MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

Dimensioni del problema

Italia

30 nuovi casi ogni giorno < 40 anni

3% casistica generale

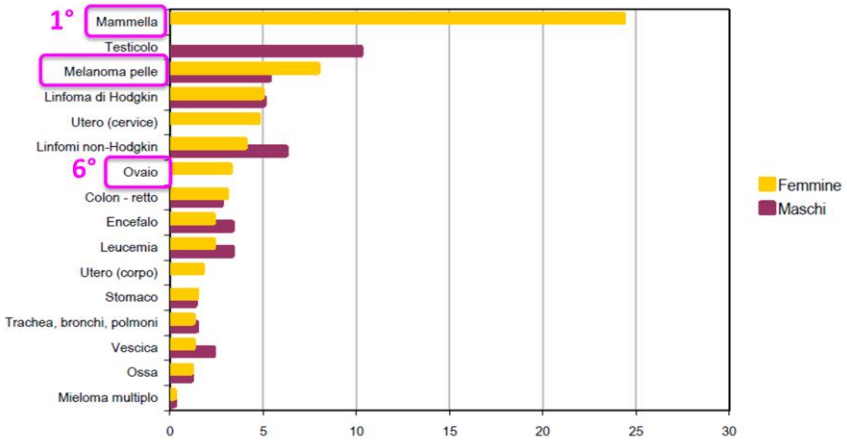
2010: 7828 casi registrati → **4897 donne** vs 2931 uomini

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.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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

MAI PIÙ SOLE! contro il tumore ovarico

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

Joseph M. Letourneau, MD[1]; James F. Smith, MD, MS[2]; Erin E. Ebbel, BA[1]; Amaranta Craig, BA[1]; Patricia P. Katz, PhD[3]; Marcelle I. Cedars, MD[1]; and Mitchell P. Rosen, MD, HCLD[1]

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 compremettere la fertilità, questi dati ci mostrano che più del 50% delle donne intervistate desidera avere una gravidanza al termine delle terapie.

Dimensioni del problema

MAI PIÙ SOLE! contro il tumore ovarico

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 Przypyszny, 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

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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:

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

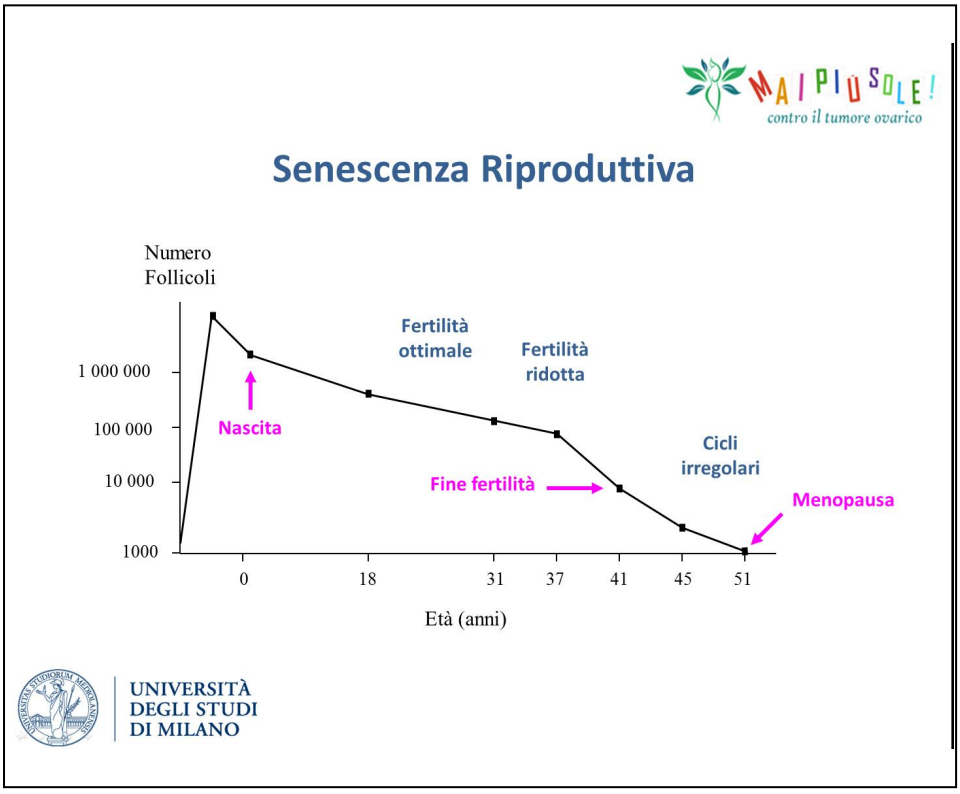
Consulenza: valutazione del rischio

Fattori critici:

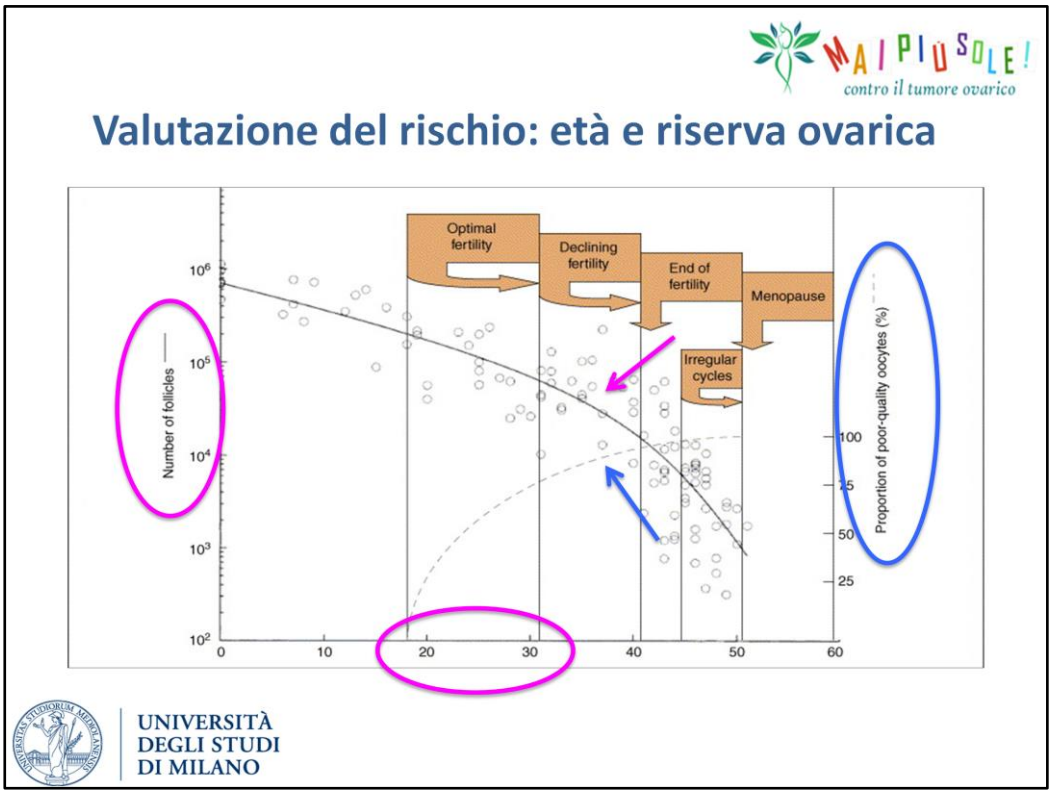
- **ETA'** alla diagnosi (quantità/qualità ovociti)
- **Riserva ovarica** di ovociti alla diagnosi
- **FARMACO** (tipo/schema/dose)
- Caratteristiche del **TRATTAMENTO RADIOTERAPICO** (sede, estensione del campo da irradiare, dose e frazionamento delle irradiazioni erogate)
- Caratteristiche del **TRATTAMENTO 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.



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 caratteriste del processo che porta alla costituzione della riserva ovarica di ovociti.
La donna è infatta dotata di un numero limitato di follicoli e quindi ovociti, definito prima della sua nascita, attorno alla 18-22 settimana di vista 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 soprattuto all'altrettanto costante fenomeno morte=degenarazione follicolare.
L'INVECCHIAMENTO RIPRODUTTIVO È DUNQUE UN PROCESSO CHE INIZIA ALLA NASCITA E PROCEDE COME UN CONTINUUM nel corso della vita della donna.



Quindi con l'ETA' si riduce progressavamente e anche drammaticamente il numero di follicoli quindi di ovociti disponibili.
MA NON SOLO
Con l'età si riduce dramatticamente 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 cromasiche, 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 inizilamente fertili dopo I trattimenti antiblastici, la durata della loro fertilità/finestra riproduttiva può esssere ridotta.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

Consulenza: valutazione del rischio

Fattori critici:

- **ETA'** alla diagnosi (quantità/qualità ovociti)
- **Riserva ovarica** di ovociti alla diagnosi
- **FARMACO chemioterpico** (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.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

Valutazione del rischio: farmaco, dose, schema

Farmaci diversi, schemi diversi → diversa tossicità ovarica!!

Panel 1: Estimated risk of gonadal dysfunction with cytotoxic drugs[29]

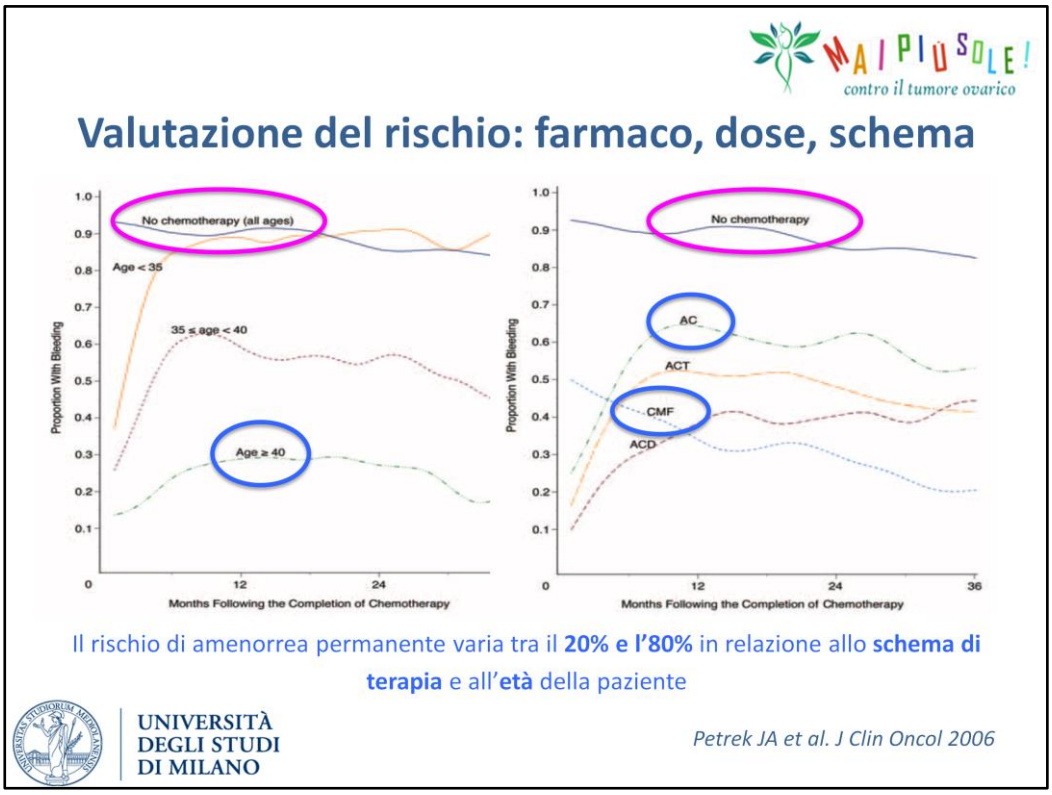
High risk > 80%	Medium risk 30% - 70%	Low risk < 20%
Cyclophosphamide	Cisplatin	Vincristine
Ifosfamide	Carboplatin	Methotrexate
Chlormethine	Doxorubicin	Dactinomycin
Busulfan		Bleomycin
Melphalan		Mercaptopurine
Procarbazine		Vinblastine
Chlorambucil		

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 pricipalmente 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 indurrea amenorrea. Al contrario, un rischio basso o molto basso di amenorrea si asocia 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.



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 dalla 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.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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

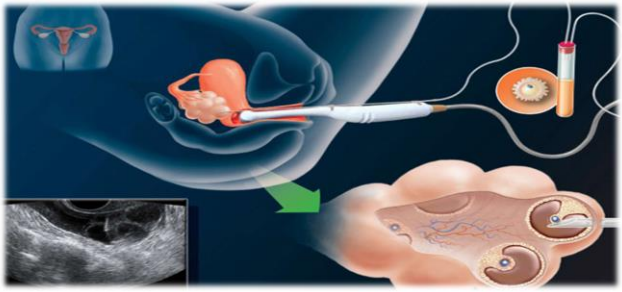
La possibilità di procedere con un percorso di preservazione della fertilità e la tecnica da utilizzare, tra quelle disponibili, dipende dai fattori che abbiamo viso sino ad ora, ma anche da **rischio di localizzazioni ovariche, tempo disponibile prima dell'inizio delle cure, prognosi oncologica.**
Vedete 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 criconservazione di tessuto ovarico.
Ho evidenziato le procedure che trovano maggiore indicazione e utilizzo nella pratica clinica quotidiana.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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 dei 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.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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. Stilomazione adattata (aggiunta di Letrozolo)

1. Prelievo ecoguidato di ovociti

1. Valutazione, selezione e crioconservazione di ovociti

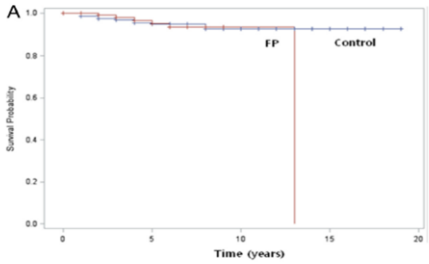
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Oktay K et al. reprod Biomed Online 2010
Reddy J et al. J Assist Reprod Genet2014

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 gondotropine, 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 gonadotroina in relazione alla risposta individuale della paziente e per stabile il momento opportuno per programmare il prelievo degli ovociti (pick-up).

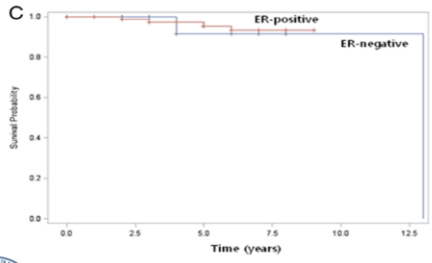
Crioconservazione di ovociti maturi

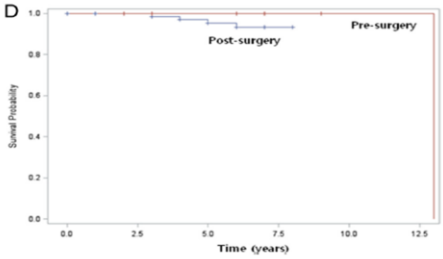
1.c Stimolazione in presenza di tumori ormono-responsivi



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 sovrappoibile a quella delle pz non sottoposte a stimolazione e I dati sono rassicuranti e sovrapponibili a quelli dei controlli non stimolati anche per il sottopgruppo 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 per estrogeni e progesterone, si utilizza in aggiunta il LETROZOLO, farmaco che contiene l'aumento dei livelli di estrogeni e progesterone indotto dalla stimolazione.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

Crioconservazione di tessuto ovarico

Pro	*Contro*
• ***Tecnica sperimentale***	• Richiede un intervento chirurgico laparoscopico (successivamente un secondo)
• Non richiede stimolazione ovarica	• Età non superiore 38 aa
• **Età prepuberale**	• Riserva ovarica adeguata
• Preservazione della fertilità e della funzione endocrina	• **Controindicato in presenza di elevato rischio di localizzazioni/ contaminazione dell'ovaio**
• Eseguita in qualsiasi momento del ciclo (anche dopo chemioterapia)	

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 ricorre alla cricoconservazione di ovociti:

- Per necessità di inziare 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 criconservazione 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)

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 anatomo patologi per escludere la presenza di localizzazioni tumorali e successivamente criconservato in sottili striscioline.
Il reimpianto del tessuto ovarico viene comunemente effettuato ortotopicamente nelle sede ovarica da cui è stato prelevato o in prossimità dell'ovaio (in una tasca peritoneale a livello della fossetta ovarica).

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

Crioconservazione di tessuto ovarico

- **Efficacia**

> 90% casi ripresa dell'attività ovarica

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

> 90 bambini nati dopo autotrapianto:

- 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/IUI	Delivery mode (CS/VD/NS)	GA (weeks) Median	GA (weeks) Mean ± SEM (range)	Birth weight (g) Median	Birth weight (g) Mean ± SEM (range)	Girls *N*	Boys *N*
Singletons[a]	17/16/1	15/12/7	38	39 ± 0.2 (36–41)	3168	3217 ± 82 (2370–4230)	17	17
Twins	3 sets IVF	2 sets/1 set	37	36 ± 1 (33–38)	2650	2560 ± 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
Oktay 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.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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:

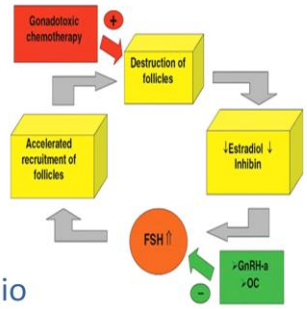
- Inibizione secrezione FSH
- Riduzione reclutamento follicolare
- Riduzione perfusione ematica utero-ovarica
- Attivazione dei recettori per LHRH a livello gonadico

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

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

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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 medianti iniezione intramuscolare ogni 28 giorni

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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. Soprattuto 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.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

Preservazione della fertilità in donne BRCA-mutate

- 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.

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

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

MAI PIÙ SOLE!
contro il tumore ovarico

Grazie per l'attenzione!

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

UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO