle. Magnification, $\times 300$.

Gonadotoxic Chemotherapy



Targets primordial follicles:



50 μ m

~~FSHr~~

~~LHR~~

~~GnRHr~~

Massive DNA double
strand breaks

Follicle apoptosis and
diminishment of ovarian
reserve

Ovarian insufficiency
infertility

**Evidencia científica del
uso de los análogos
agonistas de LH RH**

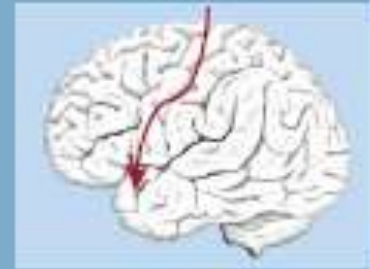
**No efecto en los folículos
primordiales, carecen de
receptores de FSH**

**No bloquea el daño
inducido por la
quimioterapia a nivel del
DNA**

**No previene la apoptosis
de los folículos
primordiales, ni
disminuyen los niveles
de AMH**

No hay razón biológica para su uso

GnRH α



Downregulates pituitary
GnRH receptors:

- ↓LH
- ↓FSH
- Inhibition of ovulation
- ↓Estradiol
- Hot flashes, sweating
- Bone loss
- Full suppression may not be achieved for weeks
- Proven ineffective in preserving male germ cells during chemotherapy

GnRHa meta-análisis *(Lambertini y col)*

Criticas

- Poco número de trabajos incluidos, 5 trabajos, (solo los positivos en pacientes con cáncer de mama)
- Medición de la Hormona antimulleriana ha sido tenida en cuenta en un estudio: OPTION
- No embarazos en mujeres > de 40 años
- Guías de ASCO no consideran este método como estándar

Análogos LH RH Conclusiones

- Menor incidencia de amenorrea y potencial mayor fertilidad
- Menor tasa de recurrencia y mayor SG en pacientes con tumores RH (+)
- **DEBEN CONSIDERARSE UNA OPCION**
(en caso de no poder acceder a estrategias estándares)

A stylized graphic of a DNA double helix, composed of two intertwined loops. The left loop is colored in shades of red and orange, while the right loop is in shades of blue and teal. The lines are thick and smooth, creating a modern, abstract representation of genetic material.

Criopreservación de embriones

Instituto Zanino

Fundación Marie Curie

Criopreservación de embriones

- Es la técnica de fertilización estándar
- Estimulación ovárica (con Letrozole) con recolección de óvulos y FIV requieren 3 semanas aproximadamente
- No es de utilidad en niñas ó mujeres que no tienen dador de esperma
- Se pueden conseguir tasas de embarazos de un 60%




Criopreservación de oocitos

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

Criopreservación de oocitos

- Útil en mujeres < 36 años de edad, que iniciarán tratamiento QT ó RXT, que no tienen pareja y no quieren recurrir a esperma de banco
- Vitrificación como método de criopreservación
- Tasas de fertilización de un 66% y de nacidos vivos de 3,4 a 8 % dependiendo de la edad



Criopreservación de tejido ovárico

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie

Criopreservación de tejido ovárico

- Tejido ovárico más resistente al frío que los oocitos
- No es dependiente del ciclo ni necesita estimulación ovárica
- Puede revertir estado menopáusico
- Reimplante ortotópico ó heterotópico
- Riesgos asociados a procedimiento quirúrgico

Eficiencia de la preservación de tejido ovárico - Meta análisis

- 10 estudios valorados
- Se evaluaron número de nacidos vivos, embarazos a término y en curso, recuperación de función endocrina
- 309 procedimientos de preservación y transplante de tejido ovarico fueron valorados
- Resultado: 84 niños y 8 embarazos en curso (probabilidades acumuladas de embarazo y gestación en curso 57,5% y 37,5% y 67,5% de recuperación de función ovárica)
- Dados estos datos, este procedimiento debe ser tenido en cuenta como opción para presevar fertilidad

Conclusiones

- Nuestra paciente puede acceder a estrategias de preservación de fertilidad
- Debe ser Consensuada con el equipo de asistencia a la reproducción, la paciente y la familia
- El futuro embarazo debería planificarse (preferentemente) dentro de los 3 a 5 años de completado el tratamiento del cáncer de mama

Agradecimientos:

- Dr. Carlos López (D.A.R IMGGO) por el análisis crítico
- Dres. René, Soledad y Andrés Del Castillo
- Unidad de Mastología IMGGO
- Equipo de Oncología IMGGO: Dres. Luis Martinez, Rufino Caminos, Mariano Paolasso, Oscar Ferreyra

Instituto Zunino

Fundación Marie Curie