

Etiopatogenia da Infertilidade no Doente Oncológico: da Doença aos Tratamentos

ENCONTROS DA SPA: COIMBRA 28 DE SETEMBRO DE 2013
A ANDROLOGIA E O CANCRO

Pedro Eufrásio
Serviço de Urologia
Centro Hospitalar Tondela-Viseu





Doutor, queremos desesperadamente um filho. Isso complementa-nos como família. Infelizmente não podemos ter, o meu marido sobreviveu a um cancro testicular há 5 anos e não me pode dar aquilo que tanto desejamos....





Não... Ninguém sugeriu na altura que preservássemos esperma. E estávamos tão assustados com o tumor que os problemas de fertilidade eram a última coisa que nos passava pela cabeça... E agora, que poderemos fazer?



Preservaram esperma antes da cirurgia ou da quimioterapia?

Cancro e Fertilidade Futura

- Doentes em idade reprodutiva: o desejo de paternidade é muitas vezes a componente mais difícil da sua doença e do tratamento.
- Doentes oncológicos focam-se na sobrevivência.
- É difícil avaliar quem terá interesse numa paternidade futura.

Infertilidade após um Cancro

- Questões médicas de difícil resolução.
- Sobreviventes de cancro: risco aumentado de perturbações emocionais naqueles que se tornaram inférteis como consequência do tratamento.
- QoL a longo prazo é afectada pelo desgosto não resolvido e por quadros depressivos.

Preocupações relativas à Fertilidade são comuns

- 57% das mulheres com idade \leq 40 anos na altura do diagnóstico de cancro da mama demonstraram preocupações acerca da sua fertilidade.
- 29% reportaram que as preocupações relativas à sua fertilidade influenciaram decisões terapêuticas.

(Partridge et al., JCO 2004)

91% of the oncologists agree with the idea of cryopreserving sperm due to the risk of infertility.

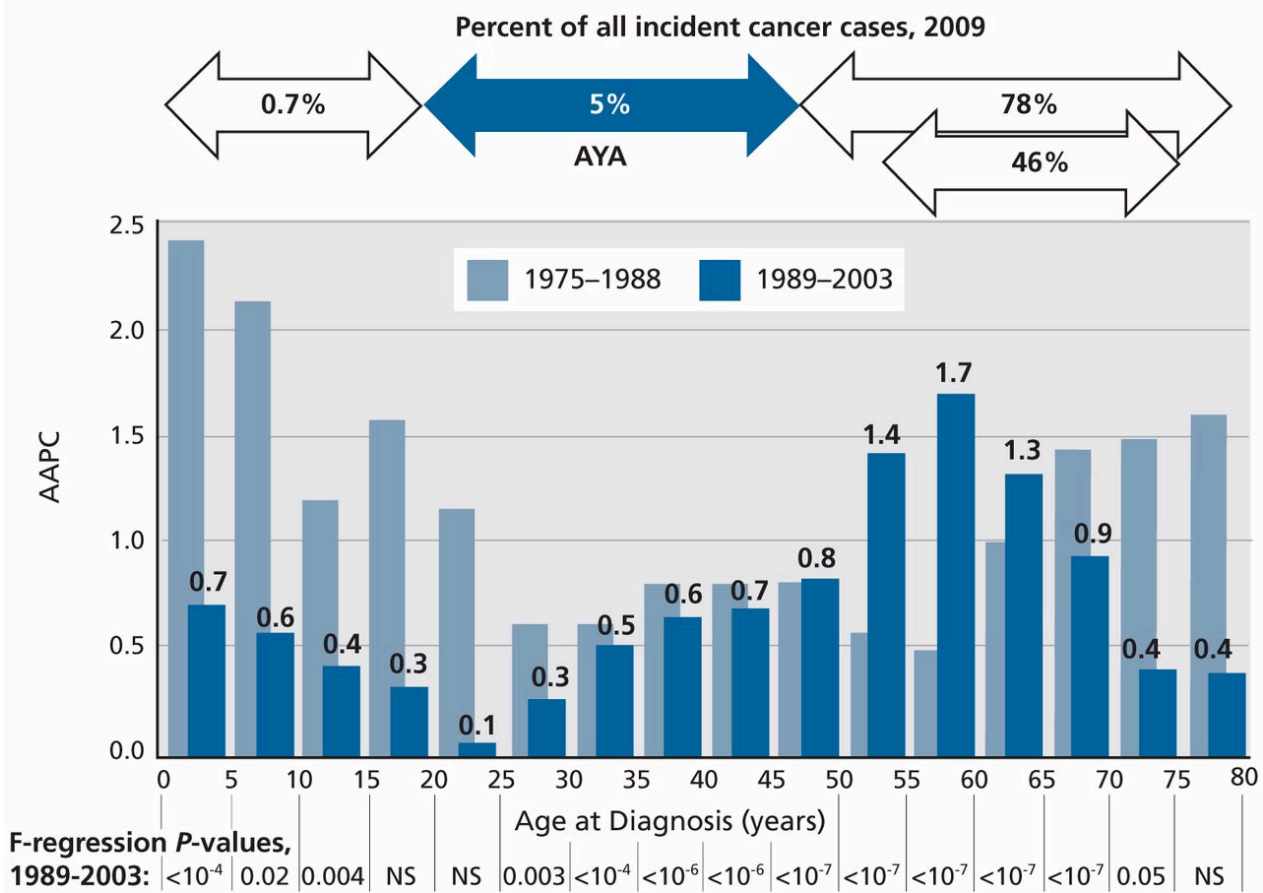
- **Only 10%** support this idea in their practice.
- **Only 57%** of the patients remember to have received information about the risk of infertility.
- **40-50%** of the patients do not remember any previous discussion about infertility.
- **Only 24%** of the patients decide to cryopreserve sperm before starting with the chemotherapy.

REASONS

- It is not a priority subject.
- Lack of time to discuss.
- High cost perception.
- Uncomfortable subject to discuss.
- Lack of visual detail information (2/3 of the doctors would offer different options).
- High levels of anxiety and difficulty communicating with doctors .

(Grill, 2007)

Incidência de Cancros em Homens em “Idade Reprodutiva”



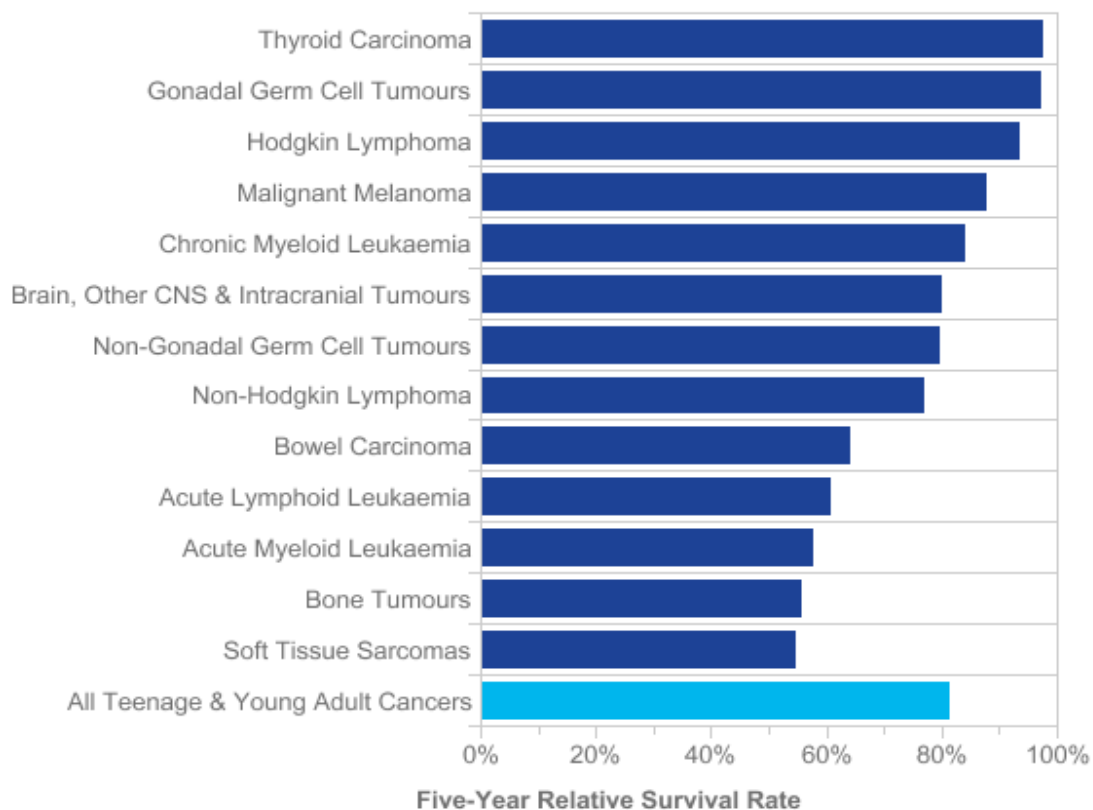
How NCCN Guidelines Can Help Young Adults and Older Adolescents With Cancer and the Professionals Who Care for Them

[Archie Bleyer, MD](#)

J Natl Compr Canc Netw 2012;10:1065-1071

Cancros em Adolescentes e Jovens Adultos: 2001-2005

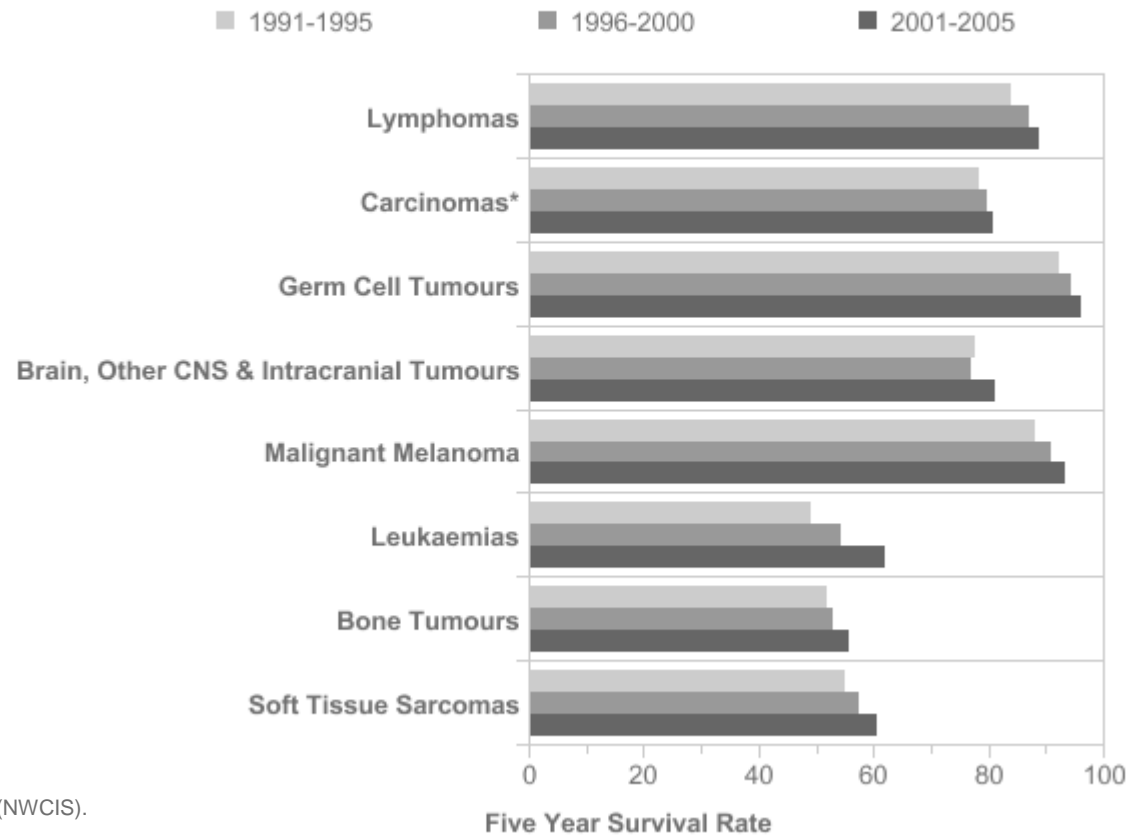
Sobrevivências aos 5 anos, Sexo masculino, Idades 15-24, Reino Unido



Prepared by Cancer Research
Original data sources:
North West Cancer Intelligence Service (NWCIS).

Cancros em Adolescentes e Jovens Adultos: 1991-2005

Sobrevivências aos 5 anos, Ambos os Sexos, Idades 15-24, Reino Unido



Prepared by Cancer Research UK
Original data sources:
North West Cancer Intelligence Service (NWCIS).

Risco de Infertilidade: Cirurgia

- **Orquidectomia**
- **Penectomia**
- **Cirurgia do colo vesical**
- **Prostatectomia**
- **Linfadenectomia retroperitoneal**

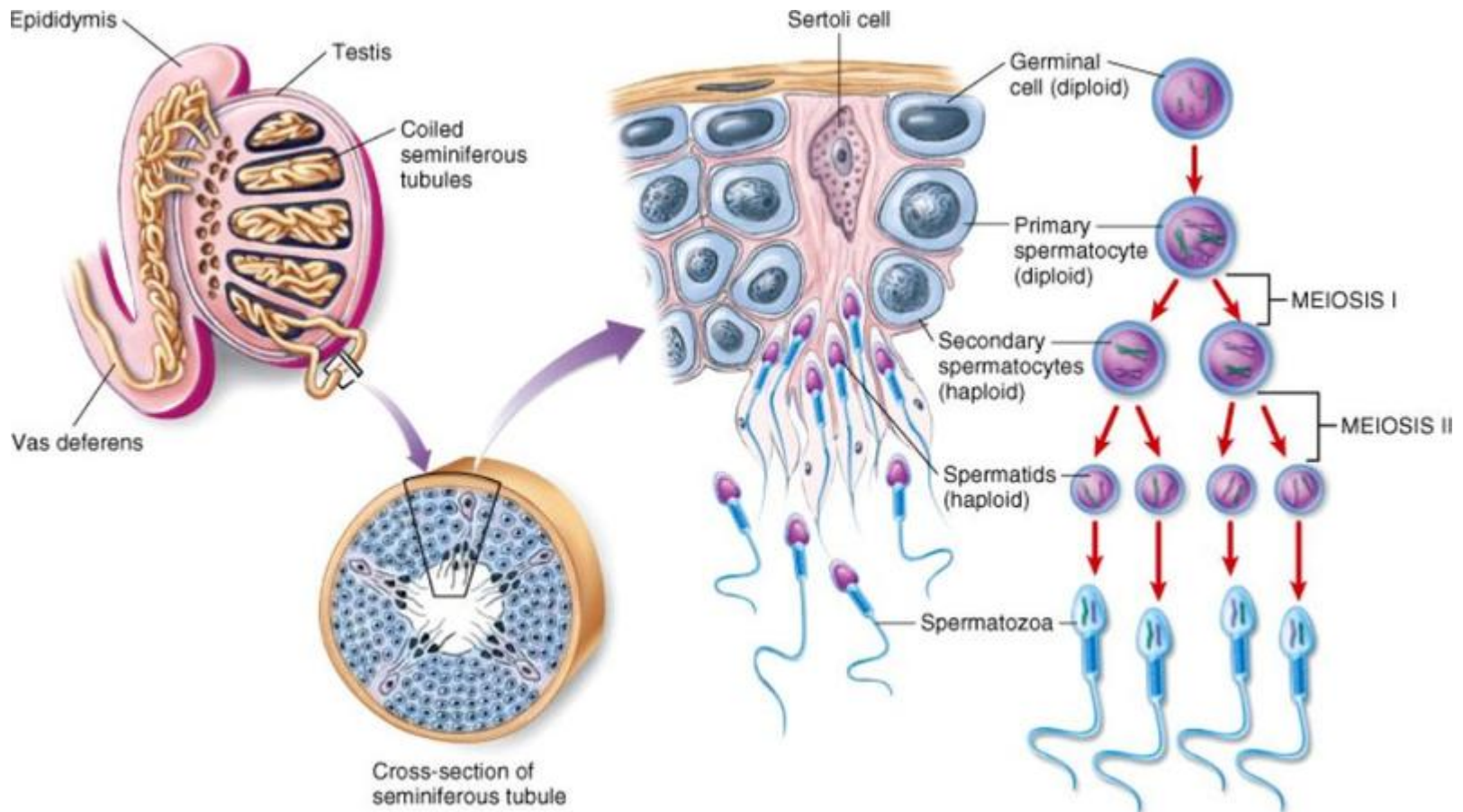
Tumores em idade reprodutiva tratados com quimioterapia / radioterapia

- **Leucemia aguda**
- **Linfoma de Hodgkin**
- **Tumor de células germinativas**
- **Neuroblastoma**
- **Linfoma Não-Hodgkin**
- **Tumor de Wilms**
- **Tumores cerebrais**
- **Tumores ósseos / sarcomas**

Risco de Infertilidade no Homen

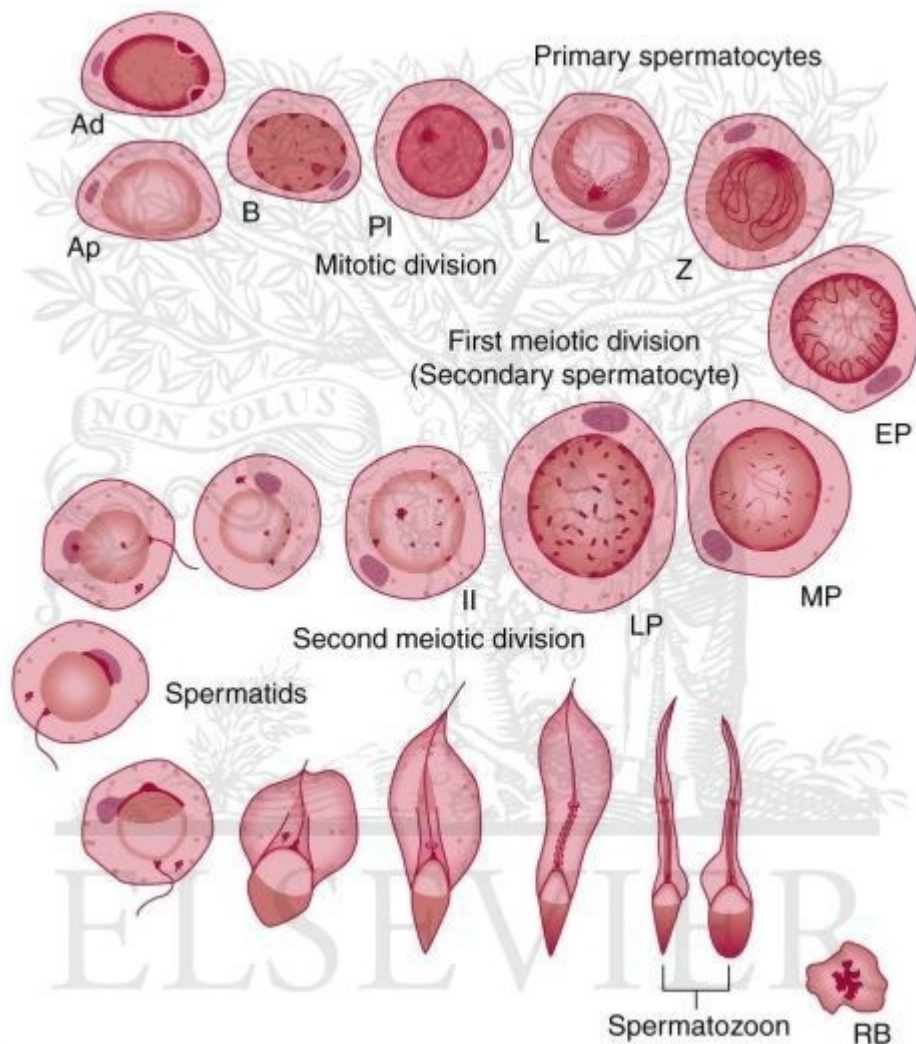
- Pode resultar de:
 - Doença
 - Alterações anatómicas
 - Insuficiência hormonal 1ária ou 2ária
 - Dano ou depleção das células germinativas
- Os efeitos da quimioterapia ou da radioterapia incluem alterações no nº de espermatozóides, na sua mobilidade e morfologia, assim como na integridade do DNA.
- Surge infertilidade tipicamente por azoospermia.

Terapêutica do Cancro e Risco de Infertilidade



A maioria dos agentes de quimioterapia afecta negativamente a espermatogénese

A lesão da espermatogénese pode ocorrer em qualquer fase.

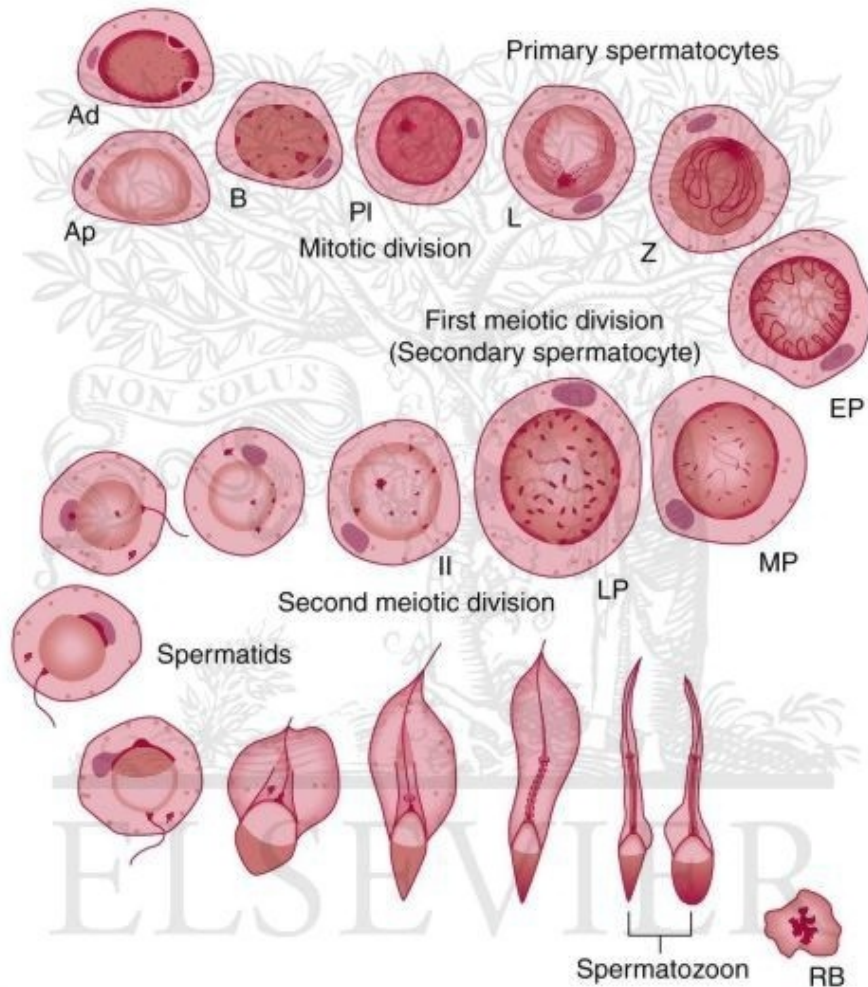


São possíveis três efeitos tóxicos, não exclusivos entre si:

1. Morte celular, por necrose ou apoptose.
2. Lesão celular sub-letal
3. Alterações genéticas

Toxicidade:

1. Pré-testicular
2. Testicular
3. Pós-testicular



Células mais susceptíveis



aquelas com maior taxa de divisão



espermatozóias e espermátocitos

Lesão varia com:

- 1- tipo de agente de QT
- 2- combinação de agentes de QT
- 3- dose cumulativa
- 4- Idade do doente na altura do tratamento

Nem todos os Tratamentos para o Cancro são iguais

- Agentes alquilantes são os mais gonadotóxicos
 - Dose cumulativa é importante.
 - QT para o Linfoma Hodgkin resulta em azoospermia permanente em 80-100% dos casos (excepto esquemas mais recentes).
 - QT baseado na cisplatina: azoospermia na maioria dos doentes; > parte recupera em 4 anos.
- Radioterapia é muito lesiva:
 - ≥ 2.5 Gy à área testicular resulta em azoospermia.

Terapêutica do Cancro e Risco de Infertilidade

| AGENTE | EFEITO |
|----------------|----------|
| Ciclofosfamida | Severo |
| Mostarda Nitro | Severo |
| Procarbazina | Severo |
| Bleomicina | Moderado |
| Carboplatina | Moderado |
| Cisplatina | Moderado |
| Citarabina | Moderado |
| Doxorrubicina | Moderado |
| Etoposido | Moderado |
| Ifosfamida | Moderado |
| Vinblastina | Moderado |
| Vincristina | Moderado |
| Metotrexato | Mínimo |

Agentes de quimioterapia

Efeitos dependentes da dose

1. Severo: Azoospermia pouco após o tratamento com recuperação da espermatogénese < 20%
2. Moderado: possível azoospermia pouco após o tratamento, com recuperação da espermatogénese 20-50%
3. Mínimo: possibilidade de azoospermia transitória mas com recuperação da espermatogénese >50%

Tosin Ajala, et al. "Fertility Preservation for Cancer Patients: A Review," *Obstetrics and Gynecology International*, vol. 2010, Article ID 160386, 9 pages, 2010. doi:10.1155/2010/160386

Risk of Infertility: Radiation

- Small dose can = big damage
- Temporary or permanent, can take up to 4 yrs to resume fertility: monitor FSH & sperm counts if desire pregnancy
- Permanent sperm damage at 4 Gy, but Leydig cells need higher dose (20-30 Gy), so sexual characteristics can be unaffected
- Oocytes related to pre-treatment pool size
- >40 yrs old: 5-6 Gy; <40 yrs old: 20 Gy for permanent ovarian failure
- <35 yrs old more likely to resume menstruation, but can still have premature menopause
- TBI causes sterility in 80% men, 90% women
- Cranial XRT affecting pituitary - may require supplemental hormones (testosterone, FSH)

Terapêutica do Cancro e Risco de Infertilidade

| | |
|-------------------|---|
| High Risk | <ul style="list-style-type: none"> • Total body irradiation (TBI) • Testicular radiation dose >2.5 Gy in men • Testicular radiation dose ≥ 6 Gy in boys • Cranial/brain radiation ≥ 40 Gy • Protocols containing procarbazine: COPP, MOPP, MVPP, ChIVPP, ChIVPP/EVA, MOPP/ABVD, COPP/ABVD • Alkylating chemotherapy for transplant conditioning (cyclophosphamide, busulfan, melphalan) • Any alkylating agent (e.g., procarbazine, nitrogen mustard, cyclophosphamide) + TBI, pelvic radiation, or testicular radiation • Cyclophosphamide >7.5 g/m² • Surgical removal of one or both testicles or the pituitary gland |
| Intermediate Risk | <ul style="list-style-type: none"> • Testicular radiation dose 1-6 Gy (due to scatter from abdominal/pelvic radiation) BEP x 2-4 cycles • Cumulative cisplatin dose <400 mg/m² • Cumulative carboplatin dose ≤ 2g/m² • Hormone treatments (prostate cancer) • Surgical procedures within in the pelvis (prostate, bladder, lower large intestine, rectum) |
| Low Risk | <ul style="list-style-type: none"> • Testicular radiation dose 0.2-0.7 Gy • Non-alkylating chemotherapy: ABVD, OEPA, NOVP, CHOP, COP |
| No Risk | <ul style="list-style-type: none"> • Testicular radiation dose <0.2 Gy • Radioactive iodine • Interferon-α |
| Unknown Risk | <ul style="list-style-type: none"> • Irinotecan • Bevacizumab • Cetuximab • Trastuzumab • Erlotinib • Imatinib |




Adaptado das recomendações da American Society of Clinical Oncology sobre a preservação da fertilidade em doentes com cancro, 2006, e de Brannigan RE. Cancer Treat Res. 2007;138:28-49.

Cálculo de risco *Online*



Fertile Hope is a national LIVESTRONG initiative dedicated to providing reproductive information, support and hope to cancer patients and survivors whose medical treatments present the risk of infertility.



| | | | | |
|--|--|--|---|--|
| Learn More Financial Assistance Find Support Healthcare Professionals Get Involved Contact Us |  |  |  | fertility resource guide |
| | Home > Risk Calculator | | | glossary |
| | <h2>Risk Calculator</h2> | | | risk calculator |
| | <p>Fertile Hope has developed the following risk calculators based on a compilation of clinical experience and published research on common cancer treatments that may impact reproductive function.</p> | | | options calculator |
| | <h3>Men</h3> <p>Search by:</p> <ul style="list-style-type: none">Cancer TypeTreatment Regimen | | | order print materials |
| | <h3>Women</h3> <p>Search by:</p> <ul style="list-style-type: none">Cancer TypeTreatment Regimen | | | order live: on kit |

Fertile Hope does not directly or indirectly engage in the practice of medicine. The information presented here is neither intended nor implied to constitute medical advice, diagnosis, or treatment. Any information provided should not be considered complete and should never be used in place of a visit, call, consultation, or advice of your physician or other health care provider. Always visit or speak to a qualified health service provider in person prior to starting any new treatment or with any questions you may have regarding a medical condition. Do not disregard medical advice or delay in seeking it because of something you have read here.

<http://www.fertilehope.org/tool-bar/risk-calculator.cfm>

Cálculo de risco *Online: Tumor do testículo*

Search Results: Testicular cancer

| Degree of Risk | Treatment Protocol |
|---|--|
| High Risk Prolonged azoospermia post-treatment. | <ul style="list-style-type: none"> • Testicular Radiation Dose > 2.5 Gy in adults • Any alkylating agent + total body irradiation, pelvic radiation, or testicular radiation (e.g., procarbazine, nitrogen mustard, cyclophosphamide) |
| Intermediate Risk Prolonged azoospermia not common at given dose. | <ul style="list-style-type: none"> • BEP x 2-4 cycles (bleomycin, etoposide, cisplatin) • Cisplatin cumulative dose < 400 mg/m² • Carboplatin cumulative dose < / = 2g/m² |
| Low Risk Temporary azoospermia post-treatment. | <ul style="list-style-type: none"> • Testicular Radiation Dose (0.2 - 0.7 Gy) |

Search Results: Any cancer requiring bone marrow transplant/stem cell transplant

| Degree of Risk | Treatment Protocol |
|---|--|
| High Risk Prolonged azoospermia post-treatment. | <ul style="list-style-type: none"> • Total Body Irradiation • Cyclophosphamide (19g/m²) + Total Body Irradiation • Busulfan (> / = 600 mg/m²) • Busulfan/Cyclophosphamide • CBV (cyclophosphamide, BCNU, etoposide) BCNU cumulative dose > / = 300 mg/m² • BEAM (BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, melphalan) • Any alkylating agent + total body irradiation, pelvic radiation, or testicular radiation (e.g., procarbazine, nitrogen mustard, cyclophosphamide) • Cyclophosphamide as BMT conditioning |
| Unknown Risk There has been limited research on this treatment. | <ul style="list-style-type: none"> • Melphalan cumulative dose > / = 140 mg/m² |

Testis Cancer

Paternity and Testicular Function Among Testicular Cancer Survivors Treated With Two to Four Cycles of Cisplatin-Based Chemotherapy

Marianne Brydøy^{a,b,*}, Sophie D. Fosså^{c,d}, Olbjørn Klepp^e, Roy M. Bremnes^{f,g}, Erik A. Wist^{h,i},
Tore Wentzel-Larsen^j, Olav Dahl^{a,b}
for the Norwegian Urology Cancer Group III study group

^a Department of Oncology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway



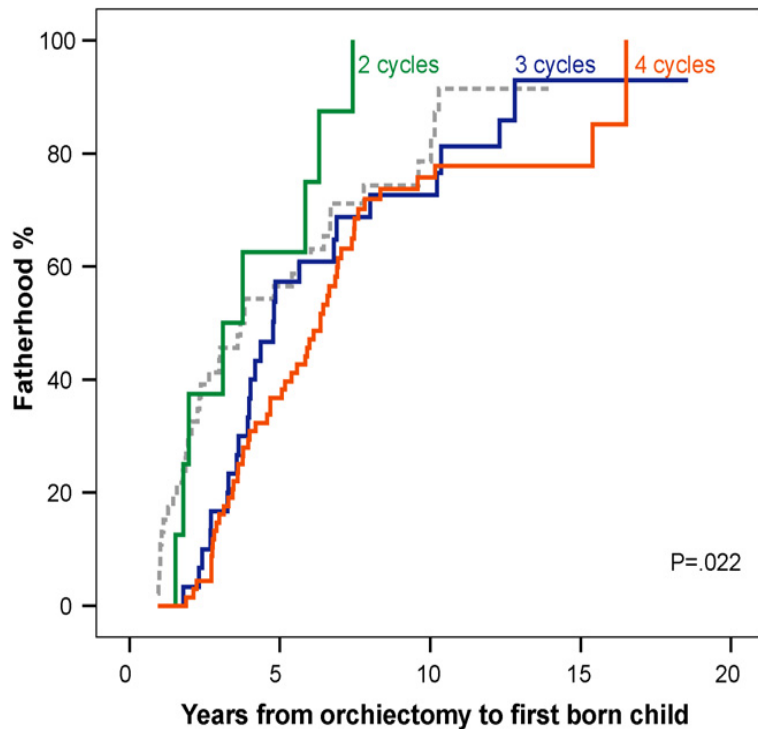
present study includes the 316 participants up to 65 yr of age treated with two to four cycles of standard cisplatin-based chemotherapy without additional treatment beyond surgery.

Results and limitations: At median 12-yr follow-up, 80% (85 of 106) had succeeded in their attempts of achieving posttreatment paternity (two cycles: 100%; three: 83%; four: 76%; $p = 0.022$). For all patients the 15-yr actuarial paternity rate was 85%. The association between posttreatment paternity and number of cycles remained significant in the multivariate analysis

Conclusions: The prospects of future paternity after two to four cycles of cisplatin-based chemotherapy are good, and our data suggest that the prospects improve with decreasing number of cycles.



Testicular cancer and Infertility



→ However, impaired fertility and TC may share aetiological factors, and reduced spermatogenesis is often evident when TC is diagnosed [1].

[1] Skakkebaek NE, Rajpert-De Mevts E, Hum Reprod 2001;16:972-8.

→ Conception rates of about 71–85% (actual and cumulative, respectively) have been reported in two large studies among TC survivors who had attempted conception following chemotherapy [5,6]. We have previously reported 15-yr actuarial posttreatment paternity rates of 92% following orchiectomy only, compared with 63% and 48% following chemotherapy with cumulative cisplatin doses

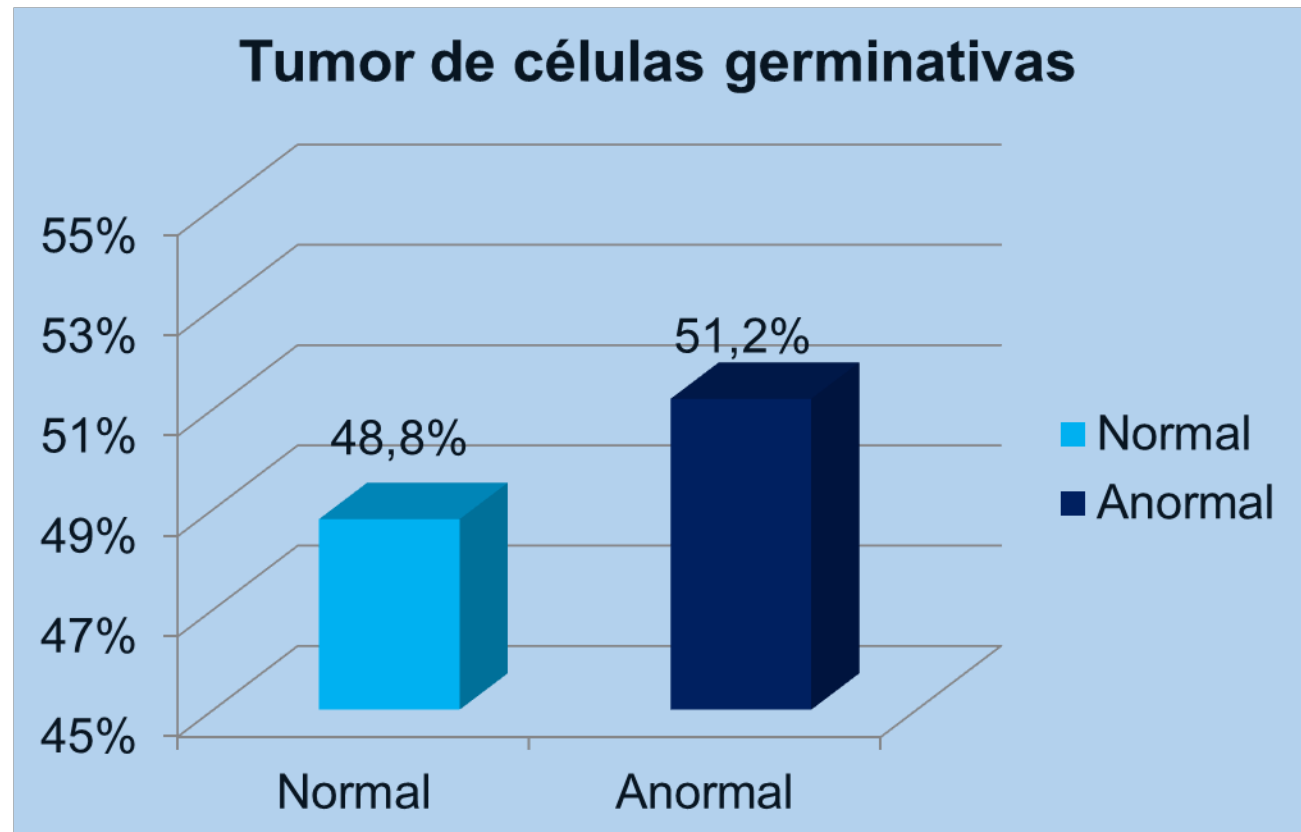
[5] Huddart RA, Norman A, Moynihan C, et al. Br J Cancer 2005;93:

[6] Huvghe E, Matsuda T, Daudin M, et al. Cancer 2004;100:

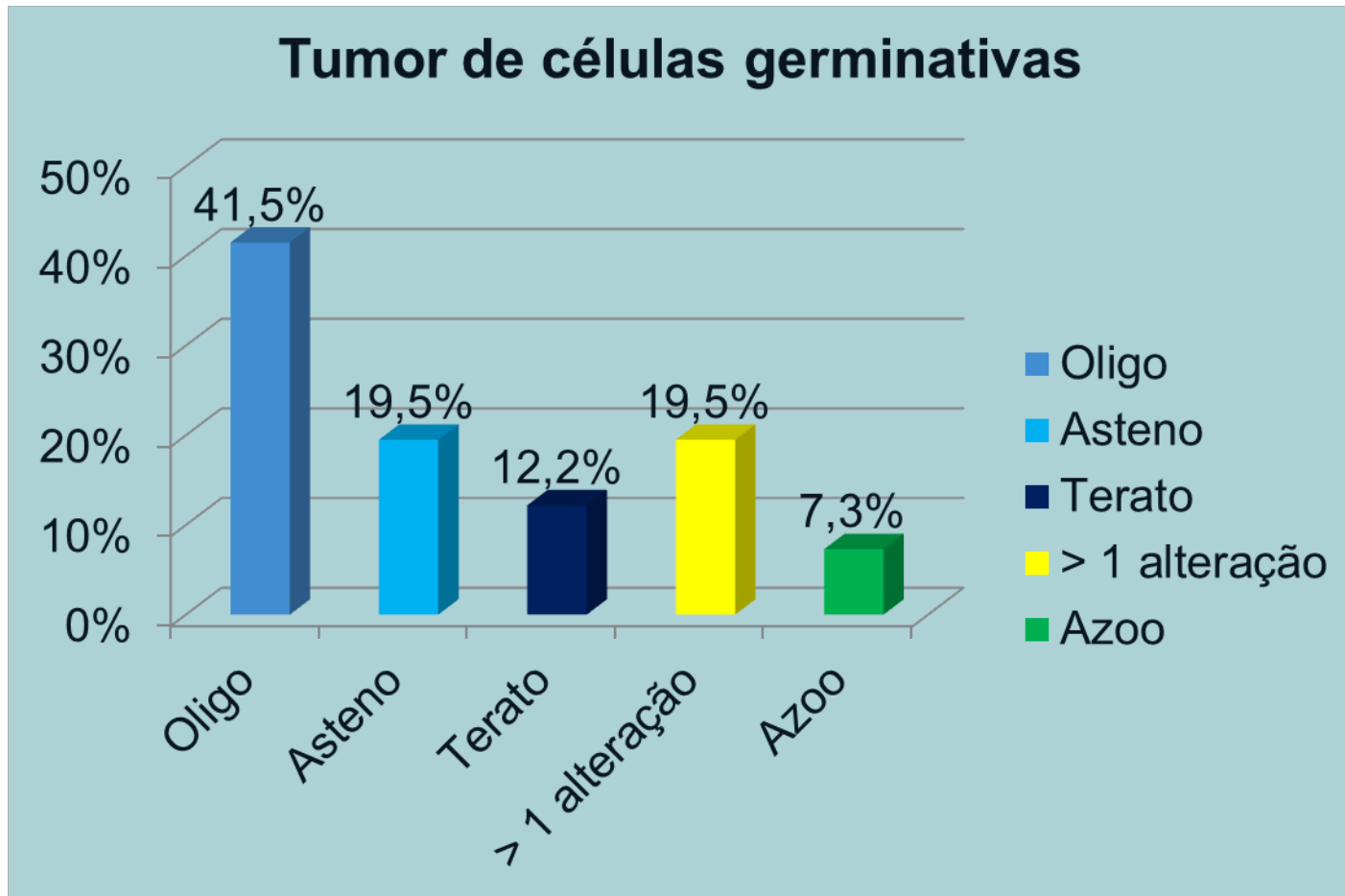
Sub-fertilidade e neoplasia germinativa do testículo como manifestações do síndrome de disgenesia testicular



Jan 1990 – Dez 2011
n= 123 casos



Sub-fertilidade e neoplasia germinativa do testículo como manifestações do síndrome de disgenesia testicular



OS HOMENS TÊM BANCO DE ESPERMA!

- **Criopreservação de esperma**

- Envolve a congelação e acondicionamento de esperma colhido através da masturbação, electroestimulação rectal, TESE, TESA ou da urina após a masturbação.
- Se o doente estiver debilitado ou em determinados tipos de cancro (testículo ou Linfoma Hodgkin) – qualidade do esperma pode ser inadequada antes dos tratamentos.
- Muitos doentes têm de iniciar QT imediatamente – nº limitado de ejaculados.
- Deverão ser feitos todos os esforços para armazenar esperma – FIV e ICI permitem utilizar pequenas amostras congeladas com sucesso.

OUTRAS “OPÇÕES” PARA OS HOMENS

- Protecção gonádica hormonal (análogos LHRH, rFSH)
 - A eficácia da protecção gonádica através da manipulação hormonal foi apenas avaliada em 8 estudos não randomizados com amostras de pequenas dimensões de homens com cancro → 7 não demonstraram eficácia.
 - A evidência sugere que a terapêutica hormonal nos homens não é eficaz na preservação da fertilidade quando é administrada QT “altamente esterilizante”.
- Potenciais opções futuras (experimental)
 - Criopreservação e reimplantação de tecido testicular.

Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

*Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, Lindsay Nohr Beck, Lawrence Brennan, Anthony J. Magdalinski,
Ann H. Partridge, Gwendolyn Quinn, W. Hamish Wallace, and Kutluk Oktay*

Adult Males

- Present sperm cryopreservation (sperm banking) as the only established fertility preservation method
- Do not recommend hormonal therapy in men; it is not successful in preserving fertility
- Inform patients that other methods (eg, testicular tissue cryopreservation, which does not require sexual maturity, for the purpose of future reimplantation or grafting of human testicular tissue) are experimental
- Advise men of a potentially higher risk of genetic damage in sperm collected after initiation of chemotherapy

A Criopreservação de esperma é o único método de preservação da fertilidade comprovado

A colheita de gâmetas após início da quimioterapia aumenta o risco de lesão genética

Fertility Preservation for Patients With Cancer:
American Society of Clinical Oncology Clinical Practice
Guideline Update

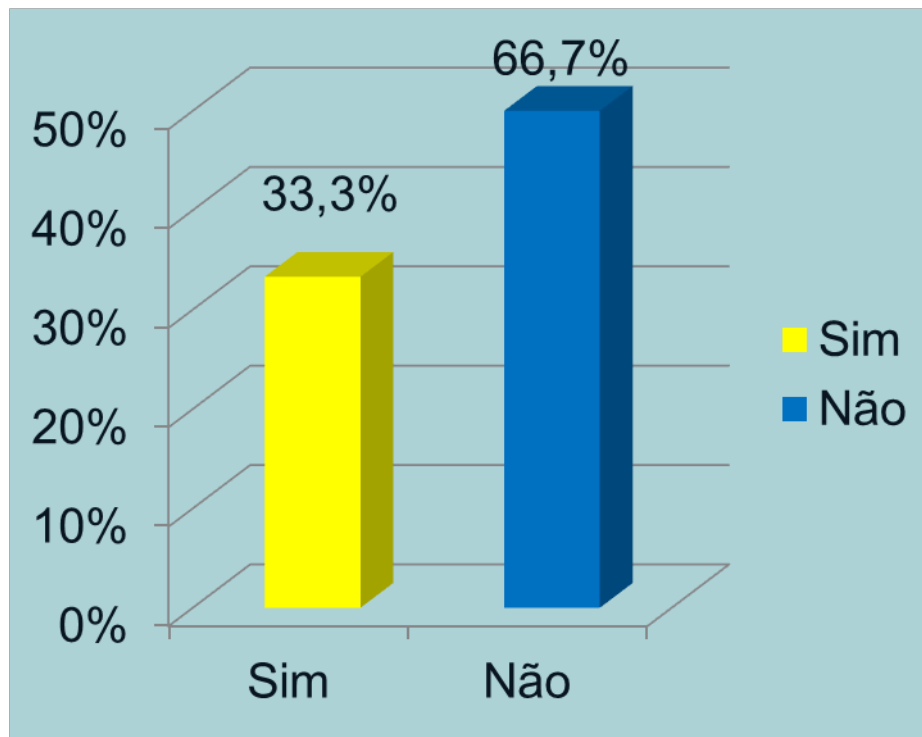
*Alison W. Loren, Pamela B. Mangu, Lindsay Nohr Beck, Lawrence Brennan, Anthony J. Magdalinski,
Ann H. Partridge, Gwendolyn Quinn, W. Hamish Wallace, and Kutluk Oktay*

Children

- Use established methods of fertility preservation (semen cryopreservation and oocyte cryopreservation) for postpubertal minor children, with patient assent, if appropriate, and parent or guardian consent
- Present information on additional methods that are available for children but are still investigational
- Refer for experimental protocols when available

***A Criopreservação de esperma em menores pós-pubertários é possível (com consentimento do doente e pais)
Casos especiais***

Criopreservação em doentes com tumor de células germinativas do testículo

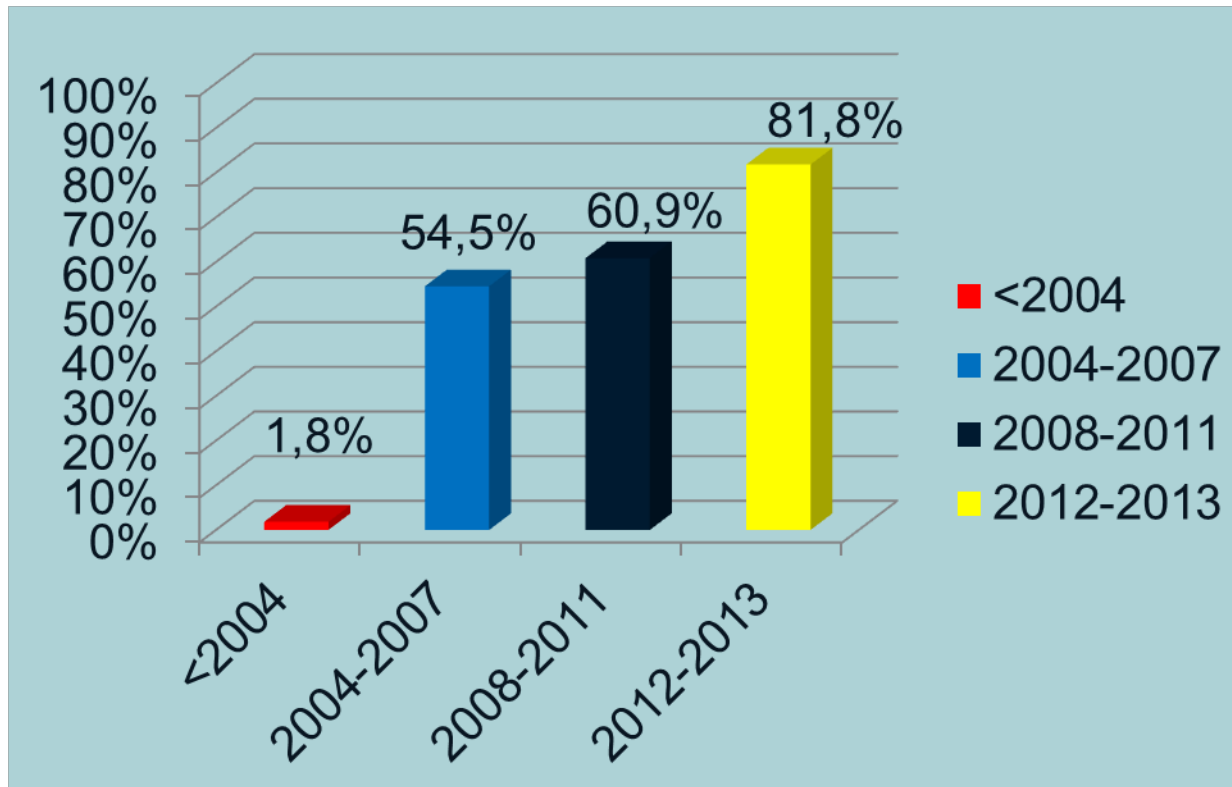


Jan 1990 – Dez 2011

1. 123 casos
2. Apenas 41 casos de criopreservação
3. $35,8 \pm 16,6$ anos

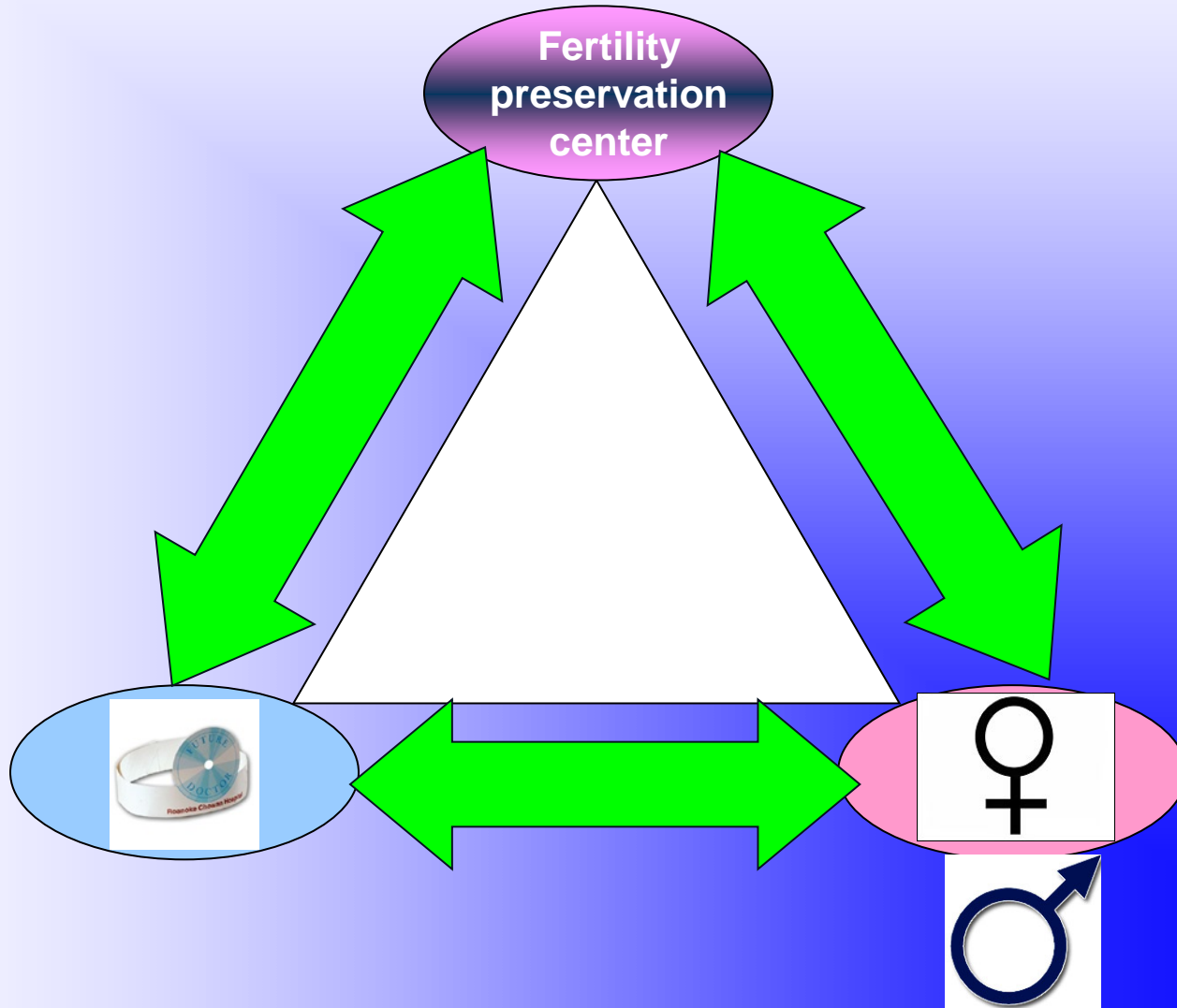
**Tem de se
melhorar!!!**

Criopreservação em doentes com tumor de células germinativas do testículo

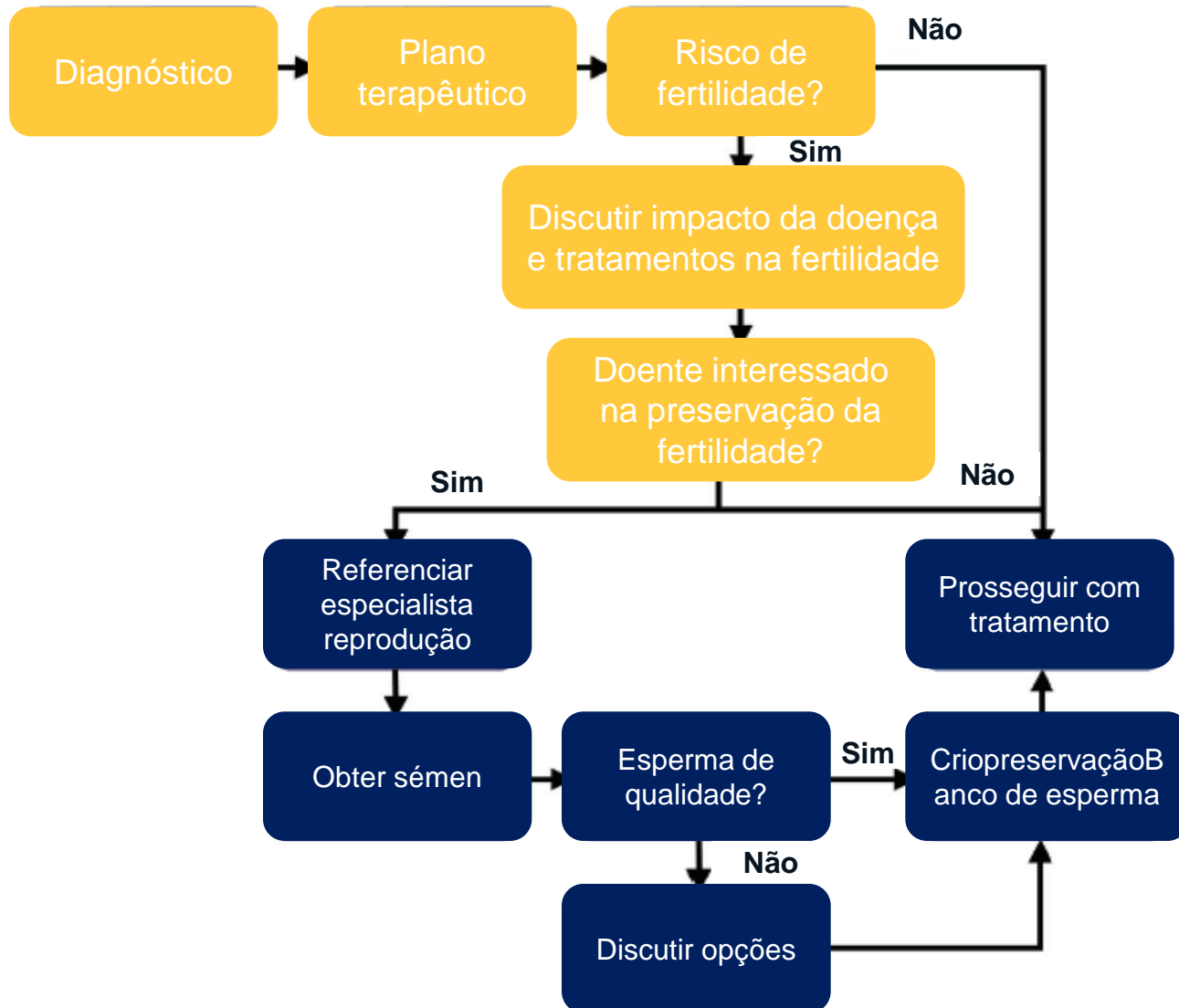


**Evolução
positiva ao
longo do
tempo!**

Proper counseling and shared decision making



Preservação da Fertilidade em Homens com Cancro



American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in People Treated for Cancer

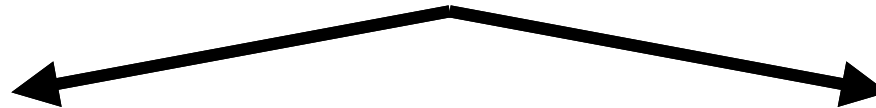
- **Assessment of risk for infertility**
- **Communication with patient**



- Patient at risk for treatment-induced infertility
- Patient interested in fertility preservation options



Refer to specialist with expertise in fertility preservation methods



Eligible for proven fertility preservation method

Male:

sperm cryopreservation

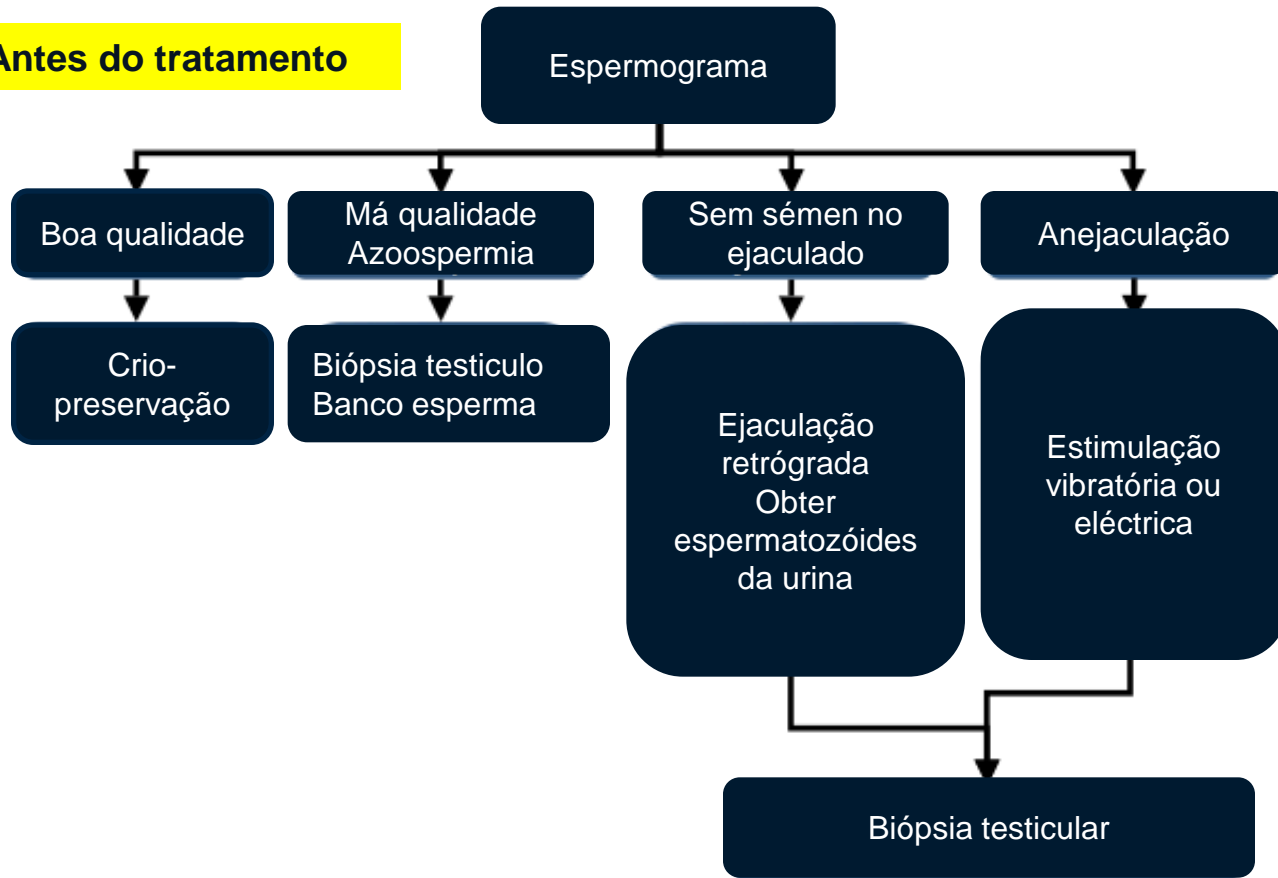
Female:

embryo cryopreservation
conservative gynecologic surgery
oophoropexy

Investigational fertility preservation technique*

- Cryopreservation of testicular or ovarian tissue
 - Cryopreservation of oocytes
 - Ovarian suppression
- *Clinical trial participation encouraged

Antes do tratamento



Durante o tratamento

Proteger testículos da radiação

MENSAGEM FINAL

- 1- O tratamento do cancro em Homens (em idade reprodutiva) deve preservar, tanto quanto possível, a qualidade de vida do "pós-cancro":
 - Fertilidade
 - Sexualidade
 - Auto-imagem
 - Etc...
- 2- Atitude pró-activa das equipas de saúde (campanhas de sensibilização nas especialidades envolvidas).
- 3- Abordagem multidisciplinar.
- 4- Critério de qualidade no tratamento do doente com Cancro.**