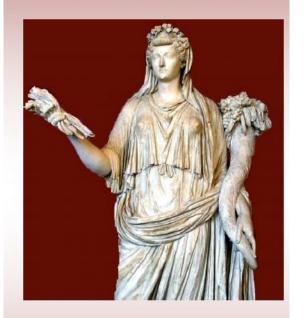
preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche

Convegno Nazionale Fertilità di Coppia: "Ri"Parliamone



Comacchio (FE) 18 ottobre 2019 Palazzo Bellini

Dott.ssa Valeria Rambelli

Responsabile del Servizio di Fisiopatologia della Riproduzione Umana
Ospedale Umberto I, Lugo

- Ogni giorno in Italia 30 nuovi casi di tumore in pazienti al di sotto dei 40aa (pari al 3%)
- I progressi nei trattamenti hanno enormemente migliorato i tassi di sopravvivenza ma studi di popolazione hanno dimostrato una riduzione del 30-50% delle possibilità di avere una gravidanza nelle pz sopravvissute (Human Reproduction 2008)

- I trattamenti antiproliferativi (radio-chemio) sono associati ad un rischio di infertilità temporanea o permanente
- Inoltre l'età media in cui si cerca una gravidanza si è spostata per varie ragioni in avanti (nel 96 era 35 anni solo per il 16%, nel 2025 saranno il 25%)

E' quindi sempre più frequente che le pazienti al momento della diagnosi non abbiano ancora avuto un figlio

Il tasso di infertilità iatrogena è variabile e dipende da

- Dalla terapia
 - classe/dose/posologia del chemioterapico
 - Estensione e sede del campo di irradiazione; dose erogata e suo frazionamento
- Dalla paziente
 - Età paziente
 - Riserva ovarica della paziente

Rischio amenorrea permanente in donne trattate con chemioterapia

GRADO DEL RISCHIO	TRATTAMENTO
Rischio elevato (> 80%)	 Trapianto di cellule staminali ematopoietiche con ciclofosfamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosfamide/busulfano. Radioterapia esterna che includa nel campo d'irradiazione le ovaie. CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età > 40 anni.
Rischio intermedio	-CMF, CAF, CEF, per 6 cicli in una donna tra 30 e 39 anni. -AC, per 4 cicli in una donna con età ≥ 40 anni. -AC o EC → Taxani

GRADO DEL RISCHIO	TRATTAMENTO
Rischio basso (< 20%)	-ABVD (doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina)CHOP per 4-6 cicli (ciclofosfanide/doxorubicina/vincristina/prednisone)CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone)AML (antracicline/citarabina)ALL (polichemioterapia)CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età < 30 anniAC 4 cicli in una donna di età < 40 anni.
Rischio molto basso o assente	-Vincristina. -Metotrexate. -Fluorouracile.
Rischio sconosciuto	-TaxaniOxaliplatinoIrinotecanAnticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab)Inibitori delle tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib).





Linee guida

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI



TABLE 1

Reported ovarian failure rates by age and combination chemotherapy regimen in breast cancer and Hodgkin lymphoma patients (References 23–32).

Chemotherapy regimen	Age, y	Reported ovarian failure rate			
Breast cancer					
AC	<30	0%			
	30-39	13%			
	≥40	57%-63%			
FAC	<30	0%			
	30-39	10%-25%			
CMF	<30	19%			
	30-39	51%-77%			
	≥40	83%-98%			
+ Taxanes		79% (OR 4.05)			
Hodgkin lymphoma					
MVPP		61%			
ChIVPP		53%			
COPP/ABVD		78%			
BEA/COPP		OR 3.55			
ABVD		Unlikely to cause			
BMT		ovarian failure 72%–100%			

Note: Definitions for ovarian failure vary by study. ABVD — doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine; BEA — bleomycin, etoposide, doxorubicin; BMT — bone marrow transplantation; AC — doxorubicin, cyclophosphamide; ChlVPP — chlorambucil, vincristine, procarbazine, prednisone; CMF — cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil; COPP cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; FAC — fluorouracil, doxorubicin, cyclophophasmide; MVPP — mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone; OR — odds ratio.

Chung. NF versus OTCP in cancer patients. Fertil Steril 2013.

Emergency IVF versus ovarian tissue cryopreservation: decision making in fertility preservation for female cancer patients

Karine Chung, M.D., M.S.C.E., a Jacques Donnez, M.D., Elizabeth Ginsburg, M.D., and Dror Meirow, M.D.

^a Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California; ^b Department of Gynecology, Cliniques Universitaires St. Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ^c Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; and ^a Division of Obstetrics and Gynecology, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Brael

Rischio amenorrea permanente in donne trattate con radioterapia

 Una dose compresa tra 5 e 20 Gy sull'ovaio è sufficiente per causare una permanente disfunzione gondaica, indipendentemente dall'età della paziente. Alla dose di 30 Gy la menopausa precoce è certa nel 60% delle pz sotto i 26 anni, a 40 anni sono sufficienti dosi di 5-6 Gy



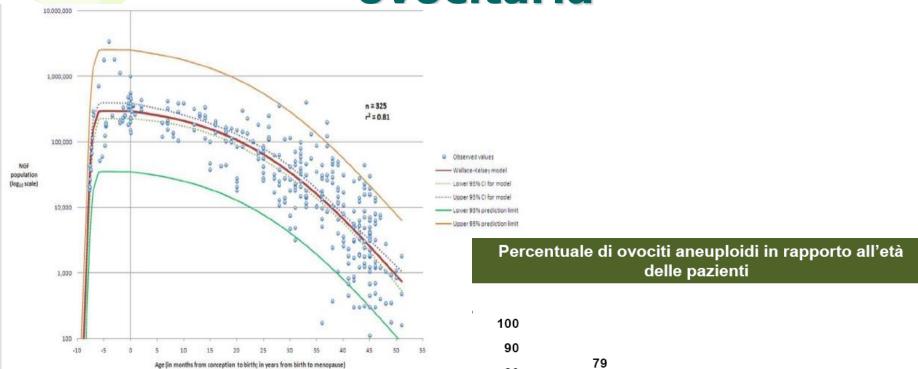


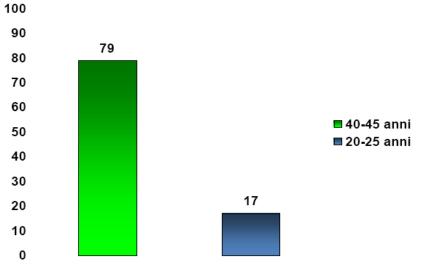
Linee guida

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI



Età, riserva ovarica, qualità ovocitaria





Marcatori della riserva ovarica

AMH, CONTA FOLLICOLI ANTRALI,
 FSH in2-3° giornata del ciclo

 Valori AMH pretrattamento possono assumere valore predittivo del rischio infertilità iatrogena (linee guida AIOM)

I trattamenti oncologici compromettono la fertilità attraverso diversi meccanismi

- Riduzione follicoli primordiali (pof)
- Alterazione dell'equilibrio ormonale
- Alterazione della vascolarizzazione delle strutture genitali (per chirurgia o radio)
- Induzione di danni anche irreversibile agli organi genitali (ad es riduzione del volume uterino, dello spessore endometriale, danni tubarici o della cervice)

Trattamenti antitumorali e danno ovarico

- Possono causare fallimento ovarico precoce (POF) e amenorrea oppure
- Possono provocare un danno parziale, ridurre il pool dei follicoli primordiali e quindi indurre, nonostante la ripresa delle mestruazioni, infertilità o accorciamento della vita riproduttiva

Indicazioni particolari alla preservazione

- In chi non ha in programma terapie gonadotossiche ma per cui si prevede una di attesa prima della gravidanza di 2-5 anni
- 2) In pz **BRCA positive**, in cui è raccomandata l'ovariectomia bilaterale attorno ai 40 anni
- 3)In pz che hanno già eseguito chemioterapia, ripreso cicli mestruali, ma hanno marcatori della riserva ovarica ridotti a causa della terapia (tempo di attesa almeno 6-12 mesi)

BRCA

- Possibile associazione tra mutazione BRCA1/2 e riduzione della riserva ovarica
 - Minore AMH, AFC
 - Minore numero di ovociti recuperati ?

Tecniche preservazione

- 1. Crioconservazione ovocitaria (embrionaria)
- 2. Crioconservazione di tessuto ovarico
- 3. Soppressione gonadica con LHRH analoghi
- 4. Schermatura gonadica
- 5. Trasposizione ovarica
- 6. Chirurgia conservativa

Scelta in base a....

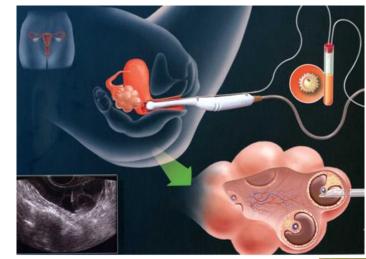
- Età e riserva ovarica
- Diagnosi e condizioni della paziente
- Tipo di trattamento
- tempo a disposizione prima di iniziare i trattamenti
- possibilità che la neoplasia abbia metastatizzato alle ovaia

Crioconservazione ovociti

1. induzione crescita follicolare

multipla

2. pick up



3. vitrificazione ovociti



Crioconservazione ovociti

Pro

- Migliaia di nati
- Tecnica molto diffusa (soprattutto in Italia), dal 2013 non più considerata sperimentale
- Minimamente invasiva

Contro

- Ritardo inizio chemioterapia (10-14 giorni dall'inizio della stimolazione)
- Aumento estrogeni
- rischio sindrome da iperstimolazione ovarica

Induzione della crescita follicolare multipla

- •Stimolazione con **gonadotropine** a partire dal 2-3 giorno del ciclo per circa10-14 giorni (in associazione con **analogo LHRH** per evitare ovulazione spontanea)
- Trigger con analoghi GnRH o con hcg (per ridurre il rischio OHSS)
- Valutare necessità utilizzo EBPM per aumentato rischio trombo-embolico nelle pazienti oncologiche

Induzione della crescita follicolare multipla

- PROTOCOLLI DI EMERGENZA (partenza in fase luteale, partenza random)
- PROTOCOLLI PER TUMORI ORMONI SENSIBILI con tamoxifene o letrozolo
- Duo stim

Protocollo di "emergenza"

Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation

Hakan Cakmak, M.D., Audra Katz, R.N., Marcelle I. Cedars, M.D., and Mitchell P. Rosen, M.D.

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, California

Comparison of outcomes of conventional-and random-start controlled ovarian stimulation cy	cles.
-------------------------------------------------------------------------------------------	-------

	Conventional start (n = 88; 103 cycles)	Random start (n = 35; 35 cycles)	Pvalue	Late follicular phase start (n = 13; 13 cycles)	Luteal phase start (n = 22; 22 cycles)	P value ^a
Antral follicle count (AFC)	13.0 (11.7-14.5)	11.5 (9.6-13.8)	NS	10.5 (7.8-14.2)	12.1 (9.6-15.2)	NS
Days of ovarian stimulation	9.3 (9.0-9.5)	10.9 (10.4-11.5)	< .001	10.5 (9.6–11.4) ^b	11.2 (10.5-12.0) ^c	<.001
Total dose of gonadotropins (IU) ^d	3,404 (3,180–3,628)	4,158 (3,774–4,542)	.001	3,842 (3,213–4,472)	4,344 (3,860–4,827) ^e	.005
Gonadotropin daily dose (IU/d) ^d	361 (345–378)	372 (343–400)	NS	371 (324–418)	373 (337–409)	NS
Follicles ≥13 mm	10.5 (9.3-11.9)	11.8 (9.6-14.5)	NS	10.9 (7.8-15.4)	12.3 (9.5-16.0)	NS
Oocytes retrieved	14.4 (12.8-16.2)	14.5 (11.8-17.8)	NS	13.0 (9.3-18.2)	15.5 (11.9-20.1)	NS
Mature oocytes (MII) retrieved	9.7 (8.4-11.2)	9.9 (7.7-12.7)	NS	9.1 (6.0-13.7)	10.3 (7.5-14.2)	NS
MII oocytes/total oocytes ratio	0.66 (0.62-0.71)	0.67 (0.59-0.76)	NS	0.68 (0.56-0.82)	0.67 (0.58-0.78)	NS
Oocytes/AFC ratio	1.09 (0.99-1.19)	1.26 (1.07-1.49)	NS	1.24 (0.95-1.62)	1.28 (1.04-1.57)	NS
Mature oocytes/AFC	0.73 (0.65-0.82)	0.85 (0.70-1.04)	NS	0.84 (0.61-1.17)	0.86 (0.67-1.10)	NS
Fertilization rate after ICSI (2PN/MII)	0.72 (0.65–0.80)	0.87 (0.72–1.00)	NS	0.85 (0.67–1.00)	0.88 (0.70–1.00)	NS

Note: Data were presented as geometric mean (95% confidence interval) unless otherwise indicated. All comparisons were adjusted for age and BMI with linear regression models. 2PN = two pronuclei; ICSI = intracytoplasmic sperm injection; MII = metaphase II.

* P value obtained after comparison of conventional-vs. late follocular-vs. luteal phase-start groups.

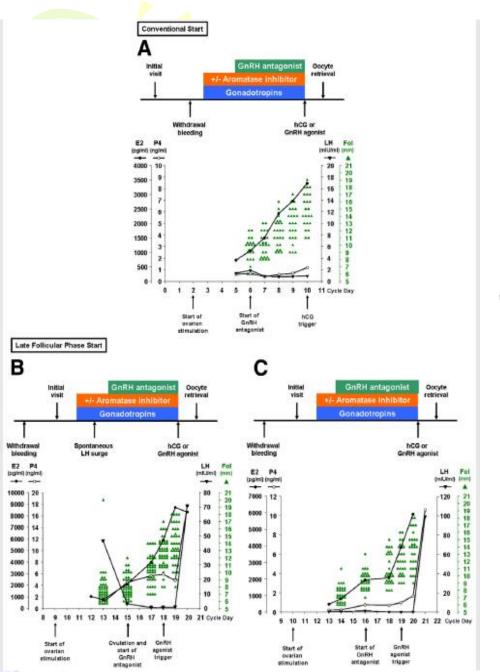
Cakmak, Random-start ovarian stimulation, Fertil Steril 2013.

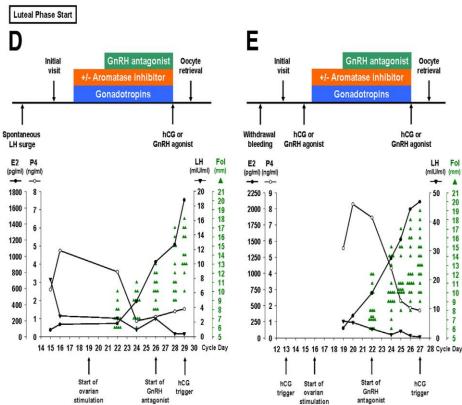
P= .01 vs. conventional start.

P=.008 vs. conventional start.

Arithmetic mean (95% confidence interval).

^{*} P= .001 vs. conventional start.

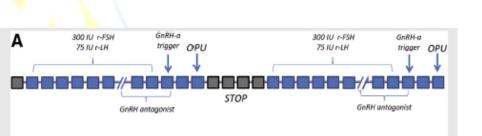


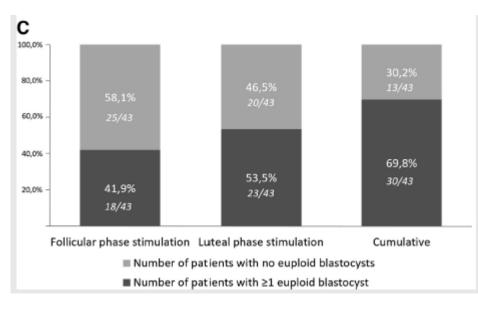


"Duo stim"

Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation

Filippo Maria Ubaldi, M.D., M.Sc., ^{a,b,c} Antonio Capalbo, Ph.D., ^{a,b,c} Alberto Vaiarelli, M.D., Ph.D., ^{a,b} Danilo Cimadomo, M.Sc., ^{a,b,d} Silvia Colamaria, M.D., ^{a,b} Carlo Alviggi, M.D., Ph.D., ^{d,e} Elisabetta Trabucco, M.D., ^{a,b} Roberta Venturella, M.D., ^{a,b,f} Gábor Vajta, Ph.D., ^{g,h} and Laura Rienzi, M.Sc. ^{a,b,c}





Nei tumori ormono responsivi

- responsivi
 Mammella (rec pos), endometrio
- STIMOLAZIONE con
 - Tamoxifene
 - Inibitori aromatasi
 - Adeguamento dosaggio gonadotropine
- Follow up: due recenti studi, su 120 e 148 pz, non mostrano differenze di sopravvivenza libera da progressione a 5 anni dalla stimolazione

letrozolo

- Inibitore dell'aromatasi
- "Off label"
- Nel 2005 un abstract presentato all'ASRM indicava un aumento delle malformazioni nei nati dopo terapia con letrozolo, dati poi criticati e sconfessati da più ampie casistiche, ma la nota AIFA non è stata ritirata
- Tulandi et Al. Fertil steril 2006
 - studio c.c. vs letrozolo, studio su quasi 1000 neonati, numero malformazioni confrontabile (4.8% vs 2.4%)

Gravidanze ottenute

- Pochi dati (poche decine riportati in letteratura)sulle gravidanza da scong ovo in pz onco
- Registro ISS PMA Italiano 2017

Tab. 3.4.29: Distribuzione degli scongelamenti, delle gravidanze e delle percentuali di gravidanze su cicli iniziati da tecniche di scongelamento (FER e FO) nell'anno 2017, secondo la tecnica utilizzata e le classi di età al congelamento

	Gravidanze			idanze su lamenti	% di gravidanze su trasferimenti		
Classi di Età	FER*	FO*	FER	FO	FER	FO	
≤ 34 anni	2.165	109	32,8	19,5	33,8	23,1	
35-39 anni	2.137	94	30,2	17,6	31,2	21,7	
40-42 anni	635	28	22,0	12,3	23,0	15,3	
≥ 43 anni	122	4	16,9	5,6	18,2	7,0	
Totale	5.059	235	29,3	16,9	30,3	20,5	

[&]quot;Età della paziente al congelamento di embrioni o di ovociti

- Ovviamente i fattori che influenzano il risultato sono età paziente e numero uova
- Numero ovociti necessari per ottenere un bambino? Uno studio prospettico ha calcolato10-15 sotto i 35 anni ma 29.6 tra i 36 e 39 anni (Chang et al, fertil steril 2013)

Gravidanze ottenute

Table 4Live birth case reports in cancer patients who preserved fertility though oocyte cryopreservation.

Authors	Malignancy	Age at cryopreservation	Cryopreservation technique	No. MII oocytes cryopreserved	No. oocytes survived/no. of oocytes thawed- warmed	No. of embryo transferred	Pregnancies	No. of live births
Yang et al., 2007 [73]	Hodgkin lymphoma	27	Slow-freezing	13	10/13	3+3+3 (gestational carrier)	Single	1
Porcu et al., 2008 [74]	Borderline ovarian tumor	NA	Slow-freezing	7	3/3	3	Twins	2
Kim et al., 2011 [75]	Chronic myeloid leukemia	22	Vitrification	7	5/7	2	Single	1 (severe preeclampsia at 35 + 3 wks
Garcia Velasco et al., 2013 [76]; Martinez et al., 2014 [68]	Non-Hodgkin lymphoma	33	Vitrification	4	4/4	2	Single	1
Martinez et al., 2014 [68]	Breast cancer	30	Vitrification	5	5/5	2	Single	1
Martinez et al., 2014 [68]	Breast cancer	33	Vitrification	3	3/3	2	Single	1
Alvez De Motta et al., 2014 [77]	Breast cancer	36	Vitrification	28	5/7 + 12/14	3+3	Single	1
Alvarez et al., 2014 [78]	Mucinous ovarian carcinoma Ic	28	Vitrification	14	7/8	2	Heterotopic (1 intrauterine + 1 ectopic)	1
Doyle et al., 2016 [67]	NA	NA	Vitrification	NA	NA	NA	Single	1
Perrin et al., 2016 [79]	Hodgkin's lymphoma	29	Vitrification	5	4/5	2	Single	1
Druckenmiller et al., 2016 [69]	Gynecological cancer	28	Vitrification	8ª	NA	2 ^b	Twins	2
Druckenmiller et al., 2016 [69]	Breast cancer	33	Slow-freezing	8 ^a	NA	2 ^b	Single	1
Druckenmiller et al., 2016 [69]	Breast cancer	40	Slow-freezing	8 ^a	NA	2 ^b	Single	1
Druckenmiller et al., 2016 [69]	Breast cancer	39	Slow-freezing	8ª	NA	2 ^b (gestational carrier)	Single	1

^a Median (range 6-13), as data of single cases are not reported.

Claudia Massarotti, Paola Scaruffi, Matteo Lambertini, Valentino Remorgida, Lucia Del Mastro, Paola Anserini - State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: A critical review of the literature, 2017

b Median (range 1-4), as data of single cases are not reported.

Crioconservazione embrioni

- Crioconservazione embrioni
 - Vietata dalle legge 40
 - Richiede presenza di partner
 - questioni etico-religiose
- Crioconservazione ovociti immaturi
 - 3-5 giorni di stimolazione
 - Maturazione in vitro prima della vitrificazione o allo scongelamento
 - Solo in pochi centri, casistica ridotta

Crioconservazione tessuto ovarico (frammenti di corticale ovarica)

Pro

- Si può eseguire immediatamente
- Non richiede stimolazione ormonale
- Idonea per età prepuberale

Contro

- Tecnica sperimentale, sono riportati circa un centinaio di nascite
- Procedura chirurgica
- Non eseguibile in caso di possibile interessamento ovarico

Trasposizione ovarica

- Riposizionamento chirurgico delle ovaie lontano dal campo di irradiazione
- Ca retto, cervice, linfoma di Hodgkin...
- Può richiedere il riposizionamento chirurgico e l'utilizzo di tecniche IVF

- Razionale: la chemioterapia colpisce maggiormente i tessuti a rapido turn-over cellulare, pertanto un'inibzione dell'attività ovarica durante la terapia antiblastica protegge le ovaie stesse
- <u>meccanismo</u>: -riduzione della secrezione FSH, inibizione attività ovarica (reclutamento follicoli)
 - ipoestrogenismo, riduzione perfusione utero-ovarica (minore esposizione ai chemioterapici)

Cancer Treat Rev. 2014 Jun; 40(5):675-83. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.12.001. Epub 2013 Dec 8.

Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapyinduced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and metaanalysis of randomized trials.

Del Mastro L¹, Ceppi M², Poggio F³, Bighin C⁴, Peccatori F⁵, Demeestere I⁶, Levaggi A⁷, Giraudi S⁸, Lambertini M⁹, D'Alonzo A¹⁰, Canavese G¹¹, Pronzato P¹², Bruzzi P¹³.

Breast. 2013 Apr;22(2):150-7. doi: 10.1016/j.breast.2012.12.008. Epub 2013 Jan 5.

Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Yang B1, Shi W, Yang J, Liu H, Zhao H, Li X, Jiao S.

Diverse recenti metanalisi

- Lambertini, 12 studi RC, 1231 pz con ca mammario
 Riduzione del rischio di sviluppare disfunzione ovarica e amenorrea (OR 0.55) e maggior numero di gravidanze
- Del Mastro, 9 studi RC, 765 pazienti di cui 225 casi di POF
 Riduzione del rischi di POF molto significativa nelle pz protette con analoghi (OR=0.43)
- Studio Poems , 281 pz ca mammario
 Insorgenza di disfunzione ovarica nel 22% delle pz sottoposte a chemio senza analoghi <u>VS</u> l'8 % delle pz protette con analoghi

- Approvato in Italia da giugno 2016, prevista rimborsabilità per le pz oncologiche
- non comporta aumento estrogeni (se non nei giorni successivi alla prima somministrazione)
- Effetti collaterali: sintomi da deprivazione estrogenica reversibili alla sospensione, alterazioni metabolismo osseo non significative per terapie < 6 mesi
- Non esclude la criopreservazione

In conclusione le linee guide AIOM 2018 raccomandano:

1. counseling per tutti i pz oncologici in età riproduttiva

- valutare il desiderio di gravidanza
- stimare il rischio di riduzione della fertilità del trattamento proposto
- valutare la riserva ovarica (AMH, AFC)
- proposta delle strategie
 disponibili per ridurre tale rischio





Linee guida

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI



In conclusione le linee guide AIOM 2017 raccomandano:

2. percorso privilegiato, che permetta di eseguire il colloquio e l'eventuale procedura il prima possibile. La paziente dovrebbe essere inviata al centro PMA appena eseguita diagnosi e stadiazione





Linee guida

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ
NEI PAZIENTI ONCOLOGICI



In conclusione le linee guide AIOM 2017 raccomandano:

3. Presenza di un **team** multidisciplinare o comunque che preveda una comunicazione rapida ed efficace fra oncologo e medico della riproduzione, psicologo.





Linee guida

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ
NEI PAZIENTI ONCOLOGICI



Centro PMA Lugo

- Dal 2016 è stato definito un "percorso per la preservazione della fertilità", in collaborazione con le UO di oncoematologia e senologia dell'AUSL Romagna e con l'IRST
- Colloquio con la paziente entro 2-3 giorni dalla richiesta da parte dell'oncologo
- Esami infettivologici ed ecografia tv (tamponi vaginali, ecografia mammaria) necessari in caso di crioconservazione ovocitaria
- Si concorda con oncologo inviante eventuale proposta
- Programma inizio terapia e monitoraggi
- Invio in centri per congelamento tessuto ovarico
- AMH a distanza di 1 anno dalla chemio ed eventuale colloquio
- Febbraio 2019: la conferenza stato regione ha approvato il PDTA per pz oncologici che desiderino preservare la fertilità

Centro PMA Lugo, 2010-2019

- Colloqui per counseling: 10-20 l'anno
- 41 pazienti sottoposte a PU (14 negli ultimi due anni)
- 256 ovociti congelati
- 1 ciclo ivf con 2 ovociti scongelati
- Ovociti eliminati in due casi (1pz -11ovociti- per volontà della paziente e 1pz-12 ovociti- per decesso)
- Dal 2003 sono state crioconservate 1035 paillette di 571 pazienti oncologici. 7 gravidanze



Grazie per l'attenzione ...