IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

Madrid, 25 de febrero de 2016

# Toxicidades … Fertilidad

**Dra Pilar Lianes**
**Consorcio Sanitario del Maresme (Barcelona)**

**Icapen**

# Toxicidades diferenciales

IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

- Los tratamientos con quimioterapia producen mayor toxicidad, especialmente hematológica y naúseas, en las mujeres que en los hombres , en posible relación a una distinta farmacocinética.

- Estas diferencias en toxicidad, no se traducen en unos resultados peores, ya que las mujeres suelen presentar mejores resultados de eficacia.

# Toxicidades diferenciales



- Las naúseas y vómitos son más severas en mujeres con CP (Gralla et al. 1999).

- Las mujeres tratadas con carboplatino-paclitaxel tuvieron más neutropenia (grade 3–4)($p < 0.001$) y un nadir inferior ($p < 0.001$) (Wakelee et al. 2006; Yamamoto et al. 2008).

- Las mujeres tratadas con docetaxel tuvieron más cefalea y toxicidad cutánea(EMA)

- La reducción de la *p*-glicoproteína en mujeres se asocia también con mayor mielosupresion y emesis.(JCO.2005.02.0164)

- Variaciones en los niveles de p-glicoproteína (aproximadamente 2 veces superior en varones) puede prolongar la vida media de varios fármacos quimioterápicos como los alcaloides de la vinca, doxorubicina, etopósido o docetaxel.

Sex Differences in the Drug Therapy for Oncologic Diseases 2012

# Meta-análisis publicado por Signh et al.



- Las mujeres presentaron una mayor toxicidad hematológica que los varones con VAC y Cisplatino-etoposido para el cancer de células pequeñas:
- Anemia grado 3/4, 16,3% frente 7,6%respectivamente, p<0,001;
- Leucopenia grado 3/4, 80,4% frente 69,2%,respectivamente, p=0,0001).
- También las mujeres presentaron más estomatitis (16,8% frente 8,3%, p<0,0001) y vómitos
- A pesar de la toxicidad no reciben menos ciclos de tratamiento,
- Presentan una mejor tasa de respuestas y Supervivencia Global.

# Toxicidades diferenciales



- Varones tienen mayor incidencia de toxicidad digestiva baja lo que se relaciona con menor expresión y actividad de la glutathion S-transferasa en el intestino de ellos (Singhal et al. 1992; Hoensch et al. 2002)
- Así mismo los hombres suelen tener tasas de respuestas inferiores
- Las diferencias de género son variables para cada fármaco
- Tanto los efectos secundarios como las respuesta se relacionan frecuentemente con la farmacocinética
- Los varones se benefician menos del soporte psicológico

# Toxicidades diferenciales

IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

- Las mujeres responden menos al tratamiento médico de la toxicidad GI

- Los antieméticos como metoclopramida, o derivados de serotonina, son menos efectivos en mujeres (Osoba et al. 1997; Jannet al. 1998; Tsavaris et al. 1998; Friedman et al. 2000; Liaw et al. 2003; Heskethet al. 2006).

- Solo los inhibidores de NK1 parecen mejorar el control de la emesis en mujeres tras el primer ciclo de cisplatino (Hesketh et al. 2006).

- El cisplatino puede inducir hipo resistente en varones (Liaw et al. 2001; Marosi 2006).

- Las mujeres ancianas alcanzan mayores niveles plasmáticos de antihistaminicos y se relaciona con el desarrollo de arritmias severas (Ebert et al. 1998; Timmer et al. 2000)

# Toxicidades diferenciales

- En el estudio de Sandler et al., E4599, que compara carboplatino más paclitaxel con o sin bevacizumab,

- Cuando se comparó las diferencias por sexos en el brazo con bevacizumab, las mujeres experimentaban mayor grado de hipertensión grado 3/4 que los varones (9,9% frente 4,2%, p=0,02). Hay que recordar que la hipertensión se ha postulado en algunos estudios como una marcador subrogado de respuesta a bevacizumab

- No hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos fatales entre sexos en brazo de bevacizumab aunque sí una tendencia (1,9% hombre y 5,2% mujeres, p=0,07

Cancer de pulmon en mujeres.E. Carcereny et al cap 7.pags 194-198

# Fertilidad
# Consideraciones previas

IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

- Cuantas mujeres tienen cancer de pulmón en edad fértil?
- Cuantas pacientes sobreviven?
  - Incidencia  prevista CPM 2015 España:5.7%
  - CP en <30 años 1.5% (PAM 2015; 39:553-571)/CP<40a: 2%

- Consideramos el impacto psicosocial, laboral cognitiva etc…?
- Pensamos en la posibilidad de fertilidad en pacientes con CP??

# THE LIFETIME PROBABILITY OF DEVELOPING CANCER FOR WOMEN, 2009-2011

IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

| Site | Risk |
|---|---|
| All sites† | 1 in 3 |
| Breast | 1 in 8 |
| Lung & bronchus | 1 in 16 |
| Colon & rectum | 1 in 22 |
| Uterine corpus | 1 in 37 |
| Non-Hodgkin lymphoma | 1 in 52 |
| Melanoma of the skin‡ | 1 in 53 |
| Thyroid | 1 in 60 |
| Pancreas | 1 in 67 |
| Ovary | 1 in 75 |
| Leukemia | 1 in 84 |

* For those free of cancer.
† All sites exclude basal cell and squamous cell skin cancers and in situ cancers except urinary bladder.
‡ Statistic for white women.

Source: DevCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software, Version 6.7.1 Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, 2014.

# Oncofertilidad



- Hay muchos estudios que demuestran  que los pacientes se preocupan por la repercusión del cáncer y los tratamientos sobre su fertilidad

- Los pacientes que no son informados en el momento del diagnóstico tienen riesgo stress postraumático después

- Los oncólogos debemos informar y remitir a especialistas en este campo para informar sobre las diferentes opciones de preservación

- Es un área olvidada en nuestra práctia diaria

  - JAMA Oncology 2016, jan 28

# CONSIDERACIONES GENERALES



- Los efectos de la QMT y RT sobre la fertilidad dependen del fármaco o tamaño/localización del campo de radiación, dosis e intensidad de la misma, método de administración, enfermedad, edad, género y existencia de tratamiento previo de la fertilidad de la paciente

- La fertilidad puede verse afectada de forma transitoria/permanente o sólo manifestarse en la mujer tardíamente como **fallo ovárico prematuro**, reduciendo así su período de fertilidad

- **La fertilidad puede verse comprometida a pesar del mantenimiento de los ciclos menstruales**

- **La preservación de la fertilidad es a menudo posible en aquellas personas que van a realizar tratamiento para el cáncer**

# ESTÁN LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS INTERESADOS EN PRESERVAR SU FERTILIDAD?



- El aumento de la supervivencia con una calidad de vida normal a largo plazo, hace que las pacientes se planteen su futuro reproductivo en el momento del diagnóstico y previo al inicio del tratamiento oncológico

- La preservación de la fertilidad es de gran importancia para muchos de estos pacientes

- Existe un importante distrés emocional en aquellos pacientes que se vuelven estériles

- Los pacientes podrían escoger una estrategia de tratamiento menos eficaz con el fin de preservar al máximo su fertilidad

# EFECTO DE LA QMT EN LA FUNCIÓN OVÁRICA



- La QMT causa una marcada pérdida folicular
- Los agentes alquilantes, como la **ciclofosfamida**, són los más gonadotóxicos, aumentando el riesgo de desarrollar fallo ovárico (x 4-9.3 %)
- Uno de los mayores puntos débiles de los estudios existentes es el uso de la amenorrea inducida por la QMT como marcador de la esterilidad. **La reserva ovárica puede estar disminuida incluso con ciclos regulares**
- La incidencia de amenorrea es menor en las mujeres jóvenes, ya que poseen más pool de folículos primordiales.
- Es muy probable que una amenorrea ocurra durante la QMT y una proporción de estas pacientes recuperarán la función menstrual durante los 6 meses posteriores
- Dosis  bajas de agentes quimioterápicos en mujeres mayores con baja reserva folicular pueden inducir daño gonadal permanente

# FACTORES QUE INFLUYEN EN EL GRADO DE AFECTACIÓN OVÁRICA POR QMT

- Edad
- Tipo de fármaco o la combinación de los mismos
- Dosis total administrada
- Idiosincrásia de la paciente

# AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY RECOMMENDATIONS ON FERTILITY PRESERVATION IN CANCER PATIENTS



| RIESGO DE AMENORREA PERMANENTE | TRATAMIENTO |
|---|---|
| ELEVADO RIESGO (>80%) | ✦CICLOFOSFAMIDA / RT CORPORAL TOTAL<br>✦CICLOFOSFAMIDA/BUSULFAN<br>✦RT SOBRE LA ZONA OVÁRICA<br>✦CMF, CEF, CAF X 6 CICLOS EN > DE 40 AÑOS (CA MAMA COMBINACIONES DE CICLOFOSFAMIDA, METROTEXATO, FLUOROURACILO, DOXORUBICINA, EPIRUBICINA) |
| RIESGO INTERMEDIO | ✦CMF, CEF, CAF X 6 CICLOS EN MUJERES DE 30-39 AÑOS (CA MAMA)<br>✦AC X 4 CICLOS EN MUJERES > 40 AÑOS **(** CA MAMA CON **DOXORUBICINA/CICLOFOSFAMID**A) **cisplatino, paclitaxel, Bevacizumab** |
| BAJO RIESGO (<20%) | ✦ABVD (DOXORUBICINA, BLEOMICINA, VINBLASTINA, DACARBAZINA)<br>✦CHOP X 4-6 CICLOS (CICLOFOSFAMIDA, DOXORUBICINA, VINCRISTINA, PREDNISONA)<br>✦CVP ( CICLOFOSFAMIDA, VINCRISTINA, PREDNISONA)<br>✦AML (ANTRACICLINA, CITARABINA)<br>✦ALL (MULTIAGENTE)<br>✦CMF, CEF, CAF X6 EN < 30 AÑOS<br>✦AC X 4 EN < DE 40 AÑOS |

| RIESGO DE AMENORREA PERMANENTE | TRATAMIENTO |
|---|---|
| MUY BAJO/ NO RIESGO | VINCRISTINA<br>METROTEXATO<br>FLUOROURACILO |
| RIESGO DESCONOCIDO | TAXANOS<br>OXALIPLATINO<br>**IRINOTECAM**<br>**AC MONOCLONALES (TRASTUZUMAB, BEVACIZUMAB, CETUXIMAB)**<br>**INHIBIDORES TIROSIN-KINASA (ERLOTINIB, IMATINIB)** |

***RBOR*** Vol. 191-773, mayo-junio 2015, a239. ISSN-L: 0210-1963

doi: http://dx.doi.org/10.3989/arbor.2015.773n3009

# FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD



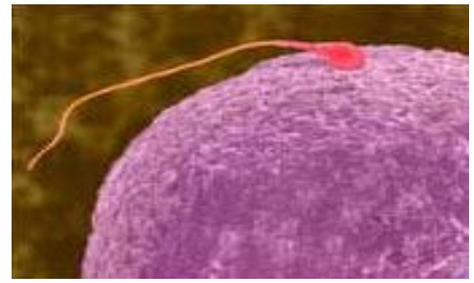
- Edad y reserva ovárica
- Tipo de tratamiento y dosis administrada
- Diagnóstico y estadio de la enfermedad
- Existencia de pareja
- Tiempo disponible
- Probabilidad de existencia de metástasis a nivel ovárico
- Especialistas disponibles

# TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE FERTILIDAD

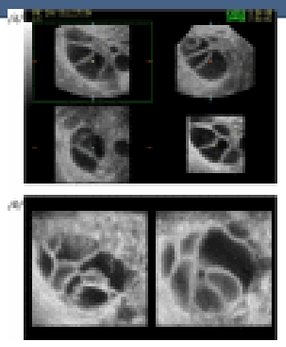
- Criopreservación de embriones
- Criopreservación de ovocitos
- Criopreservación de tejido ovárico
- Supresión ovárica-Quimioprofilaxis
- Transposición ovárica
- Cirugía ginecológica conservadora-Traquelectomía

# CRIOPRESERVACIÓN DE EMBRIONES

**Definición**: estimulación y desarrollo folicular múltiple, recuperación de ovocitos, fertilización in vitro y congelación de embriones

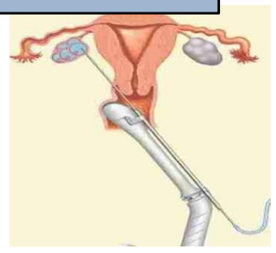


## Estimulación de la ovulación



8 10 12

Punción Folicular



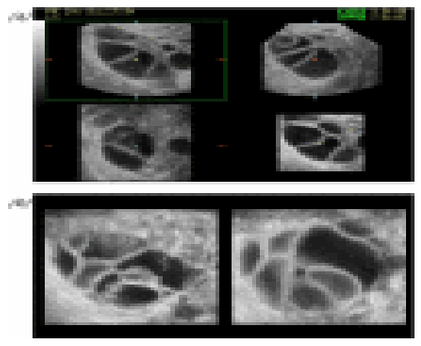
# CRIOPRESERVACIÓN DE EMBRIONES

- Técnica estandarizada y reproducible
- **Tasa de éxito: 25-30%**
- Postpuberal
- **Requiere pareja o donante de semen**
- Necesita aproximadamente entre 10-14 días de estimulación ovárica con administración diaria de gonadotrofinas.
- **Retraso en el inicio de la quimioterapia ..¿ es posible?.**
- **Procedimiento quirúrgico**
- No preserva la función gonadal
- Supervivencia de embriones descongelados: 35%-90%
- Implantación: 8%-30%
- Gestaciones acumuladas: 60%
- No es aconsejable realizar FIV si la QMT ha sido iniciada (disminución de la efectividad, riesgo potencial de fertilización de ovocitos genéticamente dañados)

# CRIOPRESERVACION DE OVOCITOS

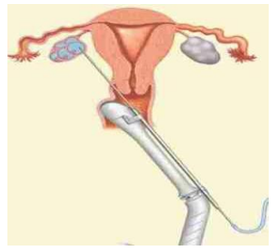
IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

## Estimulación de la ovulación



8 10 12

**Punción Folicular**

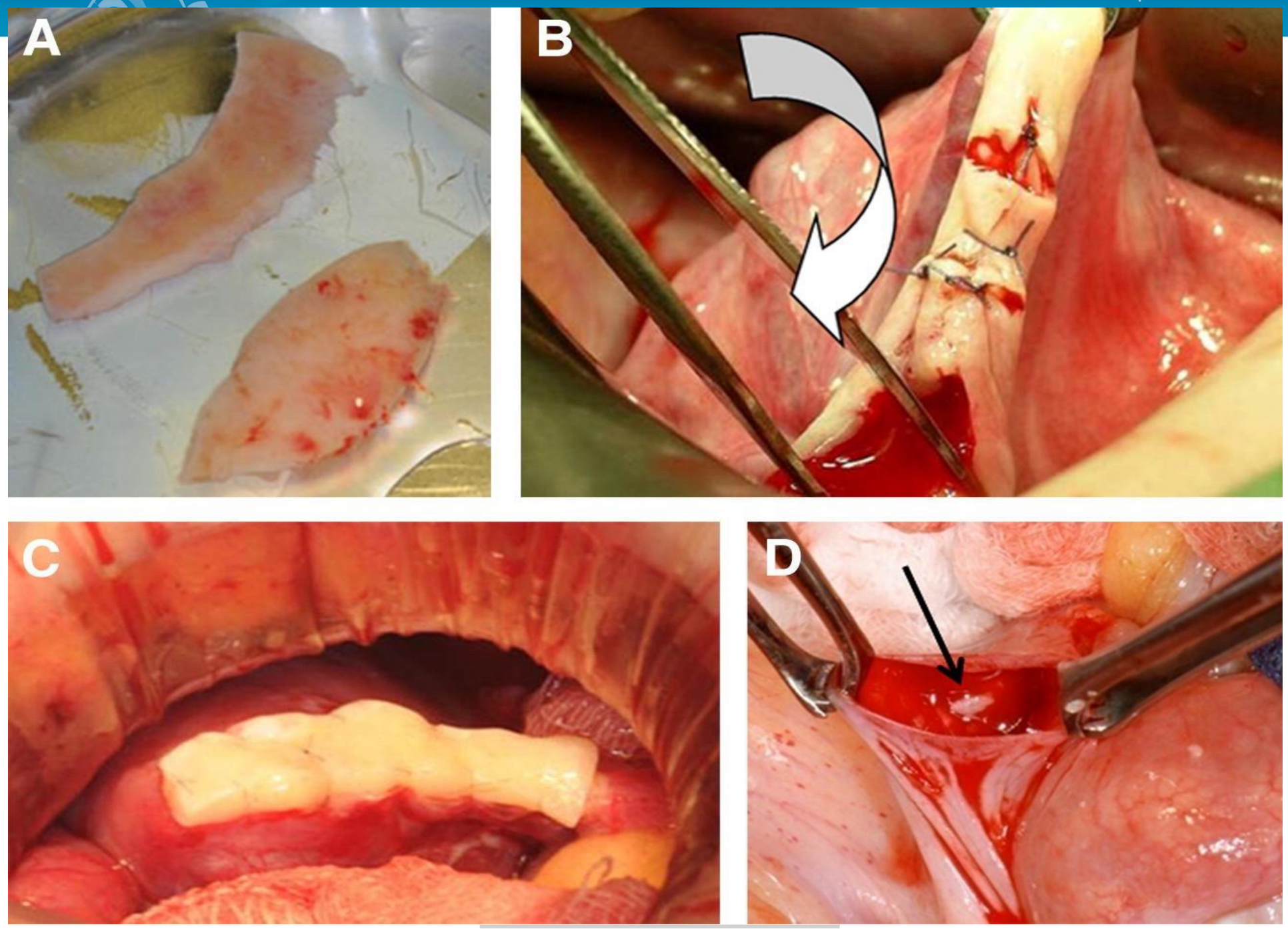


Definición: estimulación y desarrollo folicular múltiple, recuperación de ovocitos y congelación de los mismos

# CRIOPRESERVACIÓN DE OVOCITOS

- Postpuberal
- **Requiere estimulación ovárica con gonadotrofinas, implicando también un retraso en el inicio de la terapia oncológica**
- Procedimiento quirúrgico
- No preserva la función gonadal
- **Congelación lenta de ovocitos:**
  - Complejidad
  - Formación de cristales de hielo que impiden supervivencia o fertilización del ovocito
  - Tasa media de supervivencia: 60-70%
  - Tasa de implantación: 10-30%
- **Vitrificación:**
  - Congelación ultra-rápida del ovocito, previniendo la formación de cristales
  - Tasa media de supervivencia: 90%
  - **Tasa de gestación: 40-45%**

# CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO OVÁRICO



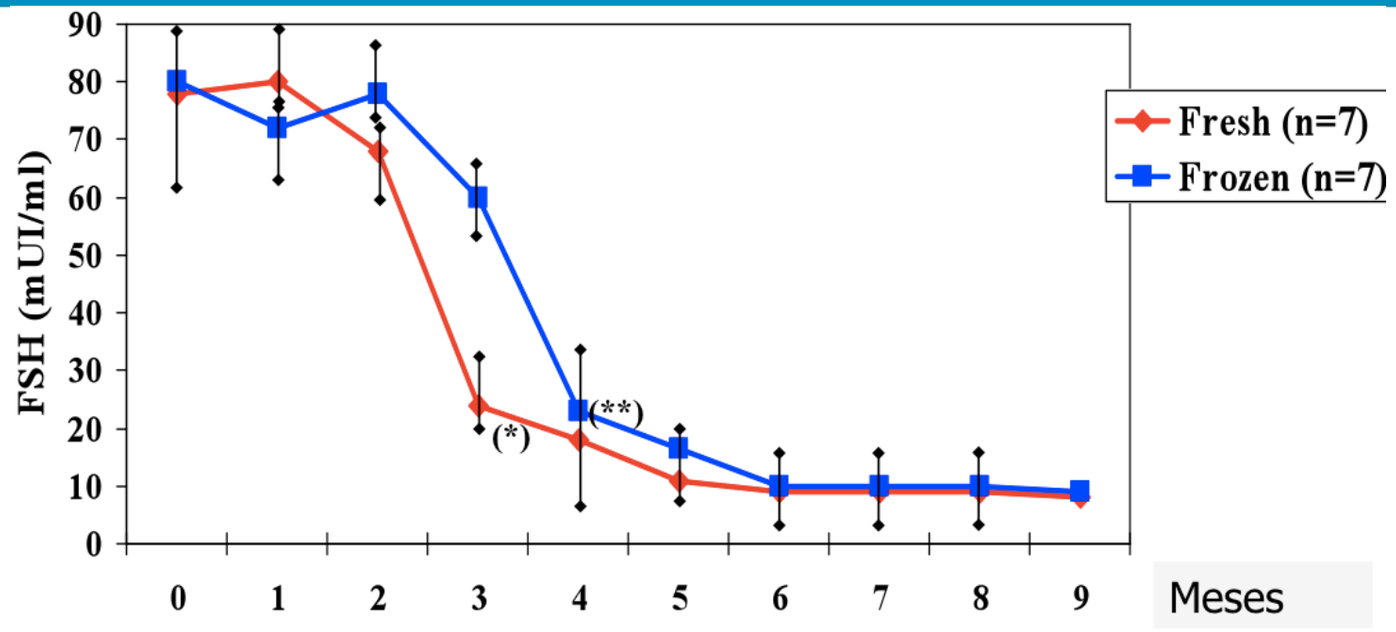

**Orthotopic reimplantation of thawed ovarian cortical fragments by different surgical approaches. (A) Large ovarian cortical strips 0.5 × 1.0 cm prepared for transplantation. (B) Transplantation of large ovarian strips beneath the cortex of atrophic ovary (reprinted with permission from J. Dor and D. Meirow). (C) Orthotopic transplantation of large ovarian strip on the broad ligament. (reprinted with permission from S. Silber and D. Meirow). (D) Insertion of ultrathin ovarian fragment into peritoneal pocket**

# CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO OVÁRICO

- El tejido ovárico se extrae mediante laparoscopia y se congela en finas laminas de tejido
- Los folículos primordiales son menos vulnerables al daño de la criopreservación, por tener un mayor volumen, baja tasa metabólica y ausencia de zona pelúcida
- Posteriormente se descongela y reimplanta. Tipos de trasplante:
  - **Ortotópico**: implantación de los trozos de cortical en la médula ovárica. Permite una concepción natural. Requiere anestesia general
  - **Heterotópico**: en el antebrazo/ área suprapúbica. No requiere anestesia general ni cirugía. Fácil control del desarrollo folicular y extracción si fuera necesario
- **Método experimental ,prometedor en niñas de corta edad y adolescentes. Aplicable tanto en población prepuberal como adulta**
- **No requiere estimulación ovárica ni existencia de pareja**
- **No existe tiempo de demora para el inicio del tratamiento oncológico**

# CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO OVÁRICO

- Permite preservar temporalmente la función gonadal, iniciándose la función endocrina a los 3-5 meses.



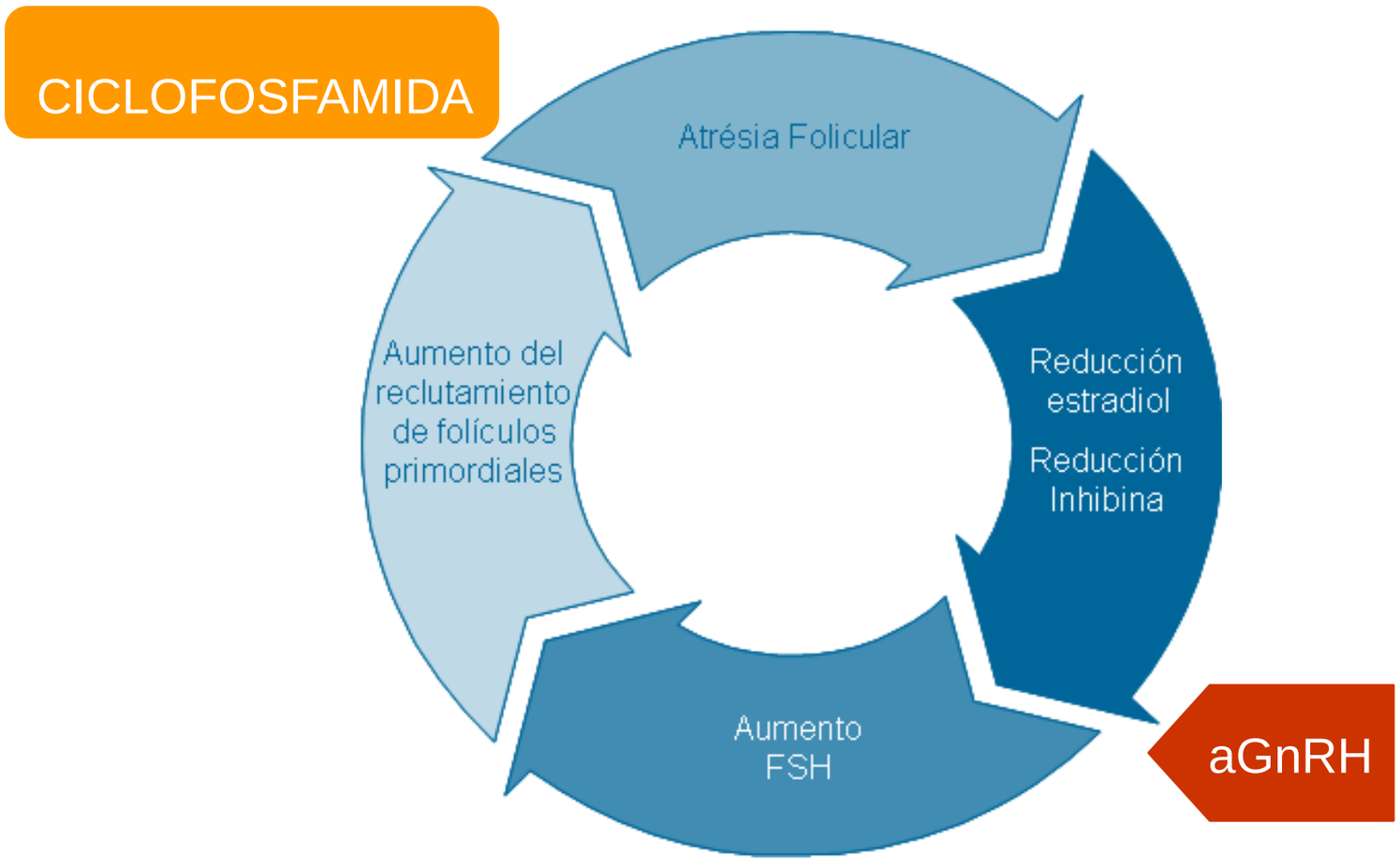

- **Riesgo de isquemia y pérdida folicular,** estimándose que la pérdida de folículos en el tejido ovárico criopreservado es del 50-65% → mujer joven (30-35 años) con buena reserva folicular

- **Inconvenientes:**
  - **¿Reintroducción de células cancerígenas?**
  - **Se necesitan métodos de screening seguros y fiables: examen histológico, inmunohistoquímica, citometría de flujo, técnicas de genética molecular (PCR), FISH, estudio de ploidias….**
  - **Alternativas futuras: Maduración de ovocitos in vitro, xenotrasplante**

# CRIOPRESERVACIÓN DE TEJIDO OVARICO
# RIESGO DE AFECTACIÓN OVÁRICA

| Bajo riesgo | Riesgo medio | Riesgo alto |
|---|---|---|
| Tumor de Wilms<br>Linfoma no Hodgkin<br>Linfoma de Hodgkin<br>C. mama no metastásico<br>C. mama ductal infiltrante (I-III)<br>Rabdomiosarcoma no genital<br>Sarcoma osteogénico<br>Carcinoma escamoso de cérvix<br>Sarcoma de Ewing | C. mama lobulillar (M ocultas en ovario, representa <15% de todos los canceres de mama y es típico de mujeres postmenopausicas)<br>Adenocarcinoma cervical<br>C. colorectal | Leucemia<br>Neuroblastoma<br>C. mama estadio IV<br>Rabdomiosarcoma genital<br>Linfoma de Burkitt<br><br>cancer de pulmón????? |

Administración de un análogo de la GnRH para dejar en reposo el ovario, tratando de imitar un estado prepuberal



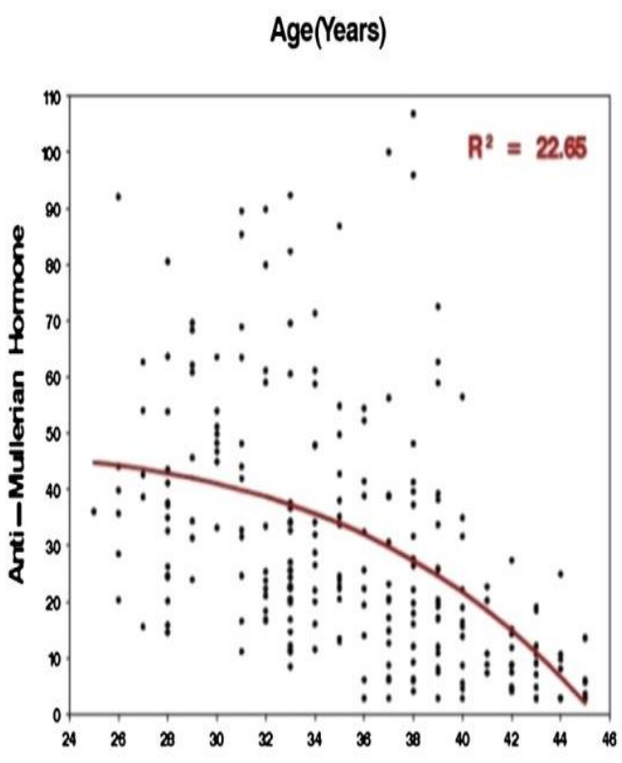
# SUPRESIÓN OVÁRICA

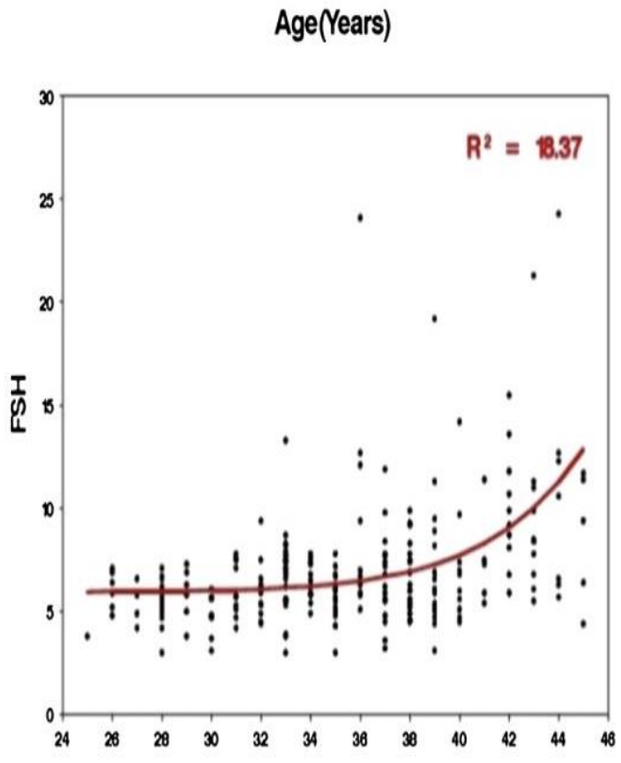


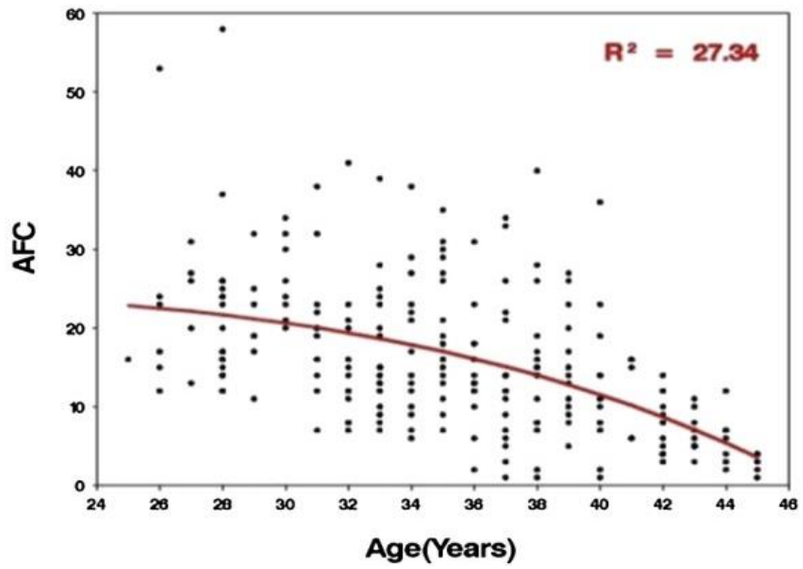
- **Se inicia antes de la QMT/RT: no necesita tiempo de espera previo al tratamiento**
- **No necesita la existencia de pareja**
- **Fácil administración**
- Consideraciones:
    - Los niños prepuberales también pierden la función gonadal con QMT/RT
    - Efectos secundarios de la deprivación estrogénica
    - **En los estudios existentes no existen suficientes evidencias sobre la seguridad y efectividad de los análogos de la GnRH en cuanto a la preservación de la fertilidad**. Son estudios con n reducida, no randomizados, con controles históricos y no homogéneos que utilizan marcadores de reserva ovárica poco sensibles
- En un estudio publicado en 2010 , prospectivo y randomizado, se comprobó que la tasa de preservación ovárica fue del 0%, disminuyendo la AMH en todas las pacientes afectas de LH tras 12 meses de seguimiento y haber sido tratadas con agonistas de la GnRH

# MÉTODOS DISPONIBLES

# EDAD Y RESERVA OVÁRICA




- **Edad límite : 40 años**
- **37 años para criopreservación de tejido ovárico**
- Debe existir una buena reserva ovárica para poder ofrecer PF
- El aumento de la edad se correlaciona con una menor reserva folicular . Al nacimiento 2 millones de folículos primordiales 📂 500.000 menarquia 📂 37-38 años 25000 📂 50 años menopausia
- Valoración individual
- Niñas prepúberes criopreservación de tejido ovárico

Fert and Ster 2012; 97:238-243

# TIEMPO PARA REALIZAR EL PROCEDIMIENTO

- Si requerimos un proceso de estimulación ovárica necesitamos una media de 12-14 días. ***¿Se puede diferir el inicio de la QMT?***
- La criopreservación de tejido ovárico **es la técnica indicada si no se dispone de tiempo suficiente para criopreservación de embriones/ovocitos**
- **Protocolo Random-Start puede llevar apenas 2 semanas desde la estimulacion a obtención**
- **Criopreservation es actualmente el estandard ya que elimina decisiones dificiles acerca de la pareja, donante de esperma y la congelación de embriones**

# PROTOCOLO DE ESTIMULACION RANDOM START

IV Simposio Cáncer de Pulmón en Mujeres

Cualquier fase de ciclo

Triptorelina 0,2 mg (folículos 18/21 mm, 36 h antes de la punción)

Antagonistas 0,25 mg/d

PUNCIÓN FOLICULAR

Letrozol 5 mg/d/2 dias

FSHr /HMG 150-225-300 UI/d

LETROZOL 5 mg/d EN CA DE MAMA

Control analítico y ecográfico

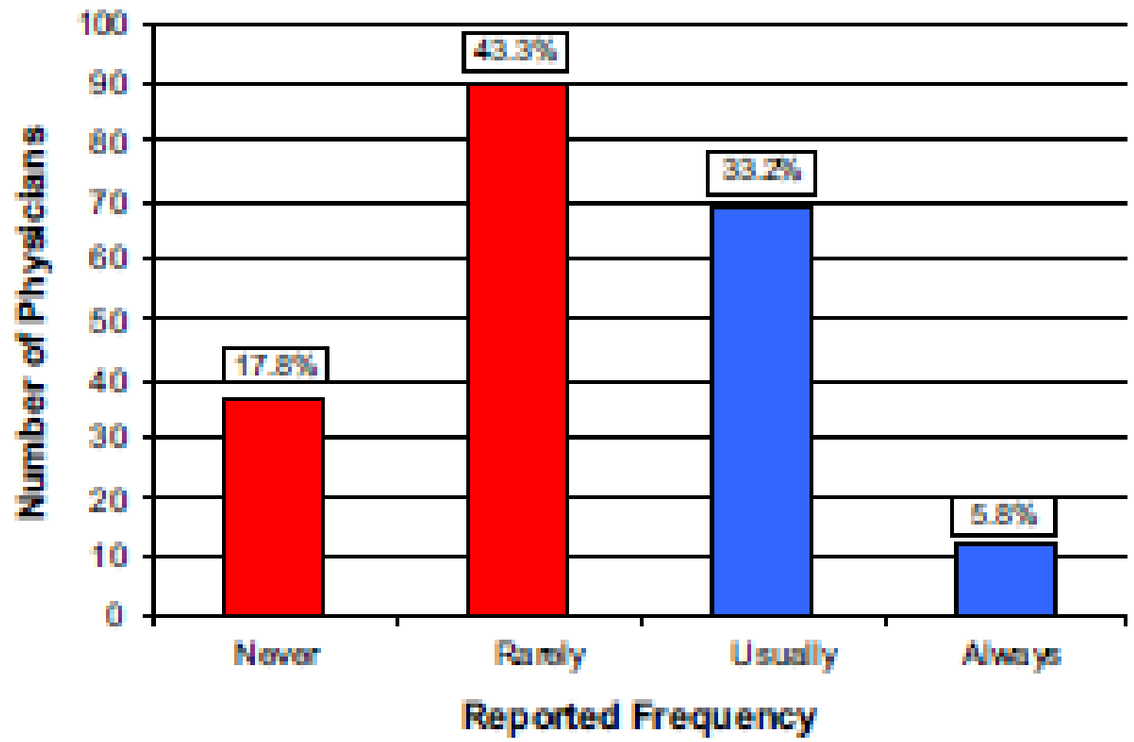
# VISIÓN DEL ONCÓLOGO

- **Razones por las que no ofrecer Preservación de la Fertilidad:**
  - Pronóstico 30%
  - Tiempo disponible 22%
  - Hijo previo 10%
  - Bajo éxito de las técnicas de PF 8%
  - Demasiado mayor para plantear maternidad 7%
  - Conocimiento limitado sobre la gonadotoxicidad 6%
  - Difícil acceso a los centros de reproducción 5%
  - Coste económico 4%
  - No existencia de pareja 1%
  - Pareja del mismo sexo 2%

**Forman J et al. A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. Fert and Ster, 2010**

**FIGURE 1**

How often do you refer patients to a reproductive endocrinologist or obstetrician/gynecologist who specializes in fertility?




*Forman. Survey of oncologists on fertility preservation. Fertil Steril 2010.*

**Forman J et al. A nationwide survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. Fert and Ster, 2010**

# PUNTOS A TRATAR CON LOS PACIENTES

- No existen evidencias de un aumento del riesgo de cáncer o alteraciones congénitas en la descendencia

- Riesgos sobre la descendencia:
  - derivados del efecto mutagénico del tratamiento si fuera posible la reproducción natural
  - derivados de las técnicas de reproducción asistida
  - derivados de la condición genética de los progenitores (cáncer hereditario) con posibilidad de DGPI

- Alternativas reproductivas aplicables: donación de ovocitos, de embriones, adopción

- El tratamiento de la esterilidad puede estar asociado a stress psicosocial

- Obligaciones legales respecto a los gametos o tejidos conservados en caso de muerte

# Fertilidad: una llamada a la acción

- Es importante que los oncólogos nos impliquemos en el cuidado de la fertilidad de nuestros pacientes

- Debemos acostumbrarnos a incluir la fertilidad en nuestra valoración multidisciplinar y derivar como lo hacemos ya con consejo genético antes de iniciar el tratamiento

- Podemos informar sobre la repercusión hormonal de los tratamientos y realizar recomendaciones no solo sobre la salud física sino sobre el bienestar psicosexual y social

- Puede suponer un esfuerzo adicional por nuestra parte

- Pero…si es posible merece la pena

gracias