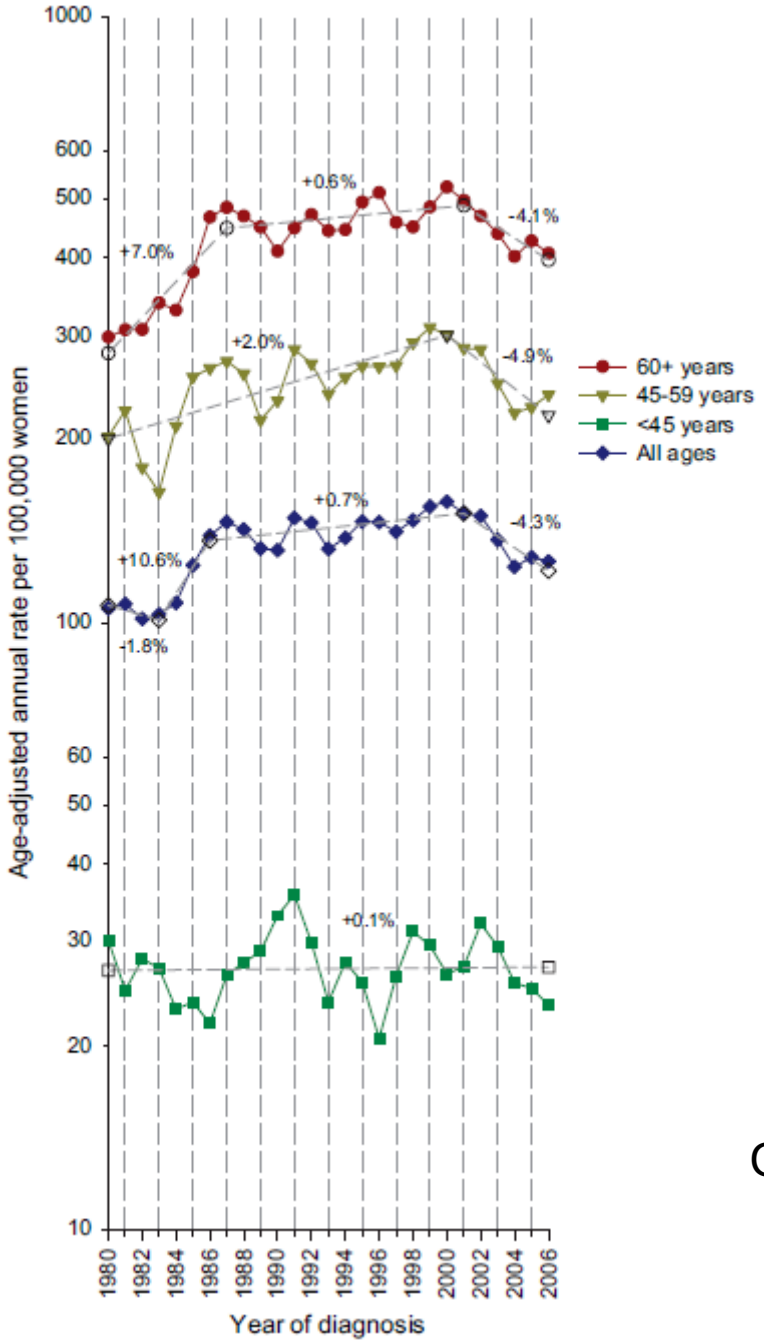
Preservación de la fertilidad en mujeres con cáncer de mama

Dr Miguel Angel Checa

Octubre 2011

macheca@hospitaldelmar.cat

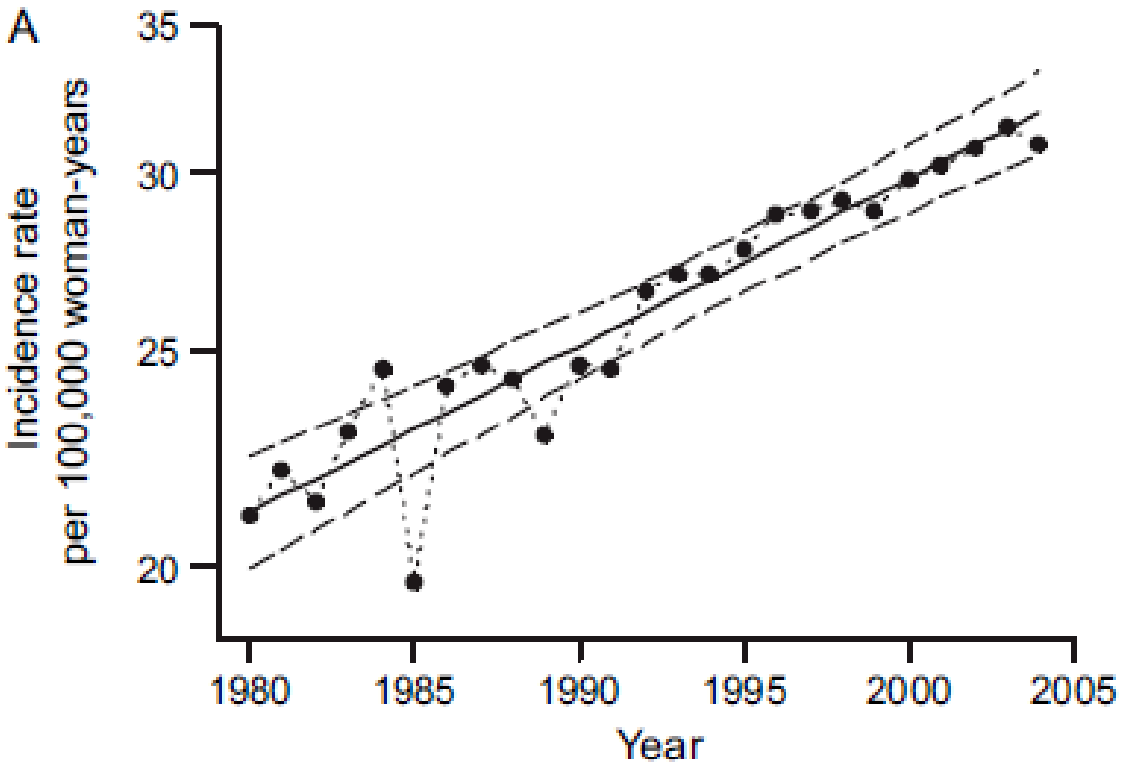


Breast Cancer Incidence, 1980 – 2006: Combined Roles of Menopausal Hormone Therapy, Screening Mammography, and Estrogen Receptor Status

G andrew. J Natl Cancer Inst 2007;99: 1152 – 61

Recent Changes in Breast Cancer Incidence in Spain, 1980 – 2004

25-44 años



Pollan M. J Natl Cancer Inst 2009;101: 1584 – 1591

TABLA 6.2. SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS EN PAÍSES EUROPEOS POR LOCALIZACIÓN TUMORAL. RESULTADOS PROYECTO EUROCARE-3 EN MUJERES

TUMOR	Austria		Dinamarca		Finlandia		Francia		Alemania		Italia		Holanda		España		Suecia		Inglaterra	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Todos los tumores	58	[57-60]	48	[48-49]	53	[53-54]	59	[58-60]	55	[54-56]	53	[53-53]	54	[53-55]	56	[56-57]	57	[56-57]	47	[47-47]
Cavidad oral	62	[47-81]	52	[47-57]	58	[52-64]	44	[37-54]	54	[45-64]	51	[47-55]	60	[55-66]	52	[47-59]	55	[51-59]	52	[50-54]
Esófago			8	[5-12]	10	[7-15]					10	[7-14]	10	[7-14]	23	[16-35]			12	[11-13]
Estómago	37	[32-44]	14	[12-17]	25	[23-28]	28	[23-34]	30	[26-35]	30	[28-31]	25	[22-28]	30	[28-33]	19	[18-21]	15	[14-16]
Colon-recto	54	[50-59]	47	[45-48]	52	[50-54]	60	[58-63]	53	[51-56]	51	[50-52]	54	[52-56]	55	[53-57]	55	[54-57]	47	[46-47]
Hígado			2	[1-5]	4	[3-7]			4	[1-11]	9	[7-10]	6	[2-16]	12	[8-16]	3	[2-5]	7	[6-9]
Pancreas	5	[2-10]	2	[1-3]	3	[2-4]	6	[3-9]	5	[2-9]	5	[4-6]	3	[2-5]	6	[5-9]	3	[2-4]	4	[4-5]
Laringe	28	[12-63]	56	[48-64]	62	[49-79]	73	[56-94]	54	[38-76]	69	[63-75]	63	[52-75]	80	[65-98]	72	[63-82]	61	[57-64]
Pulmón	16	[12-22]	6	[5-7]	11	[9-13]	16	[12-21]	10	[8-14]	11	[10-12]	12	[11-14]	13	[11-16]	11	[10-13]	8	[7-8]
Melanoma	88	[83-93]	88	[86-90]	84	[81-87]	85	[81-90]	90	[84-96]	82	[80-85]	88	[85-91]	90	[86-93]	91	[89-92]	86	[85-87]
Mama	75	[73-78]	75	[74-76]	81	[80-82]	81	[80-83]	75	[73-78]	81	[80-81]	78	[77-79]	78	[77-79]	83	[82-83]	74	[73-74]
Cervix	64	[58-70]	67	[65-69]	66	[62-70]	68	[64-72]	64	[59-69]	67	[64-69]	69	[66-73]	69	[66-72]	70	[68-72]	64	[63-65]
Cuerpo uterino	84	[79-89]	80	[78-82]	81	[79-83]	73	[70-77]	82	[79-86]	76	[75-78]	80	[77-83]	75	[73-78]	81	[80-83]	74	[73-75]
Ovario	49	[44-55]	31	[29-33]	35	[33-38]	39	[35-42]	41	[36-46]	37	[36-39]	37	[34-39]	43	[40-46]	41	[40-43]	32	[31-32]
Vejiga	75	[68-84]	61	[58-64]	67	[63-71]	64	[57-71]	75	[69-81]	71	[69-73]	67	[63-71]	70	[66-75]	69	[67-72]	64	[63-65]
Riñón	67	[60-76]	44	[41-47]	57	[54-60]	65	[59-71]	66	[59-72]	60	[57-62]	53	[49-58]	61	[56-66]	54	[51-56]	41	[40-43]
S.N.Central	25	[17-37]	17	[14-20]	26	[24-29]	18	[13-24]	18	[13-25]	18	[16-21]	18	[15-22]	18	[14-22]	24	[22-27]	18	[17-19]
Tiroides	88	[82-94]	81	[77-85]	86	[84-89]	85	[80-91]	77	[72-83]	85	[83-87]	79	[74-84]	86	[81-90]	85	[83-87]	79	[77-80]
LNH	75	[66-85]	54	[51-57]	52	[49-54]	53	[49-58]	60	[54-68]	55	[53-57]	53	[49-57]	55	[52-59]	58	[56-60]	51	[50-52]
Hodgkin	82	[73-93]	78	[72-84]	83	[79-88]	87	[80-95]	85	[77-94]	81	[78-84]	83	[78-87]	76	[70-83]	83	[79-87]	76	[74-78]
Mieloma	46	[33-63]	25	[21-30]	29	[25-33]	48	[41-56]	36	[27-48]	36	[34-39]	31	[26-36]	38	[32-44]	32	[29-35]	23	[22-25]
Leucemias	42	[33-52]	37	[34-40]	36	[32-40]	56	[50-63]	40	[34-48]	31	[29-33]	40	[36-46]	44	[40-49]	41	[38-44]	37	[36-39]

Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del cáncer en España.. Instituto Carlos III. Madrid, D.L. 2005.

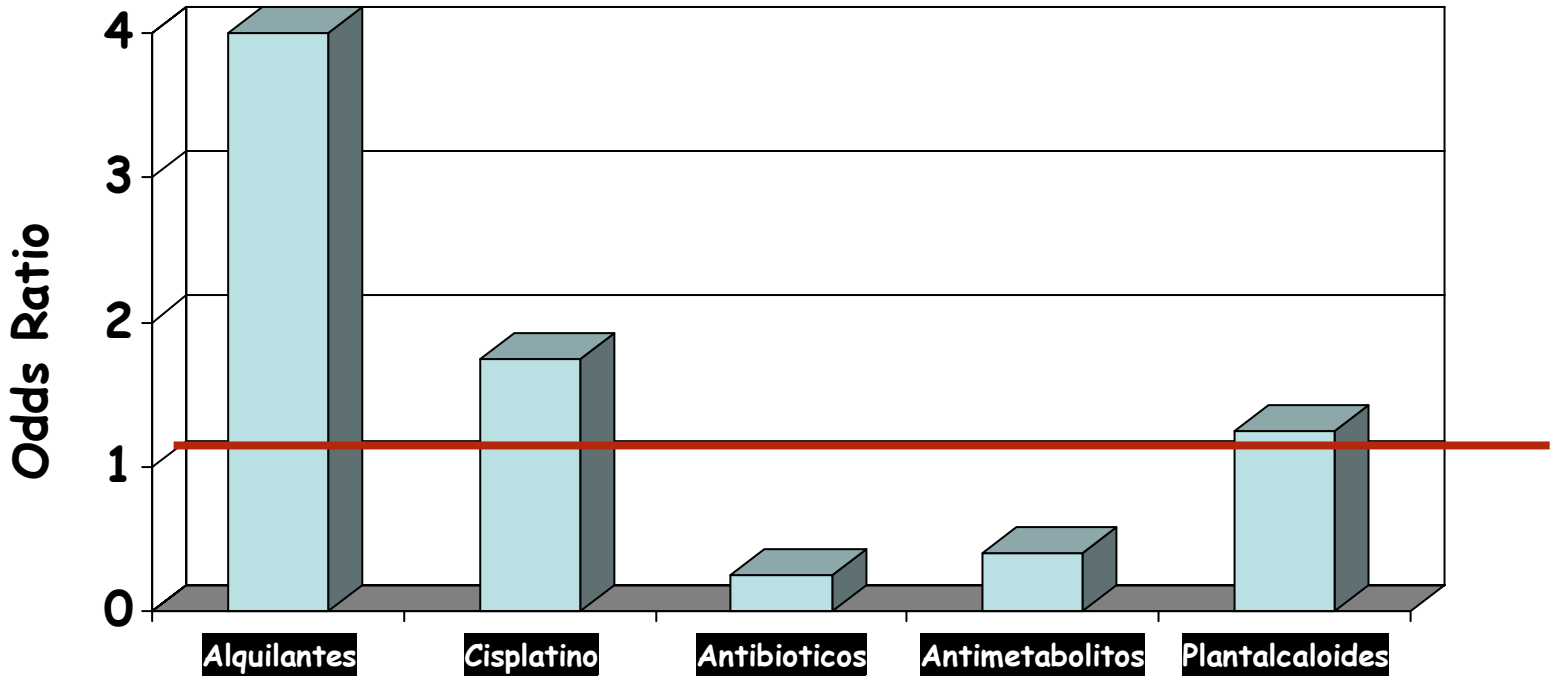
Disminución de la reserva ovárica

CANCER DE MAMA

- 25% en mujeres premenopausicas.
- La quimioterapia
  - Prolonga la supervivencia.
  - FOP en un 53-89%

Disminución de la reserva ovárica

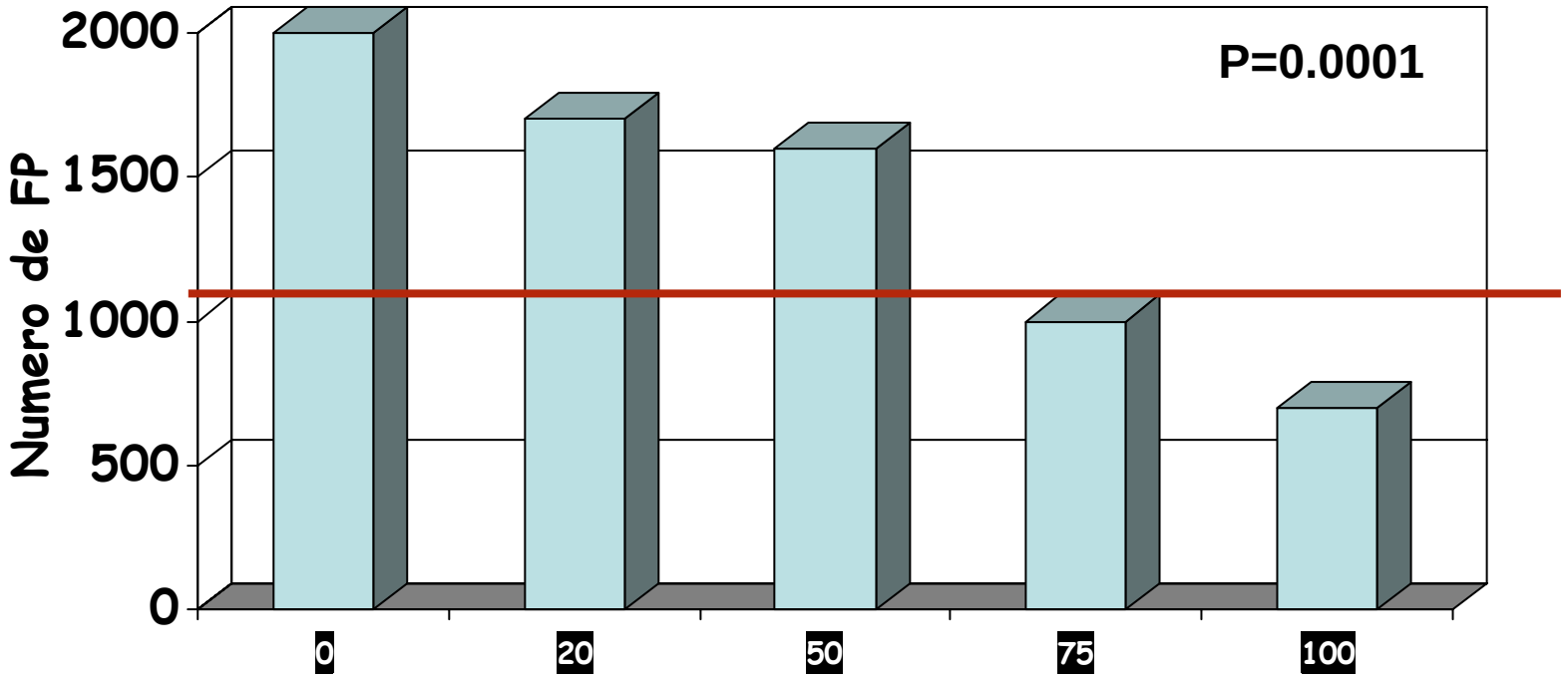
Odds Ratio para el fallo ovárico, de los diferentes fármacos



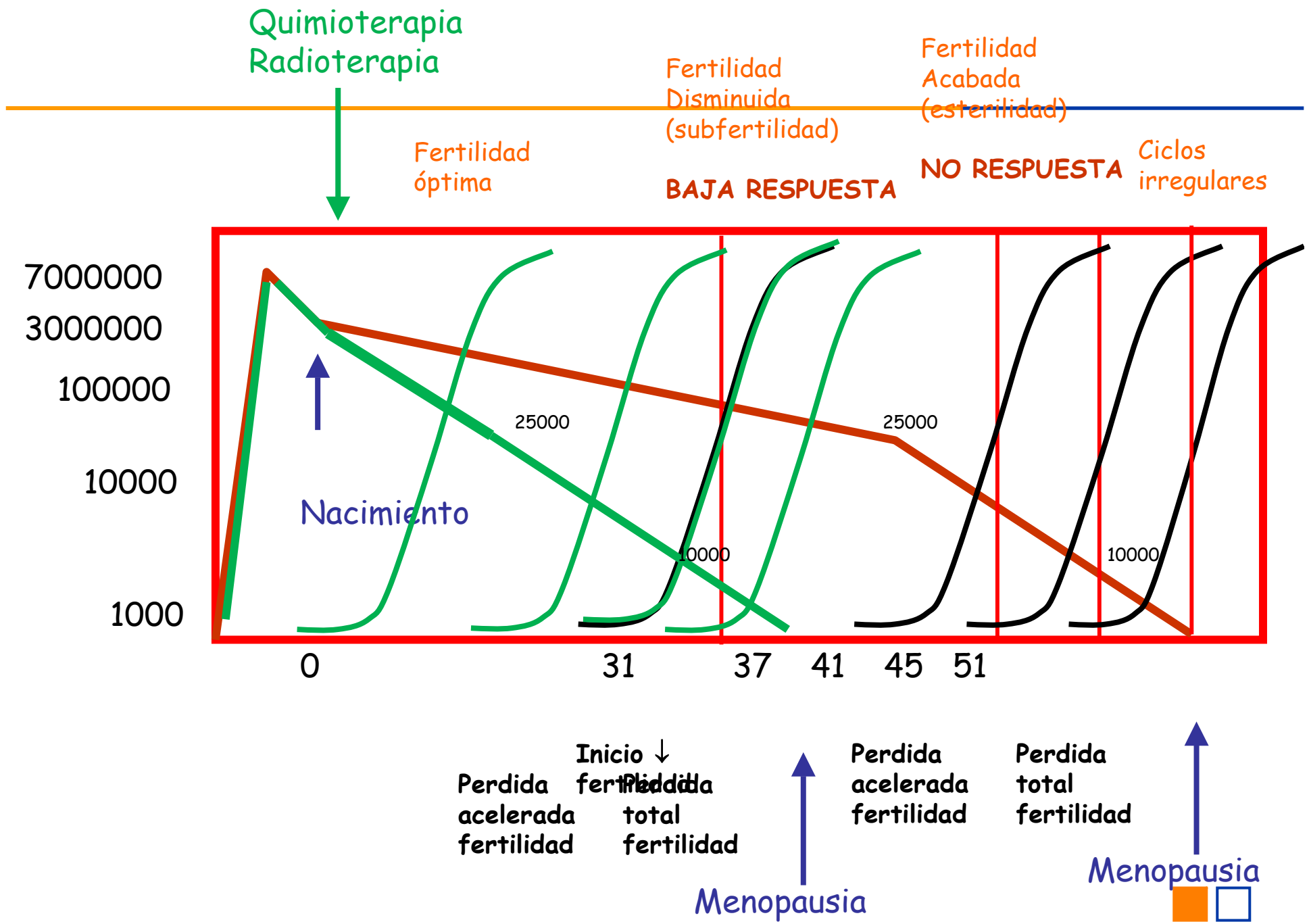
Goodwin PJ 1999

Disminución de la reserva ovárica

Disminución de la reserva ovárica en función de la dosis



Goodwin PJ 1999


Quimioterapia
Radioterapia
Fertilidad
Disminuida
(subfertilidad)
Fertilidad
Acabada
(esterilidad)
Fertilidad
óptima
BAJA RESPUESTA
NO RESPUESTA
Ciclos
irregulares
7000000
3000000
100000
10000
1000
25000
25000
10000
10000
Nacimiento
0
31
37
41
45
51
Perdida
acelerada
fertilidad
Inicio ↓
Perdida
total
fertilidad
Menopausia
Perdida
acelerada
fertilidad
Perdida
total
fertilidad
Menopausia

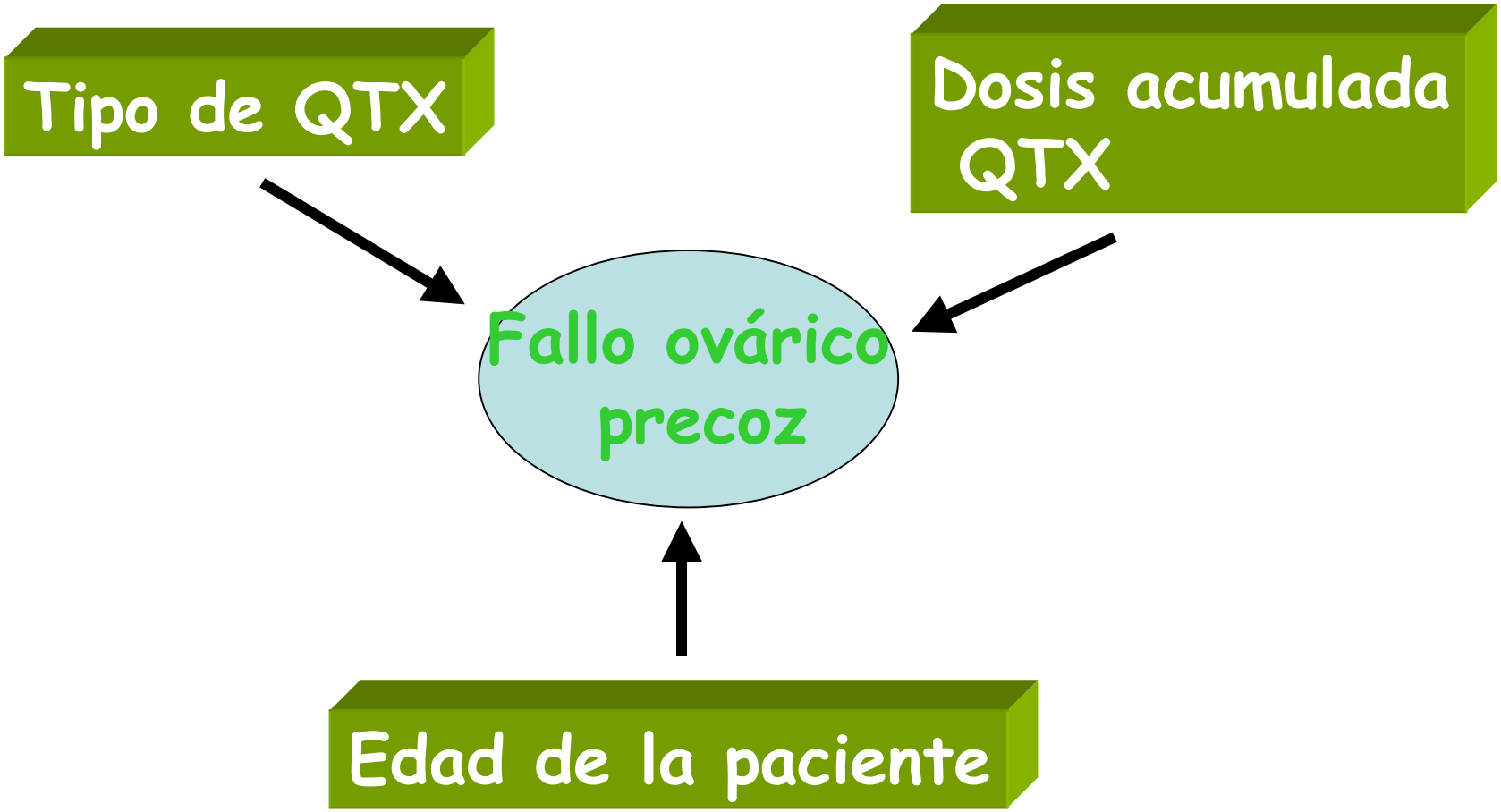
Disminución de la reserva ovárica

- ALTO RIESGO
  - Ciclofosfamida.
  - Busulfan
  - Melafan
  - Clorambucil
  - Mostaza nitrogenada

- RIESGO MEDIO
  - Doxorubicina
  - Cisplatino
  - Carboplatino

- BAJO RIESGO
  - Metrotexate.
  - 5-Fluracilo
  - Vincristina
  - Bleomicina
  - Adriamicina
  - Mercaptopurino

Disminución de la reserva ovárica



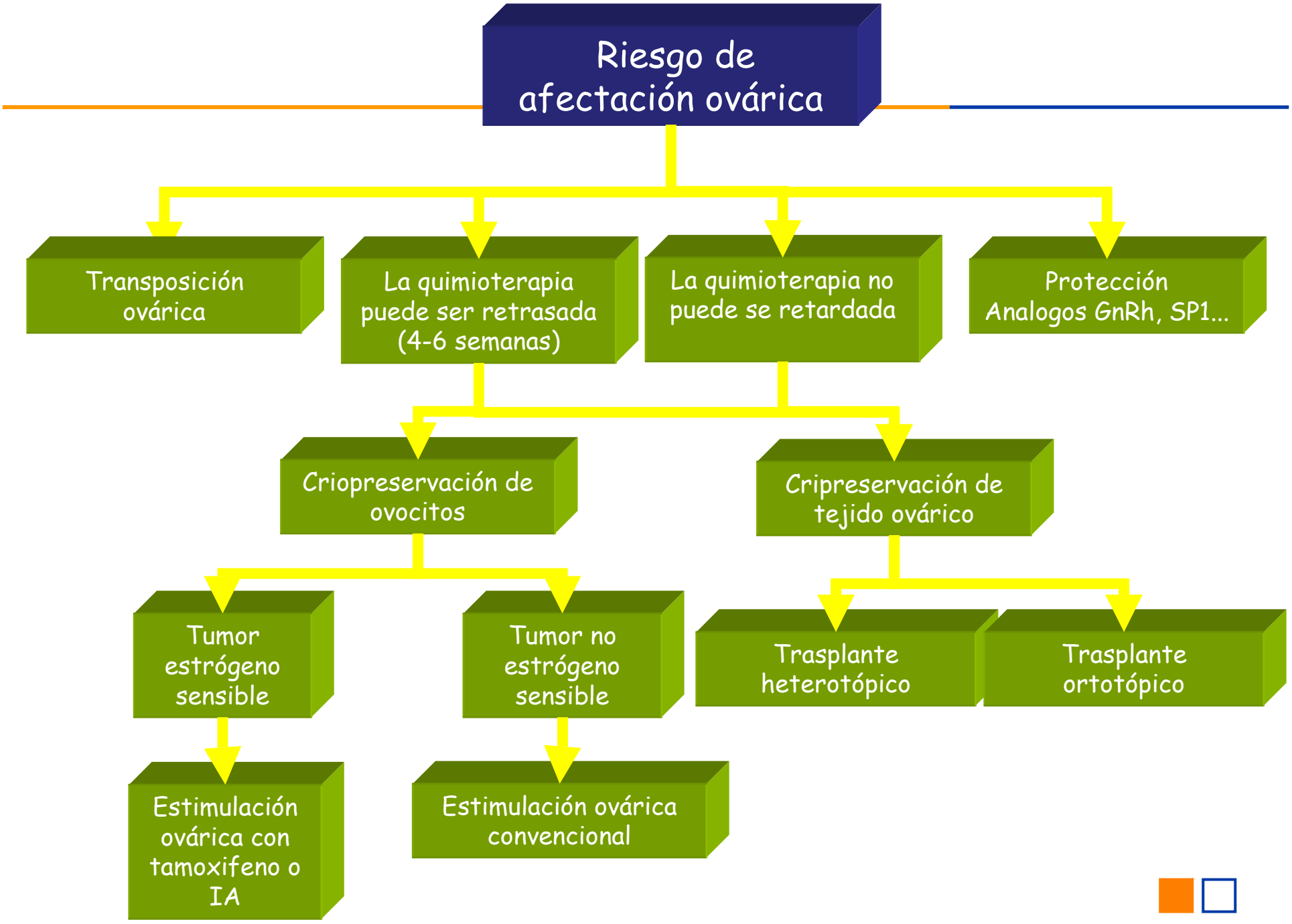
QUE ES LO QUE LES PREOCUPA A LAS PACIENTES JOVENES CON CANCER DE MAMA EN EL FUTURO

BOSTON CANCER INSTITUTE

•PATIENTS and METHODS: We developed a survey about issues for young women with a history of early-stage breast cancer. The survey was e-mailed to all registered Young Survival Coalition survivor members (N = 1,702). E-mail reminders were used

•CONCLUSION: Fertility after treatment is a major concern for young women with breast cancer. There is a need to communicate with and educate young patients regarding fertility issues at diagnosis and a need for future research directed at preserving fertility for young breast cancer survivors.

Partridge AH,J Clin Oncol. 2004 Oct 15;22(20):4174-83


Riesgo de afectación ovárica
Transposición ovárica
La quimioterapia puede ser retrasada (4-6 semanas)
La quimioterapia no puede se retardada
Protección Analogos GnRh, SP1...
Criopreservación de ovocitos
Cripreservación de tejido ovárico
Tumor estrógeno sensible
Tumor no estrógeno sensible
Trasplante heterotópico
Trasplante ortotópico
Estimulación ovárica con tamoxifeno o IA
Estimulación ovárica convencional

Vitrificación de ovocitos

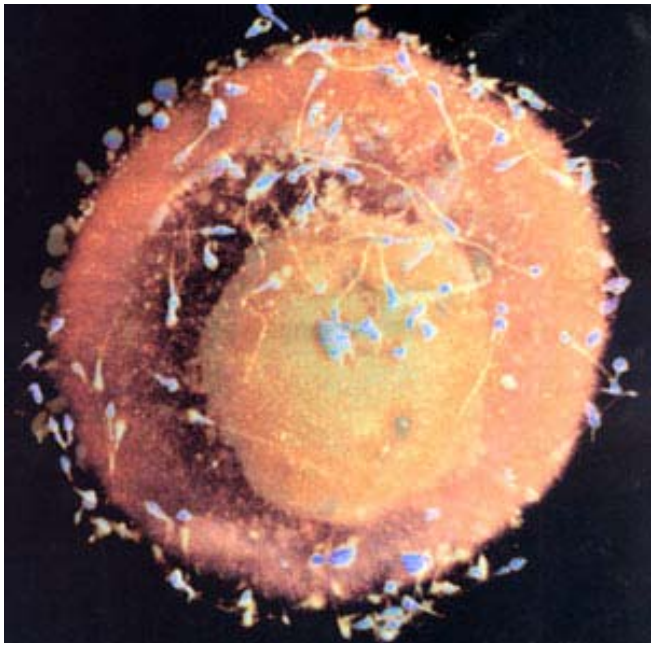


TABLE 2

Oocyte distribution, survival, and fertilization.

	Vitrified	Fresh	*P* value
MII oocytes No. (%)	231 (87.2)	219 (89.7)	.363
MI oocytes No. (%)	19 (7.2)	11 (4.5)	.203
GV oocytes No. (%)	15 (5.7)	14 (5.7)	.974
Survival No. (%)	224/231 (96.9)	—	
No. of injected oocytes	224	219	
Normal fertilization No. (%)	171 (76.3)	180 (82.2)	.128
Abnormal fertilization No. (%)	9 (4.0)	12 (5.4)	.469
Degenerated oocytes No. (%)	7 (3.1)	6 (2.7)	.809

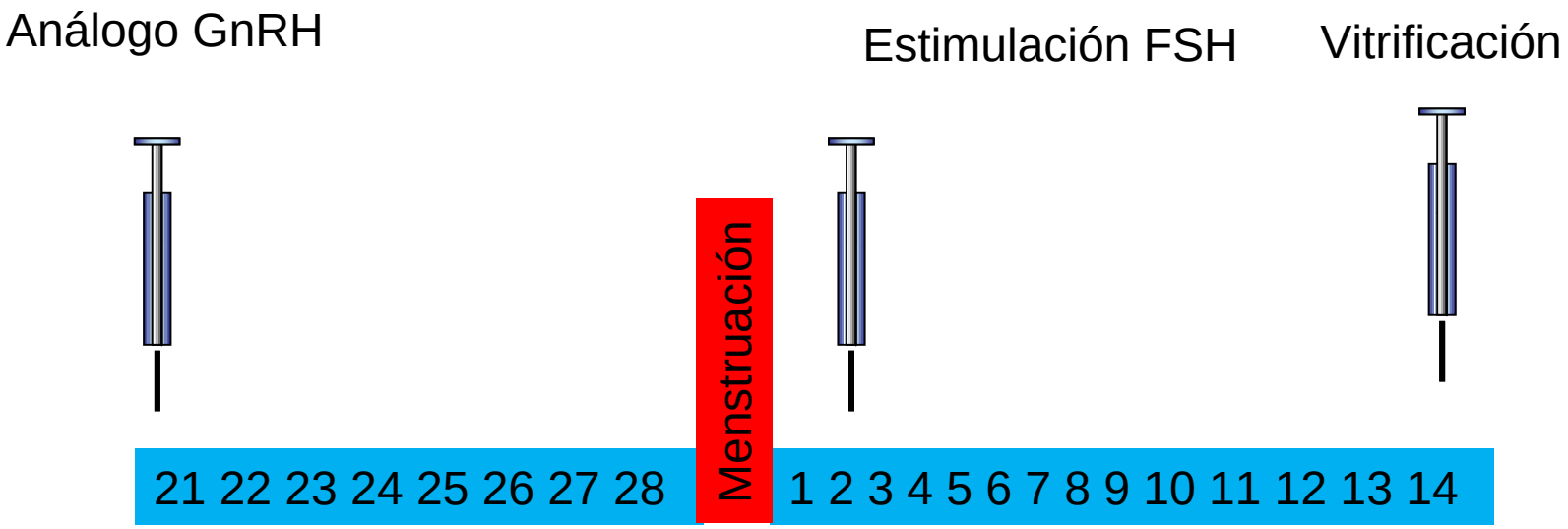
Cobo. Clinical outcome of oocyte vitrification. Fertil Steril 2008.

¿qué limitaciones plantea la vitrificación de ovocitos?

- El tiempo para estimular a una paciente y obtener los ovocitos ha de ser reducido , para poder empezar pronto la quimioterapia o la radioterapia.

- Los niveles de estrógenos elevados podrían teóricamente emporar el pronostico y la supervivencia de las neoplasias hormonosensibles

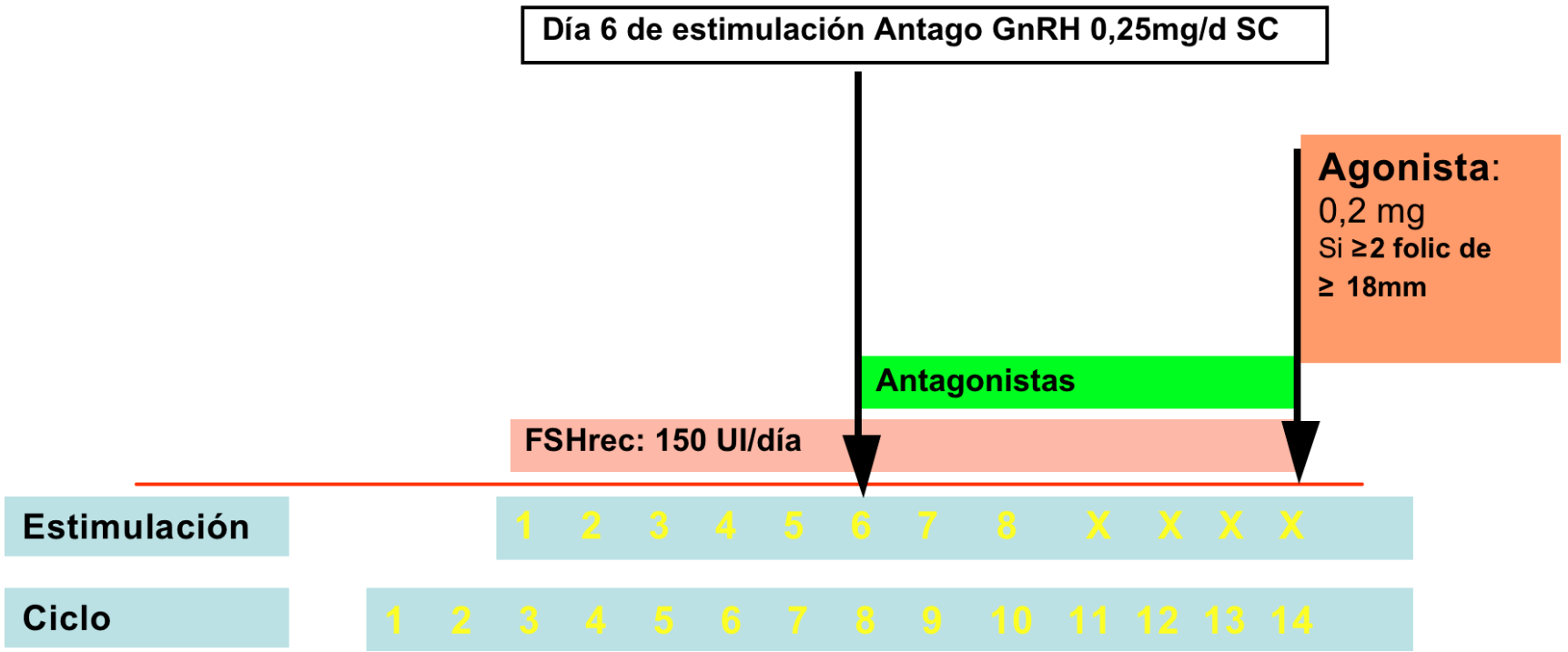
Ciclo estándar de estimulación ovárica



Duración de 21 a 46 días de estimulación ovárica

Antagonistas de la GnRH

Inicio de la hiperestimulación en Fase Folicular Temprana



- **Duración de 14 a 33 días de estimulación ovárica**

A Comparative Study of Two Patterns of Controlled Ovarian Hyperstimulation in Mid Follicular Phase or Early Luteal Phase for Egg Donors

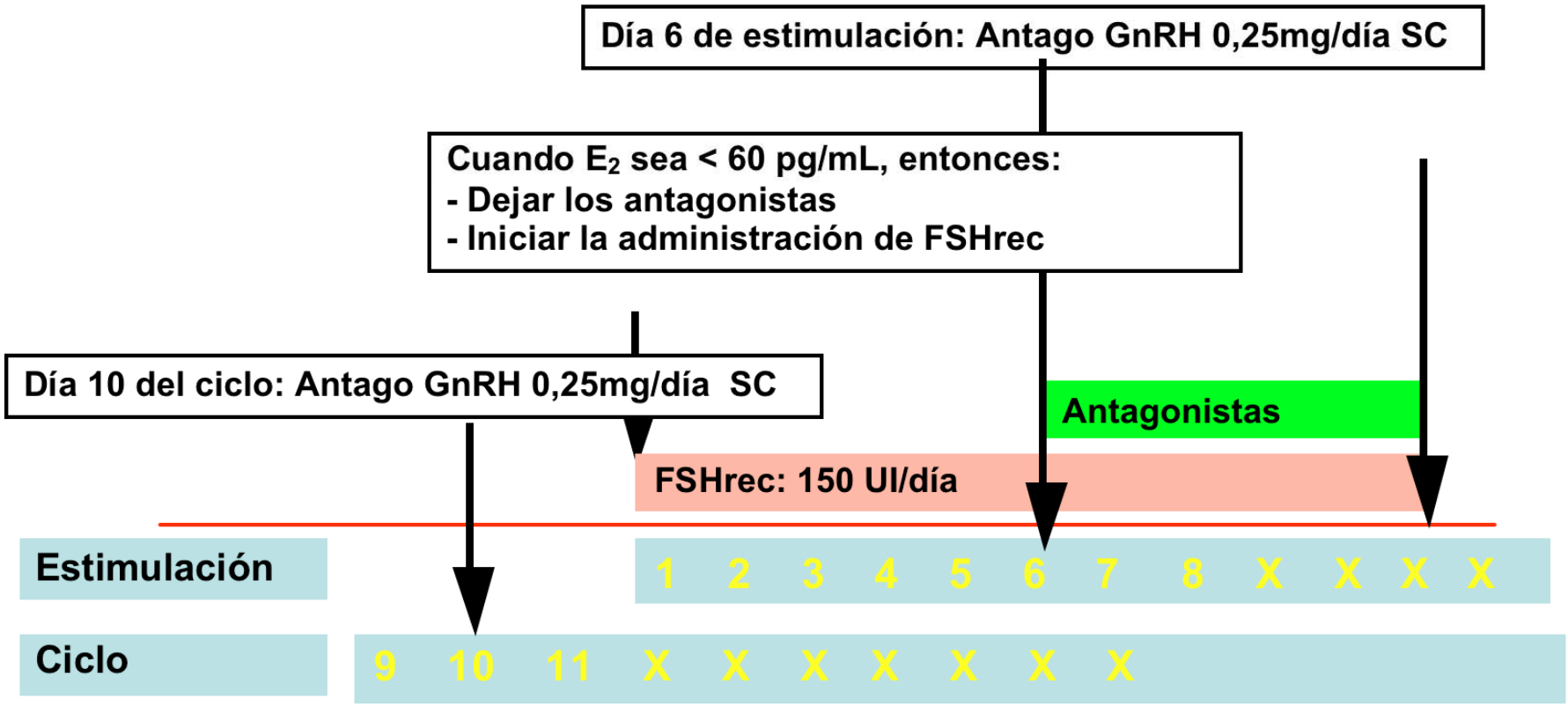
This study is currently recruiting participants.

Verified on June 2011 by Parc de Salut Mar

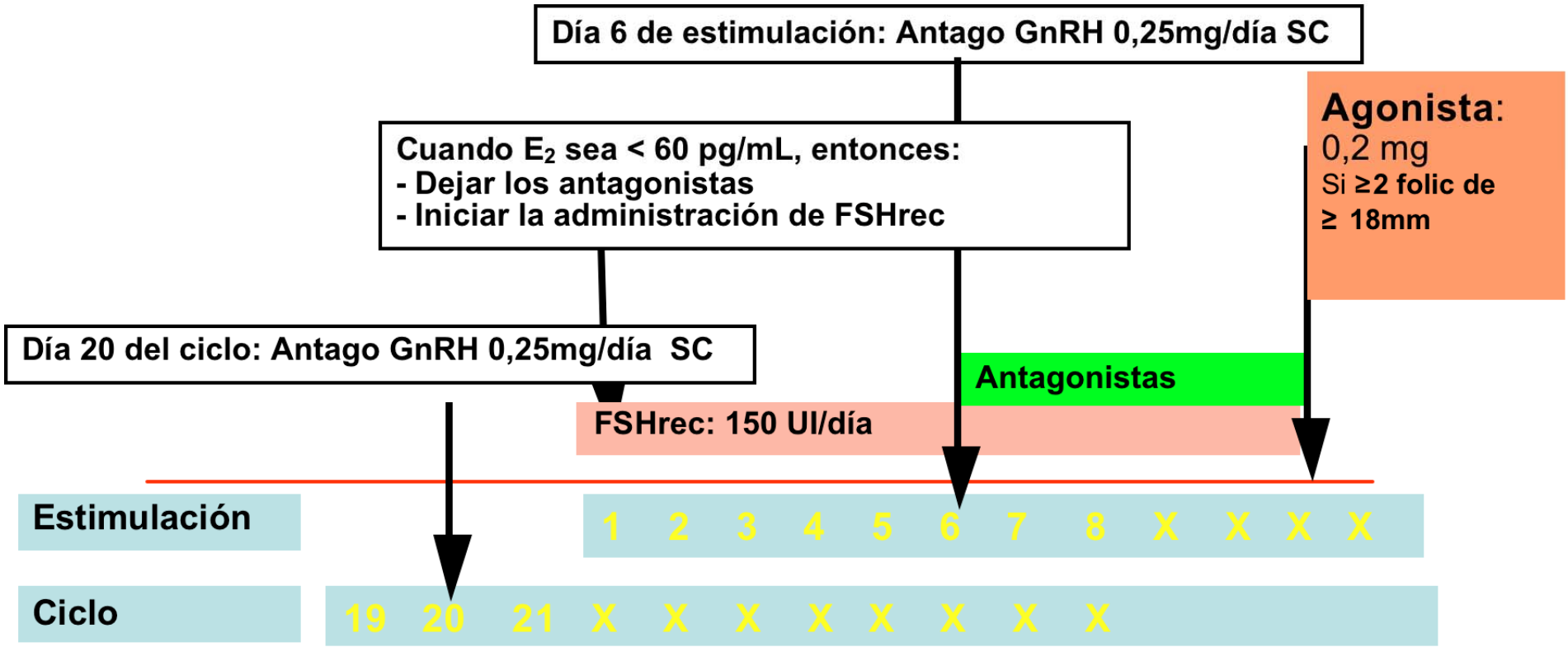
First Received on May 28, 2010. Last Updated on June 29, 2011 History of Changes

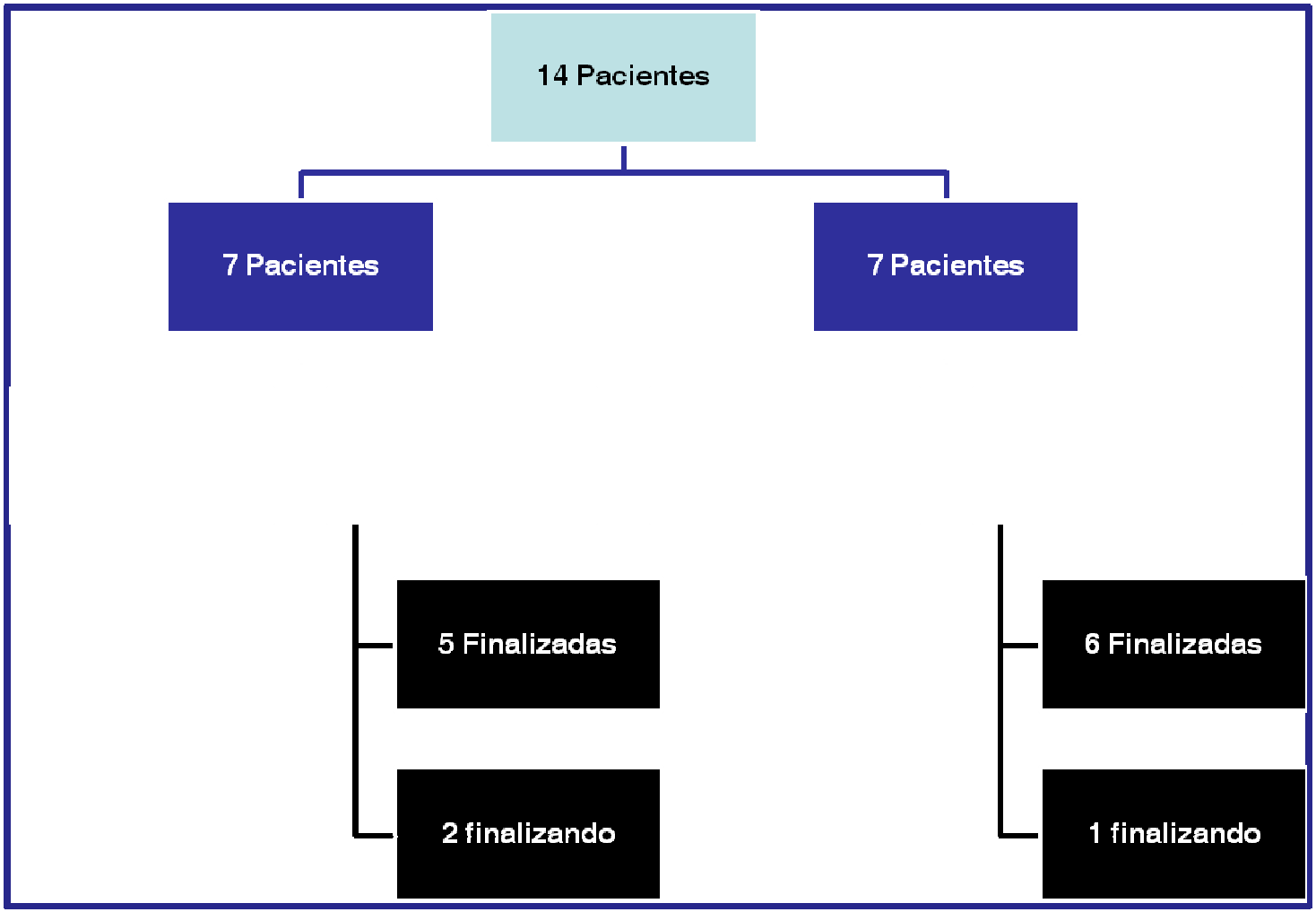
Sponsor:	Parc de Salut Mar
Information provided by:	Parc de Salut Mar
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT01385332

Inicio de la hiperestimulación en Fase Folicular Media



Inicio de la hiperestimulación en Fase Lútea Media





Treball recerca. Dra Sastre. Datos no publicados

Características basales

Parámetros	Total pacientes incluidas	Estimulación en fase Folicular tardía	Estimulación en fase Lútea
Edad	25,83 (+/- 3,71)	25,6 (+/-3,78)	26 (+/-3,95)
IMC	23,42 (+/-3,55)	22,6 (+/-2,6)	24,14 (+/-4,05)
FSH	6,92 (+/- 1,33)	7,05 (+/-1,53)	6,83 (+/-1,29)
RFA	11,50 (+/- 2,64)	12,80 (+/-3,56)	10,57(+/-1,39)

Treball recerca. Dra Sastre. Datos no publicados

Duración del ciclo

Dosis total FSH	Fase Convencional	Fase Folicular tardía	p
	1680 +/-445	1595+/-300	0,500
	Fase Convencional	**Fase Lútea media**	**p**
	1966,67+/-559	1837,5+/-580	0,753

Días totales de estimulación	Fase Convencional	Fase Folicular tardía	p
	10,40+/-1,51	9,80+/-0,837	0,257
	Fase Convencional	**Fase Lútea media**	**p**
	12,2+/-1,92	10,6+/-2,07	0,221

Treball recerca. Dra Sastre. Datos no publicados

Ovocitos

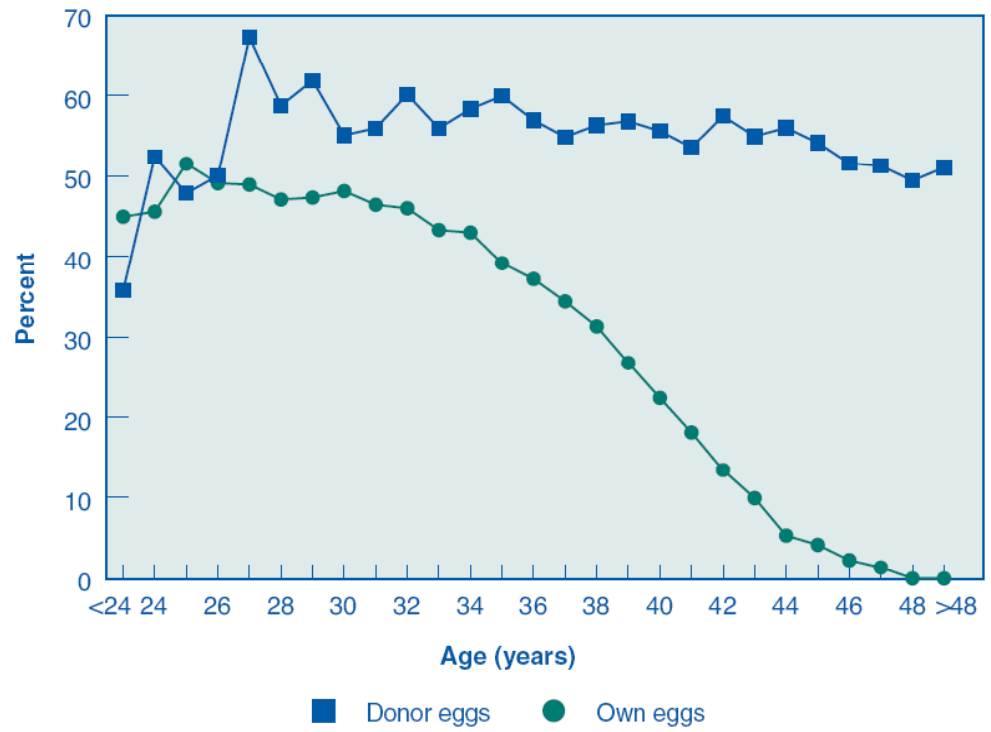
Numero total de óvulos	Fase Convencional	Fase Folicular tardía	p
	24,8+/-13,02	19,20+/-11,12	0,141
	Fase Convencional	Fase Lútea media	p
	17+/-7,93	18,40+/-10,64	0,892

Numero ovocitos maduros	Fase Convencional	Fase Folicular tardía	p
	16,20+/-4,14	13+/-9,08	0,225
	Fase Convencional	Fase Lútea media	p
	12,4+/-5,22	13,2+/-5,16	0,786

Treball recerca. Dra Sastre. Datos no publicados

Tasa de recién nacido vivo

Figure 45
Percentages of Transfers That Resulted in Live Births for ART Cycles Using Fresh Embryos from Own Eggs and ART Cycles Using Donor Eggs, by Age of Woman, 2007



IA estimulan la FSH

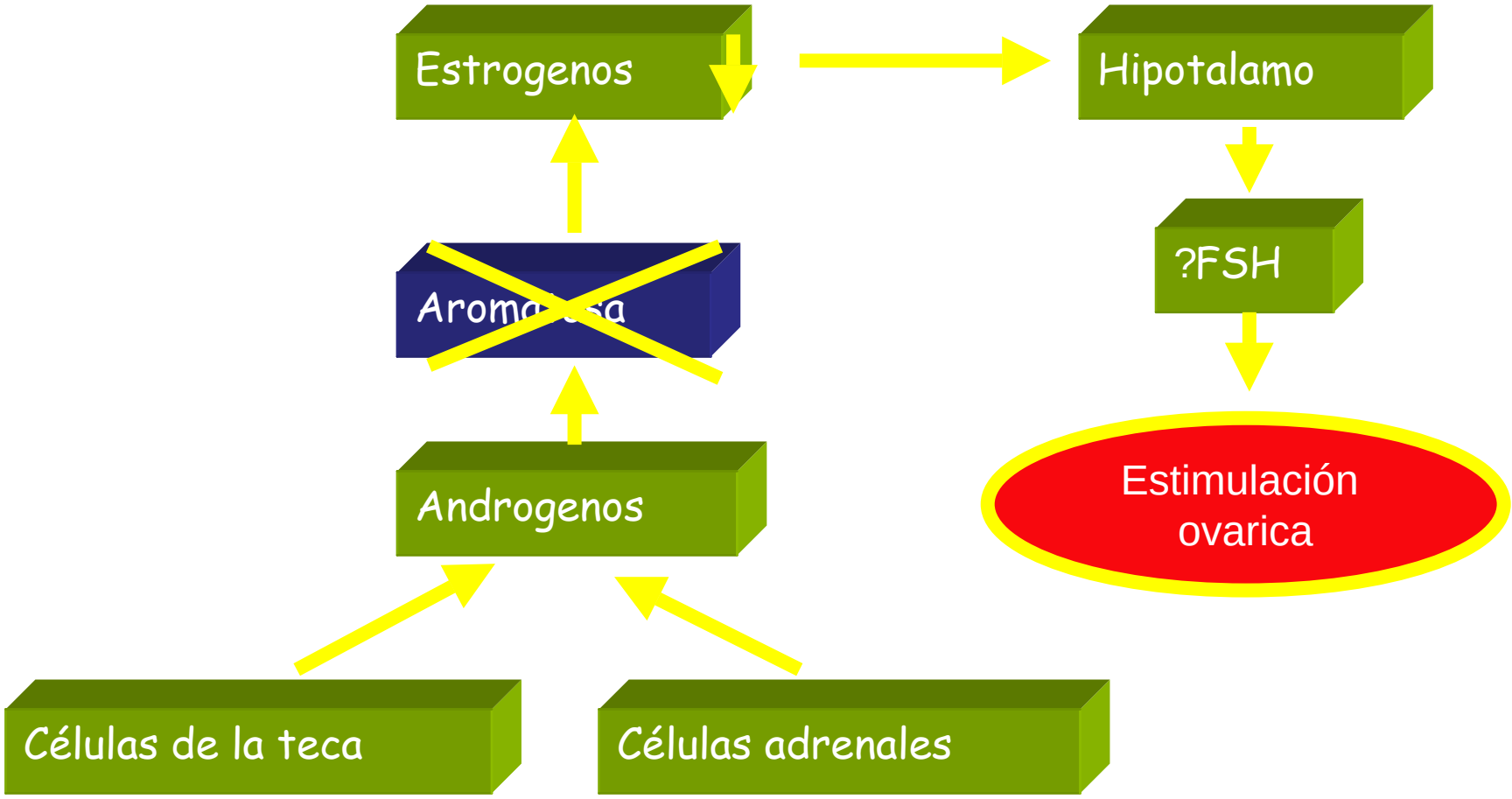


Table I. Characteristics of the patients.

Characteristics	Non horm. cancer (n=10)	Breast Cancer (n=9)	P- value
Age (years)	28 ± 4,13	32 ± 2,87	0,986
Parity	1 ± 0,31	0 ± 0	0,945
AFC[a]	14 ± 6,33	12,6 ± 5,38	0.435
AMH	2,30 ± 1,27	2,5 ± 0,43	0,615
Basal FSH (IU/ l)	4,34 ± 1,95	4,6 ± 1,89	0,592

Values are mean ± SD or number (%).
[a] Antral follicle count. Total count, left + right ovary.

Checa et al., Datos no publicados

Table II. Outcomes according to intervention groups.

	non horm. cancer (n=10)	Breast cancer (n=9)	P-value
Stimulation days	11,1 ± 1,79	11,22 ± 0,66	0,575
Consumption of FSHr (IU)	2055 ± 565,90	2275 ± 484,60	0,810
Estradiol (pg/ ml) [a]	1666,4 ± 739,42	829 ± 551,11	0,006
Total oocyte retrivaled	15,4 ± 8,19	16,3 ± 7,31	0,601
Total oocyte vitrificated	11,5 ± 6,65	14 ± 5,59	0,804
Estradiol (pg/ ml) / oocyte	127,61 ± 57,47	55,50 ± 38,95	0,002

Values are mean ± SD or number (%).

[a] Evaluated on the day of GnRh administration.

Checa et al., Datos no publicados

Tiempo en poder empezar la quimioterapia

- This retrospective analysis suggests that adjuvant chemotherapy is equally effective up to 12 weeks after definitive surgery but that relapse free survival and overall survival appear to be compromised by delays of more than 12 weeks after definitive surgery.(n2594)

Lohrisch C J ClinOncol. 2006 Oct 20;24(30):4888-94.

- The time periods from initial diagnosis to initiation of ovarían stimulation were 42.6 to 71.9 days

Lee et al., J ClinOncol. 2010 Nov 1;28(31):4683-6.

- El tiempo desde el diagnostico a la vitrificación es de 24,3 ± 6,7 dias grupo Neoplasia no hormono sensible vs. 36,2 ± 12,3 días grupo de cancer de mama (P= 0.991).

- El tiempo desde el inicio de la estimulación hasta la vitrificación es de 17,4 ± 4,9 dias grupo Neoplasia no hormono sensible vs. 16,4 ± 1,7 días grupo de cancer de mama (P=0,294).

Checa et al., Datos no publicados

VIDEO

GRACIAS

- Anna Robles (Hospital del Mar)
- María Prat (Hospital del Mar)
- Margalida Sastre (Hospital del Mar)
- Elena Ferriols (Hospital del Mar)
- Arturo Garrido (Hospital del Mar)
- Marta Rial (Hospital del Mar)
- Silvia Agramunt (Hospital del Mar)
- Merche Bruguera. (Hospital del Mar)
- María del Mar Vernet (Hospital del Mar)
- Dolors Sabadell (Hospital del Mar)
- Olga Cairó (CIRH)
- Mario Brassesco (CIRH)
- Unidad de Patologia Mamaria
- Servicio de Hematologia
- Xavier Castells (Hospital del Mar)
- Ramón Carreras (Hospital del Mar)

MACHECA@HOSPITALDELMAR.CAT