

# Secuelas endócrinas en pacientes sobrevivientes de cáncer

**Dra Titania Pasqualini**

Sección Endocrinología, Nutrición, Metabolismo y Genética  
Departamento de Pediatría  
Hospital Italiano de Buenos Aires

25/10/2017

Titania Pasqualini



---

# 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](http://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

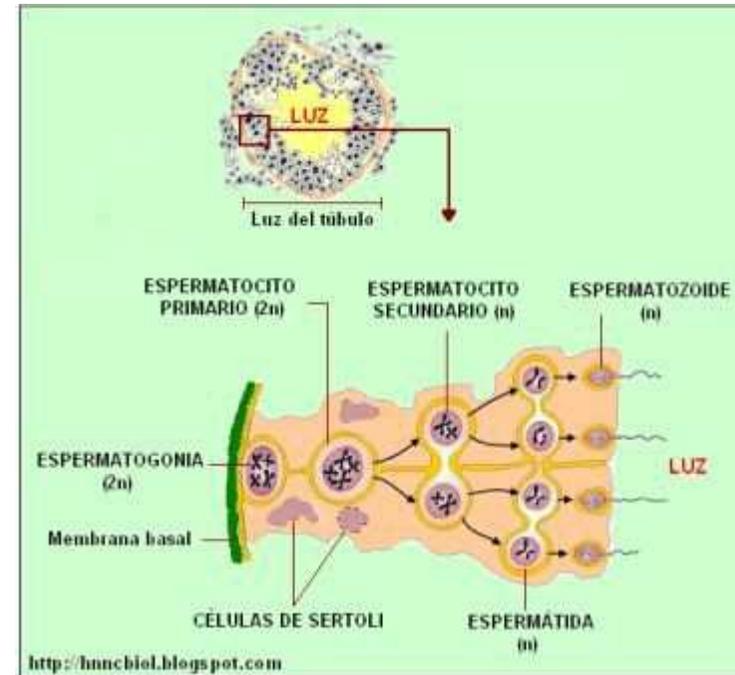
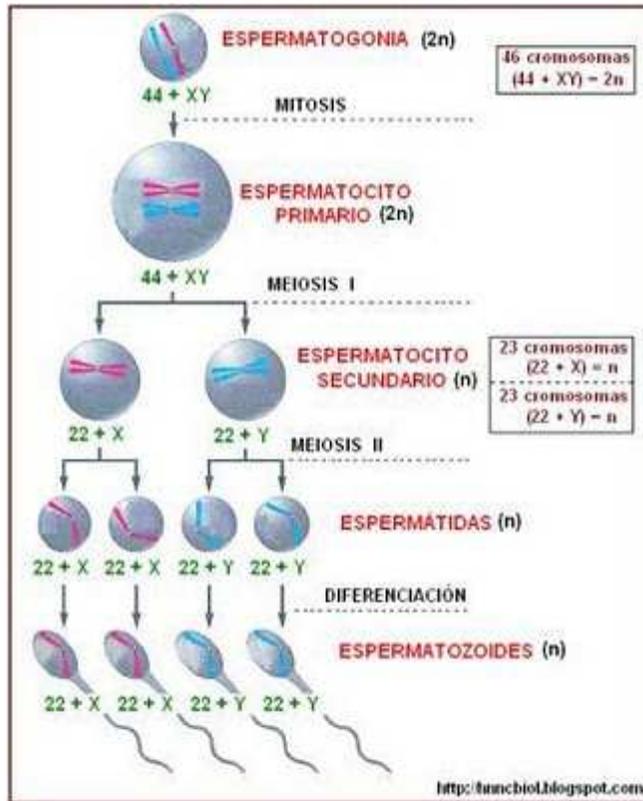
- *The Children's Oncology Group*
- *Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers*
- <http://www.survivorshipguidelines.org>

---

# Daño gonadal

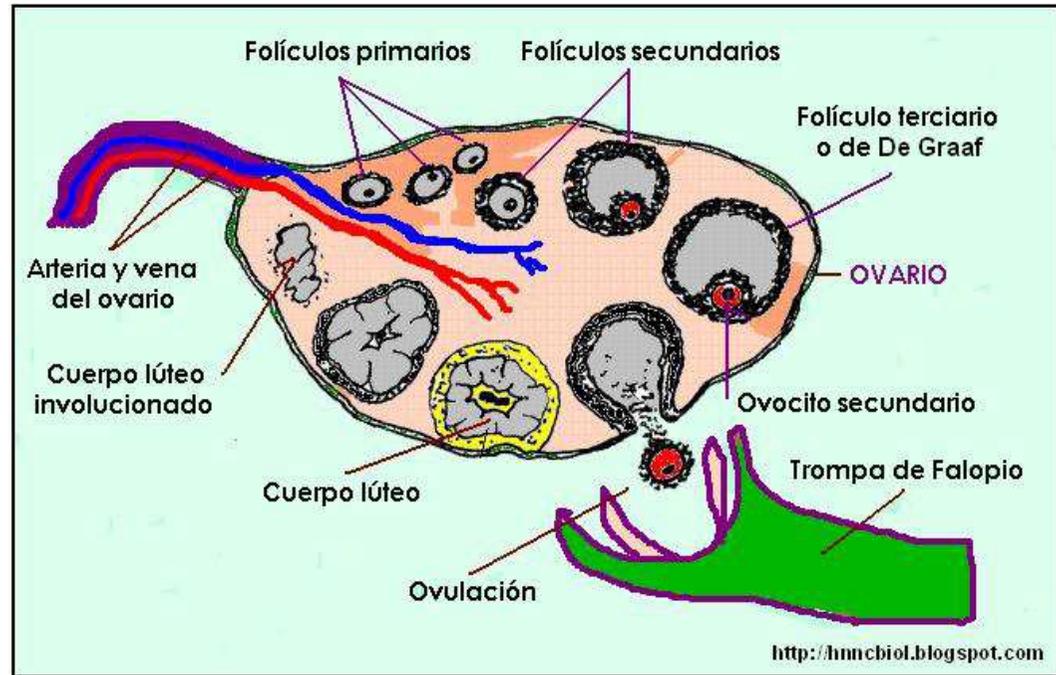
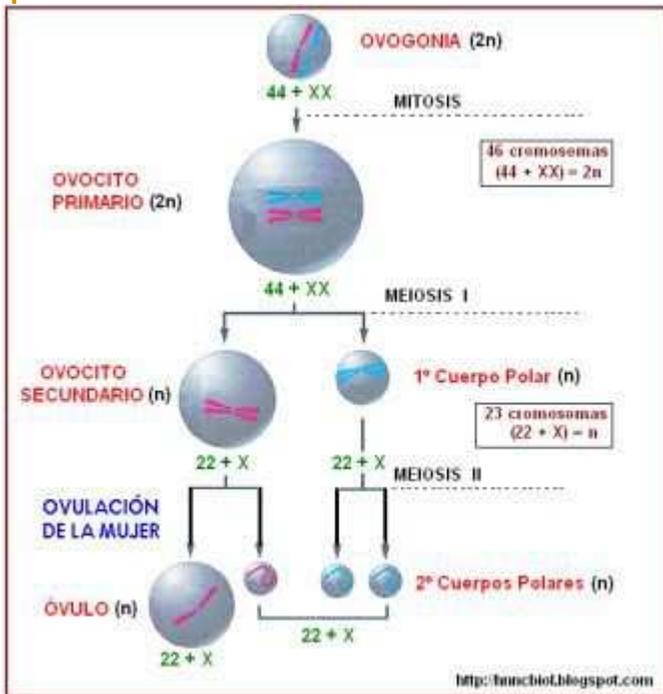
---

## 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://hnncriol.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<sup>a</sup>; 40% <40<sup>a</sup>

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

<http://hnncbiol.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)

<b>Mujeres Edad (años)</b>	<b>Dosis (g)</b>
40	5.2
30-39	9.3
20-29	20.4
pre y puberal	> 525 mg/kg

<b>Varones Edad (años)</b>	<b>Dosis (g)</b>
adultos	>10 g/m <sup>2</sup> 19 g/m <sup>2</sup>
prepuberal ó puberal	> 365 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, $1 \times 10^6$ 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 $\longleftrightarrow$	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*

---

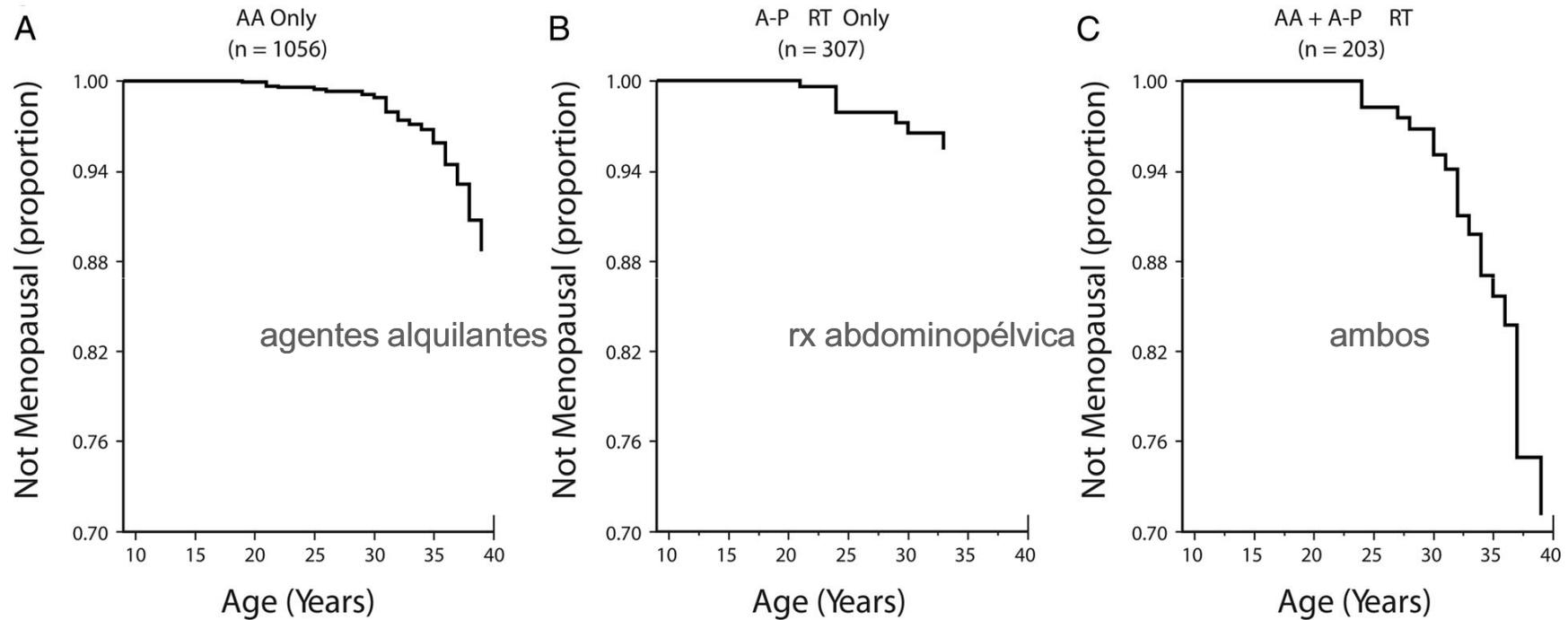
# Dosis de Rx abdominal o pelviana

## ■ 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<sup>a</sup>



**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 espontáneos 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<sup>a</sup> 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

---

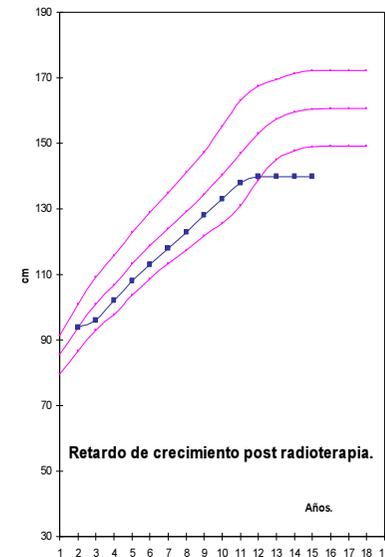
# Radioterapia a la región hipotálamo hipofisaria

## 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

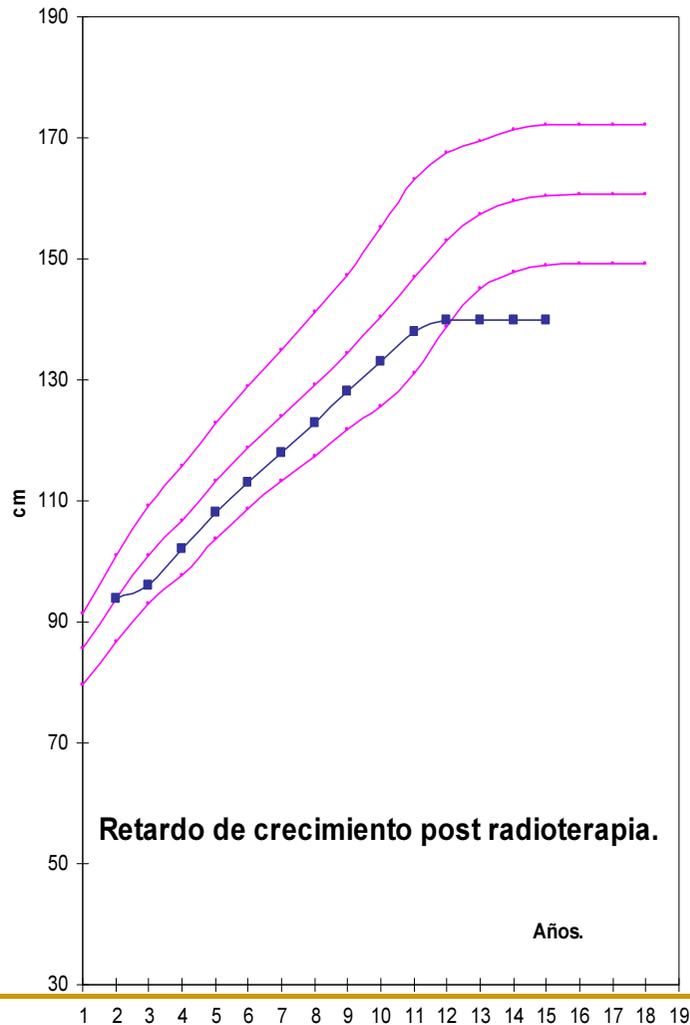
# Meduloblastoma, n:26

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*

- 
- *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

<b>AUTOR</b>	<b>% de disfunción ovárica</b>	<b>RADIOTERAPIA</b>
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<sup>a</sup> (25 000 folículos)
- Desde 1990: mujeres 15-40<sup>a</sup>
- 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

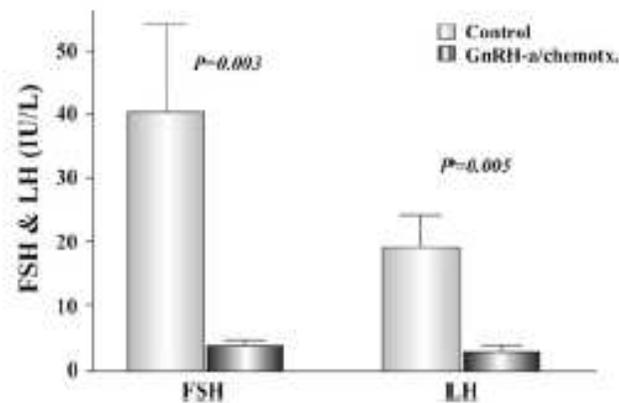
- aGnRH inhibe el aumento de gonadotrofinas inhibiendo foliculogénesis.
  - Los agentes alquilantes destruyen los folículos que no están en reposo disminuyendo los esteroides e inhibina e induciendo aumento de FSH que recluta más folículos antrales hacia la maduración y aumenta la degeneración folicular. 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

---

# Criopreservación

## ***METODOS:***

- ESTABLECIDOS
- EXPERIMENTALES

---

# Criopreservación

## ***MÉTODOS:***

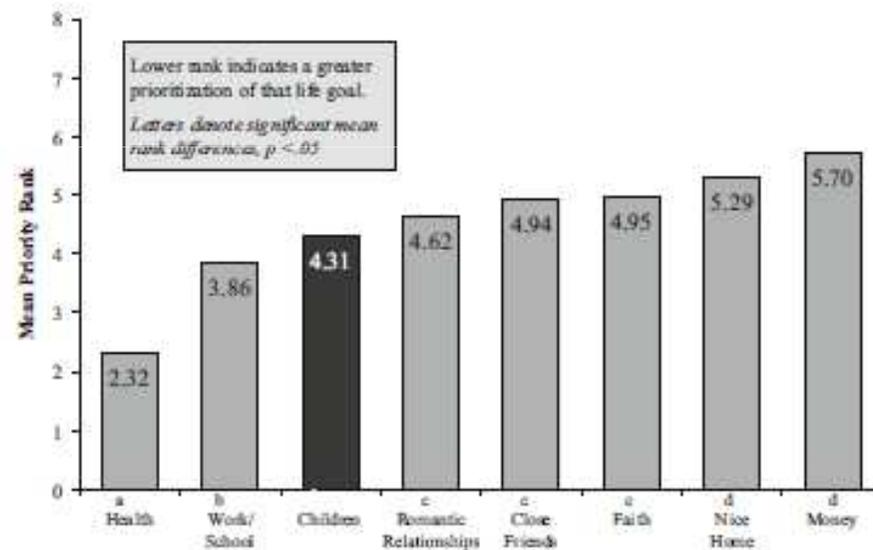
- ESTABLECIDOS
  
- Hombres
  - Criopreservación de esperma
  
- Mujeres:
  - Criopreservación de embriones

# Criopreservación de espermatozoides

- Al diagnóstico de cáncer
- Tener un hijo fue una prioridad muy alta en
- 43.8% de 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
- Vitrificación 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 Edinborough 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 Embriology 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

---

---

# Embarazo en sobrevivientes

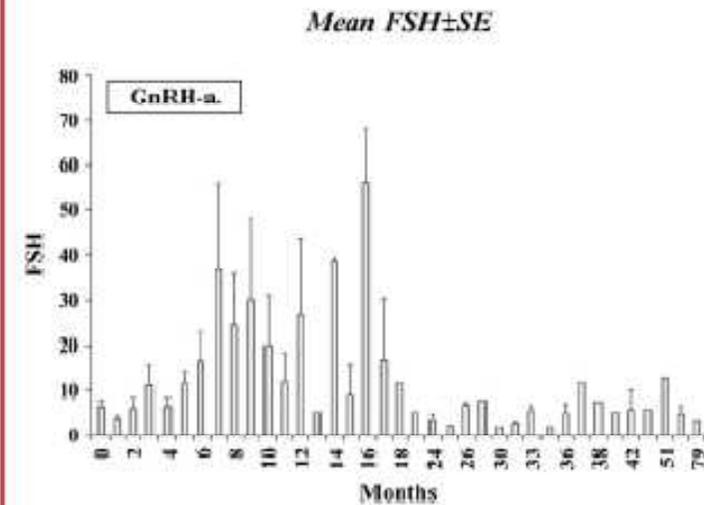
- 50% lo desea al diagnóstico
- Menor frecuencia de lograr fecundación comparado con la población general
  - Varones 23 % vs 32%
  - Mujeres 13 % vs 22 %
- Los varones inician búsqueda más que las mujeres
- Esperar momento en que la frecuencia de recaída baje
- 3-6 meses post finalización del tratamiento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

# 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