

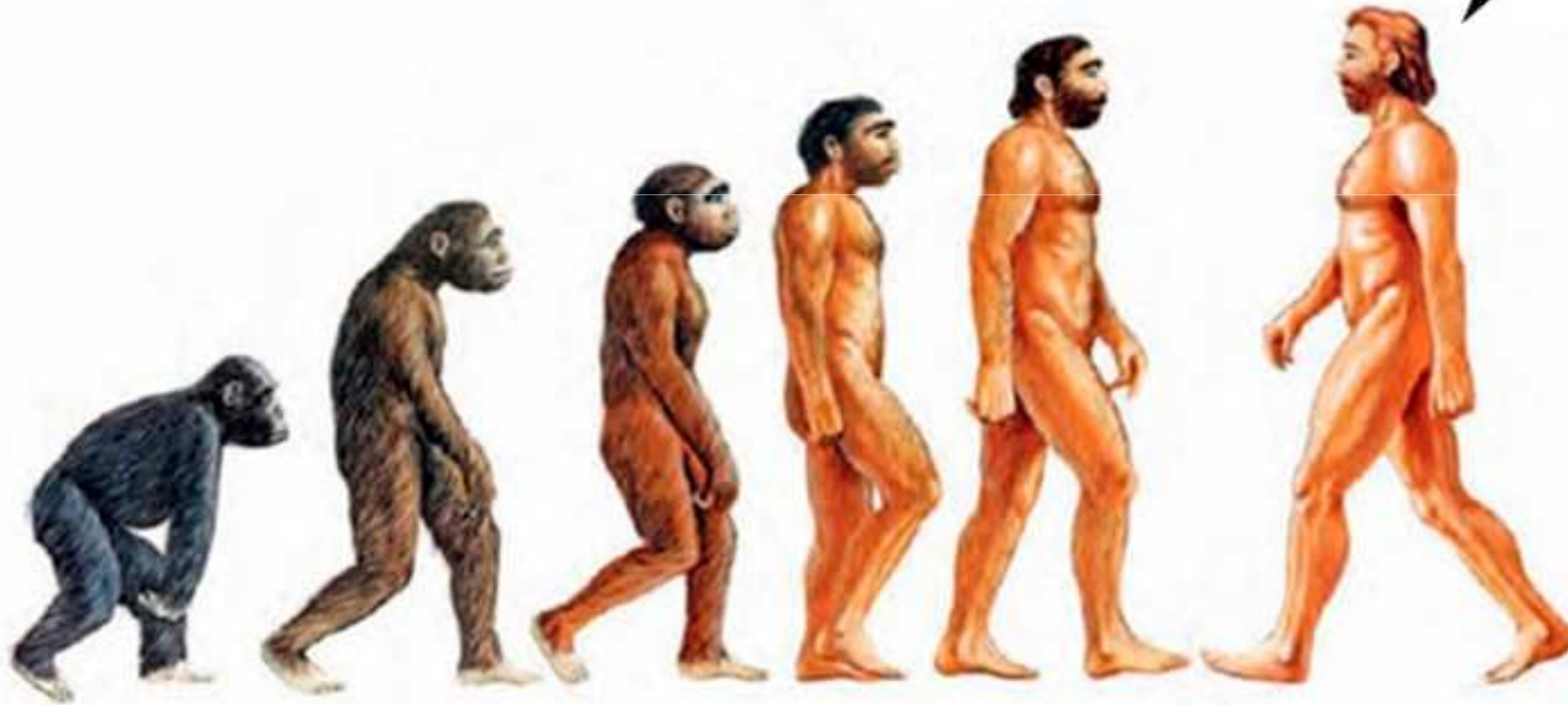


Preservacion de la fertilidad en niños y adolescentes con cáncer



*Mercedes García Lombardi
Jefa de Unidad Oncología
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez*

Un poco de historia....



Dad la vuelta que,
en algún momento, nos
hemos equivocado
de camino

1965



© 2007 by S. Larralde & Asociados S.A.

QUINO

1965

Que herramientas tenían en ese momento?

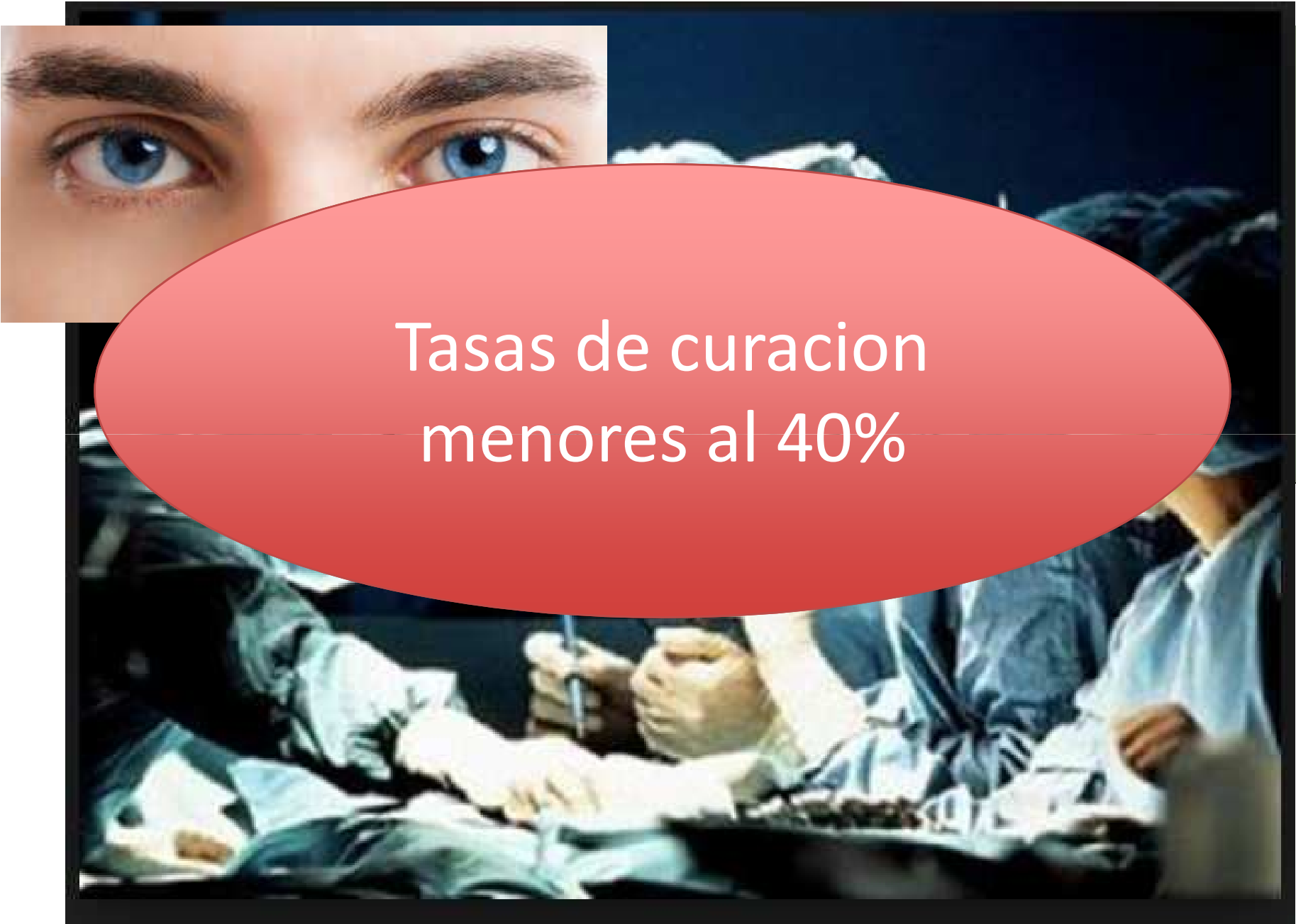


Cuales eran los métodos de diagnostico?

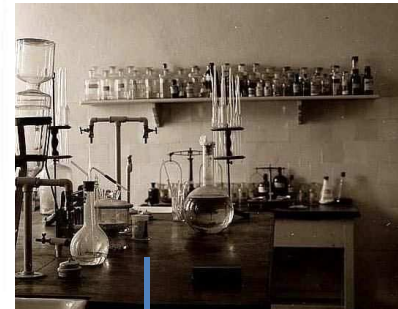
- Semiologia: inspección, palpación, percusión y auscultación
- Rx: torax, abdomen, pelvis. Esqueleto
- Ecografia
- Neumoencefalografia para tumores de SNC
- Linfografia- Flebografia
- Diagnostico AP Hematoxilina y eosina PAP en orina
- Todos los laboratorios eran manuales

Cuales eran las posibilidades de tratamiento

- CIRUGIA
- Radioterapia con cobalto
- 4 drogas citostaticas
- ????????????



Tasas de curacion
menores al 40%



Acceso a nuevas drogas

1964

1970

1982



Poliquimioterapia



Necesidad de nuevas medidas de sostén



1982

1999



Medidas de sosten

- C

- P

- C

- C

- C

- C

- C

- C

- C

- C

Tasas de curacion
cercanas al 60 %







Los tratamientos curan

Cual es el costo de la curacion???

Mayor sobrevivencia y calidad de vida: fertilidad



cto
sículas
minale
o



Quienes tienen mayor riesgo de trastornos en la fertilidad

- *8 a 12 % de las mujeres sobrevivientes*
- *1/3 de los varones adultos sobrevivientes de cancer*
- *Relacionado directamente al diagnostico, tratamiento y edad del paciente*

Tratamientos oncológicos

radio y quimioterapia
efecto gonadotóxico

- Menopausia precoz
- Infertilidad

Dosis altas de
alquilantes

Radioterapia
pélvica

Trasplante de
medula ósea

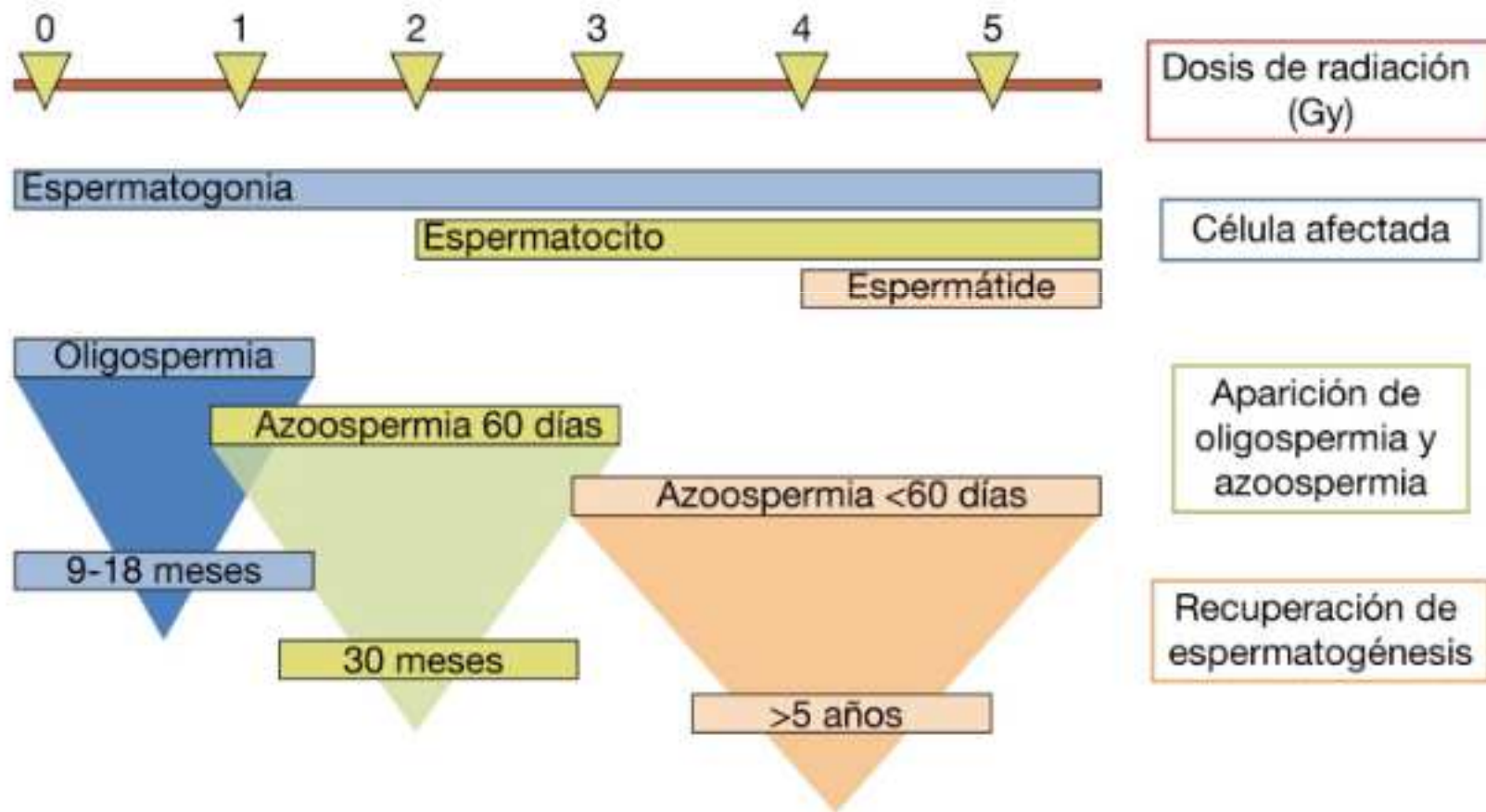
Radioterapia
holocraneal

Patología bilateral

Efectos del tratamiento en varones

Tratamiento	Tipo	Efectos en espermatogenesis	Riesgo de infertilidad
Cirugía	Orquidectomía bilateral Orquidectomía unilateral Daño hipotalámico/alteración de producción de gonadotropina	Producción disminuida o nula	100% Bajo Bajo (se requiere estimulación exógena)
	Linfadenectomía RP	Transp. alterado	Eyaculación retrograda
Radioterapia	En testículos	Producción disminuida o nula	Alta si dosis mayor de 7.5 Baja con dosis menores de 30 Gy
	Hipotalamo o hipofisis		
Quimioterapia	Agentes alquilantes	Producción disminuida o nula	Ciclofosfamida o equivalente: 4 gr/m ² Menos del 15% de riesgo de azoospermia 4 gr/m ² o mas 50% riesgo de azoospermia

Efectos de la radioterapia en testículos



Varones

- Criopreservacion de semen

Esta indicado y se debe ofrecer a los adolescentes puberes con riesgo de infertilidad

Quien se hace cargo? Hospitales publicos.

Seguros sociales. Prepagas

- Criopreservacion de tejido testicular.....

Mujeres

Tratamiento	Tipo	Efectos en ovulacion	Riesgo de infertilidad
Cirugia	oforectomia bilateral Oforectomia unilateral	Adherencias tubarias Alteraciones en el transporte de ovulos	100%
	Cistectomia Cirugia pelviana		Bajo o Nulo Bajo
Radioterapia	En ovarios: dosis y edad dependiente	Prepuberes y adultos	50% de perdida de foliculos en dosis mayores a 20 Gy
	En utero	Daño irreversible	30 Gy Infertilidad
	Hipotalamo hipofisis	Disminucion de gonadotrofinas y de foliculogenesis	
Quimioterapia	Todos	Alteracion del foliculo maduro	Amenorrea
	Alquilantes y cisplatino	Foliculos primordiales	Disminucion de pool folicular

Tertile distribution of alkylating agents in cumulative dose

Alkylating agent	Cumulative dose by tertile		
	First	Second	Third
BCNU, mg/m ²	1–300	301–529	530–3,370
Busulfan, mg/m ²	1–317	318–509	510–6,845
CCNU, mg/m ²	1–361	362–610	611–3,139
Chlorambucil, mg/m ²	1–165	166–634	635–3,349
Parenteral cyclophosphamide, mg/m ²	1–3,704	3,705–9,200	9,201–58,648
Oral cyclophosphamide, mg/m ²	1–4,722	4,723–10,636	10,637–143,802
Ifosfamide, mg/m ²	1–16,771	16,772–55,758	55,759–192,391
Melphalan, mg/m ²	1–39	40–137	138–574
Nitrogen mustard, mg/m ²	1–44	45–64	65–336
Procarbazine, mg/m ²	1–4,200	4,201–7,000	7,001–58,680
Intrathecal thiotepa, mg	1–80	81–320	321–914
Thiotepa, mg/m ²	1–77	78–220	221–3,749

Note: First tertile score is 1; second is 2; and third is 3

Abbreviations: *BCNU* carmustine, *CCNU* lomustine

$$\text{CED (mg/m}^2\text{)} = 1.0 \text{ (cumulative cyclophosphamide dose (mg/m}^2\text{))} + 0.244 \text{ (cumulative ifosfamide dose (mg/m}^2\text{))} + 0.857 \text{ (cumulative procarbazine dose (mg/m}^2\text{))} + 14.286 \text{ (cumulative chlorambucil dose (mg/m}^2\text{))} + 15.0 \text{ (cumulative BCNU dose (mg/m}^2\text{))} + 16.0 \text{ (cumulative CCNU dose (mg/m}^2\text{))} + 40 \text{ (cumulative melphalan dose (mg/m}^2\text{))} + 50 \text{ (cumulative Thio-TEPA dose (mg/m}^2\text{))} + 100 \text{ (cumulative nitrogen mustard dose (mg/m}^2\text{))} + 8.823 \text{ (cumulative busulfan dose (mg/m}^2\text{))}.$$

La situación ideal:

- Poder definir el riesgo de daño ovárico previo al inicio de la quimioterapia **PREVENIR**
- Elegir la forma de protección de fertilidad **PREVENIR**
- Ante un cambio de esquema se debe recalcular el riesgo **PREVENIR**
- Protectores contra el daño de la quimioterapia **PREVENIR**

Prevencion/tratamiento

Medico

Quirúrgico

¿Prevención / Tratamiento ?

Proteccion medica

Disminuye sensibilidad a
quimioterapia?

Tipo de tto	Mecanismo	Estudios que avalan	Estudios que cuestionan	Interacciones con QTP
Analogos GnRH	Supresion del eje hipotalamo-hipofisis-ovario Ovario queiscente	7	3	No interfieren
Imatinib	Inhibidor de apoptosis (c-ABL)	1	1	Si, accion apoptotica de la QTP
BMSC	Diferenciacion tisular angiogenesis antiapoptotico	2	-	Provocaria Resistencia celular al platino
SIP linhibidor via apoptocica De lla esfingomielina	Inhibidor de la via de la apoptosis	5	1	Interfiere en la accion proapoptotica de la QTP
Tamoxifeno	-apoptosis AntiO2 via IGF	2	-	No interfiere Mecanismo sinergico
CCSF	Posible antiapoptotico	1	-	No interfiere

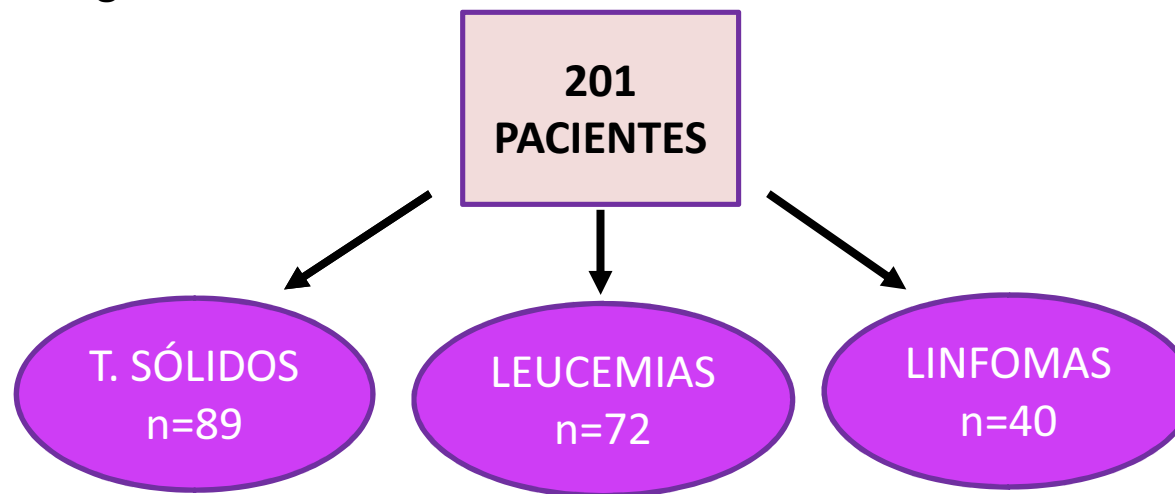
PROTECCIÓN GONADAL DE PACIENTES CON ENFERMEDADES ONCO-HEMATOLÓGICAS DURANTE LA QUIMIOTERAPIA.

❖ Se incluyeron pacientes puberales con diagnóstico de enfermedad hemato-oncológica atendidas en la División de Endocrinología del HNRG entre 2000-2017

- ✓ Evaluación clínica (Estadio de Tanner)
- ✓ Evaluación bioquímica: LH, FSH, Estradiol, Hormona Antimülleriana.
- ✓ Evaluación por imágenes: ecografía ginecológica

❖ Concomitantemente con el inicio de la quimioterapia, se administró el aGnRH (acetato de triptorelina 3,75 mg, intramuscular cada 21-28 días).

Se realizaron evaluaciones clínicas, de laboratorio y ecográficas en forma trimestral durante el seguimiento.



Atencion Dra Andrea Arcari

Efectos de la inhibición con análogos GnRH

- Acción por supresión del eje hipotálamo-hipofisis-ovario. Ovario queiscente??
- Altamente efectivas para suprimir los ciclos menstruales (73-97%)
- Protegen de sangrados en momentos de trombocitopenia
- Puede provocar “calores” insomnio aumento de peso y disminución de la masa ósea

Prevencion/tratamiento

Medico

Quirúrgico

¿Prevención / Tratamiento ?

Inhibición con
Análogos de GnRH

Disminuye sensibilidad a
quimioterapia?

Trasposición de
gónadas

Efecto limitado a
radioterapia pélvica

Cirugía (pexia) del Ovario

- Reposicionar los ovarios
- Util en caso de radioterapia pelvica
- En niñas pequeñas el uso de la radioterapia esta limitado
- Cada vez menor utilidad
- Las técnicas actuales de radioterapia permiten mayor protección del ovario
- Requiere una nueva cirugía luego de finalizado el tratamiento para reposicionar los ovarios

¿Prevención / Tratamiento ?

Inhibición con Análogos de GnRH

Disminuye sensibilidad a quimioterapia?

Trasposición de gónadas

Efecto limitado a radioterapia pélvica

Criopreservación de oocitos y gametas

- Imposible en pre púberes
- Retrasa inicio del tratamiento

Criopreservación de óvulos

- Requiere un periodo de estimulación para maduración de oocitos
- Retrasa el inicio de la quimioterapia
- No es útil en pre púberes
- Se utiliza en mujeres adultas con carcinomas, con menor velocidad de crecimiento donde la urgencia en el inicio del tratamiento es menor

¿Prevención / Tratamiento ?

Inhibición con
Análogos de GnRH

Disminuye sensibilidad a
quimioterapia?

Trasposición de
gónadas

Efecto limitado a
radioterapia pélvica

Criopreservación
de gametas

- Imposible en pre púberes
- Retrasa inicio del
tratamiento

**Criopreservación
de tejido ovarico**

Extracción y Vitriificación de Tejido Ovárico

- Preserva la reserva funcional ovarica previa al inicio de la radio y quimioterapia
- Recuperación
 - Autotrasplante
 - Maduración in vitro
- Restituye
 - Función hormonal
 - Función reproductiva

Vitrificación de tejido ovárico

Indicaciones

Niñas prepuberes

Adolescentes puberes

Necesidad de iniciar tratamiento en forma inmediata



Experiencia del HNRG

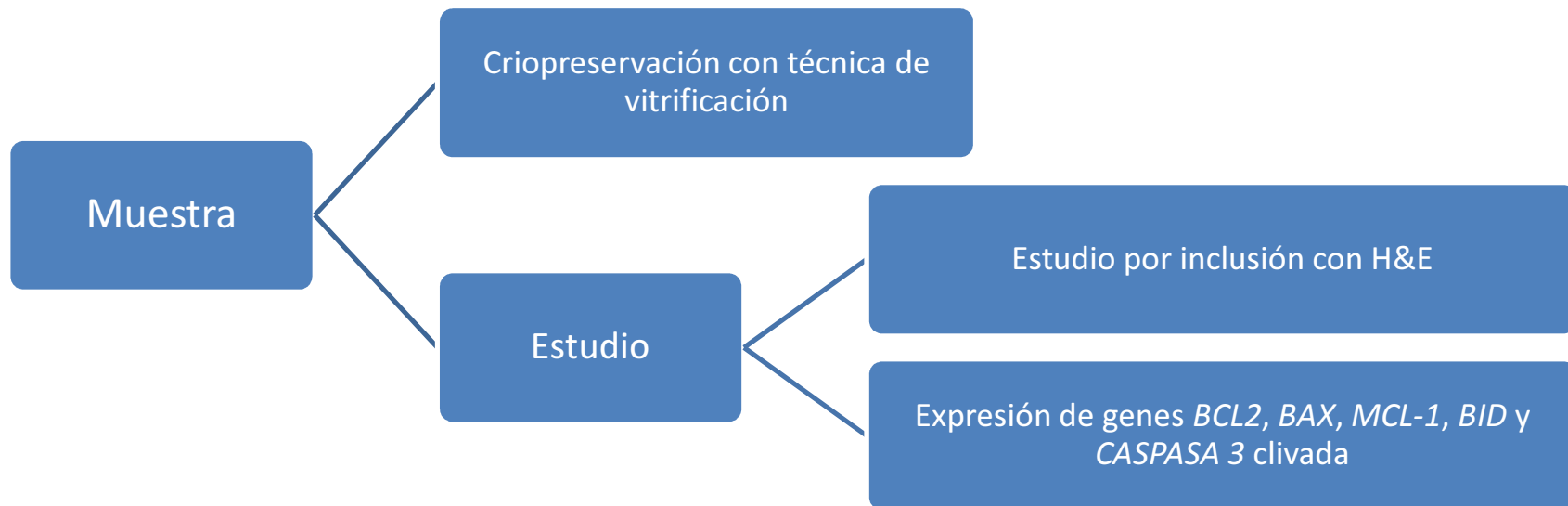
- Protocolo normatizado de toma de tejido.
- Evalúa previamente factores que permiten estimar la reserva folicular.
- Evalúa la afectación del ovario por las enfermedades oncohematológicas, quimio y/o radioterapia.
- Desarrolla y promueve el método de la criopreservación de tejido ovárico.

Materiales y metodos

- Enero 2009 - Agosto 2013.
- Estudio epidemiológico, prospectivo, descriptivo, observacional y longitudinal.
- Población: Pacientes de sexo femenino de 5 a 19 años que debían recibir quimio y/o radioterapia.
- A todas las pacientes se les solicitó consentimiento o asentimiento informado.

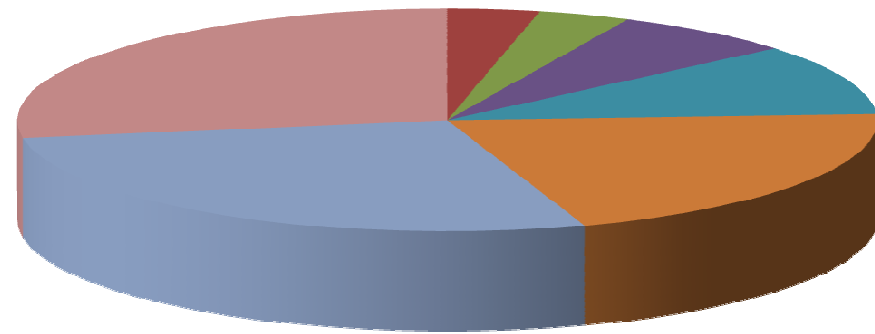
Materiales y metodos

- Dosajes hormonales
 - LH, FSH, Hormona Antimulleriana, Estradiol
- Biopsia de tejido ovárico por vía laparoscópica.



Resultados

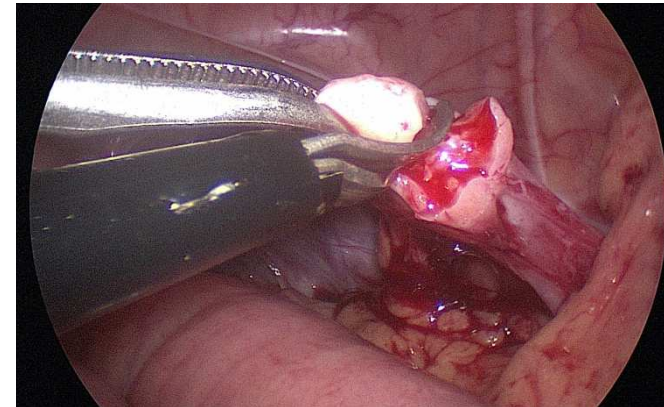
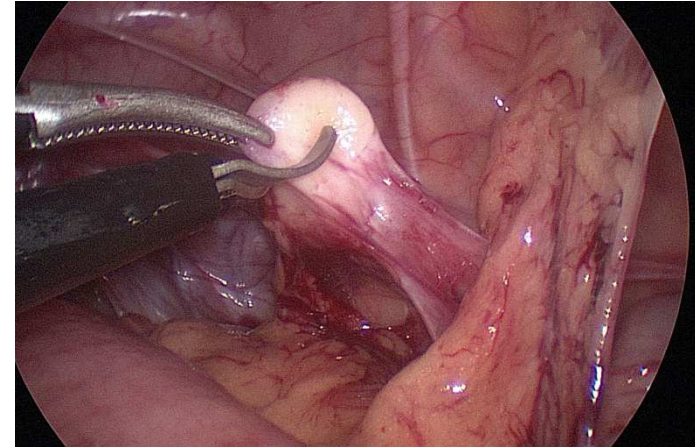
- **22 criopreservaciones** de tejido ovárico
- Quimioterapia previa 5 pacientes
- Edad promedio de 12,2 (rango 7-18 años)



- Leucemia mieloblastica aguda
- Teratoma de ovario
- Tumor de Ewing
- Rabdomiosarcoma
- Sarcoma Sinovial
- Linfoma de Hodkin
- Osteosarcoma

Técnica quirúrgica

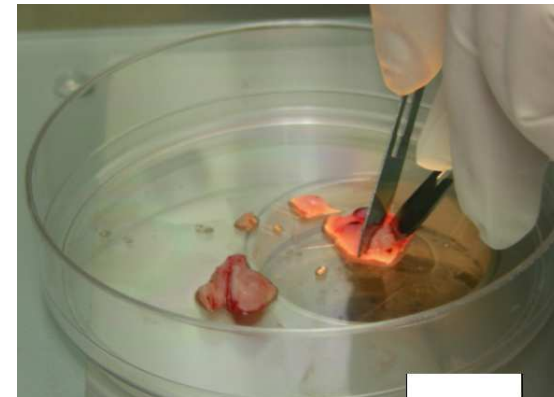
- Abordaje laparoscópico.
- Tiempo operatorio de 35 minutos.
- 9 pacientes (40%): catéter implantable.
- Alta quirúrgica dentro de las 24hs.
- No hubieron complicaciones intra ni post operatorias.



Manejo de la muestra

Las muestras fueron remitidas a:

- Procreate: criopreservación (técnica de vitrificación)
- Universidad Maimonides:
 - Estudio anatomopatológico
 - Estudio molecular

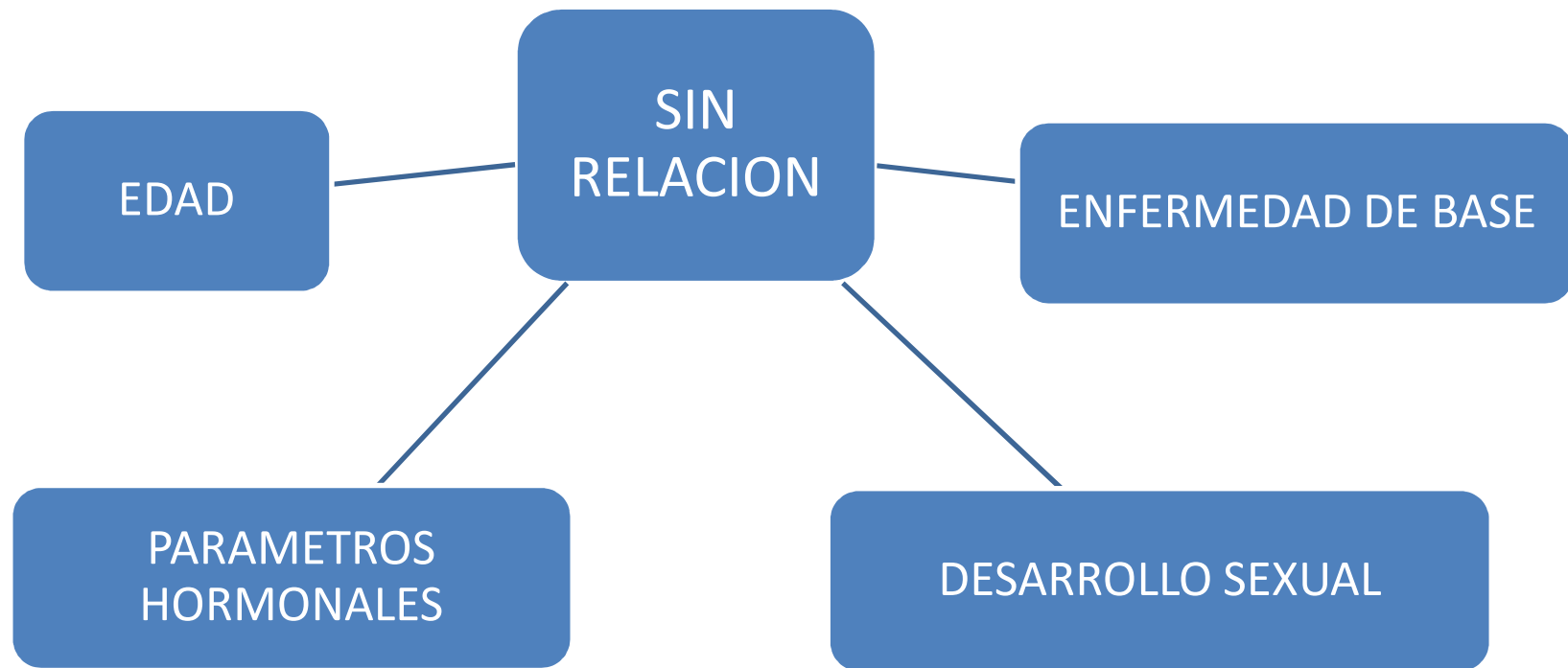


Resultados obtenidos

- Volumen de las muestras estudiadas: $85,5\text{mm}^3$
($n = 6 - 192\text{mm}^3$)
- En todas las muestras se constató la presencia de folículos.
 - Gran variabilidad: $53,06$ folículos/ mm^3 ($0,5$ a 648 folículos/ mm^3).
 - Distribución heterogénea.
 - $89,94\%$ folículos primordiales.

Resultados

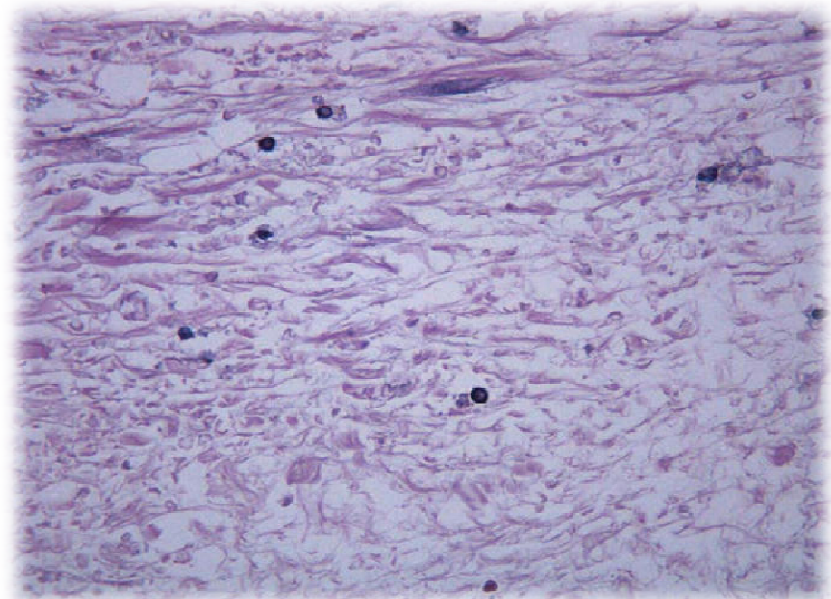
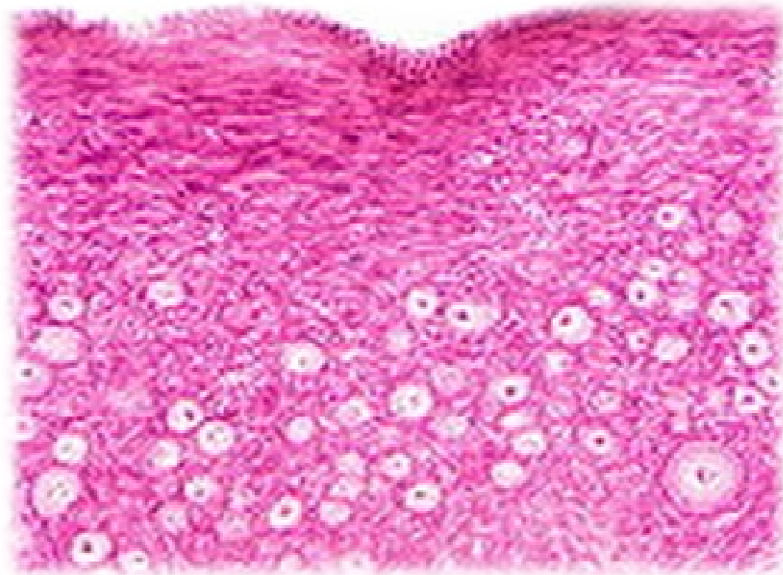
La cantidad de folículos fue independiente de cualquier factor estudiado.



Algunas diferencias

Pacientes con quimioterapia:

- Fibrosis en la corteza y medula ovárica.
- Promedio de 33,89 folículos/mm³. (vs promedio general 53,06)



Lo importante

- **No se detectó infiltración** de la enfermedad de base en **ninguna muestra**.
- En el estudio genético se constató un **aumento** en la expresión de genes anti-apoptóticos como el BCL-2 y MCL-1.

Conclusiones

- Cirugias sin complicaciones,
- Rapida recuperación
- Sin demoras en el inicio de la quimioterapia necesaria para el tratamiento de la enfermedad.

Conclusiones

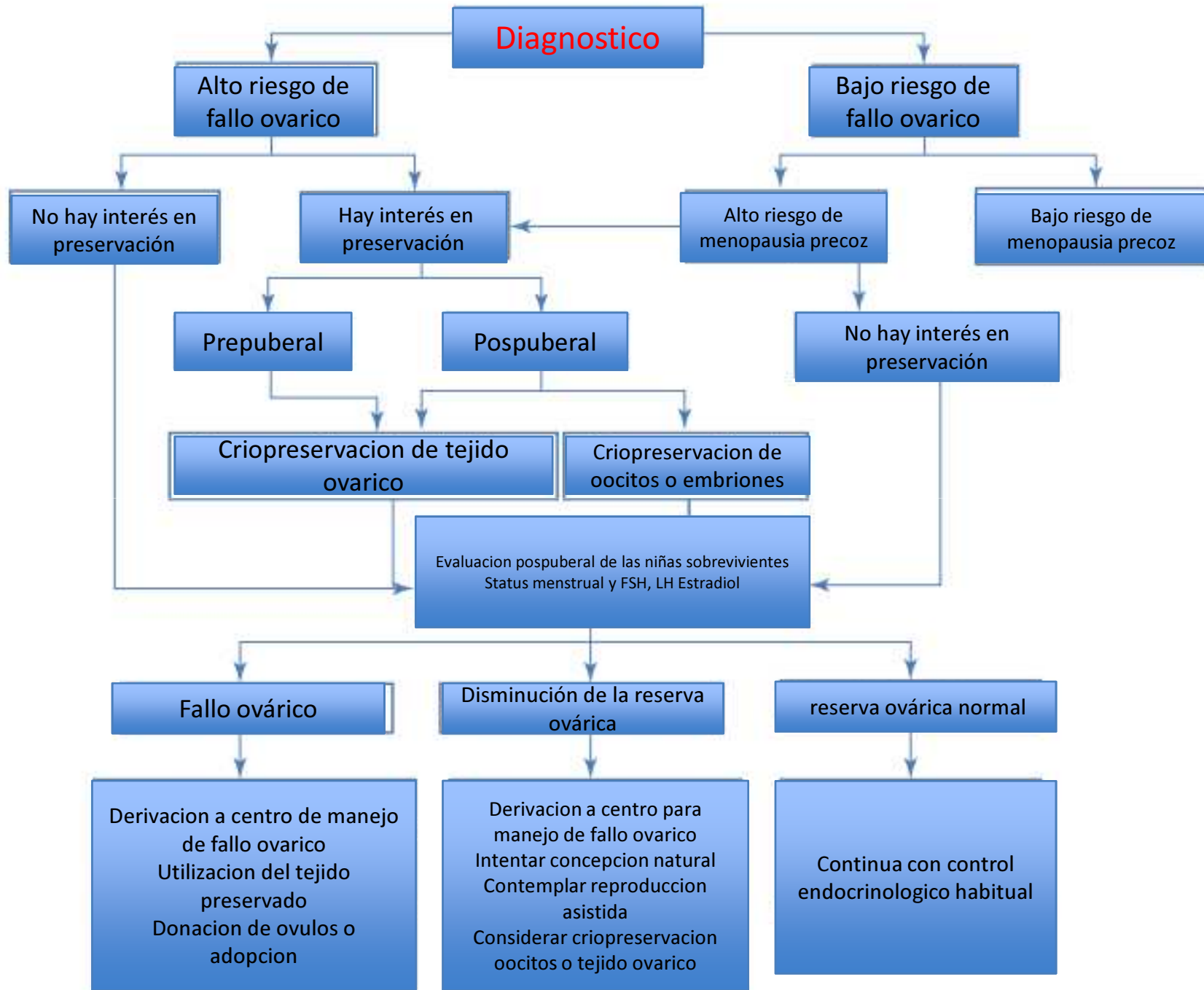
Dada la variabilidad en el recuento folicular, la distribución heterogénea y la falta de correlación con los estudios hormonales, no se pudieron determinar factores pronósticos que permitan definir el volumen de tejido ovárico necesario para asegurar una reserva ovárica funcional suficiente.

Conclusiones

- No se detectó invasión neoplásica del ovario en ninguna paciente, lo que permitiría la reutilización del tejido a través del reimplante en el futuro en todas las pacientes.
- Se constató el aumento en la expresión de genes anti-apoptóticos.
- Este patrón de expresión génica sumado a la masa ovárica funcional encontrada son hallazgos alentadores en cuanto a la evolución que se puede esperar del tejido preservado.

Cual es el mejor camino?





Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CHMC)	Primary care	Discuss with patient and family
		Introduce the concept of impaired fertility from necessary treatment
Pediatric oncology		Specific oncologist(s) with interest in oncofertility. Works with oncofertility team and primary medical team to determine risk of impaired fertility with proposed treatment plan. Works with primary medical team to form timeline
Pediatric and adolescent gynecology		Addresses risk of impaired fertility with patient and family. Discusses available fertility preservation options
		Performs surgery for ovarian tissue cryopreservation
Pediatric urology		Addresses risk of impaired fertility with patient and family. Discusses available fertility preservation options
		Performs surgery for testicular tissue cryopreservation
Oncofertility navigator		Orchestrates communication between multiple disciplines involved in consultation process
		Maintains timeline for fertility preservation procedures/treatment start date
		Participates in consultations with patient/family
		Helps navigate research process when applicable
Research coordinator		Ensures proper research protocols are followed and informed consent obtained for all research based fertility preservation options
Reproductive endocrinology		Provides services for oocyte harvesting and oocyte/embryo cryopreservation. Provides laboratory for semen collection/storage for sperm cryopreservation

Aspectos éticos

- Quien decide?
- Cual es el mejor método
- Que pasa con el tejido ovarico si las cosas no van bien?
- Varón adolescente....
- La legislación vigente?
- El estado debe hacerse cargo de evitar esta secuela para garantizar igualdad de posibilidades para todos los niños



Para ir cerrando

Quedan muchas puertas abiertas



Conclusiones

- Las altas tasas de curación de los niños con cáncer **actualmente cercanas al 75%**, requieren minimizar las secuelas para una vida adulta mejor
- La preservación de la fertilidad es parte muy importante del desarrollo del adulto sobreviviente de cáncer
- Es nuestra obligación ofrecer al niño y su familia todas las posibilidades para su preservación y respetar sus elecciones

Lo importante.....
trabajar en equipo



Para curar a un niño con cáncer hoy...



Un adulto sin secuelas mañana!!!!





Muchas gracias por su atención