

Preservação de Fertilidade em Mulheres com Câncer de Mama

Dr. Victor Domingos Lisita Rosa

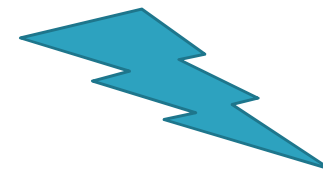
Mestre em Oncologia Clínica USP-RP

Membro Titular da SBOC

Oncologista Clínico do Hospital das Clínicas da UFG e CEBROM

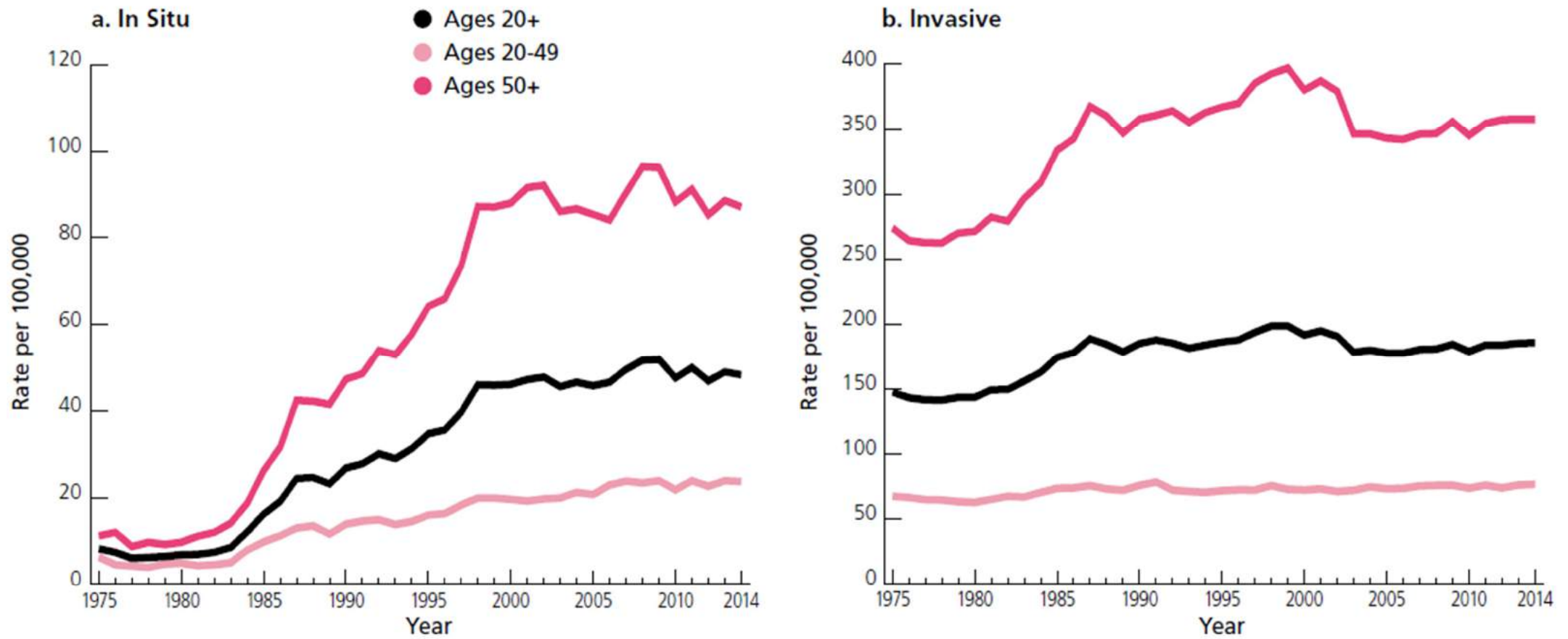
Melhora da educação e rastreamento → mais diagnósticos em estágios iniciais e também tem sido visto mulheres **mais jovens** com câncer de mama.

- Mulheres jovens tem maior risco de recidiva local do que mulheres idosas
- Tumores geralmente mais agressivos



QUIMIOTERAPIA

Figure 5. Trends in Incidence Rates of Invasive and In Situ Female Breast Cancer by Age, 1975-2014, US



Note: Rates are age adjusted to the 2000 US standard population. Invasive breast cancer rates are adjusted for reporting delay.

Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, SEER 9 Registries, National Cancer Institute, 2017.

American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2017

Ação dos quimioterápicos

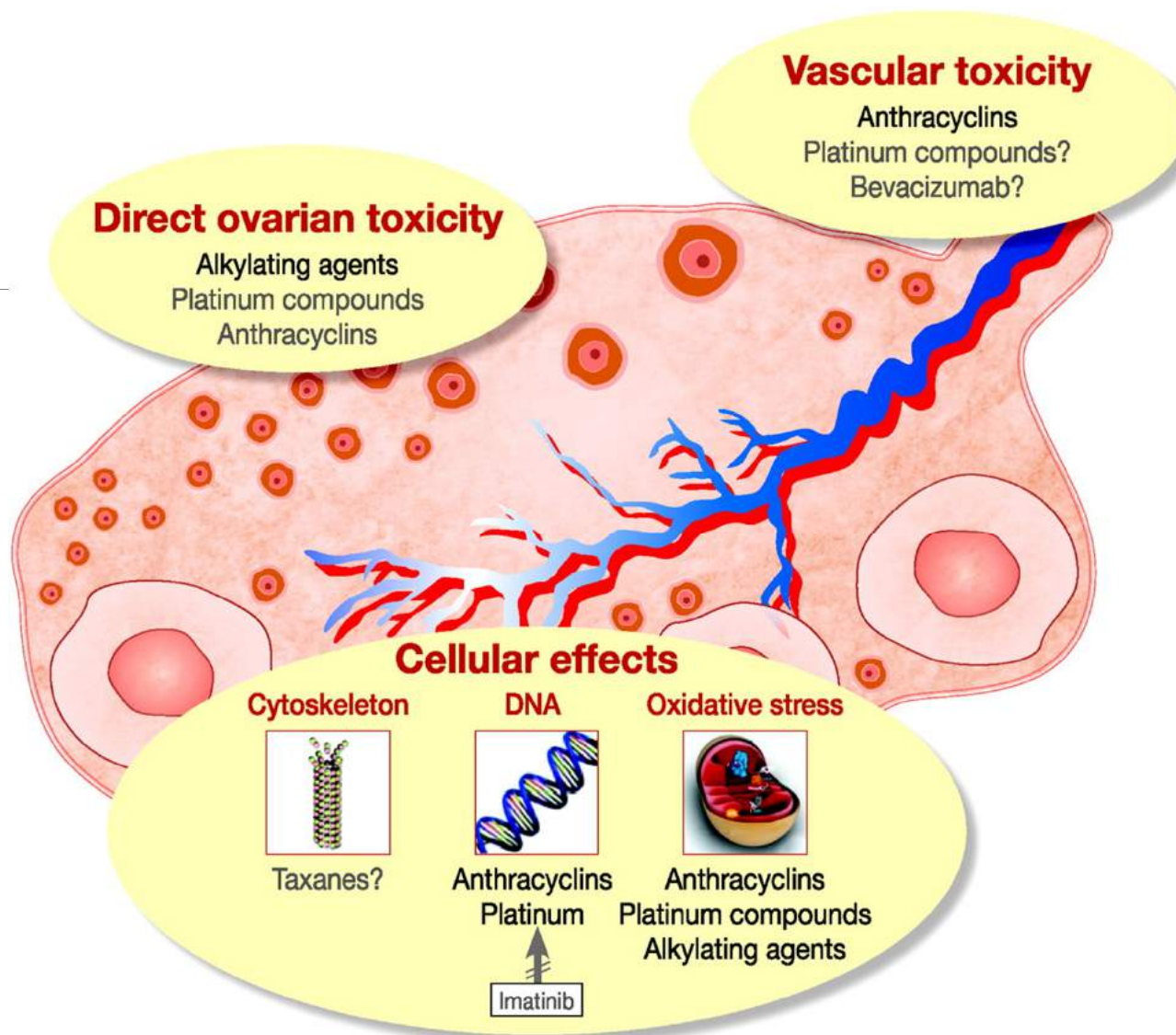
A quimioterapia pode causar **AMENORRÉIA** ou **REDUÇÃO NA RESERVA OVARIANA** evoluindo para falência ovariana prematura (menopausa antes dos 40 anos)

- Idade da paciente
- Classe da droga
- Dose acumulada
- Combinação de agentes

-
- O dano ovariano está relacionado com o aumento da idade.
 - Mulheres mais jovens podem suportar melhor os efeitos da QT pois possuem um maior pool de folículos primordiais no início do tratamento.



Entretanto, mesmo em mulheres jovens, a taxa de infertilidade continua alta



Slide 7

v1

VICTOR DOMINGOS LISITA ROSA; 08/04/2019

-
- **AGENTES ALQUILANTES**
 - **ANTRACÍCLICOS**
 - **PLATINAS**
 - **TAXANOS**
 - **ALCALÓIDES DA VINCA**
 - **ANTIMETABÓLITOS**
 - **TRASTUZUMABE**
 - **BEVACIZUMABE**
 - **TAMOXIFENO**

Regimen	Study	Number of patients	Number of cycles	Age of patients (years)	Amenorrhea (%)
CMF	Goldhirsch et al. [30]	387	6-7	≥40	81 (vs. 26% without chemo)
				<40	33 (vs. 6% without chemo)
	Pagani et al. [31]	1196	3-9	≥40	74
				<40	18
	Castiglione-Gertsch et al. [32]	360	6	≥40	90
				<40	40
	Bianco et al. [33]	221	6-9 ± tamoxifen	≥40	86
				<40	33
	Jonat et al. [34]	823	6	≥40	90
				<40	26
AC	Tham et al. [35]	77	4	≥40	81
				<40	44
FEC	Roché et al. [36]	169	6	≥40	73
				<40	38
	Luporsi et al. [37]	249	Up to 6	≥40	88
				<40	32
Epirubicin based	Borde et al. [38]	1103	3-6	<40	34
Anthracycline and taxane based	Ganz et al. [39]	793	4c AC → 4c docetaxel	Premenopausal	70
		806	8c TAC		58
	Tham et al. [35]	118	4c AC → 3m taxane	≥40	84
				<40	61
	Fornier et al. [40]	166	AC → taxane (variable cycles)	≤40	13
		82	+endocrine		17
Samuelkutty et al. [41]	140	4c EC → 4c docetaxel	>40	86	
			<40	46	
Martin et al. [42]	421	6c TAC	Premenopausal	62	

Terapias recomendadas para preservação

Qual estratégia escolher?

- tipo, localização e estágio do câncer;
- dose e número de ciclos de quimioterapia;
- idade;
- reserva folicular das pacientes;
- estado civil (ou se possui parceiro);
- aceitação de esperma ou óvulos doados;
- desejo de congelar embriões;
- possibilidade de pagar por esses serviços.

AGONISTA LH/RH
CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVARIANO
CRIOPRESERVAÇÃO DE EMBRIÃO
CRIOPRESERVAÇÃO DE ÓVULOS

Agonista LH/RH

Table 1. Randomized Controlled Trials

First Author, Year, Trial	No. of Patients		Agents	Disease Sites	Follow-Up (years)	Primary Outcome	No. of Pregnancies (%)	<i>P</i>	
	Enrolled	Evaluable							
Leonard, 2017, OPTION ⁹	106	95	GnRHa	Breast	5.0*	POV	9 (9)	NR	
	121	107	Control				6 (6)		
Demeestere, 2016 ⁸	65	32	GnRHa	Lymphoma	5.33	POF	17 (53.1)	NS	
	64	35	Control				15 (42.8)		
Moore, 2015, POEMS ⁷	126	105	GnRHa	Breast	4.1	POV	22 (21)	.03	
	131	113	Control				12 (11)		
Lambertini, 2015, PROMISE-GIM6 ⁶	148	148	GnRHa	Breast	7.3	POV	8 (5)	NS	
	133	133	Control				3 (2)		
Elgindy, 2013 ⁵	25	17	GnRHa	Breast	1.0	Resumption of menses	1 (4)	NS	
	25	17	Control				1 (4)		
	25	17	GnRHa				1 (4)		NS
	25	17	Control				0 (0)		
Munster, 2012 ⁴	27	26	GnRHa	Breast	1.6	POV	0 (0)	NS	
	22	21	Control				2 (10)		
Gerber, 2011 ³	30	30	GnRHa	Breast	4.0	Resumption of menses	1 (3)	NS	
	31	30	Control				1 (3)		

Abbreviations: GnRHa, gonadotrophin-releasing hormone agonist; NR, not reported; NS, not significant; OPTION, Ovarian Protection Trial In Premenopausal Breast Cancer Patients; POEMS, Prevention of Early Menopause Study; POF, premature ovarian failure; POV, preservation of ovarian function; PROMISE-GIM6, Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: A Study in Early Breast Cancer Patients—Gruppo Italiano Mammella 6.

*Median not reported.

Prevention of Early Menopause Study (POEMS)-S0230

Phase III trial of LHRH analog during chemotherapy to reduce ovarian failure in early stage, hormone receptor-negative breast cancer: an international Intergroup trial of SWOG, IBCSG, ECOG, and CALGB (Alliance)

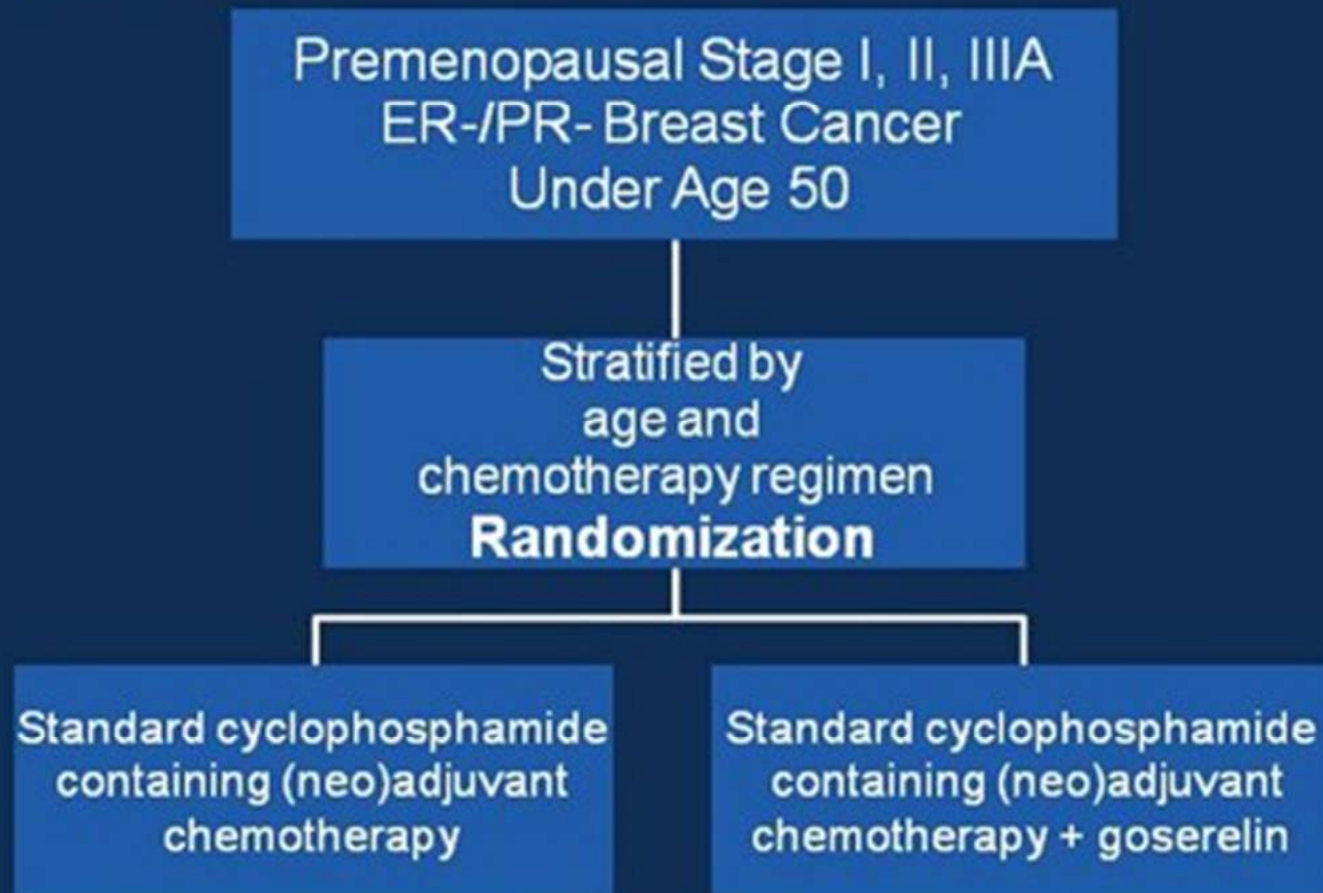


Halle C.F. Moore, Joseph M. Unger, Kelly-Anne Phillips, Frances Boyle,
Erika Hitre, David Porter, Prudence A. Francis, Lori Minasian,
Richard D. Gelber, Lori J. Goldstein, Henry L. Gomez, Carlos S. Vallejos,
Ann H. Partridge, Shaker R. Dakhil, Silvana Martino, William E. Barlow, Carol J. Fabian,
Frank L. Meyskens, Gabriel N. Hortobagyi, Kathy S. Albain



CLUBE DA MAMA - 09/04/2018

POEMS/S0230 Schema



POEMS Objectives and Endpoints

- Primary
 - Ovarian Failure at 2 years
Defined as amenorrhea for the prior 6 months and FSH in the postmenopausal range
- Secondary
 - Ovarian dysfunction at 1 and 2 years
Defined as amenorrhea for preceding three months and FSH, estradiol and/or inhibin B levels in the postmenopausal range
 - Pregnancy Outcomes
- Exploratory
 - DFS and OS

Goserelin Administration

- Goserelin 3.6 mg SubQ every 4 weeks
- Started at least 1 week prior to first chemotherapy dose
- Continued for duration of chemotherapy
 - Last goserelin administered within 2 weeks of (before or after) the final chemotherapy dose

POEMS Ovarian Failure

	Standard Chemotherapy	Chemotherapy + Goserelin
Ovarian failure at 2 years	15/69 = 22%	5/66 = 8%

Logistic Regression Results:

Analysis	Odds Ratio	95% CI	p-value	
			One-sided	Two-sided
Univariate	0.30	0.10 – 0.87	p=.01	p=.03
Stratified*	0.30	0.09 – 0.97	p=.02	p=.04
Multivariate*	0.36	0.11 – 1.14	p=.04	p=.08

*Accounting for age and regimen through stratification ("Stratified") or covariate ("Multivariate") adjustment, respectively

POEMS Secondary Ovarian Outcomes

	Standard Chemotherapy	Chemotherapy + goserelin	Multivariate Regression Results*		
			OR	95% CI	P-value
Year 2 Ovarian Failure Sensitivity Analysis	n=69 31 (45%)	n=66 13 (20%)	0.29	0.12-0.70	p = .006
Year 1 Dysfunction	n=75 28 (37%)	n=78 18 (23%)	0.64	0.30-1.37	p = .25
Year 2 Dysfunction	n=67 22 (33%)	n=63 9 (14%)	0.35	0.13-0.93	p = .03

* Accounting for age and regimen

POEMS Pregnancy

	Standard Chemotherapy n=113	Chemotherapy + Goserelin n=105	Adjusted OR	Adjusted P-value
Attempted pregnancy	18 (16%)	25 (24%)		p=.12
Achieved pregnancy	12 (11%)	22 (21%)	2.45	p=.03
Patients with ≥ 1 delivery	8 (7%)	16 (15%)	2.51	p=.05
Delivery or ongoing pregnancy	10 (9%)	19 (18%)	2.45	p=.04
Total number of babies	12	18		
Ongoing pregnancies	3	5		
Total adverse events				
Miscarriages	5	4		
Elective termination	3	2		
Delivery complication	2	2		

Conclusions

- **Goserelin use led to consistent evidence of better preserved ovarian function across multiple endpoints**
- **First demonstration of improved fertility prospects and more successful pregnancies when goserelin was used with chemotherapy**
- **Findings of favorable DFS and OS with goserelin are intriguing, and are reassuring regarding the safety of this approach**
- **Premenopausal women beginning curative intent chemotherapy should consider this new option to prevent premature ovarian failure**

Agonista LH/RH

- As evidências de uso de agonista LH/RH para preservação de fertilidade é controversa, não devendo substituir outras terapias, mas pode ser considerada em mulheres jovens com câncer de mama reconhecendo as suas limitações.
- Benefícios:
 - PREVENÇÃO DE METRORRAGIA EM PACIENTES PANCITOPENICAS PELA QT
 - PREVENÇÃO DE MENOPAUSA PRECOCE

Criopreservação de fragmentos de ovário

- Não requer estimulação ovariana;
- Pode ser realizada imediatamente;
- Não requer maturação sexual → método eficiente para crianças;
- O tecido permanece congelado até ser reimplantado;
- Função ovariana dura em média de 9 meses a 3 anos após a implantação;
- Discutível em casos de mutação BRCA.

Implante no antebraço



Implante no leito peritoneal



Implante no abdome



Implante no ovário



Criopreservação de embriões

- Método bastante utilizado e bem estabelecido;
- Estimulação ovariana para desenvolvimento de múltiplos folículos → coleta dos óvulos → fertilização *in vitro* → congelação dos embriões → futura implantação
- Precisa da figura masculina.

- Taxa de sobrevivência dos embriões: 35-90%
- Taxa de sucesso da implantação: 8-30%
- Taxa de sucesso da gestação após implantação: 60%

1) Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004; 10:251–266

2) Dunn, L., & Fox, K. R. (2009). *Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 21(1)*

Criopreservação de embriões

DISCUSSÃO:

- Atraso no início da quimioterapia em média de 2-6 semanas;
- Estimulação ovariana leva a níveis supra-fisiológicos de estrogênios que tem papel incerto na carcinogênese;
- Embriões são legalmente e eticamente considerados seres vivos e, por isso, só podem ser descartados após cinco anos, com o consentimento do casal (Resolução CFM 2013/2013);

Criopreservação de oócitos

- Os oócitos são congelados antes da fertilização;
- O procedimento de estimulação e coleta é semelhante ao método de congelação de embriões.
- Indicado para mulheres que:
 - não tem a presença da figura masculina;
 - resistem a doação de esperma;
 - questões religiosas com a congelação de embrião
- Oócitos criopreservados tem menor sobrevida do que embriões

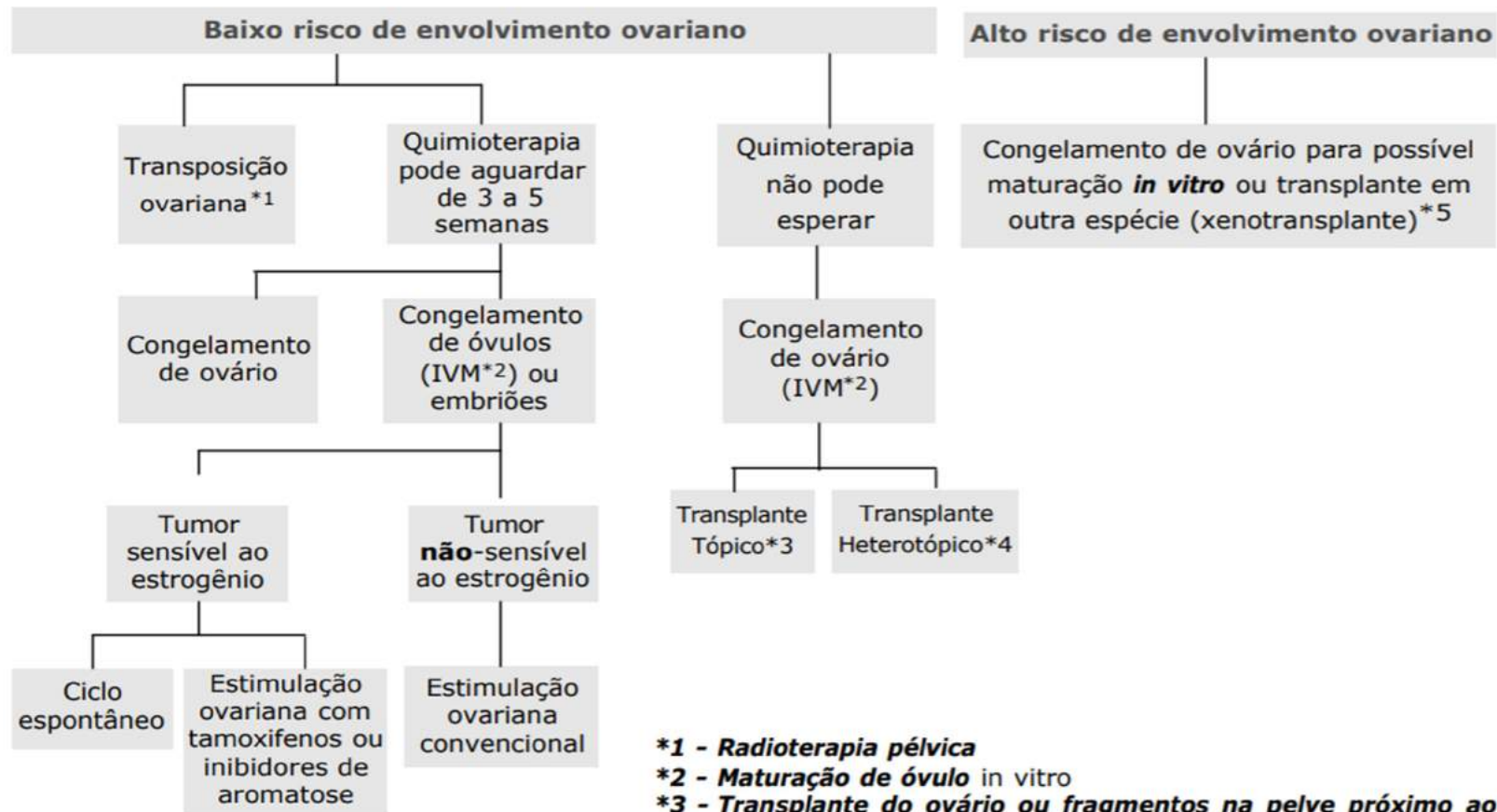
- Veeck LL, Bodine R, Clarke RH, et al. High pregnancy can be achieved after freezing and thawing human blastocysts. *Fert Steril* 2004; 82:1418–1427.

- Kosasa TS, McNamee PI, Morton C, et al. Pregnancy rates after transfer of cryopreserved blastocysts cultured in sequential media. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:2035–2039

- Fabbri R, Porcu E, Marsella T, et al. Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. *Hum Reprod* 2001; 16:411–416.

ALGORITMO PARA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM MULHERES COM CÂNCER

Estratégias para preservação da fertilidade em pacientes com câncer



*1 - **Radioterapia pélvica**

*2 - **Maturação de óvulo** in vitro

*3 - **Transplante do ovário ou fragmentos na pele próximo ao local dos ovários**

*4 - **Transplante do ovário ou fragmentos fora da pélvis, abdômen, braço, etc.**

*5 - **Experimental**