

Fertilidad e infertilidad: ¿Se puede ser madre o padre después del cáncer?

F. Pérez Milán

Hospital General Universitario Gregorio Marañón

VIVUM Reproducción

Una cita para comenzar

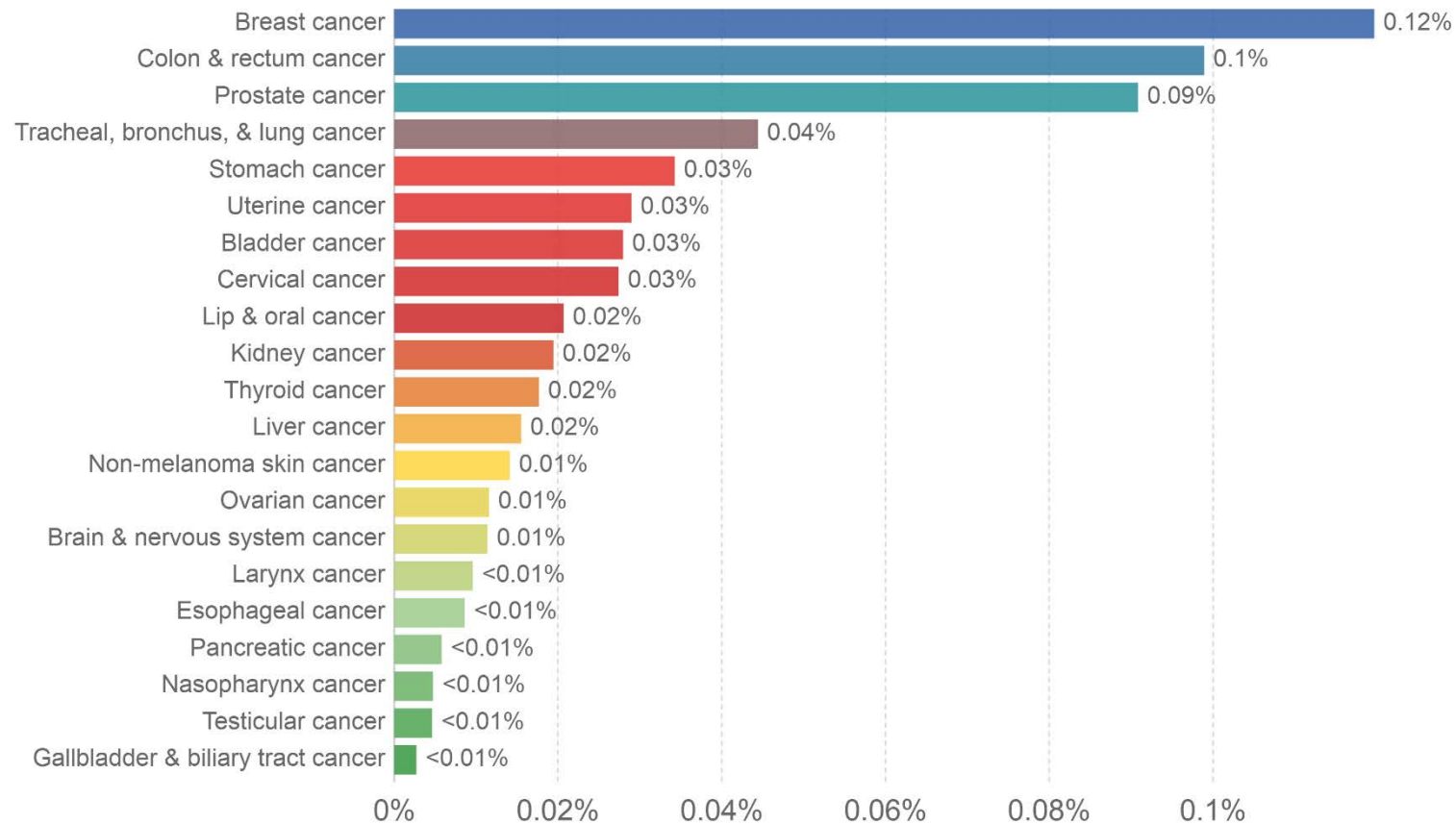
“La primera vez que creí realmente que la curación completa era posible fue cuando alguien me preguntó si quizá estaría interesada en ser madre tras superar la enfermedad.”

L.G.S., 2010

¿Qué ha cambiado en los últimos 10 años?

- Epidemiología de las enfermedades tumorales
- Pronóstico de las enfermedades neoplásicas
- Demografía reproductiva en las sociedades desarrolladas
- Conocimientos sobre impacto de la terapia antitumoral sobre la fertilidad
- Estrategias de prevención
- Sensibilidad de los profesionales
- Expectativas de los pacientes

Epidemiología de las enfermedades neoplásicas



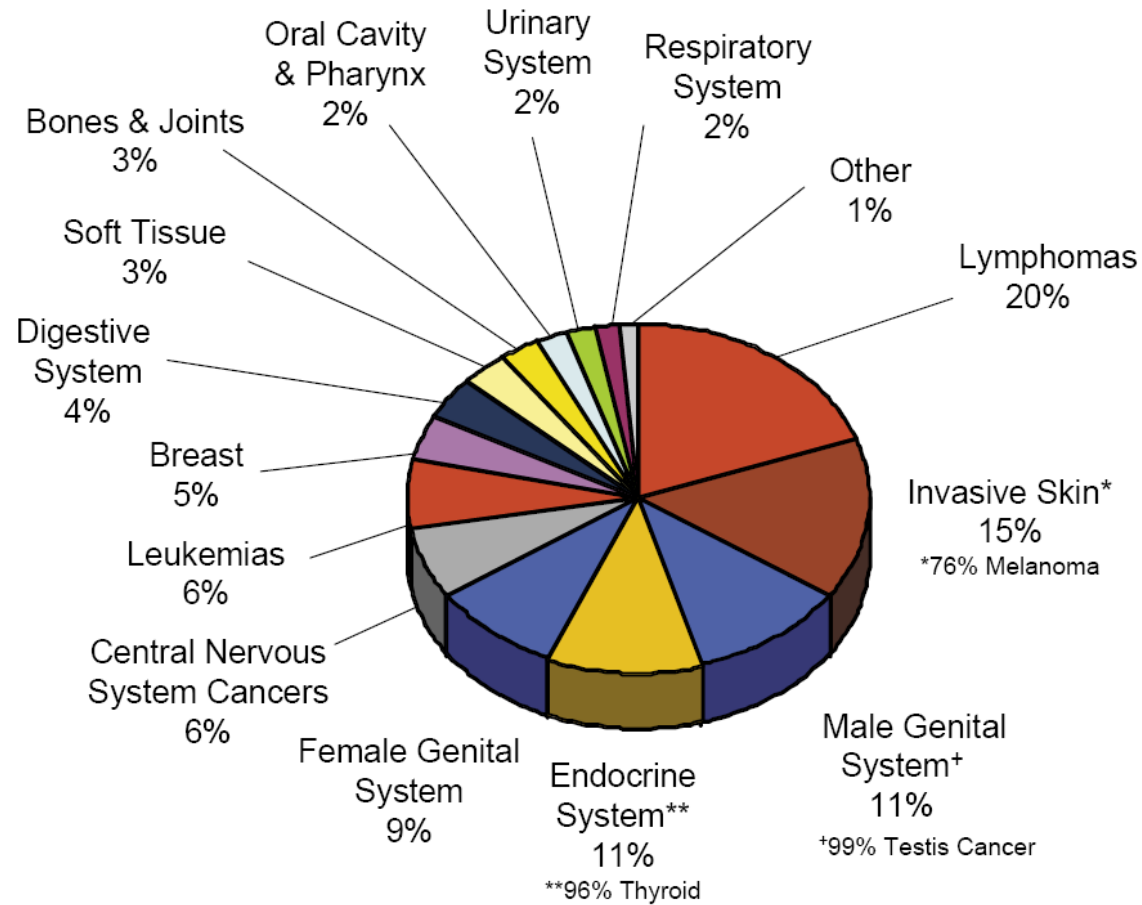
Source: IHME, Global Burden of Disease

CC BY-S.



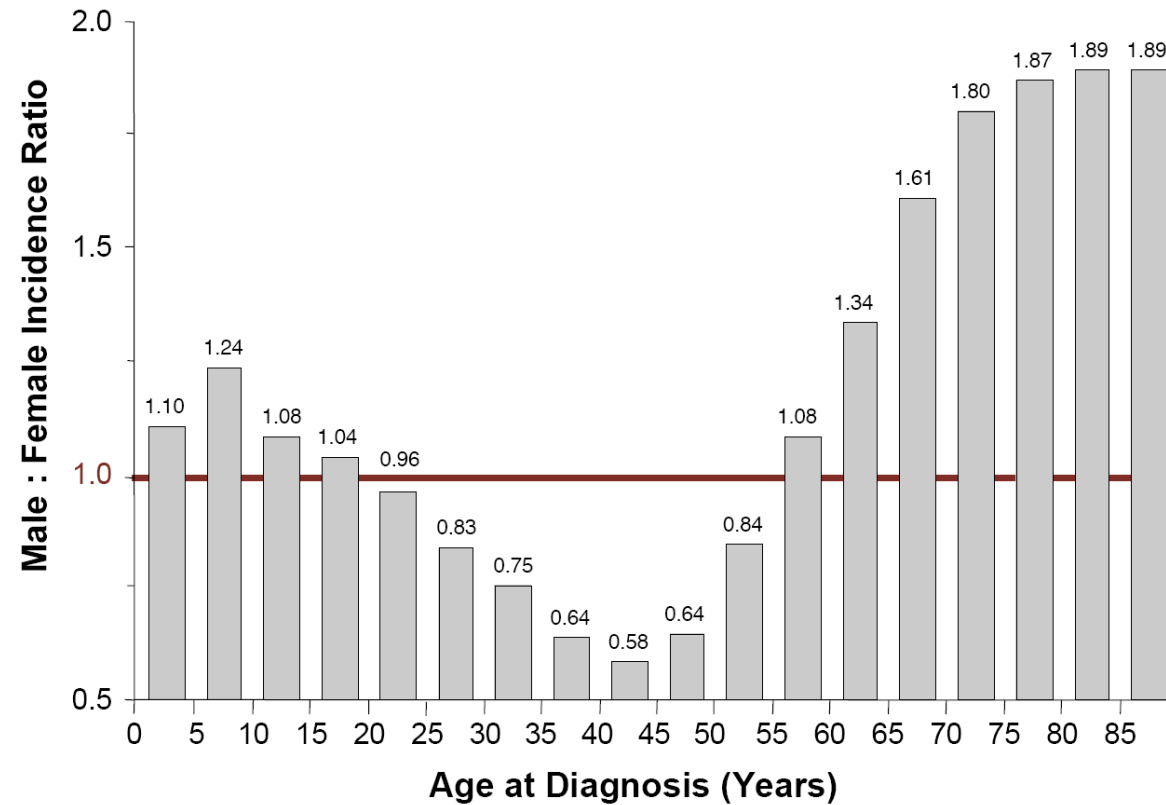
VIVUM
MEDICINA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA

Epidemiología de las enfermedades neoplásicas



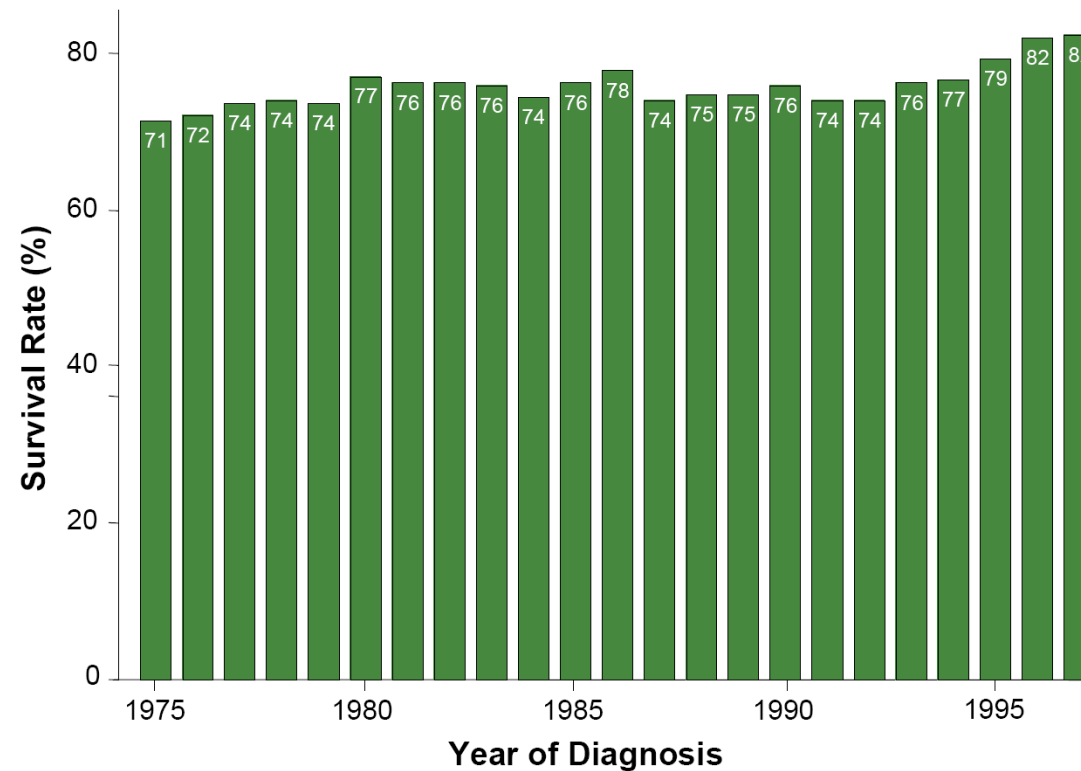
Epidemiología de las enfermedades neoplásicas

Ratio de incidencia hombres/mujeres en pacientes según edad



Pronóstico de las enfermedades neoplásicas

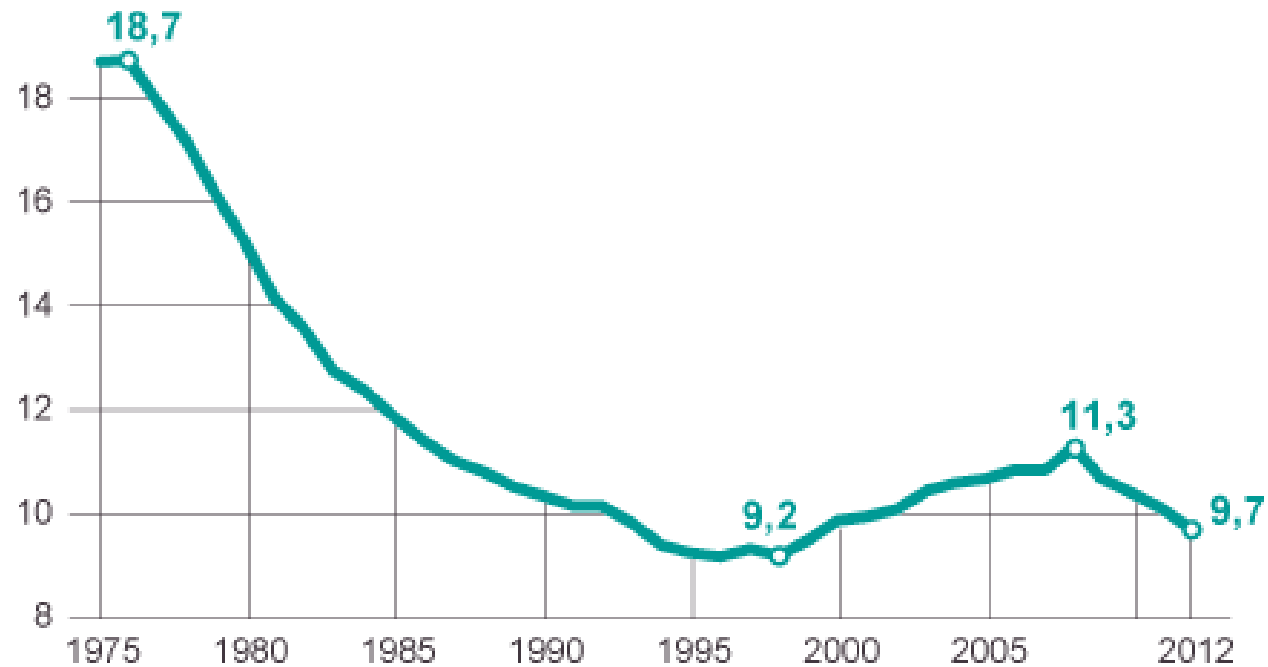
Supervivencia de pacientes tumorales de 15 a 30 años de edad



Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006.

Demografía reproductiva en sociedades desarrolladas

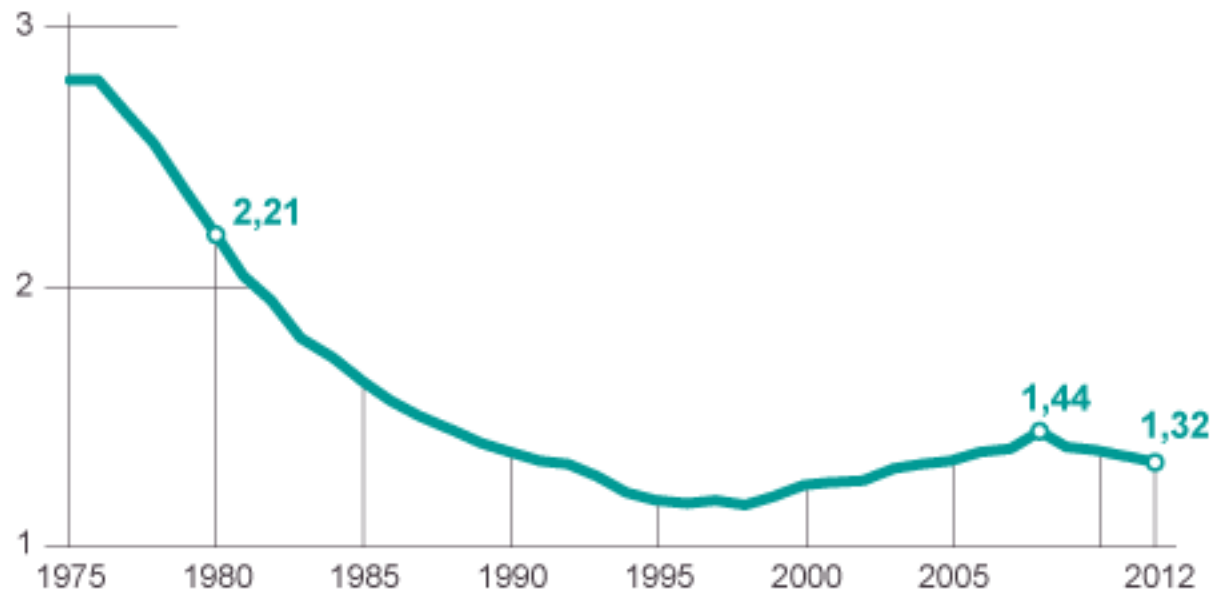
Nº nacimientos/1000 habitantes (España; INE)



VIVUM
MEDICINA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA

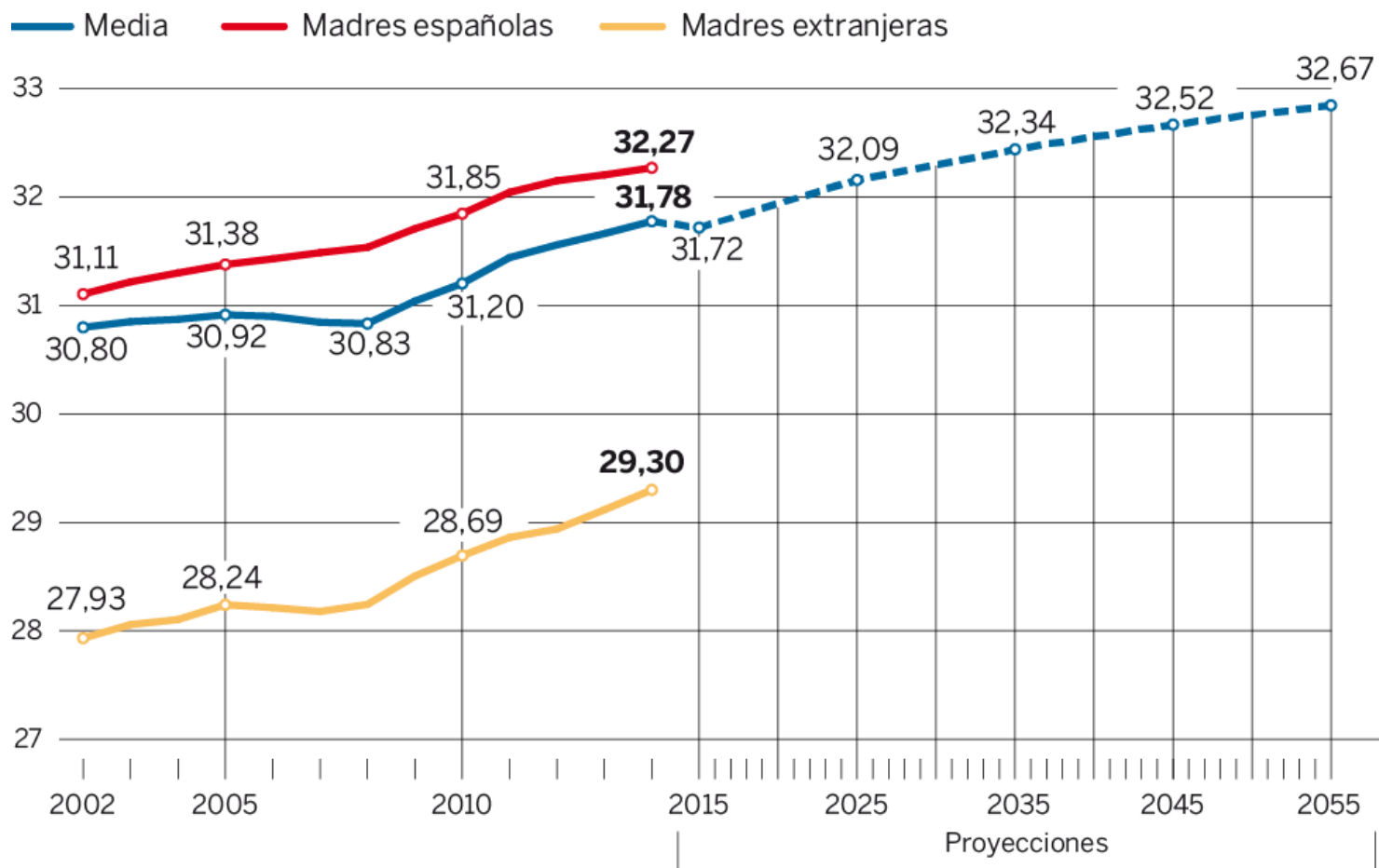
Demografía reproductiva en sociedades desarrolladas

Índice coyuntural de fertilidad (nº medio de hijos por mujer en edad fértil) (España; INE)



Demografía reproductiva en sociedades desarrolladas

EDAD MEDIA DE LA MATERNIDAD



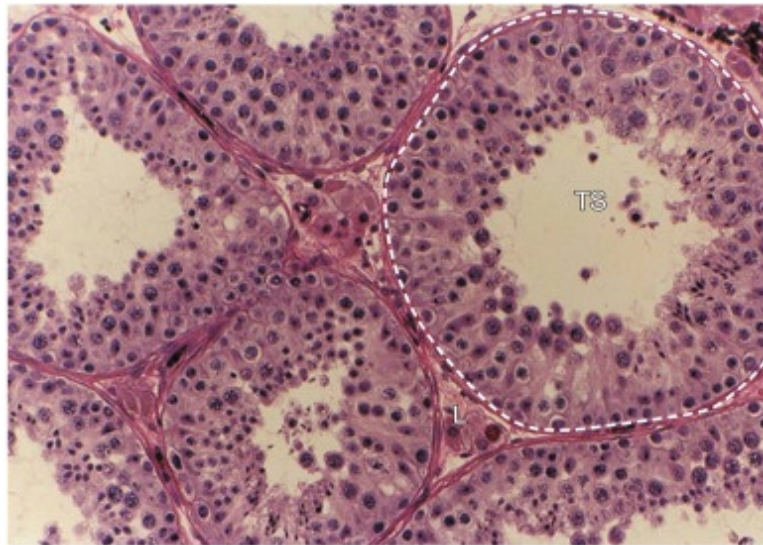
Fuente: INE.



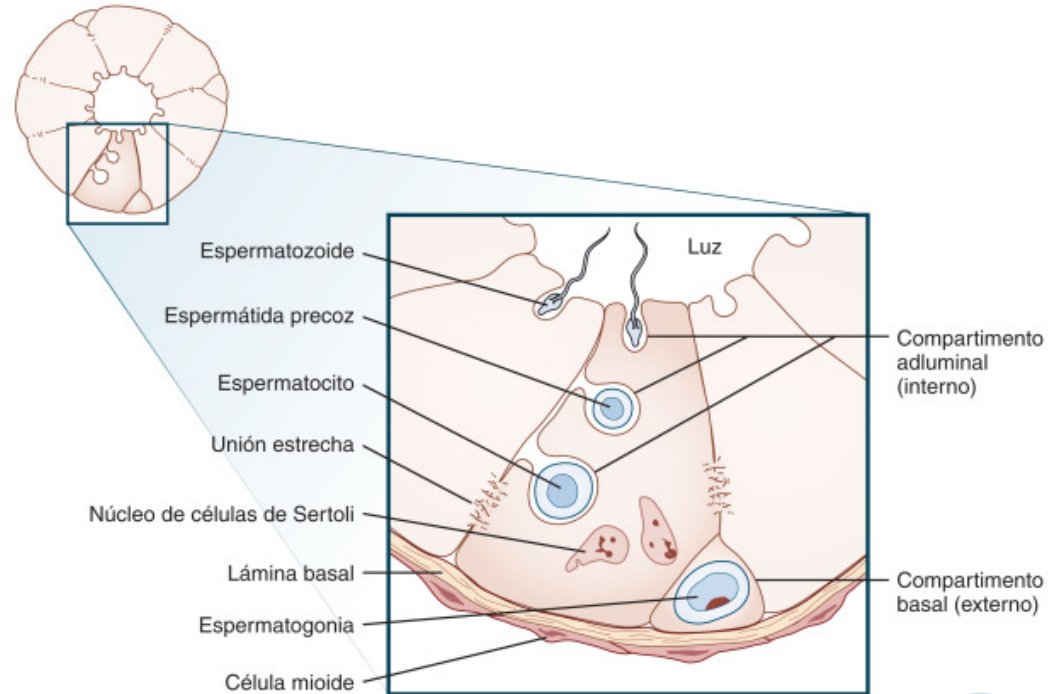
VIVUM
MEDICINA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA

Conocimientos sobre impacto de la terapia antitumoral sobre la fertilidad

Espermatogénesis



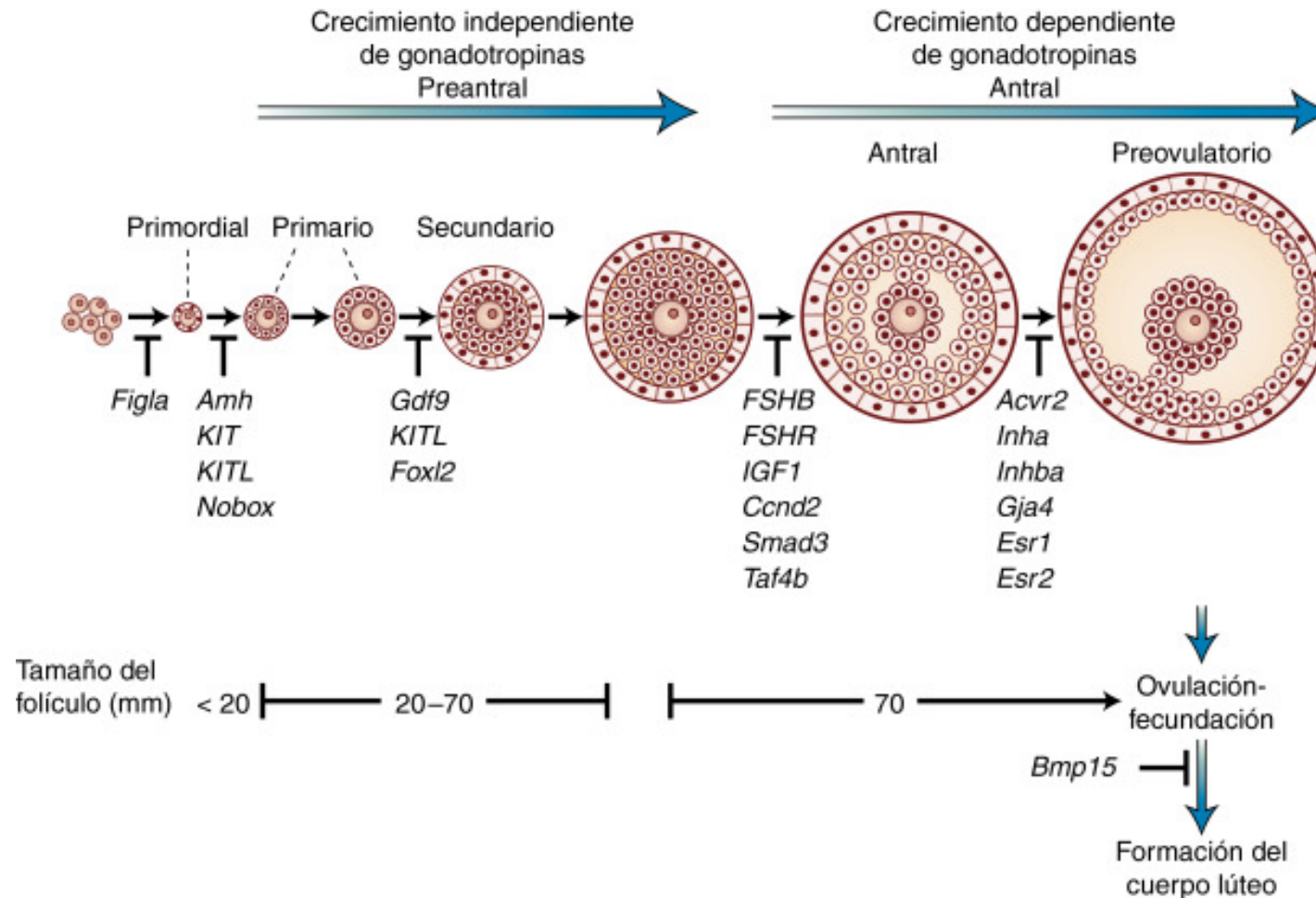
Corte transversal
de un túbulo seminífero



VIVUM
MEDICINA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA

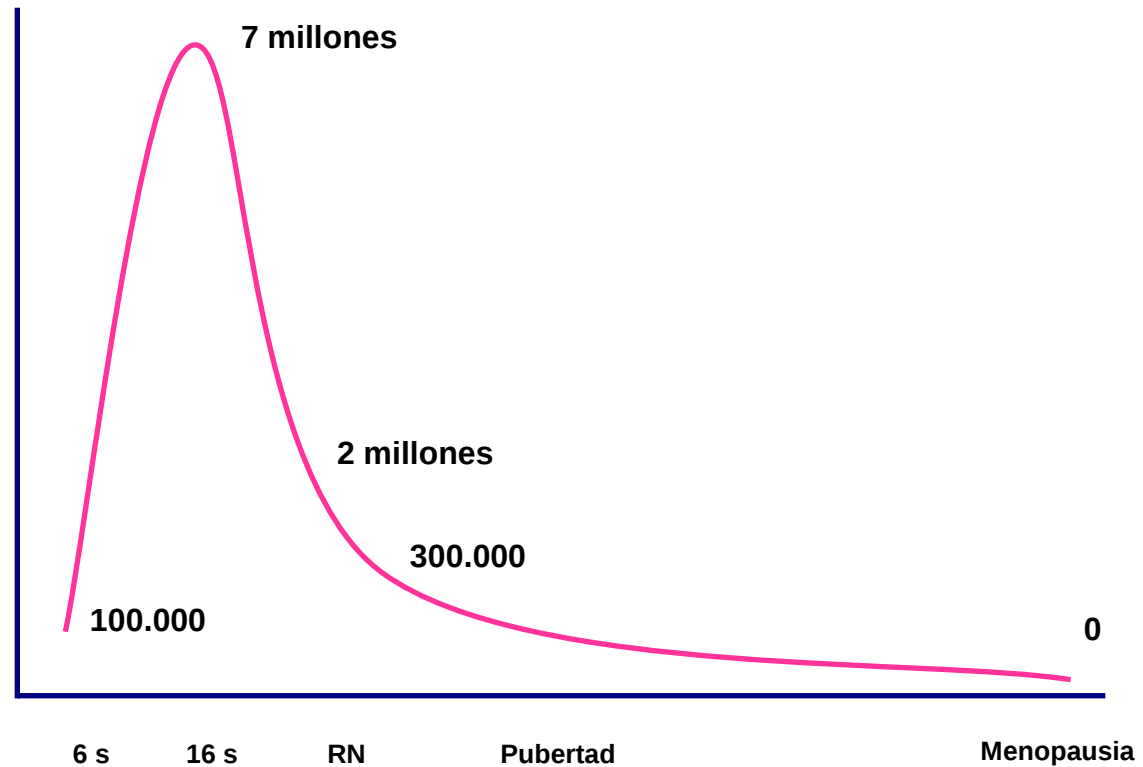
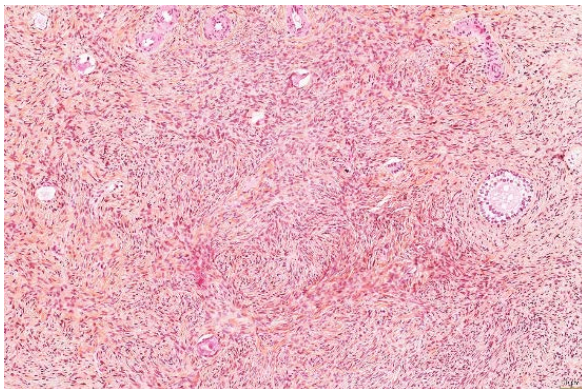
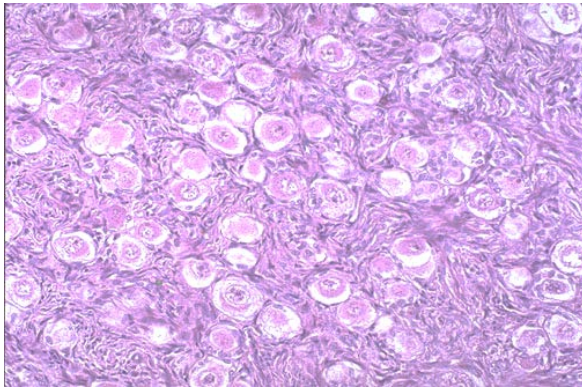
Conocimientos sobre impacto de la terapia antitumoral sobre la fertilidad

Ovogénesis



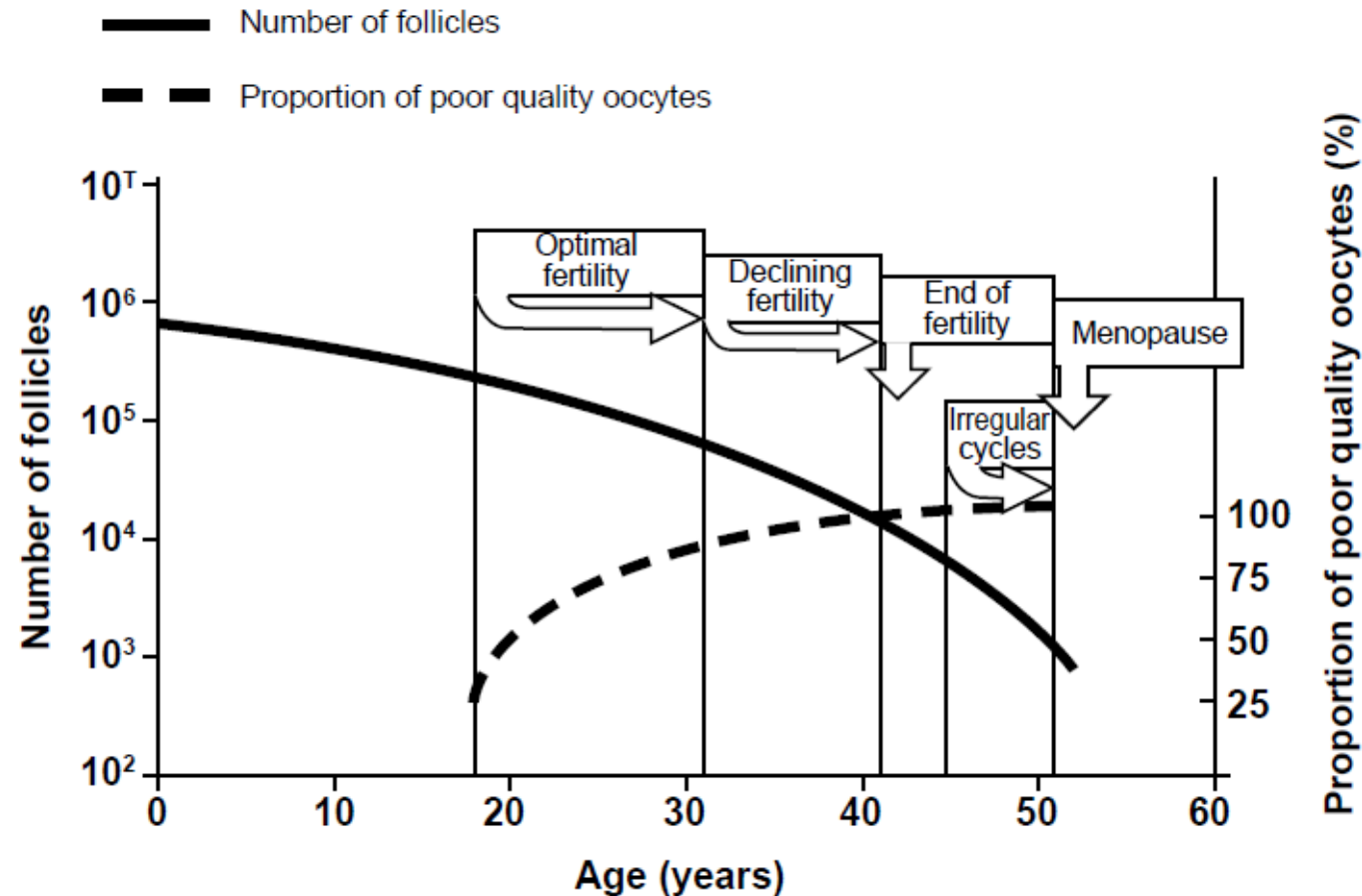
Conocimientos sobre impacto de la terapia antitumoral sobre la fertilidad

Ovogénesis

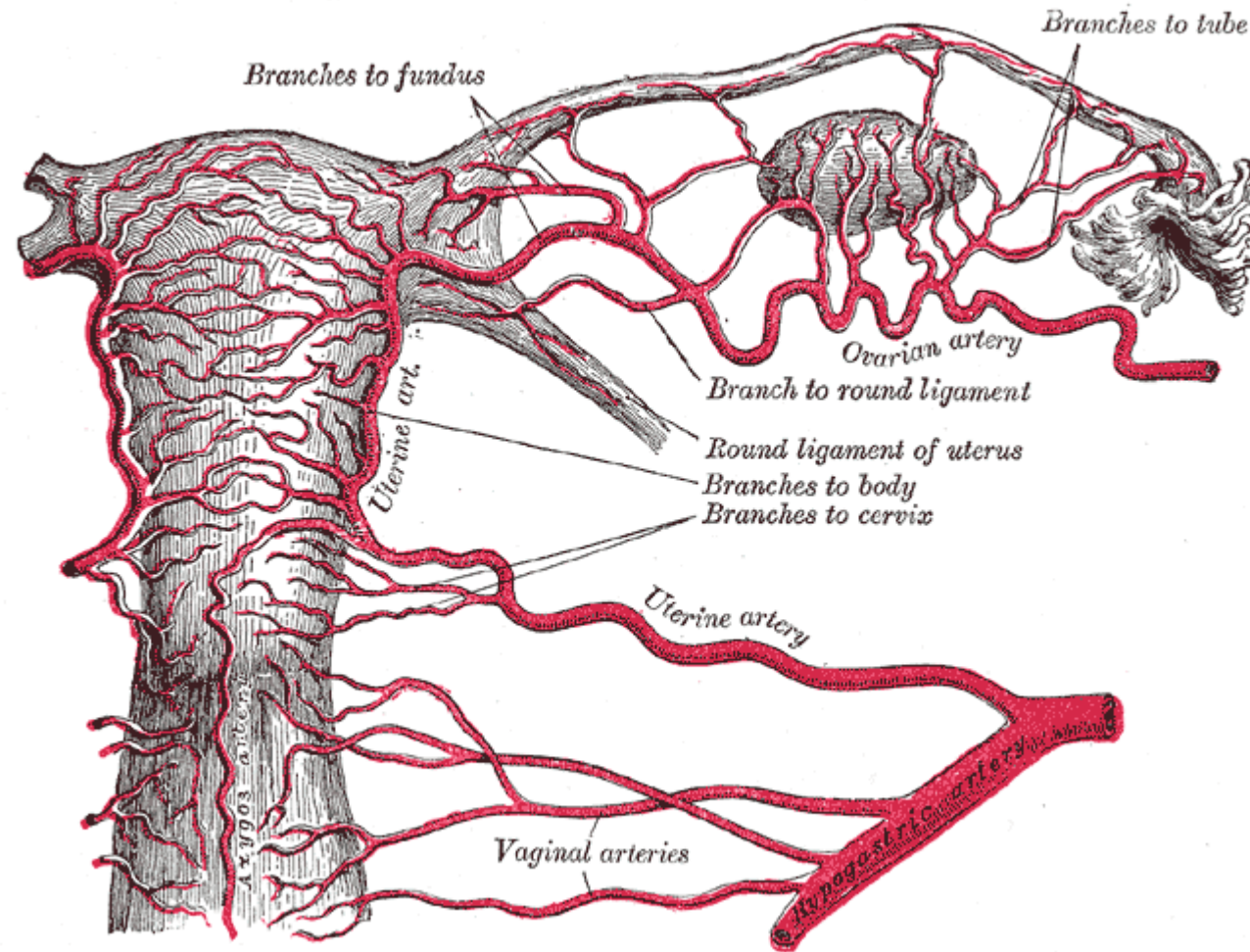


Conocimientos sobre impacto de la terapia antitumoral sobre la fertilidad

Reserva funcional ovárica



Conocimientos sobre impacto de la terapia antitumoral sobre la fertilidad



Conocimientos sobre impacto de la terapia antitumoral sobre la fertilidad

Tipo de toxicidad	Métodos de prevención	
	In vivo	Ex vivo
Locorregional (Cirugía, RT)	• Cirugía ovárica conservadora • Trasposición ovárica • Agentes radioprotectores	• Preservación ovárica • Preservación de ovocitos • Preservación de embriones
Sistémica (QT)	• Agentes quimioprotectores	• Preservación óvrica • Preservación de ovocitos • Preservación de embriones



Conocimientos sobre impacto de la terapia antitumoral sobre la fertilidad

Toxicidad germinal de la quimioterapia

Riesgo	Grupo terapéutico	Agentes
Bajo o nulo	Alcaloides Vinca	Vincristina Vinblastina
	Antimetabolitos	Metotrexate 5-FU Citarabina Aminopterina
	Antibióticos	Bleomicina Actinomicina D Doxorrubicina Daunorrobicina
Intermedio	Compuestos platino	Cisplatino Carboplatino
	Taxanos	Taxol Placitaxel
Elevado	Agentes alquilantes	Ciclofosfamida Clorambucil Melfalán Busulfán Mostazas nitrogenadas Procarbicina Tiotepa

Conocimientos sobre impacto de la terapia antitumoral sobre la fertilidad

Toxicidad germinal de la quimioterapia

Riesgo de gametotoxicidad	Riesgo de amenorrea definitiva	Agente/Régimen
Elevado/ Muy elevado	80%	QT-TPH con ciclofosfamida/TBI o ciclofosfamida/busulfan
		QT ± radioterapia externa que incluya los ovarios
		BEACOPP escalado (≥ 30 años)
		6× CMF, CEF, CAF, TAC (≥ 40 años)
		Procarbazina
		Clorambucil
Intermedio	40–60%	BEACOPP escalado (< 30 años)
		6× CMF, CEF, CAF, TAC (30–39 años)
		4× AC (≥ 40 años)
		4× AC o EC → Taxanos
	30%	Ac monoclonales: bevacizumab
	12–54%	Metotrexate (riesgo acumulativo en monoterapias sucesivas)

Riesgo de gametotoxicidad	Riesgo de amenorrea definitiva	Agente/Régimen
Bajo	< 20%	ABVD (≥ 32 años)
		4–6× CHOP
		CVP
		Regímenes para LMA (antraciclina/citarabina)
		Regímenes para LLA (multi-agente)
		6× CMF, CEF, CAF, TAC (≤ 30 años)
		4× AC (≤ 40 years)
Muy bajo o nulo	–	ABVD (< 32 años)
		Metotrexate
		Fluorouracilo
		Vincristina
		Tamoxifen
Desconocido	–	Ac monoclonales: trastuzumab, cetuximab
		Inhibidores de tirosin-kinasa : erlotinib, imatinib

Conocimientos sobre impacto de la terapia antitumoral sobre la fertilidad

Toxicidad germinal de la radioterapia

Ovarian effects of radiotherapy	Ovarian radiotherapy dose (Gy)
No relevant effects	≤ 0.6
No relevant effects < 40 years	≤ 1.5
Depletion of follicle pool by 50%	2.0
Risk of ovarian insufficiency 60% (15–40 years)	2.5–5.0
ESD 0 years (at birth)	20.3
ESD 10 years	18.4
ESD 20 years	16.5
ESD 30 years	14.3
ESD 40 years	6.0

The ESD is defined as the radiotherapy dose, which reduces the ovarian follicle pool to less than 1000 follicles in 97.5% of women.

Gy gray, ESD effective sterilizing dose

Wallace WH et al. Hum Reprod. 2003; 18(1):117-21.

Irtan S et al Lancet Oncol 2013; 14(13):e601-8.

Estrategias de prevención: recomendaciones clínicas

- Cáncer de mama
- Linfoma de Hodgkin
- Cáncer epitelial de ovario y tumores borderline
- Carcinoma de cérvix uterino
- Cáncer de endometrio e hiperplasia endometrial
- Enfermedades reumáticas y autoinmunes
- Otras enfermedades neoplásicas:
 - Sarcoma de Ewing
 - Carcinoma colorrectal
 - Linfomas no Hodgkin
 - Leucemia linfoblástica aguda
 - Leucemia mieloide aguda
- Procesos que requieran irradiación pélvica

Schüring AN et al on behalf of The FertiPROTEKT network. Arch Gynecol Obstet 2018; 297(1): 241–255

Estrategias de prevención: preguntas críticas

Pronóstico individualizado del proceso oncológico



Probabilidad de que la futura gestación sea compatible con la situación de la paciente tras tratamiento oncológico



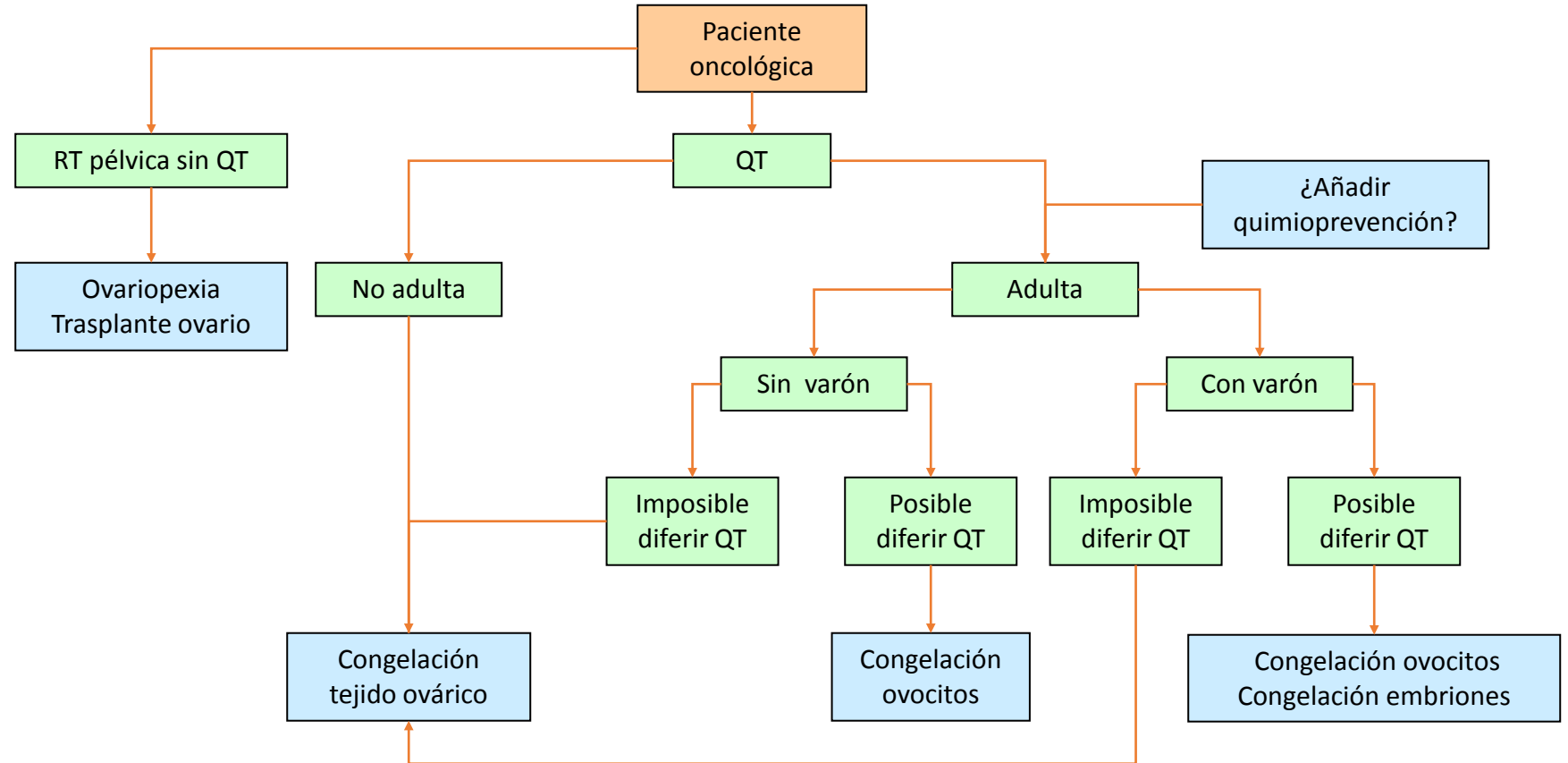
Riesgo de gametotoxicidad del tratamiento oncológico necesario



Riesgo asociado al procedimiento de preservación adecuado para la paciente

Estrategias de prevención: opciones técnicas

Preservación de gametos
Preservación de tejido ovárico
Preservación de embriones
Quimioprevención



Estrategias de prevención: preservación de ovocitos/embriones

- Necesidad de exposición a tratamientos de toxicidad media-alta:
 - Quimioterapia
 - Radioterapia
 - Cirugía
- Necesidad de diferir la gestación:
 - De forma prolongada (>5-8 años)
 - De forma no prolongada (> 2 y < 5 años):
 - Edad reproductiva avanzada (< 35 años) y/o
 - Reserva ovárica comprometida

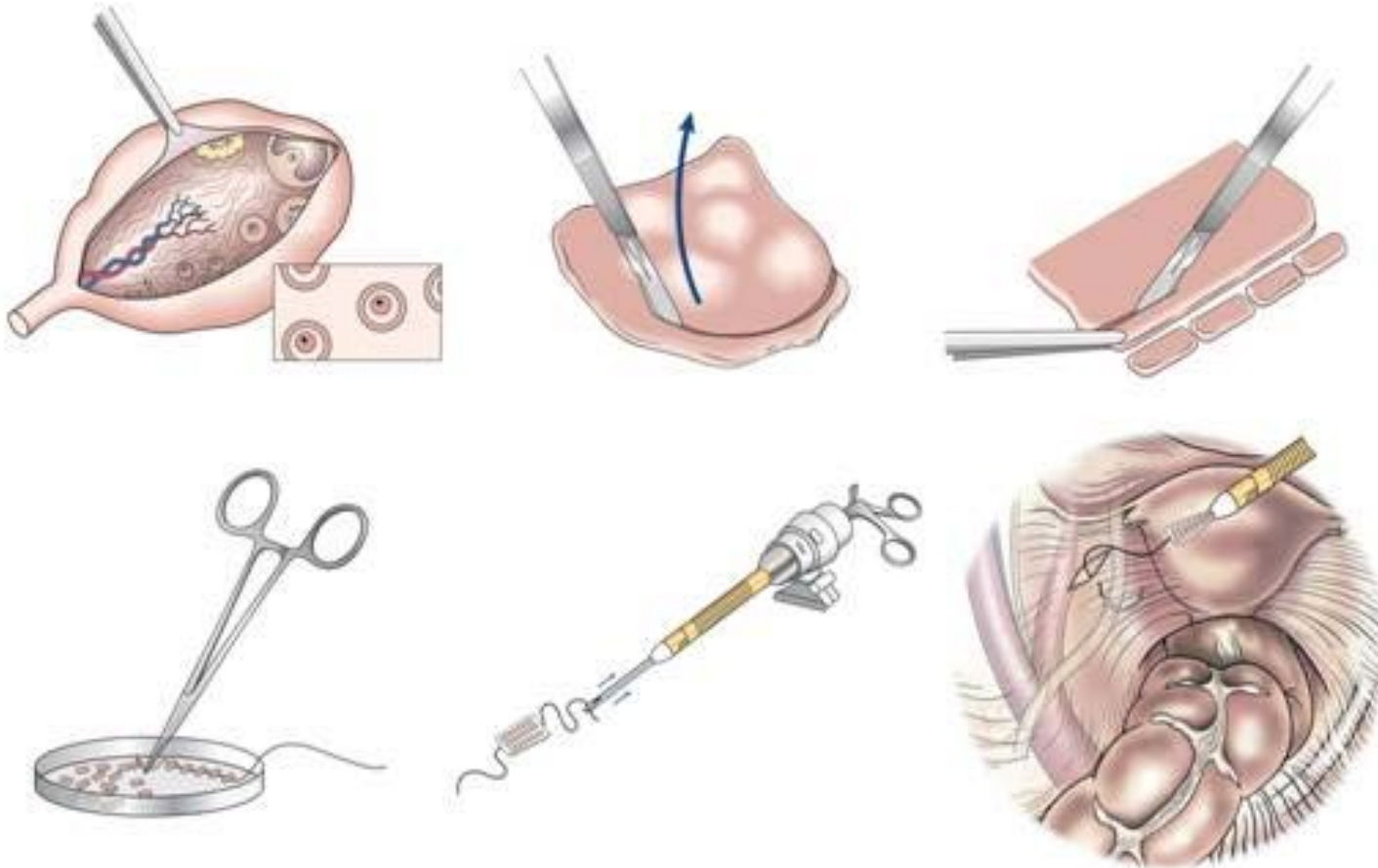
Estrategias de prevención: preservación de ovocitos/embriones

	Ventajas	Desventajas
Vitrificación de ovocitos	Menores implicaciones éticas No precisa gameto masculino Datos abundantes sobre seguridad Efectividad consolidada	Precisa reserva ovárica suficiente Precisa tiempo para estimulación ovárica
Vitrificación de embriones	Seguridad contrastada Efectividad consolidada	Requiere gameto masculino Precisa reserva ovárica suficiente Precisa tiempo para estimulación ovárica Potenciales conflictos ético-jurídicos

Estrategias de prevención: preservación de tejido ovárico

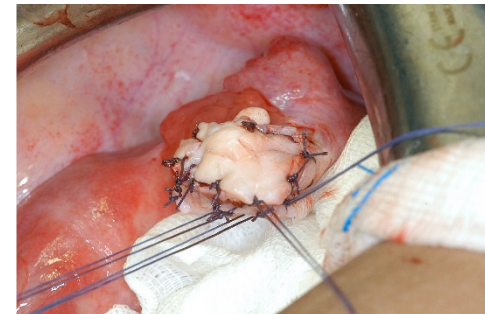
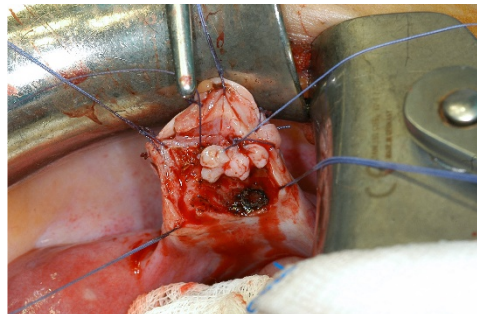
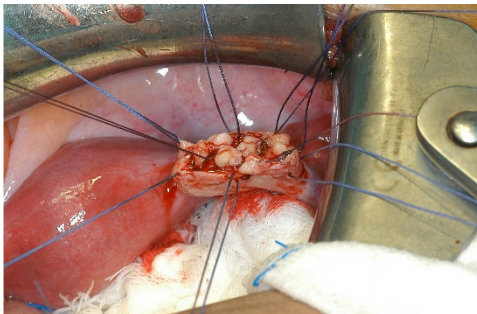
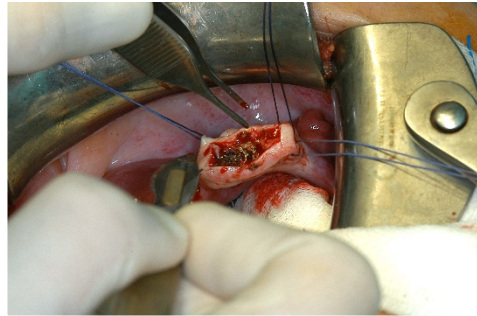
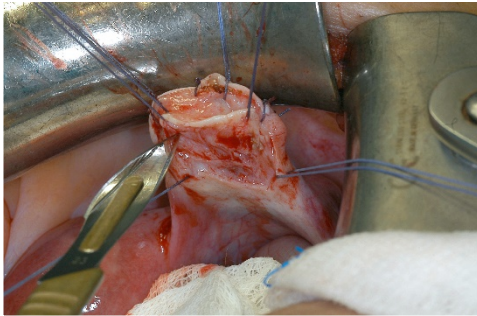
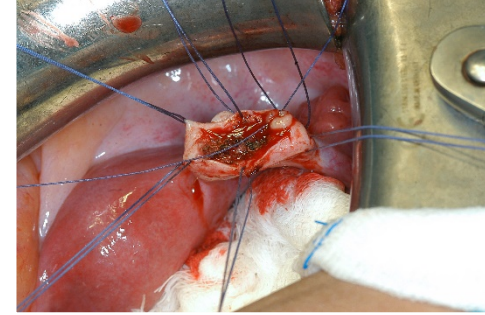
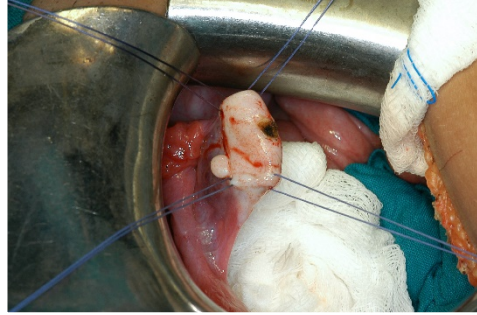
- Indicaciones:
 - Lapso temporal insuficiente
 - Rechazo de la paciente a la preservación de ovocitos
 - Pacientes en edad prepuberal
 - Técnica complementaria a la preservación de ovocitos
- Contraindicaciones:
 - Contraindicaciones para la exéresis laparoscópica de tejido ovárico
 - Riesgo elevado de infiltración ovárica por células tumorales

Estrategias de prevención: preservación de tejido ovárico

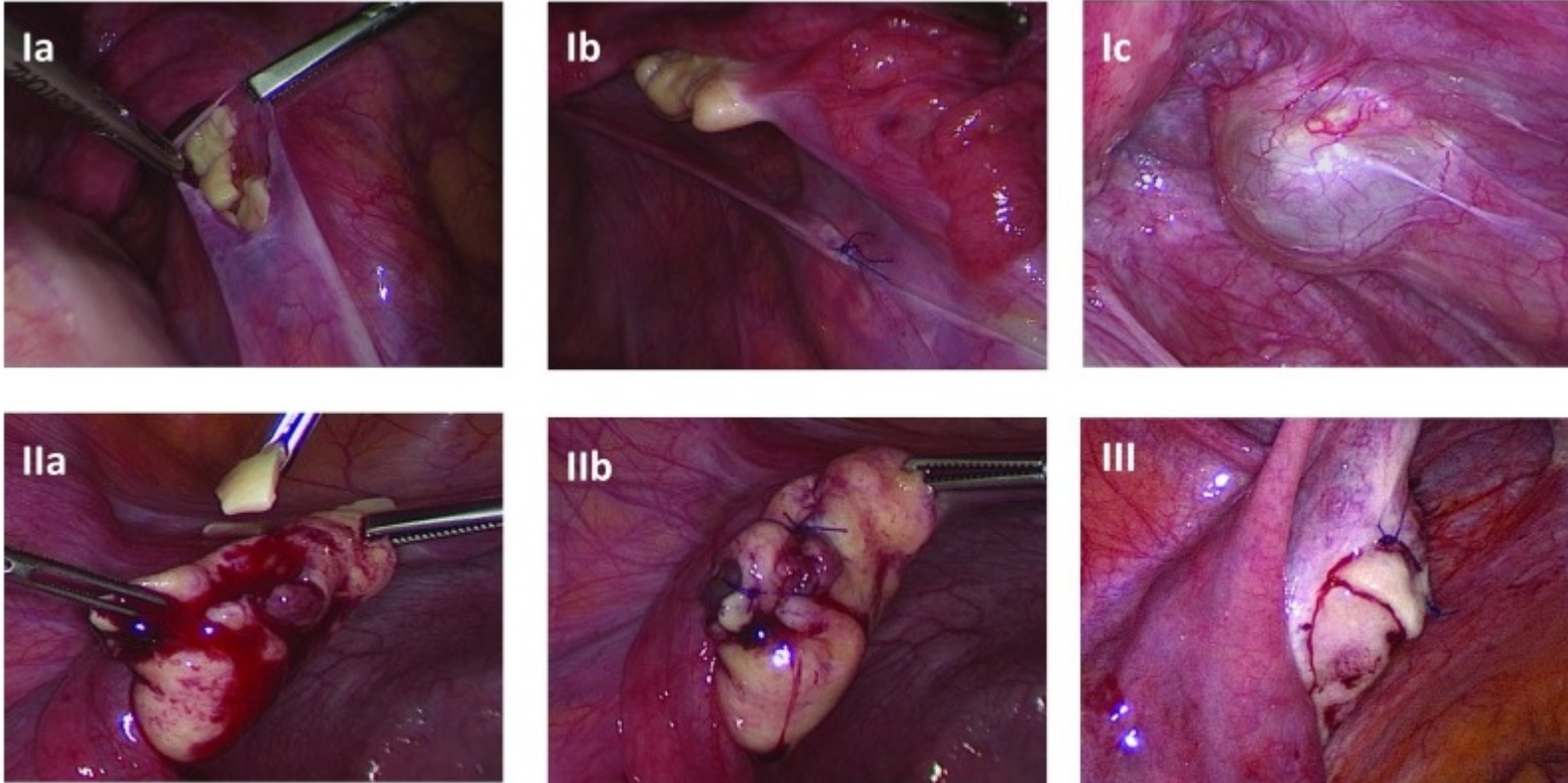


The first case of orthotopic transplantation using frozen-banked ovarian tissue. Oktay K. *N Engl J Med* 2000; 342:1919

Estrategias de prevención: preservación de tejido ovárico



Estrategias de prevención: preservación de tejido ovárico



Estrategias de prevención: quimioprevención

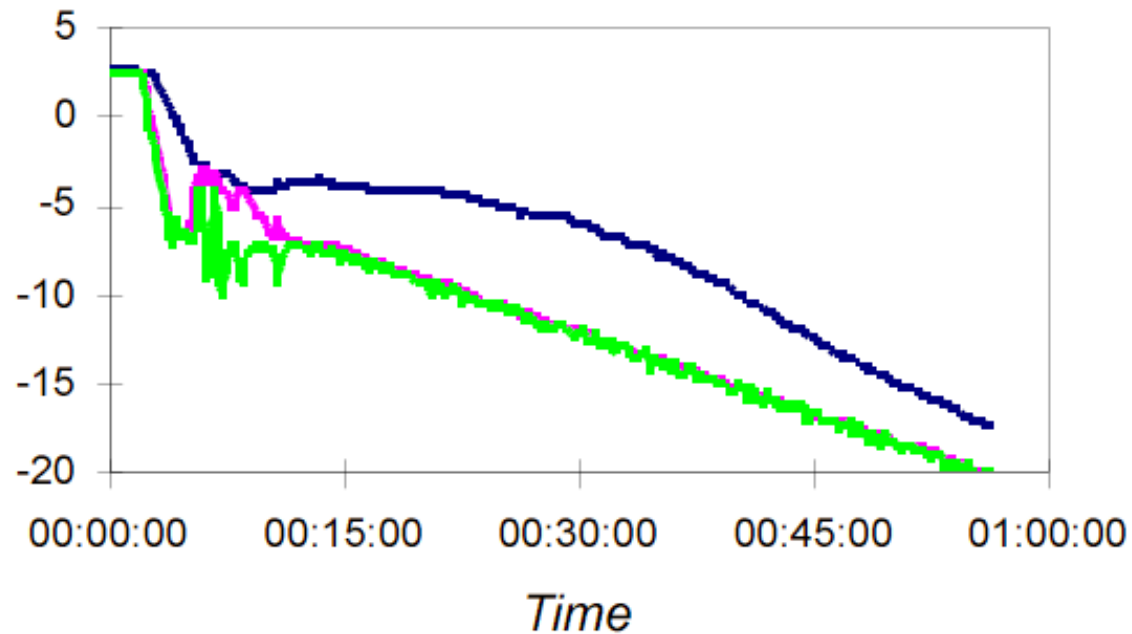
- Método experimental
- No invasivo; tolerabilidad aceptable
- Sin efecto negativo sobre enfermedad de base
- Mecanismos de acción alternativos por dilucidar
- Datos contradictorios sobre eficacia
- Datos escasos sobre fertilidad posterior
- Compatible con procedimientos de preservación de fertilidad

Aspectos técnicos: criopreservación

Congelación lenta

Deshidratación gradual mediante exposición a crioprotector

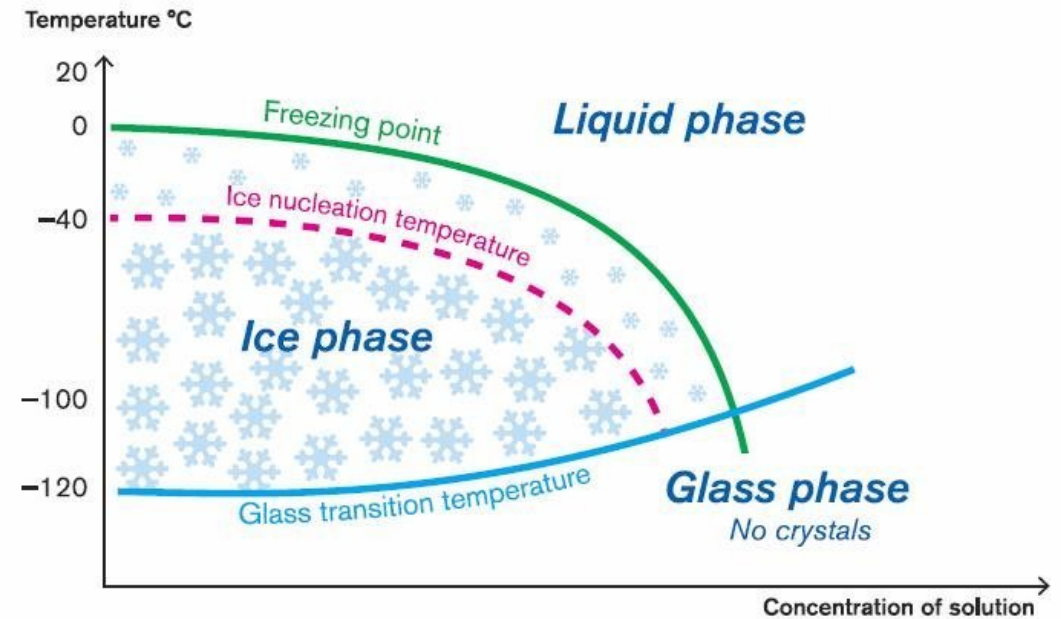
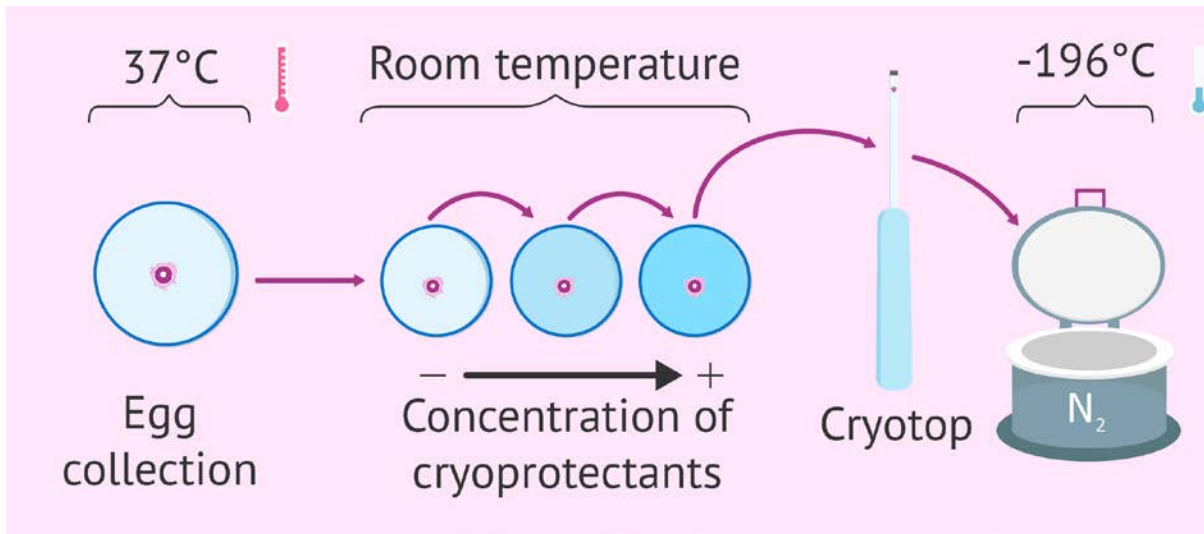
Permeable (sal isotónica: PROH) + No permeable: sucrosa.



Aspectos técnicos: criopreservación

Vitrificación

Deshidratación rápida por gradiente osmótico



Sensibilidad de los profesionales

¿Qué debemos ofrecer?

Asesoramiento	Pronóstico sobre fertilidad natural Efectos de la reducción de la calidad de vida sobre el bienestar de la descendencia Efectos de la patología de base sobre el resultado perinatal Efectos de la TRA y la gestación sobre el bienestar de la madre Posibilidades de diagnóstico preconcepcional y prenatal Efectos de la condición genética de los progenitores
Tratamiento de la condición de base	Mejora de la salud materna Valoración del tratamiento médico de base Suplementación con nutricional-vitamínica
Consideraciones específicas sobre la TRA	Gestación múltiple Síndrome de hiperestimulación ovárica Tratamiento y conservación de gametos y embriones

Sensibilidad de los profesionales

Evaluación objetiva y multidisciplinar del riesgo

- Tipos de riesgos:
 - Derivados de la coexistencia de la gestación y el proceso de base:
 - Efecto de la gestación sobre el proceso de base
 - Efectos del proceso de base sobre la gestación
 - Derivados de la TRA:
 - Propios de la técnica
 - Complicaciones
- Evaluación del riesgo:
 - Mayor rigor en caso de necesidad de TRA que ante reproducción natural
 - Identificación de contraindicaciones
 - Información objetiva sobre riesgos asociados a la gestación
 - Adopción de medidas de reducción del riesgo
 - Programación de la gestación

Expectativas de los pacientes

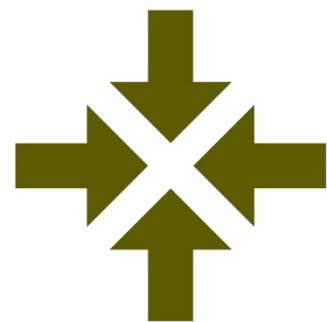
¿Qué espera el paciente?

- Comprender qué y cómo sucede la enfermedad
- Formular explicaciones sobre el origen de las experiencias que le acontecen (físicas, psicológicas y sociales).
- Compromiso en la verificación racional de explicaciones y terapias
- Visión integral del proceso, centrada en las necesidades del paciente: *“La enfermedad se acaba, mi vida continúa sin secuelas”*.
- Propuesta de intervenciones curativas, preventivas o paliativas
- Fomento de adherencia a las mismas
- Sensibilidad hacia necesidades y expectativas
- Soporte en el proceso de afrontamiento y prevención de su fracaso.

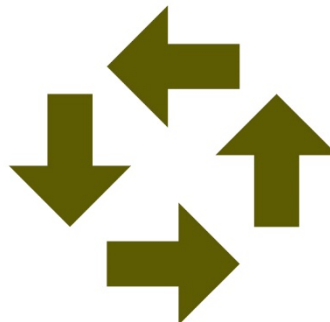
Una cita para terminar

“La oncofertilidad ya no puede considerarse una disciplina emergente o una novedad prometedora. Forma parte destacada del conjunto de cuidados del paciente oncológico en edad reproductiva presente o futura.”

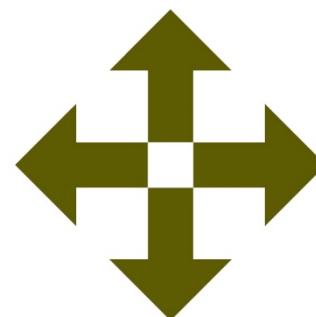
ISFP, 2016



PRESERVE



PROTECT



PROMOTE

Gracias por la atención

federicom.perez@salud.madrid.org
federico.perez@vivum.es