

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA': le strategie nella paziente oncologica

Dott. ssa Stefania A. Noli – Ginecologa

Università degli Studi di Milano



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Buongiorno a tutti,
sono Stefania Noli, sono una ginecologa. Mi occupo di medicina della riproduzione e di procreazione medicalmente assistita.
Insieme ci occuperemo di preservazione della fertilità in pazienti con diagnosi di tumore in età fertile.



SARS-CoV-2 e Preservazione della fertilità

17 Marzo 2020

Oggetto: misure di prevenzione della trasmissione dell'infezione da nuovo Coronavirus (SARS-CoV-2) in Italia per le cellule riproduttive e i trattamenti di PMA (procreazione medicalmente assistita).

E' auspicabile mantenere attive le procedure di crioconservazione dei gameti finalizzate alla preservazione della fertilità in soggetti oncologici e comunque in pazienti candidati a terapie gonadotossiche, escludendo solo i soggetti che presentino sintomatologia compatibile con infezione in atto.

Registro Nazionale PMA (ISS)
Centro Nazionale Trapianti



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

L'importanza del percorso di preservazione della fertilità non è stata dimentica, per fortuna, negli ultimi mesi quando molte prestazioni sanitarie sono state sospese per far fronte all'emergenza Covid-19. Mentre le procedure di procreazione medicalmente assistita sono state sospese pressochè su tutto il territorio, su espressa raccomandazione dell'Istituto Superiore di Sanità, I servizi di oncofertilità sono rimasti attivi e aperti per tutta la durata del lockdown.

Dimensioni del problema

Italia

30 nuovi casi ogni giorno < 40 anni

3% casistica generale

2010: 7828 casi registrati → **4897 donne** vs 2931 uomini

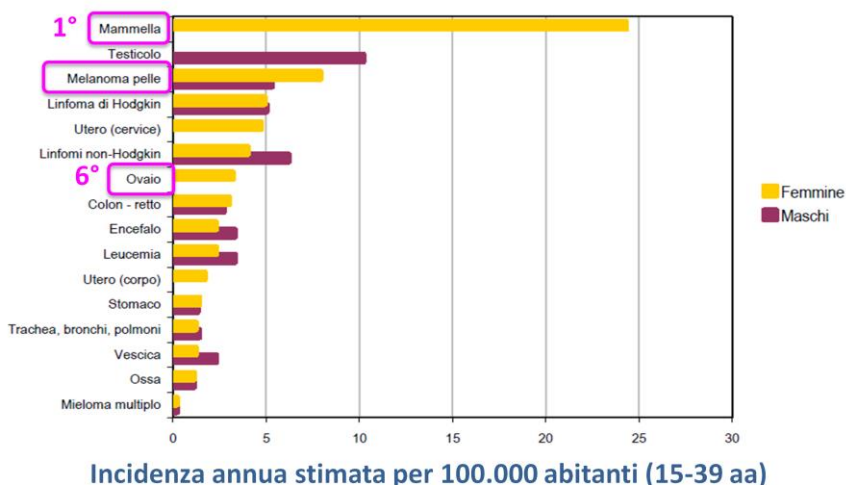
AIRTUM 2012 – Registro Tumori 2010



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Vediamo un po' di numeri. Ogni giorno in Italia sono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 aa, pari al 3% della casistica generale. I dati del Registro Nazionale Tumori nel 2010 riportano circa 7800 casi di pazienti con tumore di età inferiore ai 40 aa con netta prevalenza per il sesso femminile. Negli Stati Uniti l'incidenza dei tumori nella popolazione di donne in età riproduttiva è circa il 7%.

Dimensioni del problema



Incidenza annua stimata per 100.000 abitanti (15-39 aa)



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Fonte: AIRTUM 1998-2002

Le neoplasie maligne più comuni in questa popolazione di pazienti sono: il tumore della mammella, il melanoma, i linfomi, il tumore del collo dell'utero. Il tumore dell'ovaio è il sesto per frequenza nelle donne in età riproduttiva.

Dimensioni del problema: tumore della mammella

Circa **2500 nuovi casi** di
tumore mammario in donne
al di sotto di 40 anni ogni
anno in Italia



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



La neoplasia mammaria rappresenta di gran lunga la diagnosi più frequente nelle pazienti che si rivolgono ai servizi di oncofertilità.

Dimensioni del problema

Racial, Socioeconomic, and Demographic Disparities in Access to Fertility Preservation in Young Women Diagnosed With Cancer

Joseph M. Letourneau, MD¹; James F. Smith, MD, MS²; Erin E. Ebbel, BA¹; Amaranta Craig, BA¹; Patricia P. Katz, PhD³; Marcelle I. Cedars, MD¹; and Mitchell P. Rosen, MD, HCLD¹

Characteristic	Total Sample, n=918	Type of Cancer				
		Leukemia, n=121	Hodgkin Disease, n=286 ^a	Non-Hodgkin Lymphoma, n=169 ^a	Breast Cancer, n=223	Gastrointestinal Cancer, n=108
Age at diagnosis, y, mean (SD)	31.5 (6.7)	28.3 (7.2)	27.9 (6.2)	31.6 (6.0)	36.3 (4.0)	34.9 (4.6)
Age at survey, y, mean (SD)	40.9 (8.4)	37.0 (8.3)	36.5 (8.0)	40.5 (7.1)	47.1 (5.9)	44.6 (6.2)
Years since diagnosis, mean (SD)	9.6 (4.4)	8.7 (4.3)	8.6 (4.4)	8.9 (3.9)	10.8 (4.5)	9.7 (4.0)
Children before treatment, No. (%)	476 (52%)	46 (38%)	105 (37%)	88 (52%)	163 (73%)	76 (70%)
Desiring children after treatment, No. (%)	504 (54%)	71 (59%)	181 (63%)	82 (49%)	104 (47%)	61 (56%)

54% delle pazienti con tumore in età fertile desidera un figlio (dopo la terapia)



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Letourneau JM et al. Cancer 2012

Alla luce di questi dati è importante chiedersi se e quanto le pazienti siano interessate al tema della fertilità e della gravidanza nonostante la diagnosi oncologica.

Qui vediamo i risultati di una indagine condotta su circa 900 donne con anamnesi positiva per tumore in età fertile (18-40 aa) e sottoposte a trattamenti potenzialmente in grado di compromettere la fertilità, questi dati ci mostrano che più del 50% delle donne intervistate desidera avere una gravidanza al termine delle terapie.

Dimensioni del problema

Web-Based Survey of Fertility Issues in Young Women With Breast Cancer

Ann H. Partridge, Shari Gelber, Jeffrey Peppercorn, Ebonie Sampson, Katherine Knudsen, Marc Laufer, Randi Rosenberg, Michele Przysty, Alison Rein, and Eric P. Winer

657 patients (median age 32.9 years):

- 73% patients worried about fertility
- 57% seriously worried about sterility
- 29% influenced therapeutic decisions

Il tema della preservazione della fertilità è una delle principali preoccupazioni
per le giovani donne con tumore



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Partridge A et al. JCO 2004

Con riferimento particolare al tumore della mammella, dai risultati di un'altra survey condotta su circa 650 pz con pregressa diagnosi di neoplasia mammaria prima dei 40 aa è emerso molto chiaramente che il tema della fertilità e della tossicità delle cure costituisce un motivo di forte preoccupazione:

- Il 57% riferisce una forte preoccupazione per il rischio di infertilità mentre
- il 29% riferisce che tale preoccupazione ha influenzato le scelte terapeutiche

Consulenza di Oncofertilità

Cosa vogliono sapere le pazienti?

1. Qual è il rischio di compromissione della fertilità/
qual è il rischio di **infertilità**
2. Cosa possiamo fare per ridurre/prevenire questo
rischio



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Nella donna la fertilità può essere compromessa da qualsiasi trattamento che riduca il numero dei follicoli e quindi degli ovociti in essi contenuti, che alteri l'equilibrio ormonale o che interferisca con l'anatomia e/o la funzione delle ovaie, delle tube o dell'utero.

Nel corso della consulenza di oncofertilità ci proponiamo di rispondere sostanzialmente a due quesiti principali che le pazienti ci rivolgono:

Consulenza: valutazione del rischio

Fattori critici:

- **ETA'** alla diagnosi (quantità/qualità ovociti)
- **Riserva ovarica** di ovociti alla diagnosi
- **FARMACO** (tipo/schema/dose)
- Caratteristiche del **TRATTAMENTO RADIOTERAPICO** (sede, estensione del campo da irradiare, dose e frazionamento delle irradiazioni erogate)
- Caratteristiche del **TRATTAMENTO CHIRURGICO** (coinvolgimento di uno/entrambe le ovaie, dell'utero)
- **ETA'** al momento di una futura **gravidanza** (durata del trattamento)
- Storia di **pregressi trattamenti** per infertilità

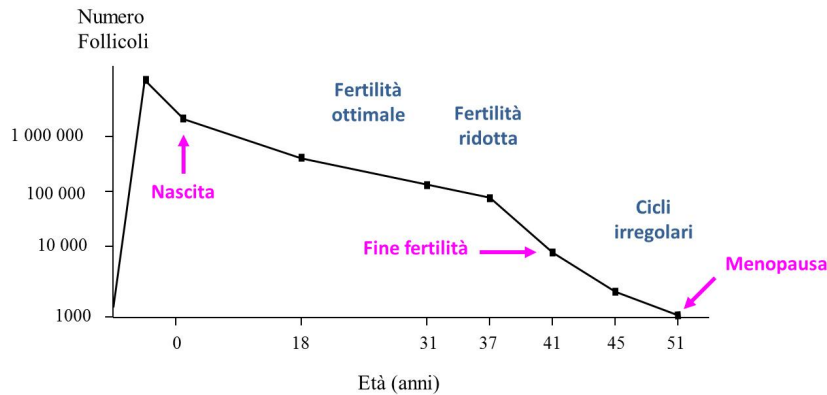


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

I trattamenti antitumorali (radioterapia, chemioterapia e chirurgia) sono associati a un rischio di amenorrea=assenza/mancata comparsa del ciclo mestruale temporanea o permanente di entità variabile. L'entità di questo rischio dipende da fattori molteplici, i principali dei quali sono qui elencati.

Età della paziente e riserva ovarica residua di ovociti della paziente al momento del trattamento, classe, dose e posologia dei chemioterapici, estensione e sede del campo di irradiazione, dose di radiazioni erogata e suo frazionamento, tipo di intervento chirurgico, anamnesi di pregressi trattamenti per infertilità.

Senescenza Riproduttiva

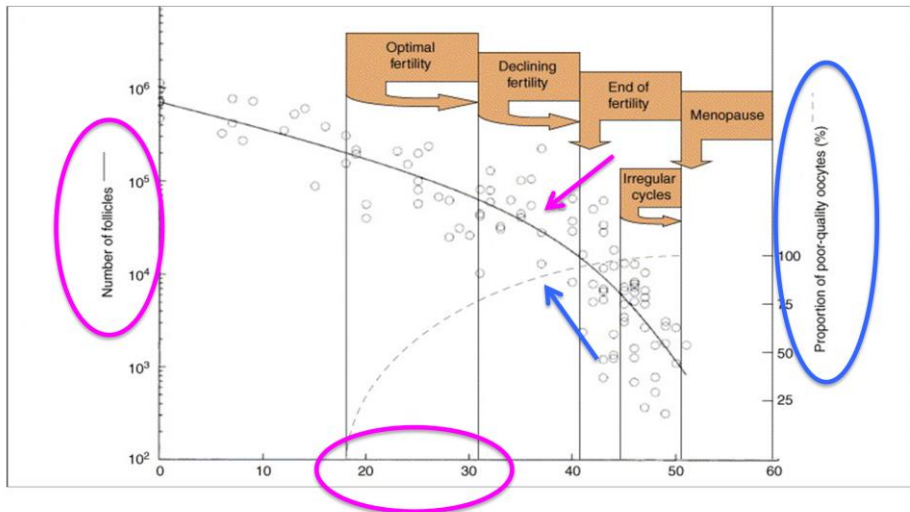


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

L'età della donna costituisce il fattore di maggior peso nel limitare le chance di concepimento e nell'influenzare la prognosi riproduttiva della coppia. L'età è un fattore NON modificabile e la sua crucialità dal punto di vista riproduttivo si spiega con le caratteristiche della gametogenesi femminile cioè le caratteristiche del processo che porta alla costituzione della riserva ovarica di ovociti. La donna è infatti dotata di un numero limitato di follicoli e quindi ovociti, definito prima della sua nascita, attorno alla 18-22 settimana di vita gestazionale. Questa quota va incontro ad un costante e progressivo declino, già nel corso della vita fetale, e per tutta la durata del periodo riproduttivo fino alla menopausa, che si verifica in media a 50-51 aa. Questa costante riduzione della quota di follicoli/ovociti disponibili è dovuta in piccola parte ai cicli ovulatori mensili ma è dovuta soprattutto all'altrettanto costante fenomeno morte=degenerazione follicolare.

L'INVECCHIAMENTO RIPRODUTTIVO È DUNQUE UN PROCESSO CHE INIZIA ALLA NASCITA E PROCEDE COME UN CONTINUUM nel corso della vita della donna.

Valutazione del rischio: età e riserva ovarica



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Quindi con l'ETA' si riduce progressivamente e anche drammaticamente il numero di follicoli quindi di ovociti disponibili.

MA NON SOLO

Con l'età si riduce drammaticamente anche la QUALITA' dei gameti femminili e in particolare la qualità del materiale genetico/DNA in essi contenuto; questo fenomeno è responsabile, come sappiamo, dell'importante aumento di aborti spontanei nel I trimestre di gravidanza e dell'incidenza di anomalie cromosomiche, come la sindrome di Down, nelle donne di età superiore a 35 aa.

E' poi importante sottolineare come la fertilità femminile possa essere compressa anche in presenza di una attività mestruale regolare ciclica. Un qualsiasi declino della riserva ovarica può tradursi in minori chances di concepimento e in maggior rischio di menopausa precoce: vale a dire, anche se le pazienti sono inizialmente fertili dopo I trattamenti antitumorali, la durata della loro fertilità/finestra riproduttiva può essere ridotta.

Consulenza: valutazione del rischio

Fattori critici:

- **ETA'** alla diagnosi (quantità/qualità ovociti)
- **Riserva ovarica** di ovociti alla diagnosi
- **FARMACO chemioterapico** (tipo/schema/dose)
- Caratteristiche del **trattamento radioterapico** (sede, estensione del campo da irradiare, dose e frazionamento delle irradiazioni erogate)
- Caratteristiche del **trattamento chirurgico** (coinvolgimento di uno/entrambe le ovaie, dell'utero)
- **ETA'** al momento di una futura **gravidanza** (durata del trattamento)
- Storia di **pregressi trattamenti** per infertilità



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Oltre all'età e alla riserva ovarica della paziente, l'altro fattore in grado di contribuire profondamente ad una compromissione della fertilità è rappresentato dalle caratteristiche del trattamento anti tumorale a cui la donna è candidata.

L'effetto gonadotossico della RADIOTERAPIA dipende da: **sede, estensione del campo da irradiare, dose e frazionamento delle irradiazioni erogate.**

Un tempo chirurgico che preva il coinvolgimento di utero e/ovaie può compromettere, anche in modo definitivo, le possibilità di gravidanza.

I chemioterapici hanno effetto gonadotossico.

Valutazione del rischio: farmaco, dose, schema

Farmaci diversi, schemi diversi → diversa tossicità ovarica!!

Panel 1: Estimated risk of gonadal dysfunction with cytotoxic drugs²⁹

High risk > 80%	Medium risk	Low risk < 20%
Cyclophosphamide	Cisplatin	Vincristine
Ifosfamide	Carboplatin	Methotrexate
Chlormethine	Doxorubicin	Dactinomycin
Busulfan	30% - 70%	Bleomycin
Melphalan		Mercaptopurine
Procarbazine		Vinblastine
Chlorambucil		



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Wallace et al. Lancet Oncol 2005
Sonmezer M & Oktay K, Hum Reprod Update 2004

L'esatto meccanismo attraverso cui si realizza la tossicità ovarica dei farmaci chemioterapici non è ancora stato completamente chiarito.

In modo molto schematico la chemioterapia esercita principalmente un danno diretto che determina la perdita di una quota di follicoli (e quindi di ovociti) che vanno incontro ad apoptosi = morte.

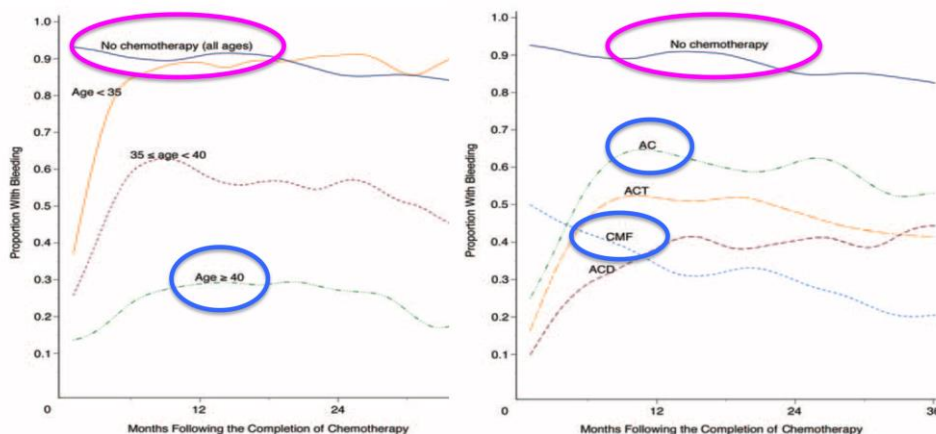
Farmaci diversi e schemi di trattamento diversi inducono una tossicità ovarica di diversa entità.

In blu è indicata la probabilità che la paziente sviluppi amenorrea (assenza del ciclo mestruale) al termine del trattamento chemioterapico, in base a questo valore riconosciamo dei composti ad ALTO, MEDIO E BASSO rischio di indurre amenorrea.

In entrambi i sessi il maggior rischio di tossicità gonadica è associato alla somministrazione di farmaci alchilanti, come ciclofosfamide (ampiamente utilizzato nel trattamento del tumore mammario), ifosfamide e busulfano, ed una tossicità/effetto dose-dipendente.

I composti del platino e le antracicline (doxorubicina ed epirubicina anch'esse incluse negli schemi standard per il trattamento del tumore mammario) esercitano un effetto tossico ben noto e si associano ad un rischio intermedio di indurre amenorrea. Al contrario, un rischio basso o molto basso di amenorrea si associa al trattamento con alcaloidi della vinka, antimetaboliti e antibiotici (fluorouracile). I dati relativi ai TAXANI, altra classe di chemioterapici ampiamente utilizzata nel trattamento dei tumori mammari, non sono ancora conclusivi.

Valutazione del rischio: farmaco, dose, schema



Il rischio di amenorrea permanente varia tra il 20% e l'80% in relazione allo schema di terapia e all'età della paziente



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Petrek JA et al. J Clin Oncol 2006

Raramente poi i chemioterapici vengono utilizzati singolarmente in monoterapia, al contrario sono invece somministrati in associazione ad altri composti. I diversi schemi di polichemioterapia si accompagnano a loro volta ad un rischio diverso di compromissione della funzione ovarica.

Inoltre, l'età della paziente al momento del trattamento modifica significativamente l'entità di questo rischio e sono proprio le pazienti nella fascia di età compresa tra i 35-40 aa le più suscettibili al danno gonadotossico dei chemioterapici.

Tecniche di preservazione della fertilità

Scelta personalizzata:

età, riserva ovarica, diagnosi (tipo e sede tumore), tipo di trattamento, **rischio di localizzazioni ovariche, tempo disponibile prima dell'inizio delle cure, prognosi oncologica**

Procedure

- Schermatura gonadica in corso di radioterapia
- Ooforopessi (trasposizione ovarica) prima della radioterapia
- Chirurgia ginecologica conservativa (tumori dell'ovaio, tumori della cervice)
- **Crioconservazione di ovociti maturi (immaturi)**
- **Crioconservazione di tessuto ovarico**
- **Soppressione ovarica farmacologica con LHRH-analogo (tumore della mammella)**



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

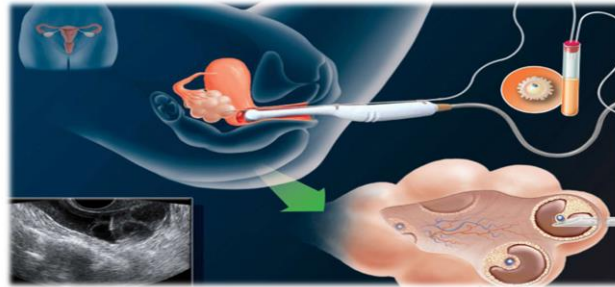
La possibilità di procedere con un percorso di preservazione della fertilità e la tecnica da utilizzare, tra quelle disponibili, dipende dai fattori che abbiamo visto sino ad ora, ma anche da **rischio di localizzazioni ovariche, tempo disponibile prima dell'inizio delle cure, prognosi oncologica**.

Vedete elencate in figura le principali tecniche di preservazione della fertilità e della funzione ovarica oggi disponibili; alcune di queste tecniche sono tutt'oggi considerate sperimentali, come la crioconservazione di tessuto ovarico.

Ho evidenziato le procedure che trovano maggiore indicazione e utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

Crioconservazione di ovociti maturi

- Pre menopausa
- Intervallo di 2-3 settimane all'inizio del trattamento
- Riserva ovarica adeguata (8-15 ovociti recuperabili)
- Crioconservazione embrioni vietata
- Presenza di un partner non richiesta
- Rifiuto di crioconservare embrioni (motivi etico-religiosi)



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

ASRM fertil Steril 2013
Revelli A et al. Obstet Gynecol Int 2012
Noyes N et al. Reprod Biomed Online 2011

Tra le tecniche di preservazione della fertilità attraverso crioconservazione (= congelamento) di materiale biologico nella donna, la crioconservazione di ovociti maturi è la tecnica che ha dimostrato risultati migliori e riproducibili ed è consentita in Italia.

Dal 2013 la crioconservazione di ovociti è diventata una procedura standard e non più sperimentale. E' indicata in pazienti in età post puberale, che hanno la possibilità di posticipare l'inizio del trattamento chemioterapico di 2 massimo 3 settimane e che hanno una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero di ovociti sufficiente, almeno 8-10 ovociti, a rendere efficace la procedura.

Crioconservazione di ovociti maturi

3 fasi: 2 cliniche e 1 di laboratorio

1. Induzione della crescita follicolare multipla

- a. Schema di stimolazione ormonale breve (circa 9-14 gg)
- b. Protocollo *"random start"* → inizio in qualsiasi momento del ciclo mestruale
- c. Stimolazione adattata (aggiunta di Letrozolo)

1. Prelievo ecoguidato di ovociti

1. Valutazione, selezione e crioconservazione di ovociti



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

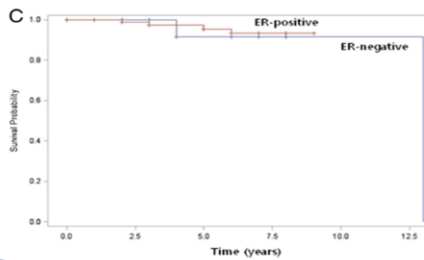
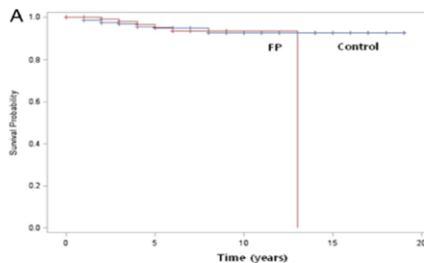
Oktay K et al. *reprod Biomed Online* 2010
Reddy J et al. *J Assist Reprod Genet* 2014

In breve la tecnica di crioconservazione di ovociti prevede 2 fasi cliniche e una fase biologica di laboratorio.

La prima fase è rappresentata dall'induzione della crescita e della maturazione contemporanea di più follicoli (=strutture che contengono gli ovociti) attraverso la stimolazione farmacologica delle ovaie (con gonadotropine, farmaci che si somministrano per via sottocutanea 1-2 volte al giorno tutti i giorni). La durata della stimolazione può variare dai 9 ai 14-15 gg e viene monitorata con ecografie trans vaginali sierate per modificare il dosaggio di gonadotropina in relazione alla risposta individuale della paziente e per stabilire il momento opportuno per programmare il prelievo degli ovociti (pick-up).

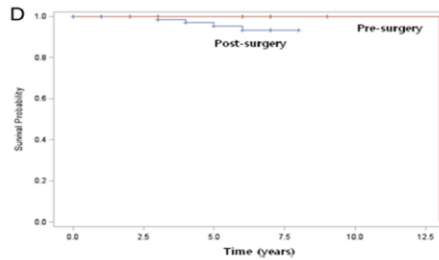
Crioconservazione di ovociti maturi

1.c Stimolazione in presenza di tumori ormono-responsivi



Dati rassicuranti anche per:

- tumori ormono responsivi
- stimolazione prima della chirurgia della mammella



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Kim J et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2016
Rodgers RJ et al. *Human reprod* 2017

Nel 2017 è stata pubblicata la prima revisione sistematica della letteratura volta a valutare se la stimolazione ovarica e gli elevati livelli estrogenici che la accompagnano possano avere un impatto negativo sulla prognosi oncologica delle pz con neoplasia mammaria. Gli autori hanno concluso che la sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti stimolate con il letrozolo è sovrapponibile a quella delle pz non sottoposte a stimolazione e i dati sono rassicuranti e sovrapponibili a quelli dei controlli non stimolati anche per il sottogruppo di pazienti con neoplasia ormono responsiva e per la pazienti sottoposte a stimolazione prima del trattamento chirurgico, quindi con tumore in sede.

Nelle pazienti oncologiche la stimolazione viene iniziata in un momento qualsiasi del ciclo mestruale, senza attendere l'arrivo della mestruazione, come accade comunemente. Nelle pazienti con tumore ormono responsivo, cioè con tumore che esprime i recettori per estrogeni e progesterone, si utilizza in aggiunta il LETROZOLO, farmaco che contiene l'aumento dei livelli di estrogeni e progesterone indotto dalla stimolazione.

Crioconservazione di tessuto ovarico

Pro

- **Tecnica sperimentale**
- Non richiede stimolazione ovarica
- **Età prepuberale**
- Preservazione della fertilità e della funzione endocrina
- Eseguita in qualsiasi momento del ciclo (anche dopo chemioterapia)

Contro

- Richiede un intervento chirurgico laparoscopico (successivamente un secondo)
- Età non superiore 38 aa
- Riserva ovarica adeguata
- **Controindicato in presenza di elevato rischio di localizzazioni/contaminazione dell'ovaio**



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

La crioconservazione del tessuto ovarico è una tecnica considerata ancora sperimentale, sebbene sia ampiamente utilizzata nel mondo e in rapida diffusione. E' una procedura che trova applicazione in tutte quelle situazioni in cui non è possibile ricorrere alla crioconservazione di ovociti:

- Per necessità di iniziare i trattamenti quanto prima → non richiede infatti stimolazione ovarica e può essere attuata anche successivamente al trattamento chemioterapico

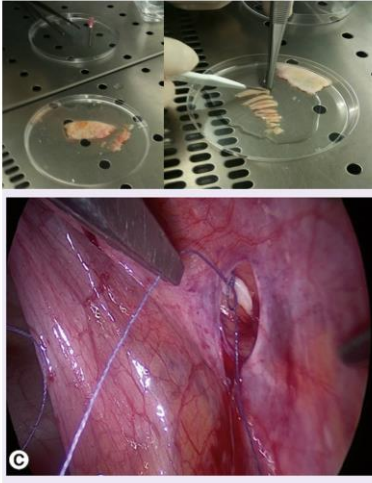
- Per età della paziente → può essere utilizzata infatti anche prima della pubertà.

La crioconservazione di tessuto ovarico offre non solo la possibilità di preservare la fertilità, ma anche l'attività endocrina steroidogenica dell'ovaio.

Le limitazioni all'utilizzo di questa tecnica sono:

- L'età → Il successo della procedura in donne di età superiore ai 38 aa è incerto per il ridotto numero di follicoli residui.
- **La presenza di elevato rischio di localizzazioni/contaminazione dell'ovaio** (Leucemie, tumori ovarici, tumori solidi con metastasi pelviche)

Crioconservazione di tessuto ovarico



Tecnica

- Intervento laparoscopico, AG, 1 ora
- Crioconservazione della corticale ovarica in sottili striscioline
- 1/4 dei follicoli primordiali perduti per danno ischemico post prelievo
- Re-impianto ortotopico
- Re-impianto eterotopico



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

E' necessario eseguire un intervento chirurgico LPS in anestesia generale che richiede circa 1h. Può essere asportato un intero ovaio oppure un'ampia biopsia bilaterale. Il tessuto ovarico viene poi attentamente analizzato dagli anatomici per escludere la presenza di localizzazioni tumorali e successivamente crioconservato in sottili striscioline.

Il reimpianto del tessuto ovarico viene comunemente effettuato ortotopicamente nella sede ovarica da cui è stato prelevato o in prossimità dell'ovaio (in una tasca peritoneale a livello della fossetta ovarica).

Crioconservazione di tessuto ovarico

- **Efficacia**

> **90%** casi ripresa dell'attività ovarica

> **90 bambini** nati dopo autotrapianto:

Ripresa attività da **3,5 a 6,5 mesi** dal trapianto

- 50% concepimento spontaneo
- 50% fecondazione *in vitro*

Table 4 Gestational age (GA) and birth weight of 40 children, 34 singletons, and 3 sets of twins published in peer-reviewed journals and 9 new Danish cases presented in this paper

	NC/IVF/UI	Delivery mode (CS/VD/NS)	GA (weeks) Median	GA (weeks) Mean $\pm$ SEM (range)	Birth weight (g) Median	Birth weight (g) Mean $\pm$ SEM (range)	Girls <i>N</i>	Boys <i>N</i>
Singletons ^a	17/16/1	15/12/7	38	39 $\pm$ 0.2 (36–41)	3168	3217 $\pm$ 82 (2370–4230)	17	17
Twins	3 sets IVF	2 sets/1 set	37	36 $\pm$ 1 (33–38)	2650	2560 $\pm$ 286 (1650–3320)	2	4



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Jensen AK et al. J Assist reprod Genet 2017

Bastings L et al. Hum Reprod Update 2013

Oktaç K et al. N Engl J Med 2000

La crioconservazione di tessuto ovarico è una tecnica ancora sperimentale, ma è una tecnica che si è dimostrata efficace.

LHRH analogo in corso di chemioterapia

Scopo: ridurre la tossicità ovarica della chemioterapia

Razionale: maggior azione dei chemioterapici sui tessuti a rapido ricambio/rinnovamento cellulare

Meccanismi:

- Inibizione secrezione FSH
- Riduzione reclutamento follicolare
- Riduzione perfusione ematica utero-ovarica
- Attivazione dei recettori per LHRH a livello gonadico

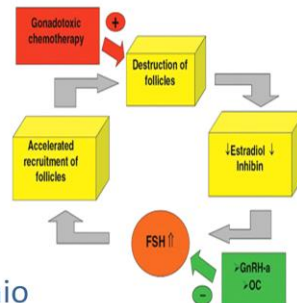


UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Lo scopo dell'utilizzo dei composti LHRH analoghi è di proteggere almeno in parte le ovaie dall'effetto tossico della chemioterapia. Agendo sull'assetto ormonale della donna, LHRHa induce uno stato di inibizione dell'attività/inattività/di quiescenza dell'ovaio → che determina nelle pazienti una condizione reversibile di menopausa farmacologica.

LHRH analogo in corso di chemioterapia

- Facile e poco costosa
- Non necessità di stimolazione ovarica
- Dati convincenti nel **tumore mammella**
- 16% dei casi in meno amenorrea dopo chemio
- Impatto sul tasso di gravidanza meno chiaro



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Questa strategia che utilizza gli LHRH analoghi per la preservazione della funzione ovarica nelle pazienti con tumore della mammella ha una serie di aspetti vantaggiosi:

- Somministrati mediante iniezione intramuscolare ogni 28 giorni

Preservazione della fertilità in donne BRCA-mutate

Rischio Cumulativo di tumore dell'ovaio per età

Età (aa) BRCA 1 BRCA 2

→ 30	0%	0%
→ 40	2%	0%
→ 50	8%	0%
→ 60	20%	7%
→ 70	41%	15%

L'annessiectomia bilaterale riduce il
rischio di tumore dell'ovaio del **80-90%**.

L'annessiectomia bilaterale profilattica *può essere rimandata* fino all'età della fine naturale della fertilità (circa 40 anni). Tuttavia nelle donne nullipare che decidono di anticipare la chirurgia a 35 anni, o prima (e.g. BRCA1 mutate e fattori di rischio aggiuntivi), può trovare indicazione *l'impiego di tecniche di preservazione della fertilità* (criconservazione di ovociti).



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Kuchenbaecker et al., 2017

La gestione delle donne portatrici di mutazione patogenetica di BRCA 1/2 è estremamente complessa e richiede necessariamente il coinvolgimento di competenze multidisciplinari, tra le quali non deve mancare la medicina della riproduzione e l'oncofertilità. Soprattutto nelle donne sane che scoprono di essere mutate in piena età fertile. Con queste donne è importante discutere quanto prima di come la presenza della mutazione può condizionare vita riproduttiva.

Preservazione della fertilità in donne BRCA-mutate

Rischio Cumulativo di tumore della mammella per età

Età (aa)	BRCA 1	BRCA 2
→ 30	4%	4%
→ 40	24%	13%
→ 50	43%	35%
→ 60	56%	53%
→ 70	66%	61%

Al contrario del tumore dell'ovaio, il
tumore della mammella **è frequente**
in età riproduttiva nelle donne
BRCA1/2 mutate

La **preservazione della fertilità IN EMERGENZA** è una opzione valida.

L'impiego di tecniche di preservazione della fertilità **IN ELEZIONE a circa 30 anni** è una
alternativa che *deve essere presa in considerazione* (in particolare in donne nullipare che a
30 anni non hanno ancora considerato la maternità).



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Kuchenbaecker et al., 2017

Preservazione della fertilità in donne BRCA-mutate

Test

- La stimolazione ovarica per la crioconservazione degli ovociti **non aumenta** il rischio di **tumore alla mammella**. I dati sul **tumore dell'ovaio** sono **meno conclusivi** ma, al momento, **non giustificano allarmismi**.
- **I dati disponibili specificatamente sulle pazienti portatrici di BRCA 1/2 sono tranquillizzanti.**
- I timori sui rischi oncologici della stimolazione ovarica in queste donne **non sono giustificati**.



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Shenfield et al., 2003; Chan et al., 2017; Gietel-Habets et al., 2017

PGT = test genetico pre-impianto → prevede l'esecuzione di una biopsia dell'embrione (più frequentemente allo stadio di blastocisti) → sul campione di cellule prelevato si esegue un'analisi genetica volta a ricercare la presenza della mutazione patogenetica di BRCA1/2 di cui il genitore mutato è portatore.

Take home messages

- La fertilità è importante per le giovani pazienti con tumore, ma i ***tassi di gravidanza rimangono bassi***
- Il ***counseling di oncofertilità per tutte le pazienti*** è il primo passo fondamentale per migliorare gli outcome riproduttivi
- La ***preservazione della fertilità*** dovrebbe essere offerta a ***tutte le pazienti*** interessate



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO

Grazie per l'attenzione!

Stefania A. Noli
Università degli Studi di Milano
E-mail: stefania.noli@unimi.it



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO