

Secuelas endócrinas en pacientes sobrevivientes de cáncer

Dra Titania Pasqualini

Sección Endocrinología, Nutrición, Metabolismo y Genética

Departamento de Pediatría

Hospital Italiano de Buenos Aires

Sobrevivir

- La sobrevida al cáncer aumenta
- 1 / 715 adultos jóvenes (20-29a) es un sobreviviente
- 75-80% de los niños con cáncer sobreviven a los 5a
- La reintegración a la sociedad con un estilo de vida normal y
- La fertilidad son objetivos muy importantes
 - SIGN 76. The long-term follow up of children treated for cancer. www.sign.com (accessed November, 2004)
 - J Clin Oncol 2001; 19: 3163-72

Cáncer: los más frecuentes

- En niños entre 1 y 14
 - Leucemia
 - Tumores del SNC
 - Neuroblastoma
 - Wilms
 - non-Hodgkin linfoma

Plan de cuidar al sobreviviente

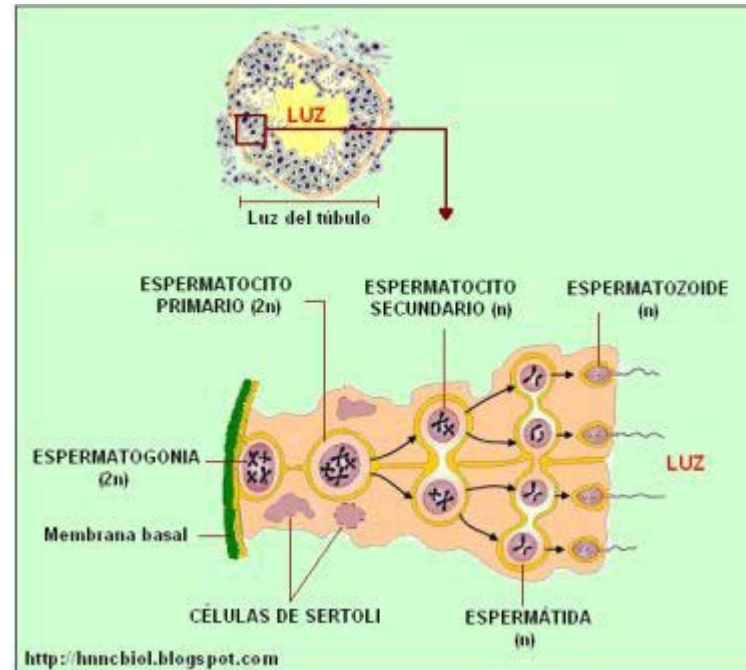
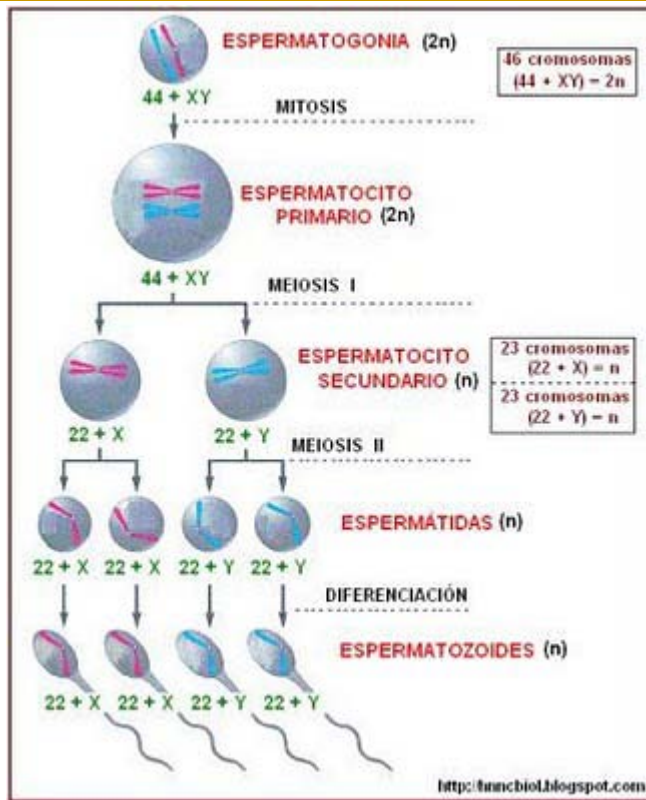
- Implica un resumen comprensivo que provee información sobre:
- Fecha de diagnóstico de cáncer
- Histología
- Sitios afectados
- Modalidades de tratamientos con dosis acumulativas
- Riesgos potenciales sobre la salud relacionados al cáncer y su tratamiento
- Recomendaciones del cuidado de la salud

Guías basadas en riesgos

- *The Children's Oncology Group*
- *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers*
- <http://www.survivorshipguidelines.org>

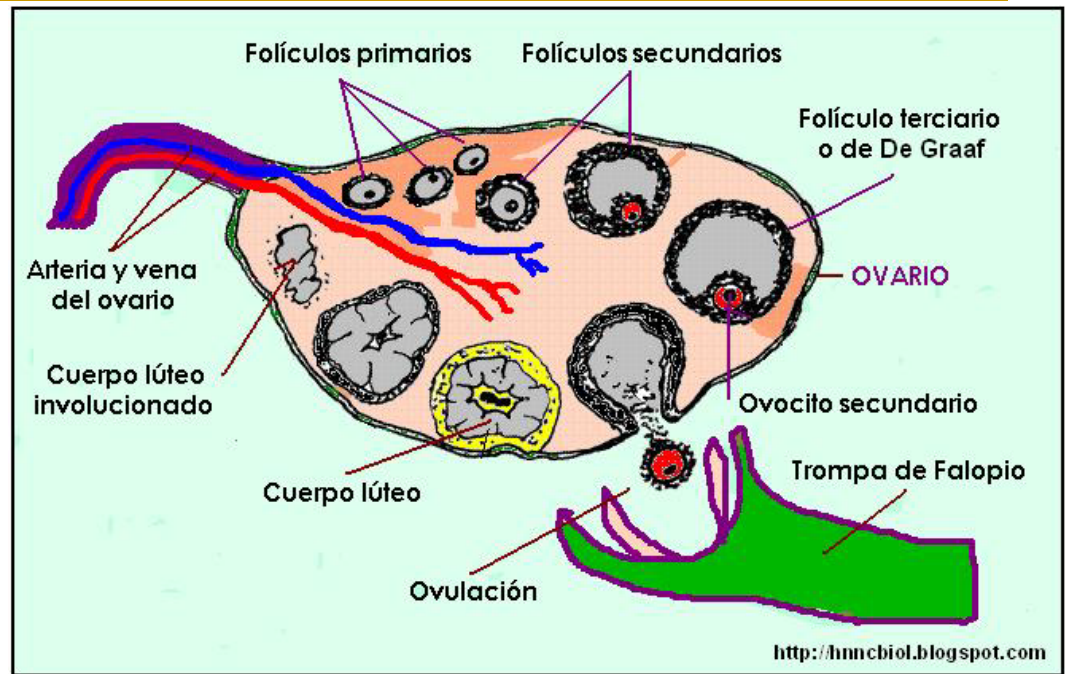
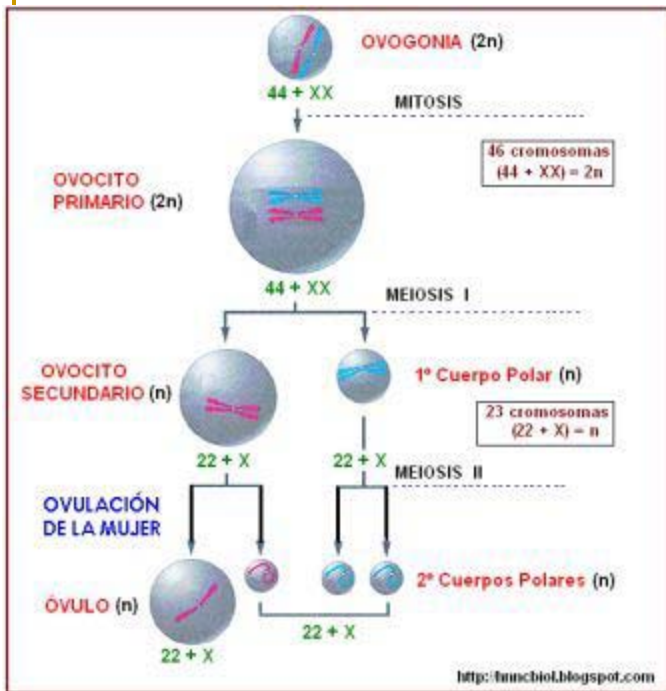
Daño gonadal

Mecanismos de alteración



Depleción de células germinales: espermatogonias y stem cells
 Alteración en la diferenciación de las stem cells que sobreviven
 Se lesiona más en prepúberes

<http://hncbiol.blogspot.com.ar/2008/01/espermatogenesis.html>



La ciclofosfamida lesiona a los folículos primordiales en reposo
 Menor daño en las jóvenes

Daño en 76% >40^a; 40% <40^a

Obstetrical and gynecological survey, Volume 65, Number 8, Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins

<http://hnnbiol.blogspot.com.ar/2008/01/ovogenesis.html>

Daño gonadal

- Quimioterapia sistémica
- Radioterapia espinal, pelviana, corporal total
- Radioterapia hipotálamo-hipofisaria
 - 35-45 gy altera GnRH

Daño gonadal quimioterapia

- El daño depende de
- La droga
- La dosis
- La edad
- El sexo

La droga

Daño gonadal según droga utilizada

- Alto riesgo
 - Agentes alquilantes

- Bajo riesgo
 - Antimetabolitos
 - Alteran la síntesis de purinas y pirimidinas

Daño gonadal según droga utilizada

| Alto riesgo | Mediano riesgo | Bajo riesgo |
|-------------|----------------|----------------|
| Cfm | Cis-platino | Vincristina |
| Procarbacin | Carboplatino | Metotrexate |
| Busulfan | Doxorubicina | Dactinomicina |
| Clometina | | Bleomicina |
| Melfalan | | Mercaptopurina |
| Ifosfamida | | Vinblastina |
| Clorambucil | | |

Obstet Gynecol 2010;116:1171–83

Dosis, edad y sexo

Ciclofosfamida (dosis)

| Mujeres Edad (años) | Dosis (g) | Varones Edad (años) | Dosis (g) |
|----------------------------|------------------|----------------------------|---|
| 40 | 5.2 | adultos | >10 g/m ² 19 g/m ² |
| 30-39 | 9.3 | | |
| 20-29 | 20.4 | prepuberal ó puberal | > 365 mg/kg |
| pre y puberal | > 525 mg/kg | | |

Testículo prepuberal es susceptible

Table 1
Parameters of fertility among adult male survivors of childhood cancer and control men

| | Range Survivors | Range Controls | P value | % Abnormal Survivors | % Abnormal Controls |
|-----------------------------------|-----------------|----------------|---------|----------------------|---------------------|
| Inhibin B, ng/L | 0–393 | 60–556 | <.0001 | 65 | 25 |
| Testosterone, nmol/L | 2.8–45.1 | 4.7–27.7 | .05 | 8 | 10 |
| FSH, U/L | 0.3–65.8 | 0.6–18.0 | .01 | 32 | 17 |
| LH, U/L | 0.1–16.3 | 0.3–19.2 | <.0001 | 10 | 2 |
| Sperm density, 1×10^6 mL | 0.0–158.0 | 21.1–234.0 | <.0001 | 76 | 0 |
| Testis vol, mL | 2–35 | 11–30 | .391 | 17 | 14 |

Although the range is of limited usefulness for the individual patient, the overlap among the subjects with controls is pertinent.

Abbreviations: FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone.

Data from Van Casteren NJ, ver der Linden GHM, Hakvoort-Cammel FG AJ, et al. Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:108–12.

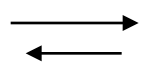
Sobrevivientes: 67% oligospermia o azoospermia

Testículo prepuberal es susceptible

- La concentración de esperma se correlacionó
 - + con volumen testicular e inhibina B
 - - con FSH
-
- Acta Paediatr 2008;97:935–42.

La patología

Riesgo de subfertilidad segun la patología tratada

| Bajo <20% | Mediano | Alto >80% |
|----------------------------------|--|----------------------------|
| LLA | LMA | Rx corporal total |
| Wilms | Hepatoblastoma | Rx pelviana o testicular |
| Sarcoma de tej blando: I | Osteosarcoma | Tx de MO |
| Tumor de cel germinales sin Rx | Sarcoma de Ewing sin mts  | Hodgkin |
| Retinoblastoma | Sarcoma de tej blando: II y III | Sarcoma de tej blandos: IV |
| Tumor cerebral: cirugía y <24 gy | Neuroblastoma | Sarcoma de Ewing sin mts |
| | Linfoma no Hodgkin | |
| | Tumor cerebral: cirugía y >24 gy | |

Función gonadal

Tx de médula ósea

- Rx corporal total: <2% son padres

Daño gonadal radioterapia

- Campo
- Dosis total
- Esquema de fraccionamiento

Daño gonadal radioterapia

- **Varones**
- Azoospermia 2-3 Gy
- >6 Gy daño permanente

- Células de Leydig
 - 24 Gy en prepúberes
 - 30 Gy en adultos

- *Bakker y col. Eur J Pediatr 159: 31, 2000.*
- *Wallace y col Lancet 6: 209, 2005*
- *JCEM 97(12):4341–4351, 2012*

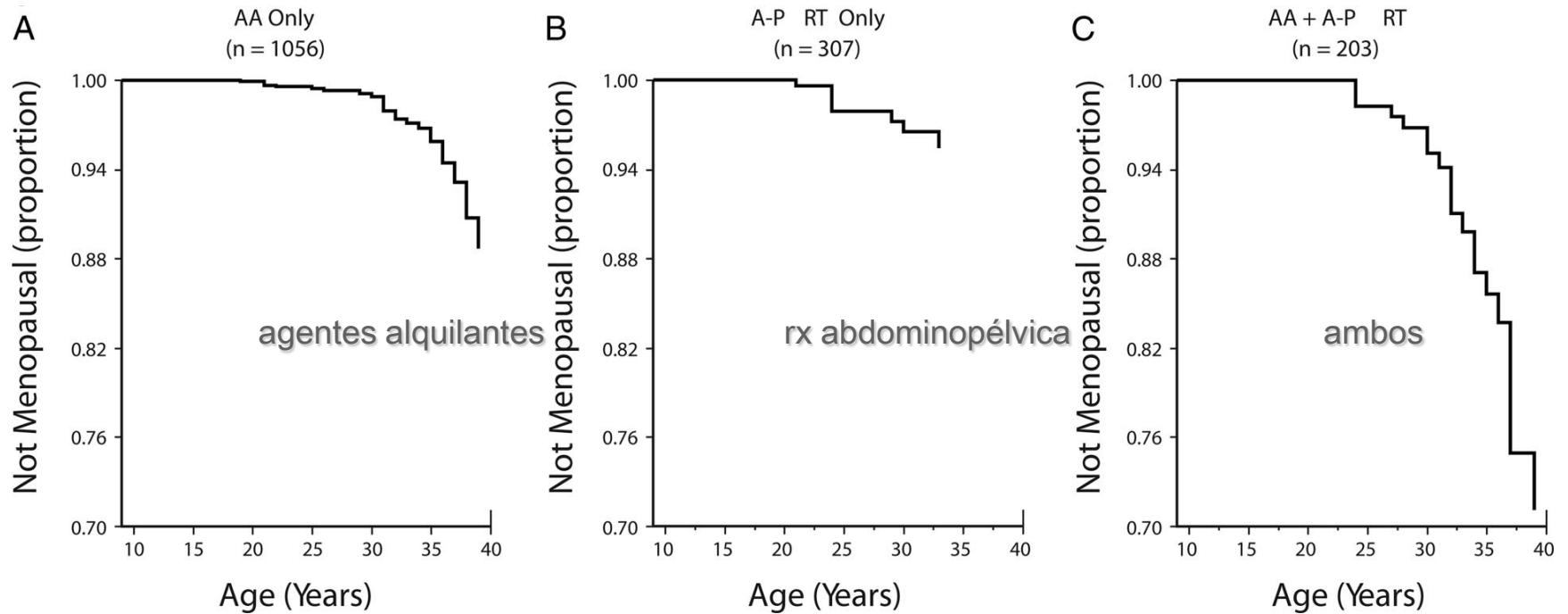
Dosis de Rx abdominal o pelviana

■ Mujeres

- >6 Gy adultos
- >10 Gy postpuberales
- >15 Gy prepuberales

- J Clin Oncol. 2013;31:2500-2510

Curva de incidencia acumulativa de menopausia precoz <40^a



J Clin Oncol 27(14), 2009:2374–81

Función gonadal

Tx de médula ósea

- Las mujeres que reciben Rx corporal tienen mayor riesgo de:
 - abortos espontaneos 40%
 - partos prematuros >80%
 - y bajo peso al nacer
- El tamaño uterino se afecta más en las más jóvenes con más dosis de Rx (se altera elasticidad muscular y vasos uterinos)
 - *Bakker y col. Eur J Pediatr 159: 31, 2000.*

Daño gonadal

resumen

- LLA no presenta daño gonadal,
- Hodgkin: daño gonadal
89% de los varones
50% de las mujeres < de 30 años
- Tx de MO: daño gonadal
68/100% de los varones,
recuperación 17% a los 7-8 años
64/100% de las mujeres
recuperación a los 5 años

20/5/98 Tx MO

- AM FN 29/3/85, FA 4/5/01 16a1m, Menarca 12a7m, 3 ciclos más
- 16/3/94 **LMA** 9a, 3/3/98 1era recaída 13a, **20/5/98 Tx MO** TBI 1280r en 4d
- 13/5/99 FSH 75.7, LH 24.7 mUI/ml, Estradiol bajo, Inicia tx de reemplazo
- 3/1/01 FSH 49.5 mUI/ml, Utero 62 x 22 x 40 mm, OD 22 x 12 mm, OI 20 x 13 mm
- Talla 166.9 cm, Peso 66.8 kg, se indica Premarin y Farlutale
- 2/12/02 17a9m Peso 58.6 kg, Sigue bioquímica en la UBA

20/5/98 Tx MO

- Sin tratamiento hormonal tiene:
- 12/5/04 (6^a post Tx) FSH 92 y LH 58 mUI/ml,
- 18/10/04 Utero 64 x 19 x 34 mm, Endometrio 3.7 mm,
- OD folículo 13 mm
- **CICLO ESPONTANEO 6/11/04** post suspensión de 21 días, 2 ciclos espontáneos más.

- 10/2/05 Utero 49 x 15 x 25 mm, OD folículo 11.5 mm,
- 11/2/05 FSH 69 y LH 39 mUI/ml, Recomendación Premarin + Utrogestan
- 2o año de bioquímica

Insuficiencia hipofisaria secundaria a tumores cerebrales y radioterapia

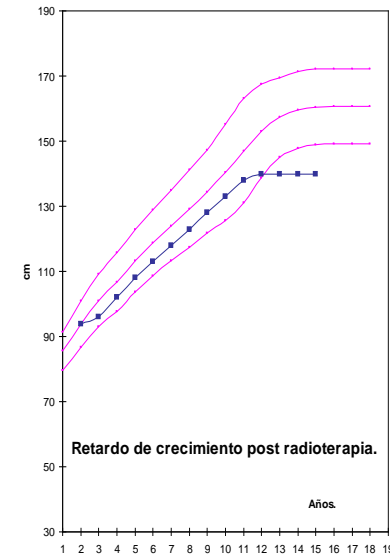
Radioterapia a la región hipotálamo hipofisaria

Orden de alteración

- GH
- Gonadotrofinas
- ACTH
- TSH

Radioterapia crecimiento y desarrollo puberal

- La radioterapia craneal lleva a:
- **Pubertad temprana** sobre todo en las niñas
- **Empuje de crecimiento subnormal** y



- Si la Rx es craneoespinal: desproporción corporal con
- acortamiento de la estatura sentada

Pubertad precoz post radioterapia

- Desinhibición de las influencias corticales sobre el hipotálamo
- Reducción del tono GABAérgico inhibitorio

Meduloblastoma, n:26

2a neoplasia más frecuente en niños

constituyen el 20% de todas las neoplasias

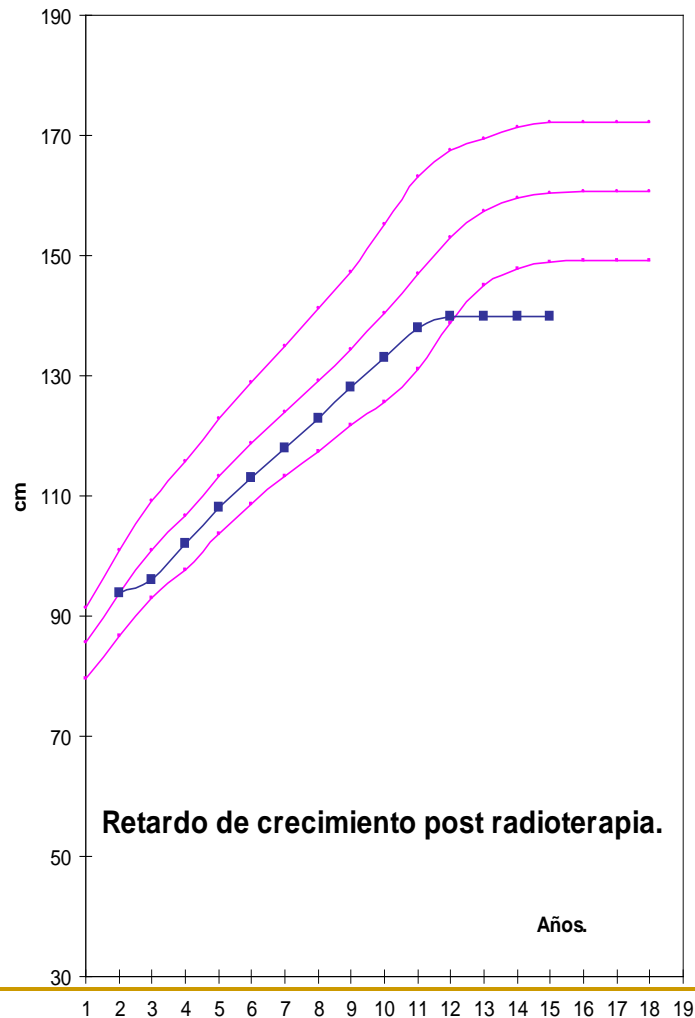
- Hallamos alteración de:
- la secreción de GH en 17/21(81%)

- la función tiroidea en 19/26 (73%)

- la función gonadal en 13/26 (50%)
 - 1 retraso puberal
 - 2 hipogonadismos hipogonadotróficos
 - 7 con aumento de FSH basal o post LHRH
 - 3 oligomenorreas)

- el eje adrenal 1/26 pacientes
 - Cancer 59: 801-806, 1987

La radioterapia craneal lleva a:



- **Pubertad temprana** sobre todo en las niñas,
- **Empuje de crecimiento subnormal**
- El seguimiento del crecimiento de estos niños debe realizarse siempre
- La alteración puede manifestarse tardíamente, y
- Finalizar con talla adulta por debajo de lo normal

Alteraciones por la enfermedad per se

- **Azoospermia:**
- Tumor testicular 9.6%
- Hodgkin 18.2% , No Hodgkin 9.1%, LLA 0%
- Tumores sólidos ó de tejidos blandos 3.7%
- *Human Reproduction 13:3256-61, 1998*

Embarazo en sobrevivientes

- 50% lo desea al diagnóstico
- Menor frecuencia de lograr fecundación comparado con la población general
 - Varones 23 % vs 32%
 - Mujeres 13 % vs 22 %
- Los varones inician búsqueda más que las mujeres
- Esperar momento en que la frecuencia de recaída baje
- 3-6 meses post finalización del tratamiento
- Todos deben consultar con la unidad de fertilidad
- [BMC Med.](#) 2016; 14: 1.

-
- *CUIDAR NUESTROS NIÑOS HOY ES
TAMBIEN PROTEGER SU FUTURO*

Sobrevivir al cáncer
Preservar la fertilidad

OPCIONES

Preservación de la fertilidad.

- PROTECCION GONADAL
 - transposición de ovarios
 - escudos protectores

- MANIPULACION HORMONAL

- CRIOPRESERVACION

Irradiación abdominal y/o pelviana

transposición de ovarios

- Causas:
 - Hodgkin
 - Wilms
 - Rhabdomyosarcoma
 - Neuroblastoma

- Transposición laparoscópica de ovarios pretratamiento

- Radioterapia con modulación de intensidad

- Recolocación de ovarios post tratamiento
 - con congelamiento simultaneo de biopsia ovárica

- Éxito 16-90%
 - Obstetrical and gynecological survey, Volume 65, Number 8, Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins

Irradiación abdominal y/o pelviana

transposición de ovarios

| AUTOR | % de disfunción ovárica | RADIOTERAPIA |
|--------------|--------------------------------|-------------------------|
| Thomas | 75 | Y |
| Ray | 45 | Y + pexia a linea media |
| Shalet | 100 | Abdominal |
| Stillmen | 68 | Ovarios en el campo |
| | 14 | En el borde del campo |

Análogo de GnRH en mujeres

- Preservación de fertilidad en linfoma
 - 100% de prepúberes vs 50% púberes o adultas
 - Por lo tanto es bueno simular un medio prepuberal en mujeres de edad reproductiva <37^a (25 000 folículos)
 - Desde 1990: mujeres 15-40^a
 - Con linfoma Hodgkin o no Hodgkin
 - 10-14 días antes
 - urgencias 2-7d
- Blumenfeld et al. Fertility and Sterility 2007

Análogo de GnRH

mecanismo de acción

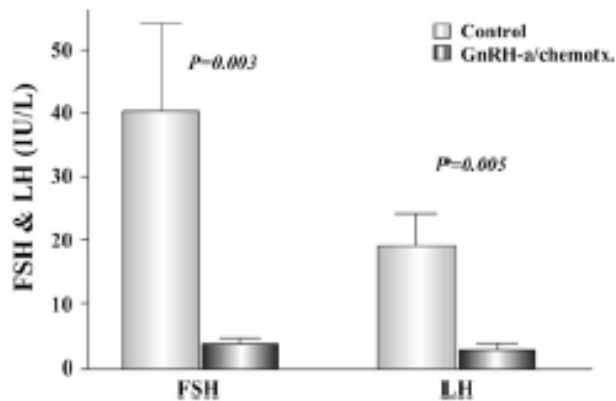
- aGnRH inhibe el aumento de gonadotropinas inhibiendo foliculogénesis.
 - Los agentes alquilantes destruyen los folículos que no están en reposo disminuyendo los esteroides e inhibina e induciendo aumento de FSH que recluta más folículos antrales hacia la maduración y aumenta la degeneración folicular. Folículos primordiales y primarios responden a FSH y LH.
- El hipoestrogenismo disminuye la perfusión útero-ovárica
- Existen receptores de GnRH en ovario y aGnRH disminuye apoptosis
- Aumenta sfingosina-1-fosfato intraovárico que es antiapoptótico
- Formación de novo de folículos primordiales a partir de cél germinales madres
 - Blumenfeld et al. Fertility and Sterility 2007

Análogo de GnRH

FIGURE 1

High levels of gonadotropins (FSH and LH, mean + SEM) in lymphoma patients treated with chemotherapy without GnRH-a vs. normal concentrations of FSH and LH in the group treated with GnRH-a during chemotherapy.

*GONADOTROPINS CONCENTRATION AFTER
GnRH-a/CHEMOTHERAPY COTREATMENT VERSUS CONTROL*



Blumenfeld. GnRH-a may minimize gonadotoxicity. Fertil Steril 2007.

- N=Hodgkin
- 65 con GnRH vs
- 46 c
- FOP:
- 2/65 (3.1%) vs
- 17/46 37%

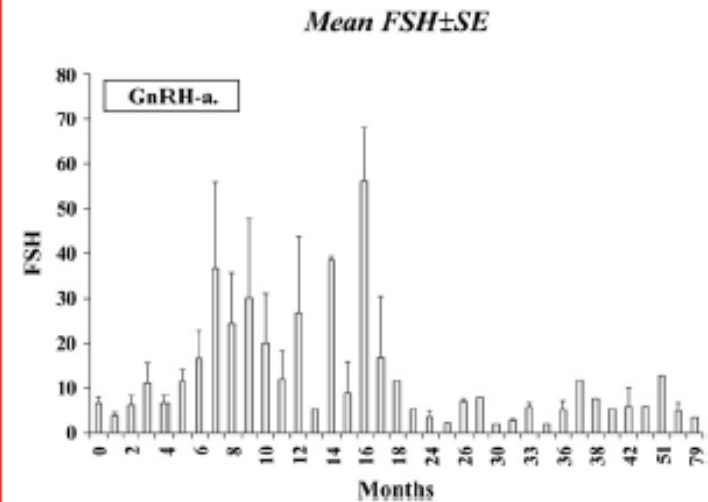
Blumenfeld et al. Fertility and Sterility 2007

Análogo de GnRH

- N=Hodgkin 65
- Función N 63/65
- 26 embarazos
- 18 RN

FIGURE 2

Longitudinal FSH concentrations in the GnRH-a/ chemotherapy study group patients. The increased FSH levels for the first year after chemotherapy were not associated with permanent POF, because most of these patients resumed cyclic ovarian function and those who were interested in pregnancy have successfully conceived.



Blumenfeld. GnRH-a may minimize gonadotoxicity. Fertil Steril 2007.

Blumenfeld et al. Fertility and Sterility 2007

Criopreservación

METODOS:

- ESTABLECIDOS
- EXPERIMENTALES

Criopreservación

METODOS:

- ESTABLECIDOS

- Hombres
 - Criopreservación de esperma

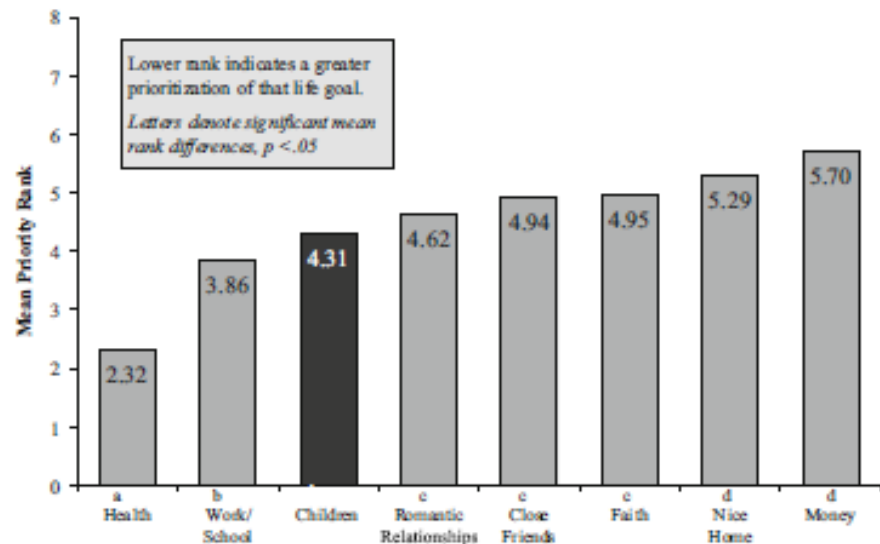
- Mujeres:
 - Criopreservación de embriones

Criopreservación de espermatozoides

- Al diagnóstico de cáncer
- Tener un hijo fue una prioridad muy alta en
- 43.8% de los adolescentes
- 21.3% de las madres
- 36.7 % de los padres

- Health
- Work/School
- Children
- Romantic
- Close Friends
- Faith
- Nice Home
- Money

Rango medio de los objetivos de vida de los adolescentes en la 1era semana de inicio del tratamiento



Support Care Cancer (2015) 23:333–341

Criopreservación

- Varones N 510
- Criopreservación de 1 muestra 507 (99.4 %)
- 88 (17.4 %) 2 ó más

- Mujeres N 491
 - 132 (26.8 %) no elegible
- 359 (66.6%) de las elegibles lo aceptaron
 - 53% criopreservación de oocitos
 - 13% criopreservación de tejido ovárico

- [BMC Med.](#) 2016; 14: 1.

Criopreservación de esperma

- 1er ca recién diagnosticado
- 13.0 a 21.9 a
- Riesgo alto de infertilidad
 - leucemia, linfoma, tumores sólidos o cerebrales
- Tanner III o mayor
- CI intacto

Criopreservación de embriones u oocitos maduros mujeres

- Método establecido
- En adultos y con pareja:
 - Obtener ovocitos maduros pre tratamiento para IVF y criopreservación de embriones
- En adultos sin pareja con menor éxito
 - Criopreservar oocitos maduros
- Vitricación mejor que congelamiento lento
 - **8-14 días de gonadotrofinas sc para estimulación**
 - **Monitoreo transvaginal y de hormonas séricas**
 - **Obtención transvaginal de oocitos**
 - Cancer 2015;121:1532-9.
 - Arch Gynecol Obstet. 2011; 284:427-435.

Complicaciones

- Sme de hiperestimulación ovárica
- Tromboembolismo
- Torsión ovárica
- Complicaciones perioperatorias
 - Fertil Steril. 2008;90:S188-S193

RN vivos post transferencia de embriones congelados en mujeres sin cáncer

- 42% mujeres <35 a
 - 40% mujeres 35 a 37 a
 - 34% mujeres 38 a 39 a
-
- Datos del año 2012 según the Society of Assisted Reproductive Technologies
 - Cancer 2015;121:1532-9.

Criopreservación de tejido ovárico

- En prepúberes
- Guardar tejido gonadal antes del tratamiento, obtenido por laparoscopia
 - No hay estimulación ovárica
 - Tx ortotópico autólogo
 - 30 RN de tejido ovárico obtenido en postpuberales
 - Nat Rev Endocrinol. 2013;9:735-749
 - Cancer 2015;121:1532-9.
 - Peligro contaminación con células cancerosas
 - LLA y Ca de ovario
 - Hum Reprod Update. 2013;19:483-506.

Criopreservación de oocitos inmaduros

- Del tejido ovárico criopreservado
- La maduración de los oocitos inmaduros, madurados in vitro para
- Uso en FIV
- 1 embarazo hasta la actualidad en humanos

- Hum Reprod. 2014;29(2):276–278. Prasath EB, Chan MLH, Wong WHW, Lim CJW, Tharmalingam MD, Hendricks M, et al.
- First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient.

- [BMC Med.](#) 2016; 14: 1.

Costo de preservación de oocito o embrión

- En USA
- \$7000 a \$15,000 con
- Costo anual de \$100 a \$1500
- Cancer 2015;121:1532-9.

En adolescentes

- Las discusiones sensibles y claras sobre fertilidad son
- Beneficiosas
- Enfatizan la existencia de futuro
- Reaseguran que la meta del tratamiento es la curación

Criterios de Edinbrough para criopreservación de tejido de corteza ovárica

- Edad <30a
- Sin quimio ni radioterapia previa
 - pacientes <15a con quimioterapia previa de bajo riesgo
- Posibilidad realista de larga sobrevida
- Riego >50% de falla ovárica inducida por el tratamiento
- Consentimiento informado del paciente ó padres
- Serología para HIV y hepatitis B negativa
- Sin niños previos

Preservación de la fertilidad.

- Consentimiento:
- Naturaleza y riesgo del procedimiento de recolección y alternativas,
- Probabilidad de éxito del uso del material conservado y riesgos de su utilización en el futuro,
- Utilización del material conservado para investigación,
- Que se hará con el material si el paciente muere.
 - *Medical & Pediatric Oncology 35:114, 2000*

Preservación de la fertilidad.

consentimiento para el almacenamiento y uso futuro de gametas
Human Fertilisation and Embryology Authority

- >18a en UK, >16a en Escocia
- Menores
 - competencia Gillick: suficiente entendimiento e inteligencia para realizar una decisión informada
- Si son células haploides solo el paciente puede firmar el consentimiento

Recomendaciones

- Investigación continua y estructurada
- Centralización de datos
- Rápida difusión de resultados
- Revisión rigurosa de los procedimientos
- Desarrollo del proceso de obtención del consentimiento informado

Muchas gracias
