

La prevenzione della fertilità in oncologia

Francesca Filippi, MD
Centro PMA

*IRCCS Fondazione Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano*



CONFLITTI D'INTERESSE

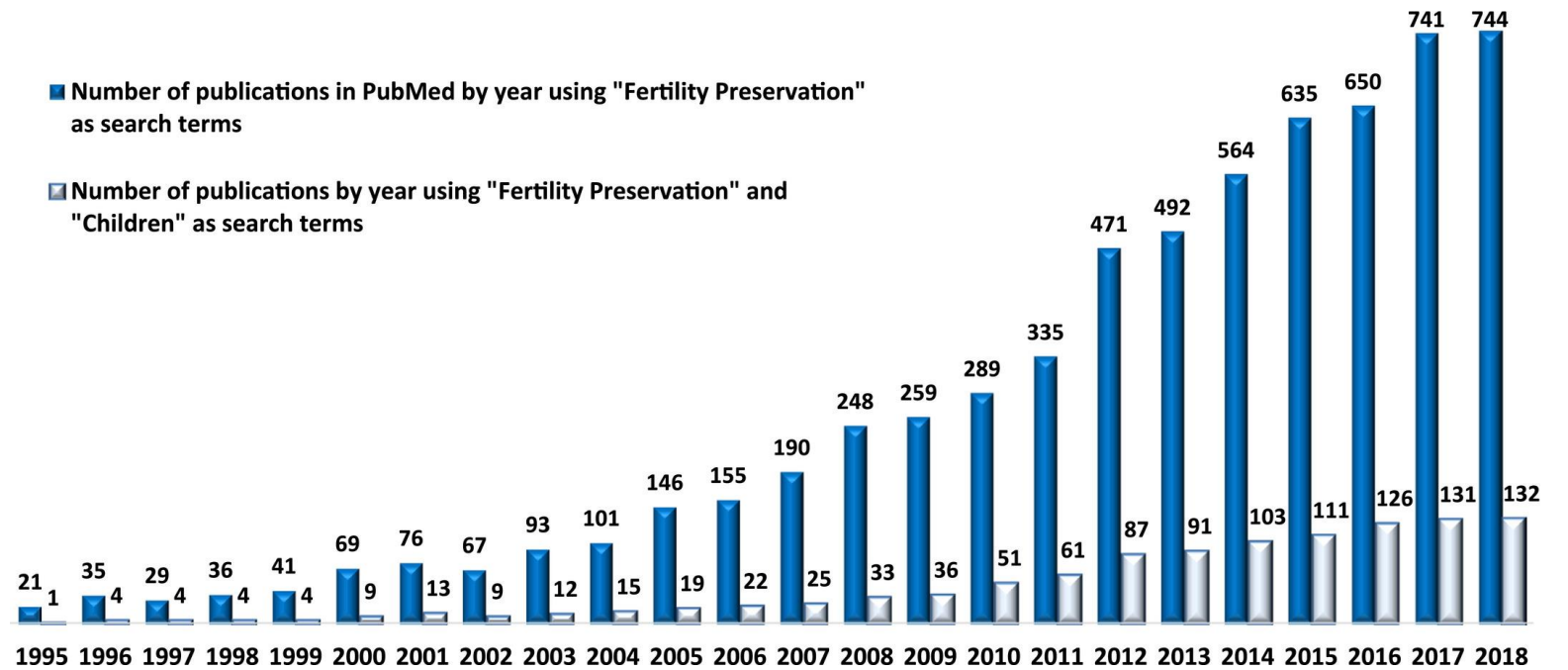
© Cartoonbank.com



"Try this—I just bought a hundred shares."



DAL 1996 AD OGGI



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)

In Italia...



Linee guida

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Edizione 2021

In collaborazione con



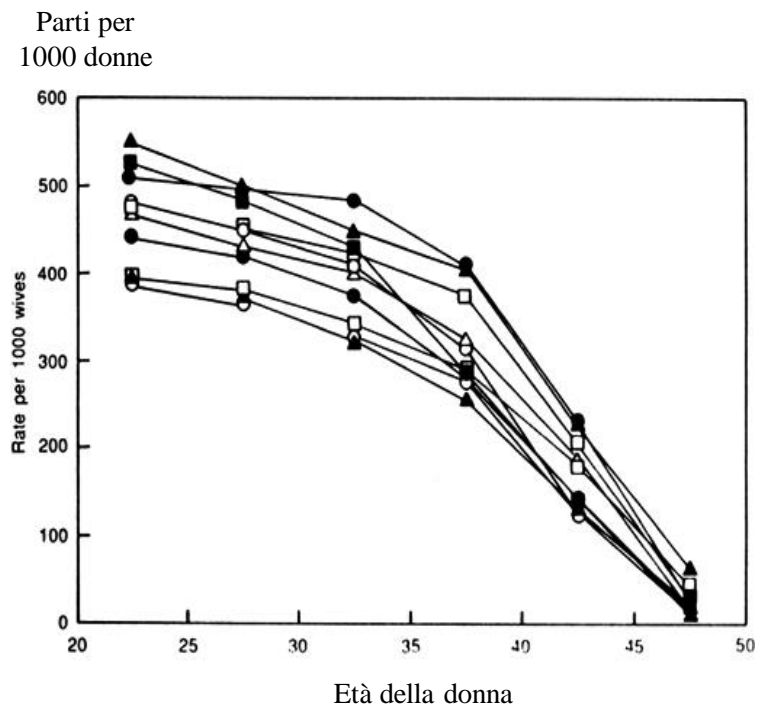
«Un importante problema che si pone nei giovani pazienti oncologici è rappresentato dalla comparsa di infertilità secondaria ai trattamenti antitumorali e il disagio psico-sociale ad esso legato.

Tutti i/le pazienti con diagnosi di tumore in età riproduttiva devono essere adeguatamente informati/e del rischio di riduzione/perdita della fertilità come conseguenza dei trattamenti antitumorali e, allo stesso tempo, delle strategie oggi disponibili per ridurre tale rischio.»

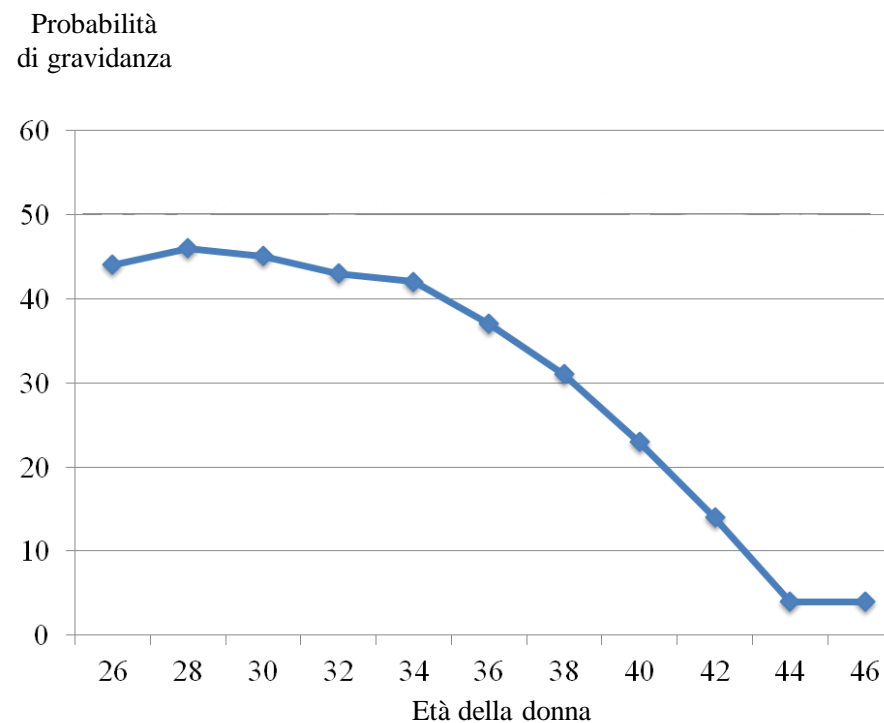


Età e fertilità

CONCEPIMENTO NATURALE



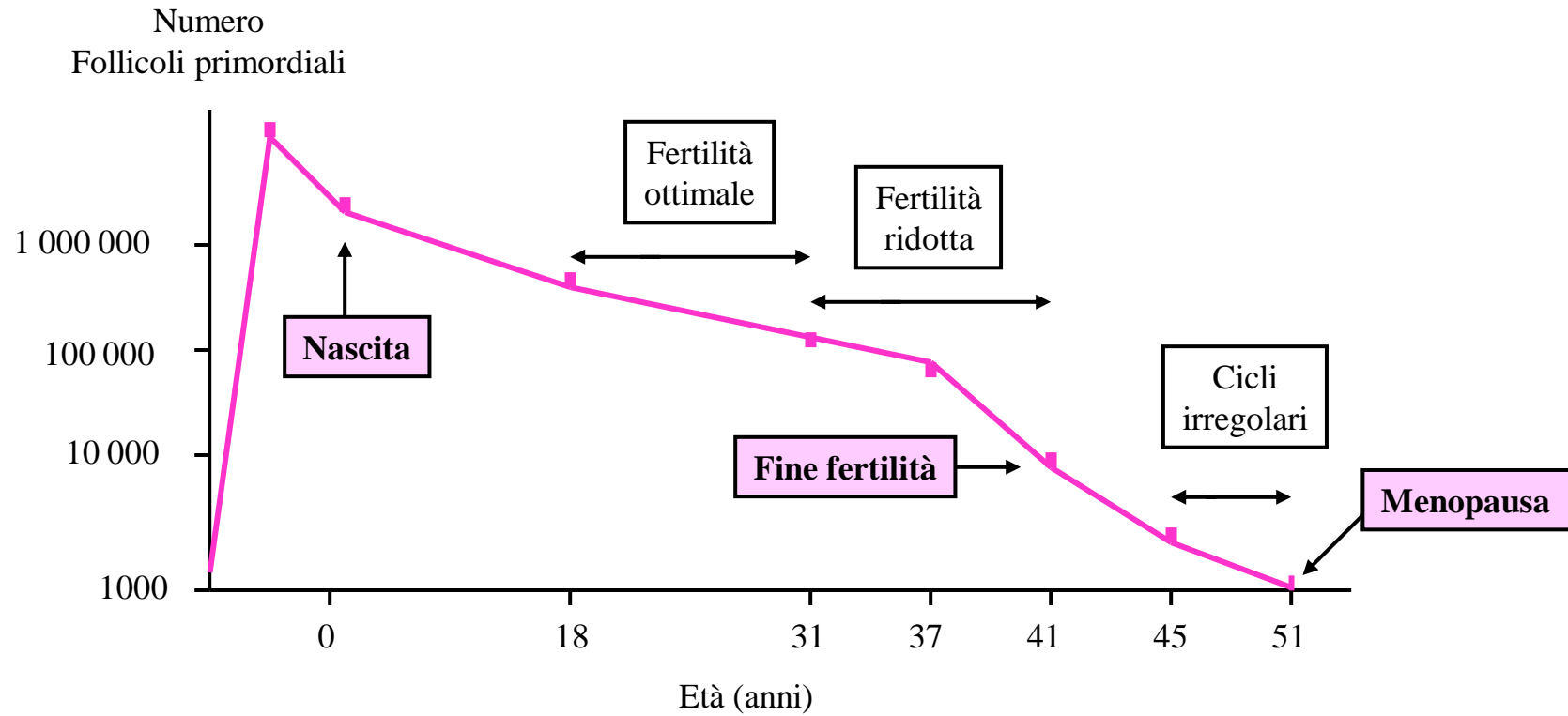
CONCEPIMENTO PMA



Menken, 1986

Van Voorhis, 2007

ETÀ E FERTILITÀ



LA PAZIENTE ONCOLOGICA

- ❖ Et 
- ❖ Riserva ovarica
- ❖ Tipo di tumore - Dose e tipo di trattamento previsto
- ❖ Durata prevista del follow-up oncologico
- ❖ Rischio recidiva (e quindi rischio chemioterapia di seconda linea)

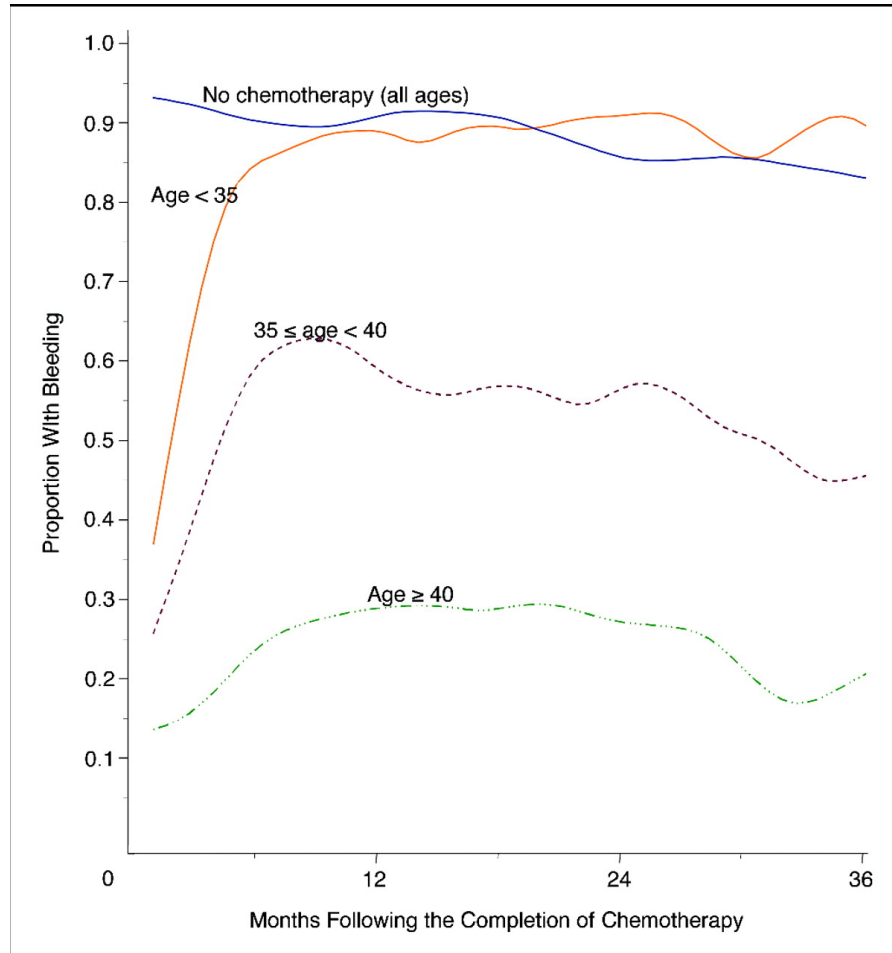


MECCANISMI DI DANNO INDOTTO DA CHEMIOTERAPIA

- Tossicità ovarica diretta (apoptosi, burn-out)
- Danno vascolare
- Effetti cellulari (stress ossidativo)



ETA' E GONADOTOSSICITA'



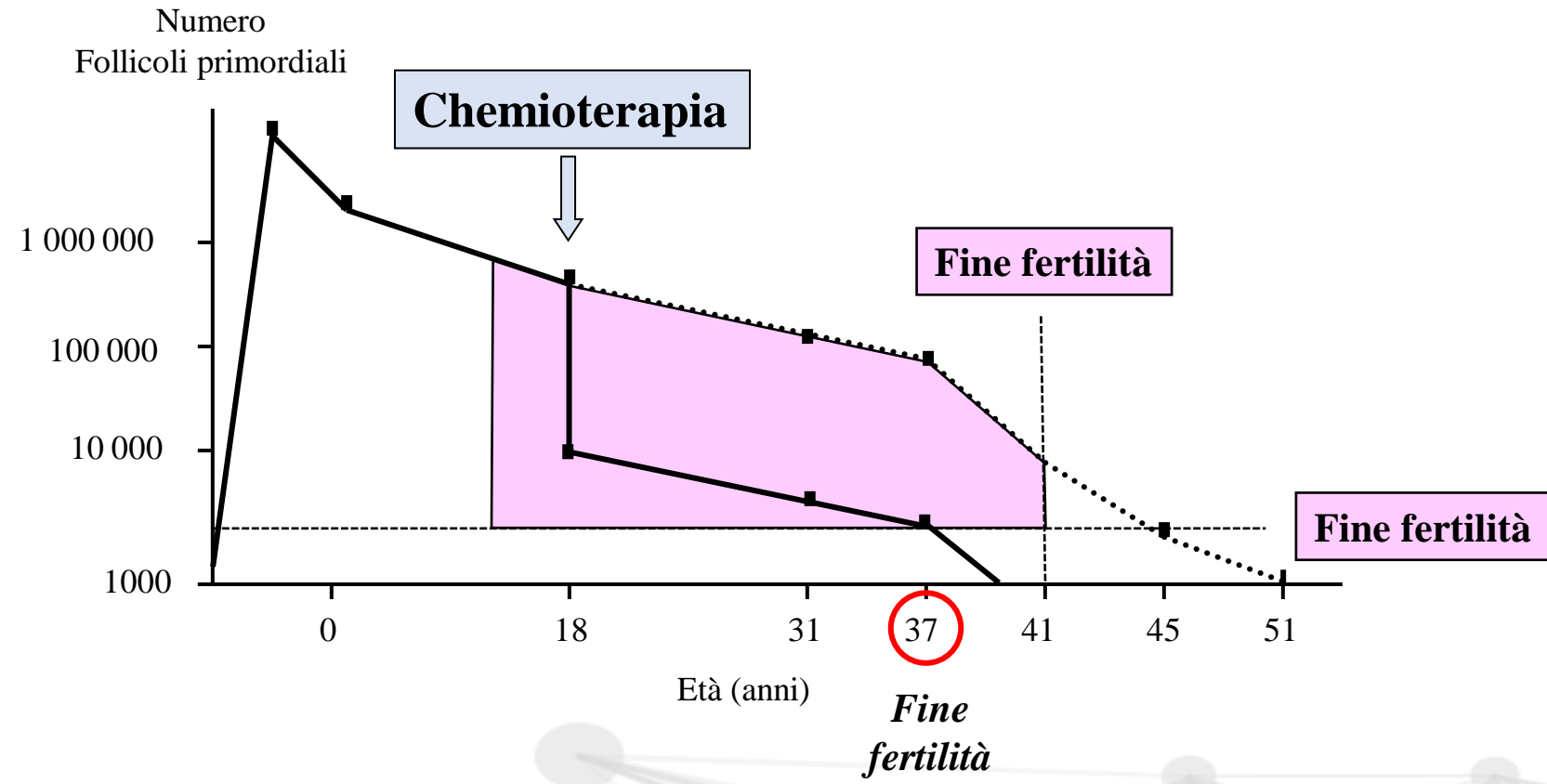
Età	Amenorrea
-----	-----------

< 35 anni	15%
-----------	-----

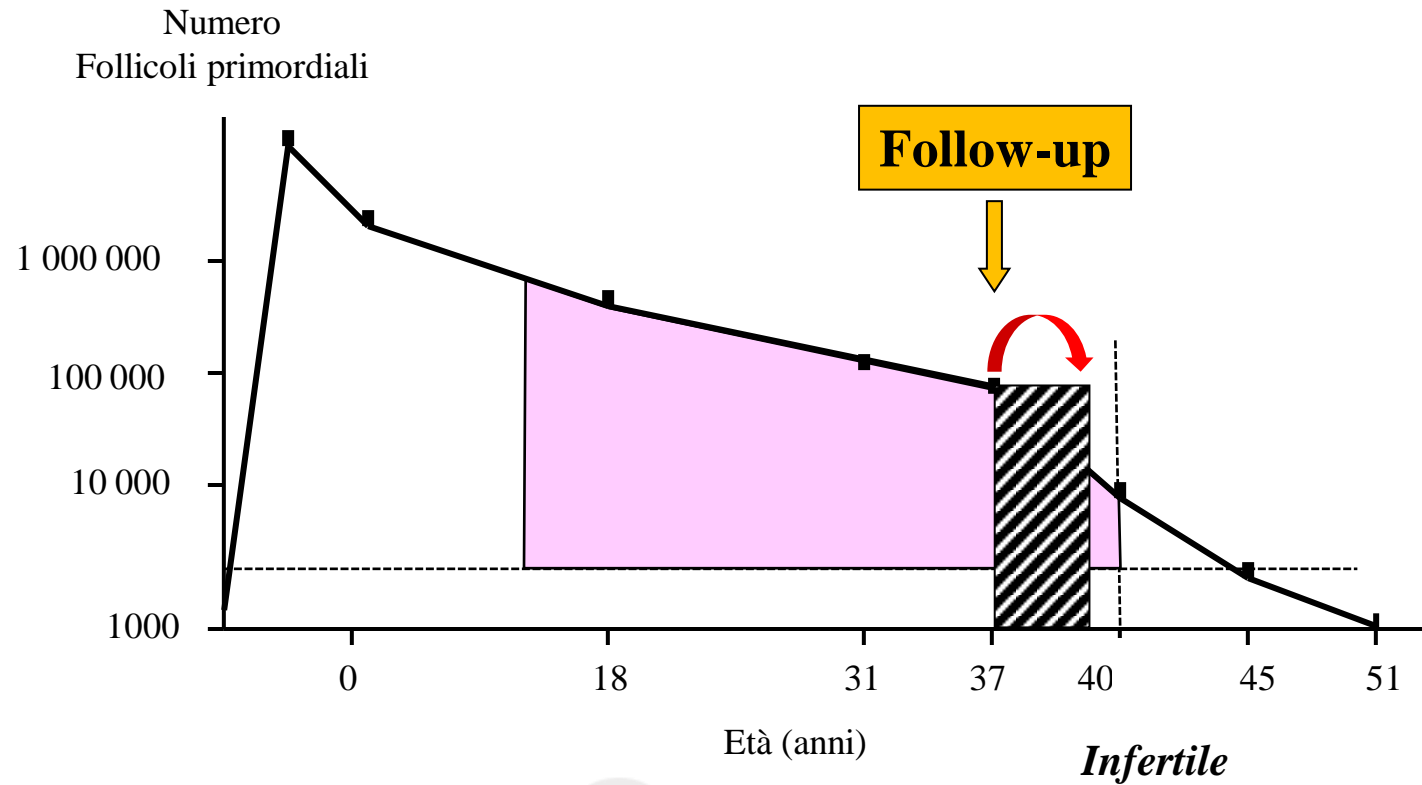
35-40 anni	39-55%
------------	--------

> 40 anni	75-85%
-----------	--------

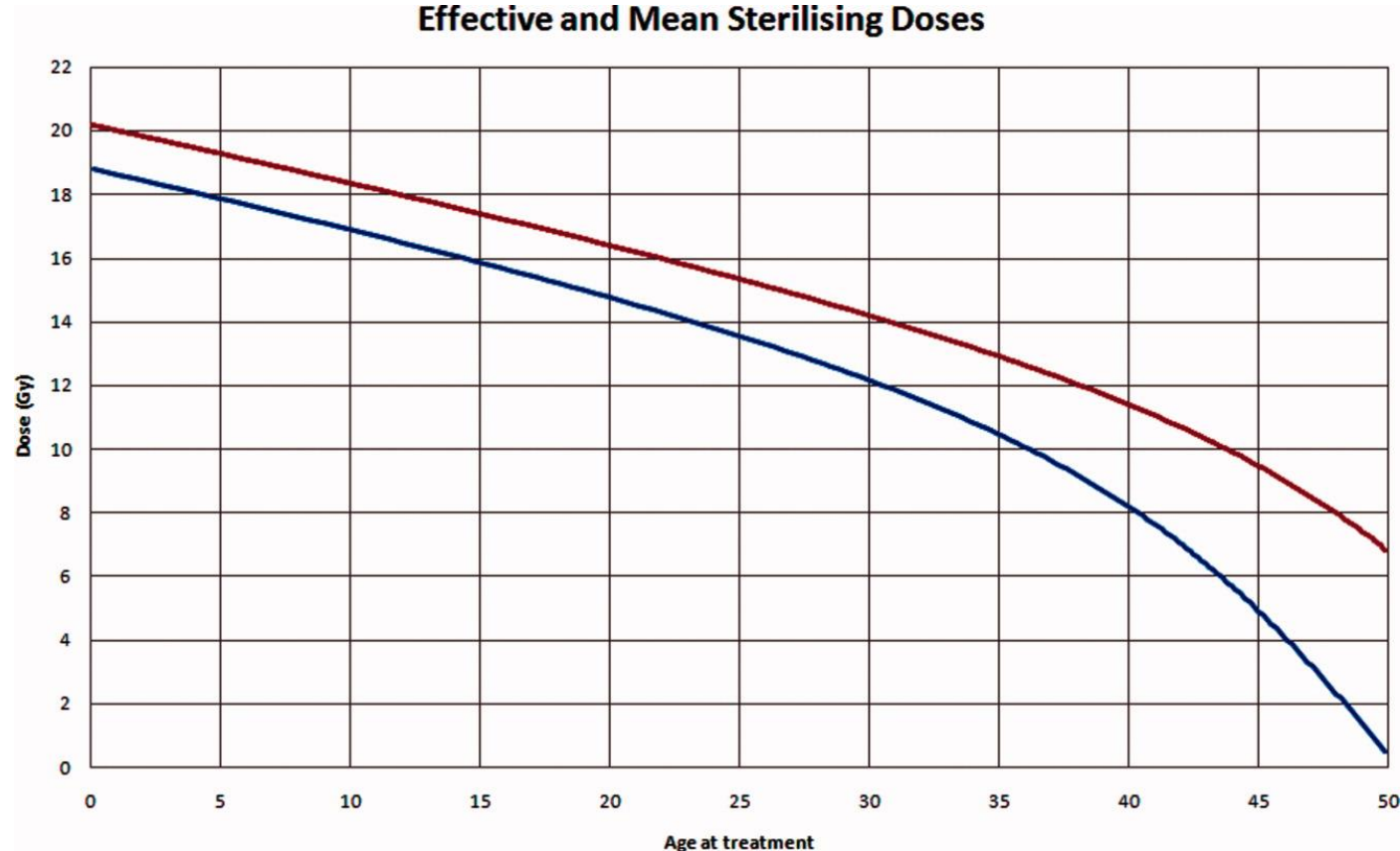
CHEMIOTERAPIA – OVAIO



INVECCHIAMENTO IATROGENO



LA RADIOTERAPIA



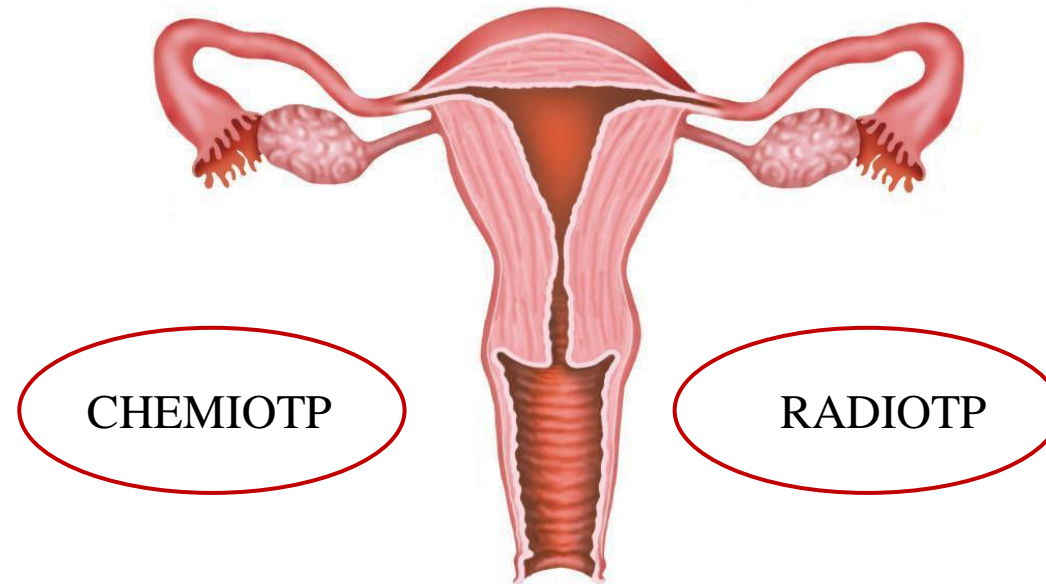
La dose effettiva di sterilizzazione (ESD):

Alla nascita 20.3 Gy

- 10 anni 18.4 Gy
- 20 anni 16.5 Gy
- 30 anni 14.3 Gy

E L'UTERO?

- Volume uterino ridotto
- Tassi di gravidanza inferiori
- Aumentata abortività spontanea dopo eterologa
- Necessari più ET
- Parto pretermine
- Basso peso alla nascita
- SGA



- Volume e diametri uterini ridotti
- Resistente a HRT
- Assenza di flusso arterie uterine
- Riduzione indici di pulsatilità arterie uterine
- Endometrio sottile
- Tassi di gravidanza inferiori
- Abortività spontanea
- Non nati vivi dopo OTT
- Placentazione anomala
- Parto pretermine
- Basso peso alla nascita
- SGA
- Rischio di rottura uterina
- Rischio di morte endouterina

LA CHIRURGIA SULL'OVAIO

- ❖ Danno pre-operatorio (stiramento del parenchima ovarico)
- ❖ Asportazione accidentale di tessuto ovarico sano
- ❖ Danno termico
- ❖ Danno vascolare
- ❖ Infiammazione locale

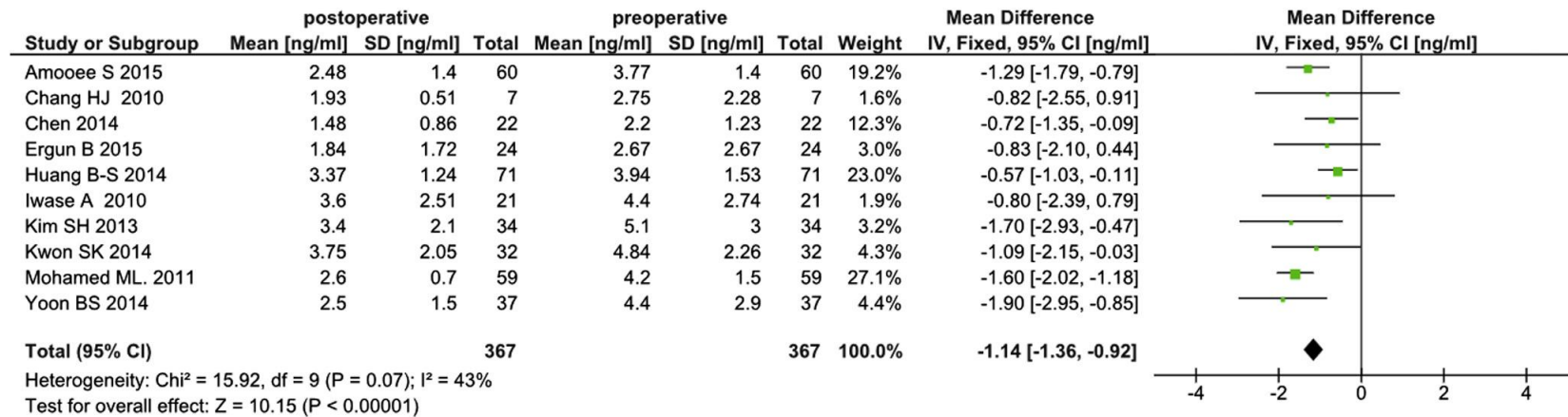
ANNESSIECTOMIA MONOLATERALE



Bjelland et al, (HUNT2 survey), 2014	23580	49.6 vs. 50.7 anni
Yasui et al, 2012	24252	50.9 vs. 52.1 anni
Rosendahl et al, 2017	17781	49.5 vs. 51.3 anni



DANNO CHIRURGICO ALLA RISERVA OVARICA



AMH: **-1.14** ng/ml (95% CI: -1.36 / -0.92)

Riduzione: Mediana **31%** (range 8-53%)

LE TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'

- Analoghi del GnRH
- Criopreservazione di ovociti / embrioni
- Criopreservazione di tessuto ovarico

- In Vitro Maturation
- Trasposizione ovarica



LE TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'

- Analoghi del GnRH
- Criopreservazione di ovociti / embrioni
- Criopreservazione di tessuto ovarico
- In Vitro Maturation
- Trasposizione ovarica



ANALOGHI DEL GNRH

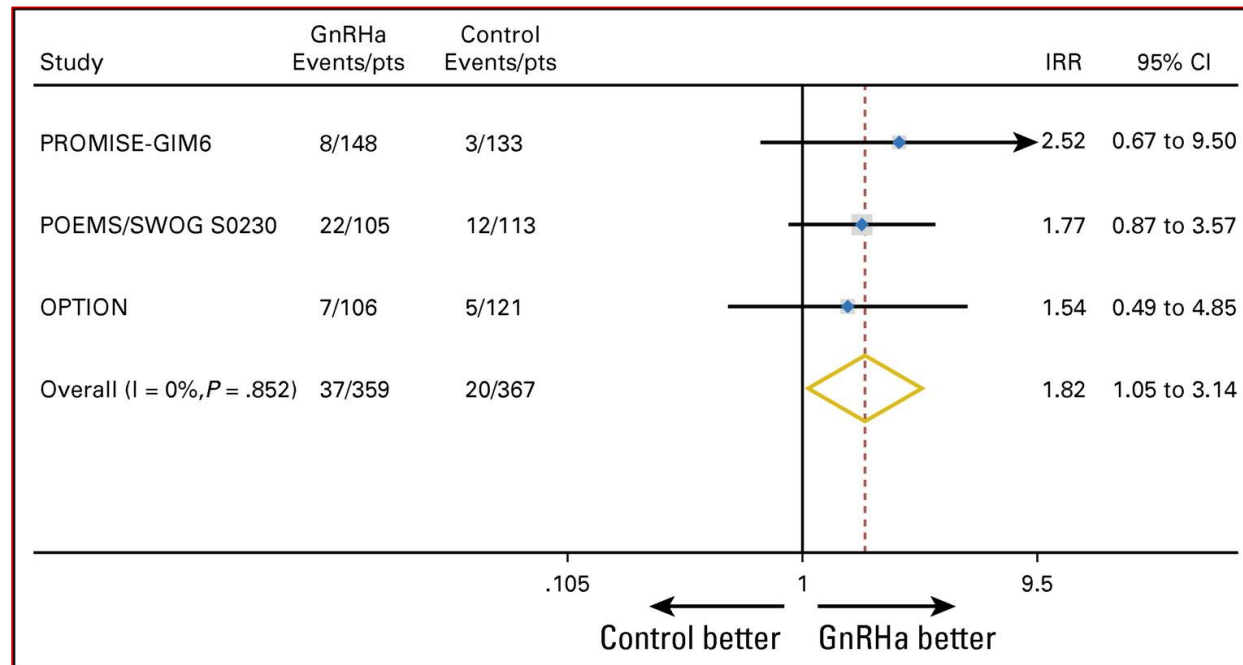
«A ounce of prevention is worth a pound of cure»

- Pazienti prepuberi con LH con fertilità conservata rispetto a donne postpuberi
- Milieu ipogonadotropo prepubere
- Limitato dall'obiettivo primario che in pochi studi è la gravidanza
- Maggior azione dei chemioterapici sui tessuti a rapido turn-over cellulare



Fertility Preservation by Endocrine Suppression of Ovarian Function Using Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists: The End of the Controversy?

Zeev Blumenfeld, *Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israel*



A 5 anni, 23% di gravidanze con GnRHa vs 12% solo CT

Lambertini et al., 2018

LE TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'

- Analoghi del GnRH
- Criopreservazione di ovociti / embrioni
- Criopreservazione di tessuto ovarico

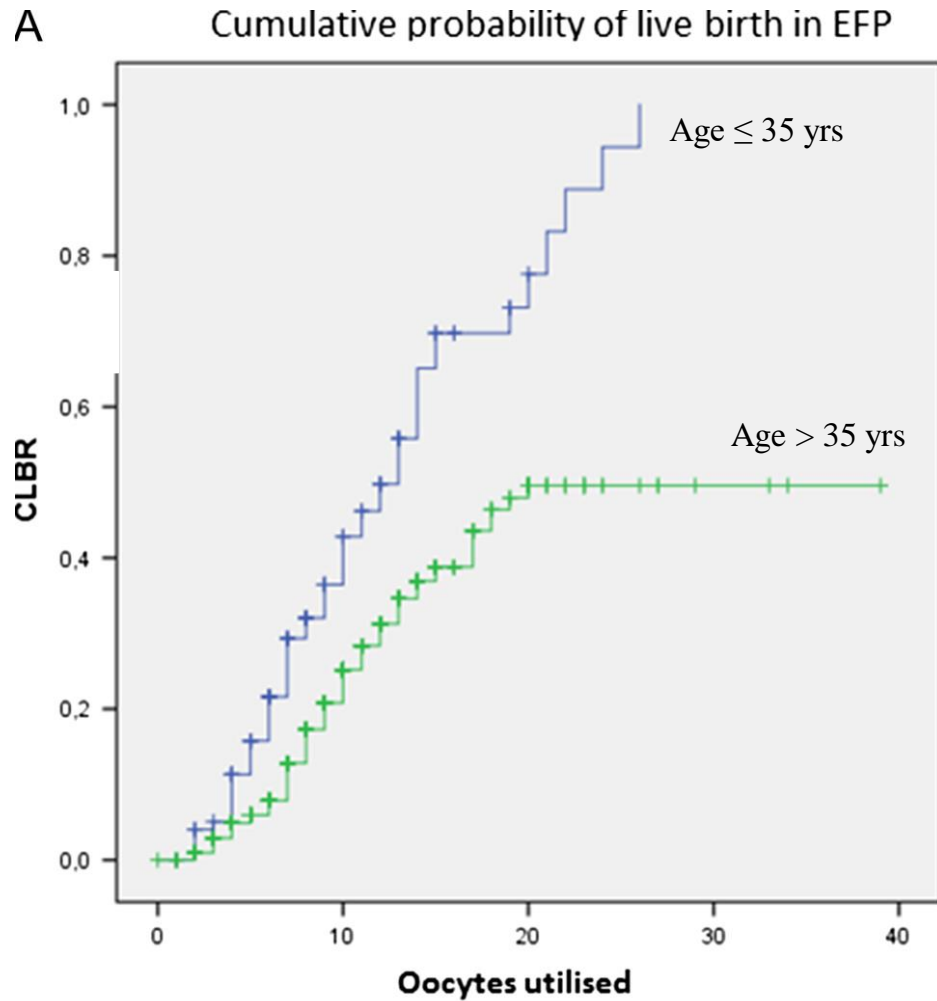
- IVM
- Trasposizione ovarica



STIMOLAZIONE OVARICA



PREDIRE IL SUCCESSO



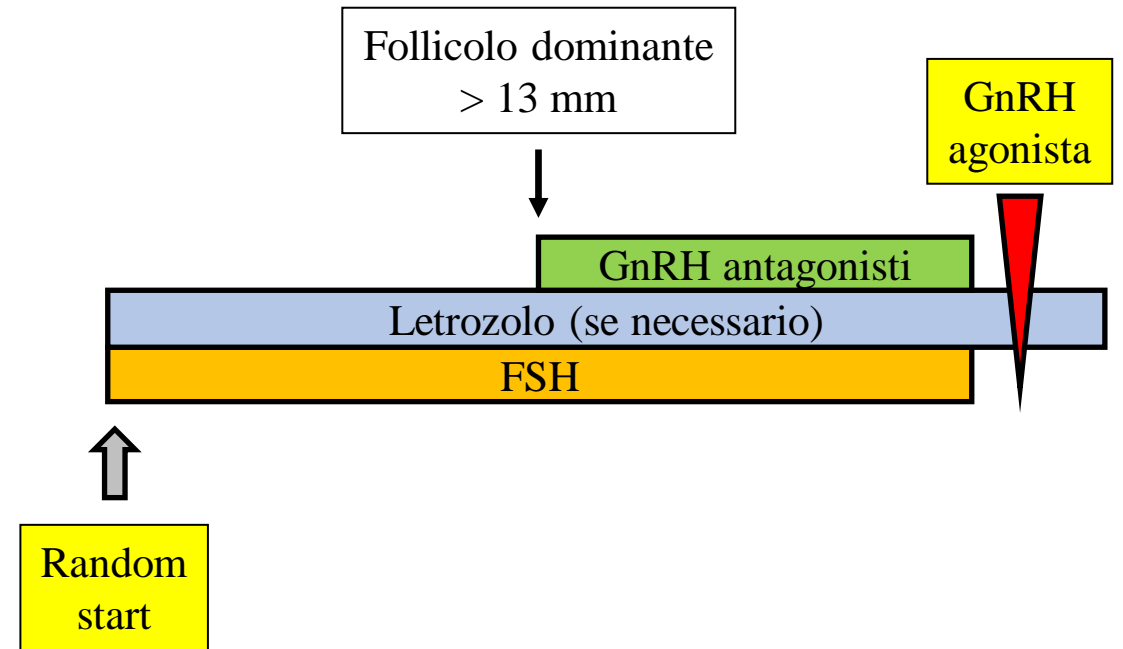
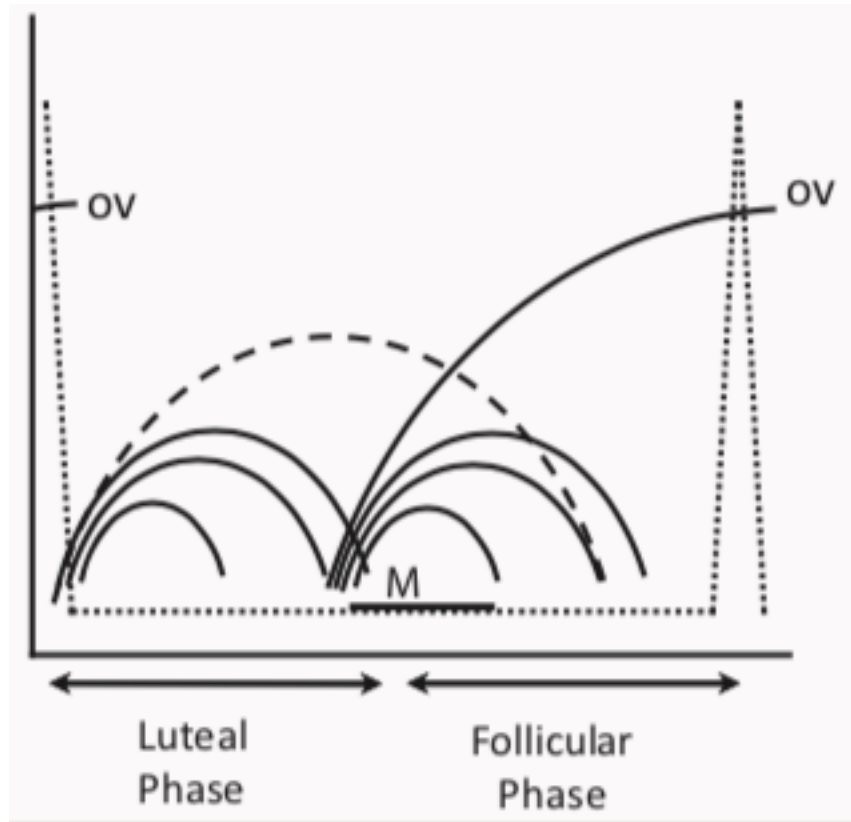
Età \leq 35 yrs		Età $>$ 35 yrs	
N. Ovociti	CLBR	N. Ovociti	CLBR
5	16 (8-23)	5	6 (4-8)
8	32 (22-42)	8	17 (13-21)
10	43 (32-54)	10	25 (20-30)
15	70 (57-82)	15	39 (32-46)
20	78 (64-91)	20	50 (41-58)

CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI

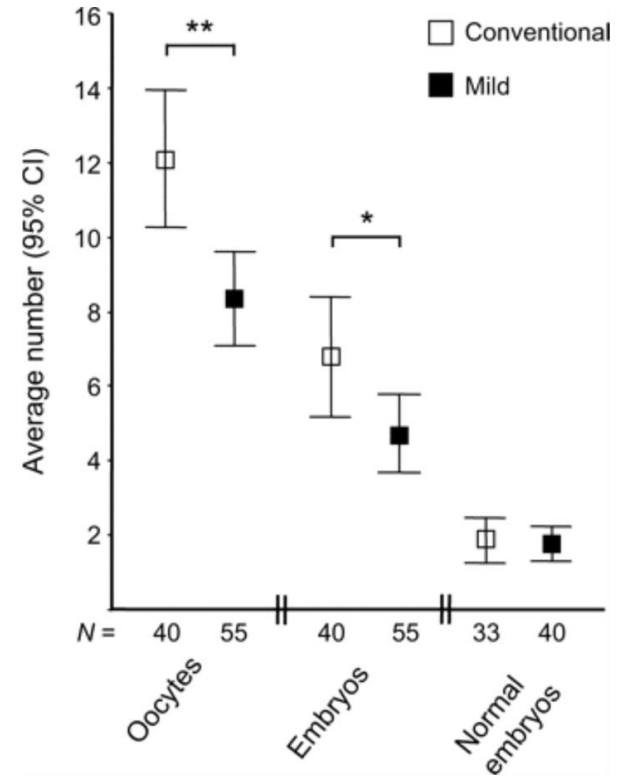
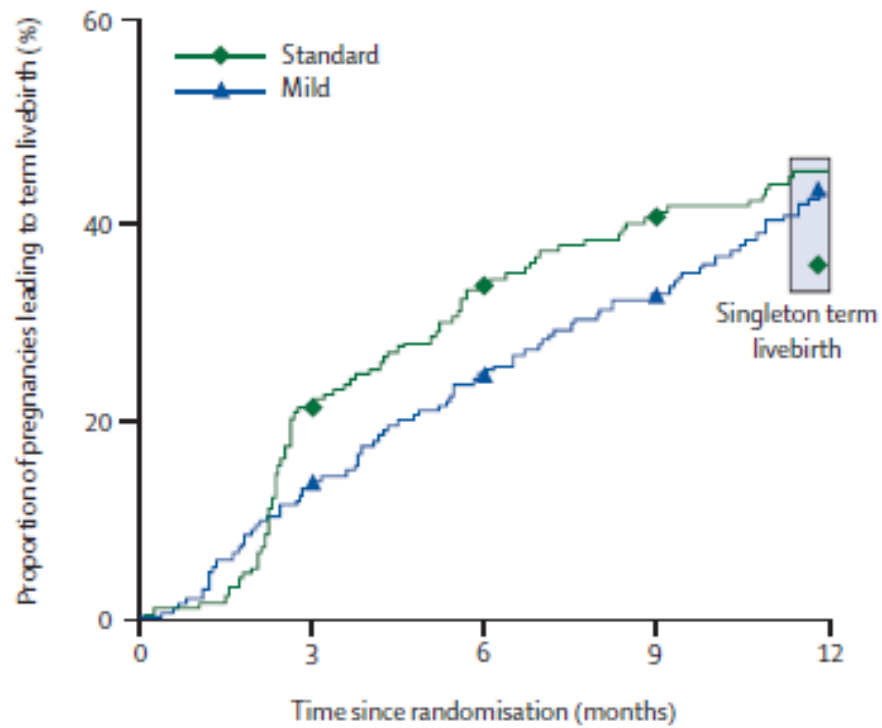
- ❖ Ridurre il più possibile i tempi
- ❖ Incrementare il numero di ovociti
- ❖ Evitare la sindrome da Iperstimolazione (OHSS)
- ❖ Gestione dei tumori ormono-sensibili
- ❖ Presenza di formazioni ovariche



RANDOM START



DOSI O CICLI?



OHSS – SINDROME DA IPERSTIMOLAZIONE OVARICA

Gonfiore addominale

Ascite

Nausea/vomito

Incremento dimensioni ovaio

Idrotorace – versamento pericardico

Oliguria (<300 ml/die)

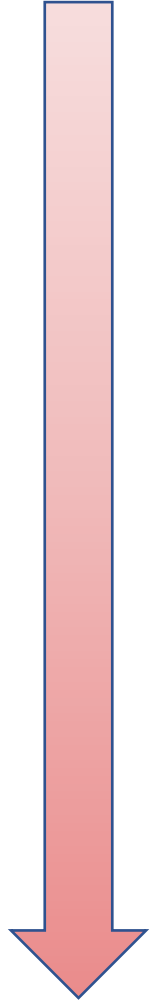
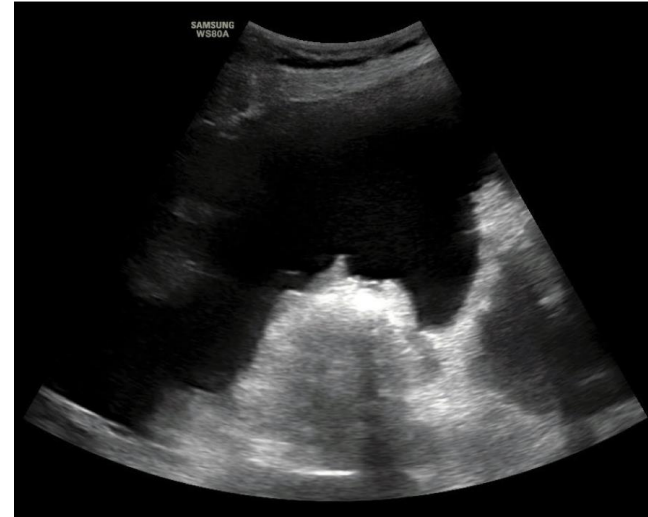
Ematocrito >0.45

Iponatremia (sodio <135mmol/l)

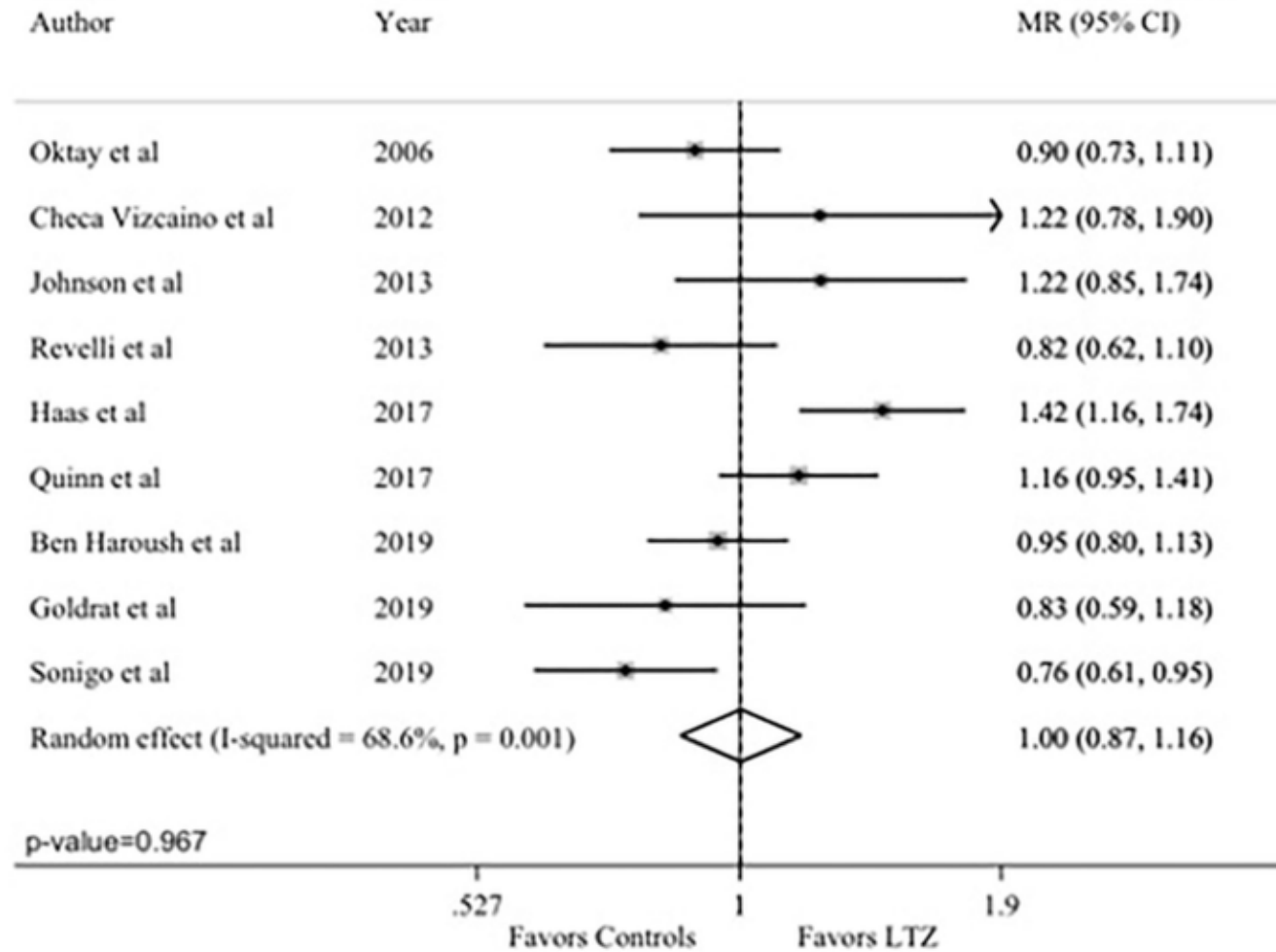
Ipoproteinemia (albumina <35g/l)

Tromboembolia

Sindrome distress respiratorio acuto



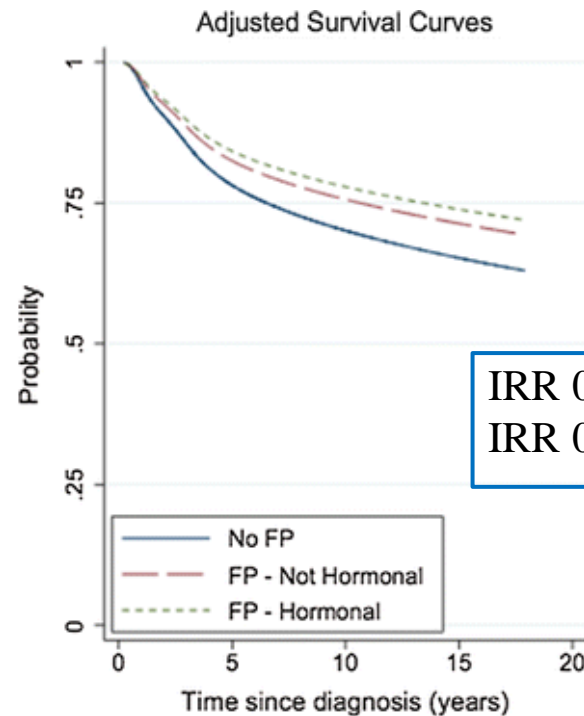
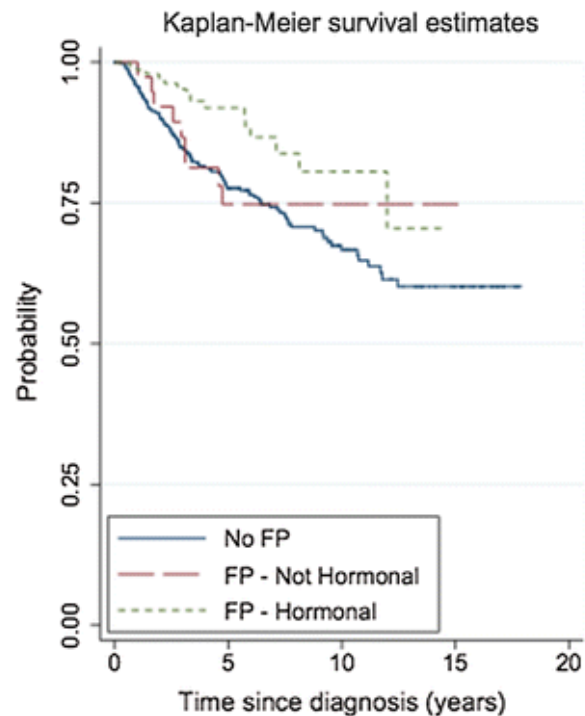
TUMORI ORMONO-SENSIBILI



TUMORI ORMONO-SENSIBILI

188 donne con tumore della mammella che hanno preservato la fertilità
(148 COS, 40 senza stimolazione ormonale)

378 controlli che non hanno crioconservato ovociti

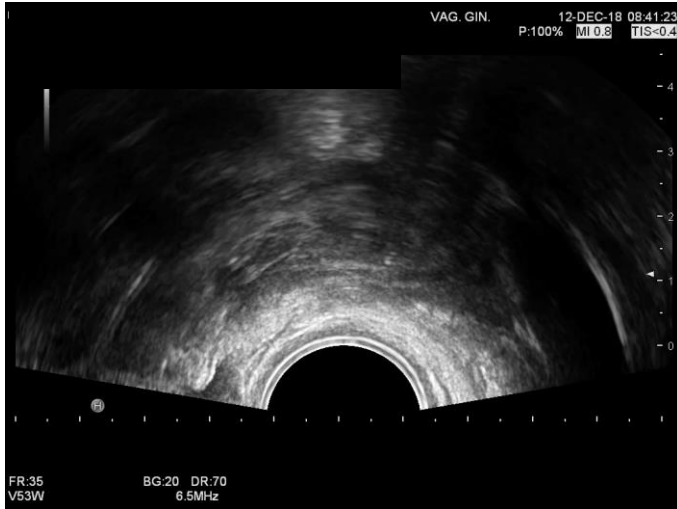


IRR 0.66 (95% IC: 0.37 -1.17)
IRR 0.83 (95% IC: 0.42- 1.67)

At risk after year:	0	5
No FP:	351	211
FP Not Hormonal:	38	23
FP - Hormonal:	145	61

	10	15	20
No FP:	88	33	0
FP Not Hormonal:	10	1	0
FP - Hormonal:	18	0	0

NEOPLASIE OVARICHE

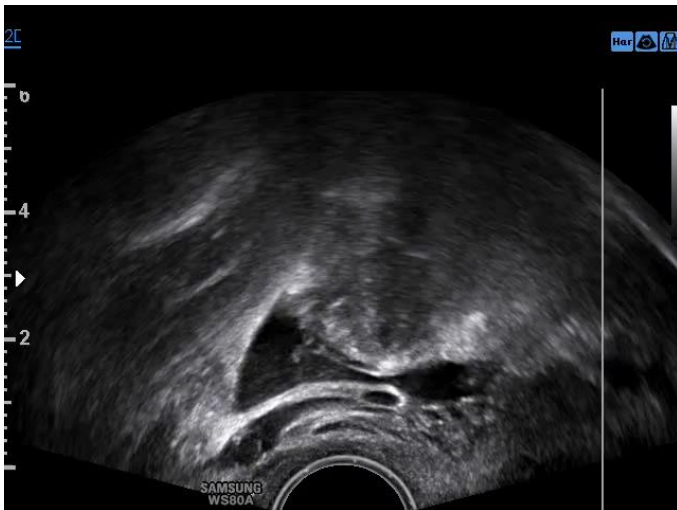


CASE 1. 24 years old, nulliparous.

Previous right adnexectomy for BOT.

Left BOT recurrence of **11 x 12 x 13 mm**.

AMH =1.0 ng/mL, AFC=12.



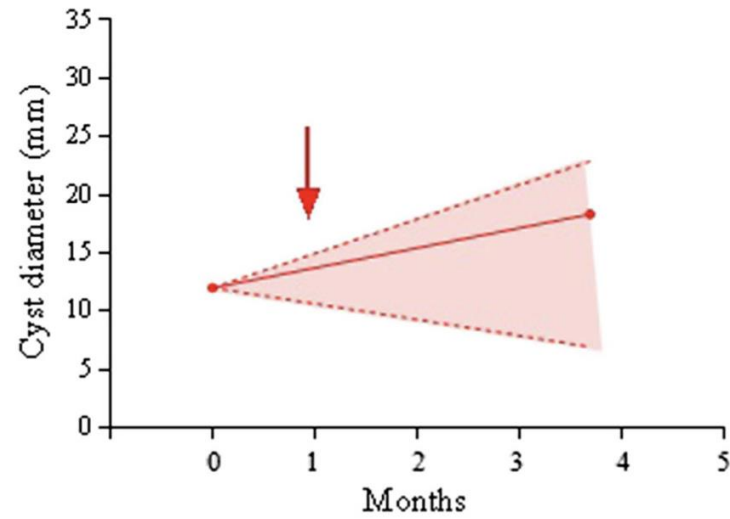
CASE 2. 30 years old, nulliparous.

Previous right adnexectomy for a BOT with an area of invasive adenocarcinoma. Presence of non-invasive peritoneal implants and cytology was positive for malignancy.

Left BOT recurrence of **21 x 15 x 18 mm**.

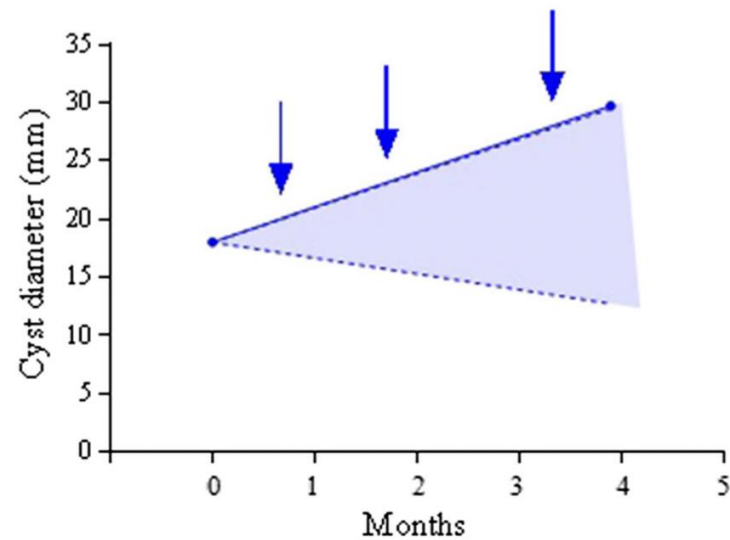
AMH=0.4 ng/mL, AFC=5.

PRESENZA DI NEOPLASIE OVARICHE



CASE 1.

Crioconservati 15 ovociti



CASE 2.

Tre cicli di stimolazione ovarica

Crioconservati 4+5+5 ovociti

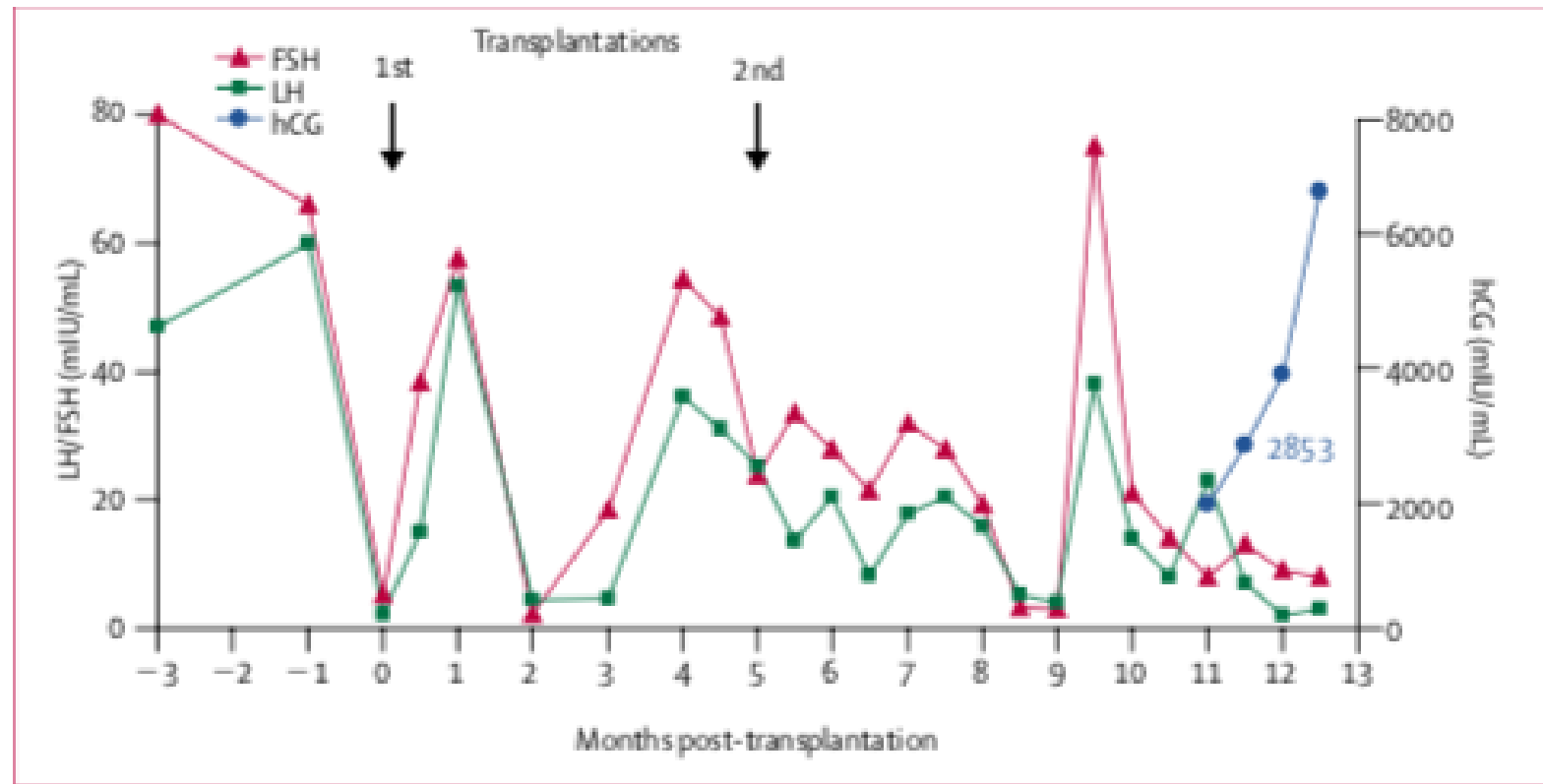
LE TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'

- Analoghi del GnRH
- Crioconservazione di ovociti / embrioni
- Crioconservazione di tessuto ovarico
- IVM
- Trasposizione ovarica

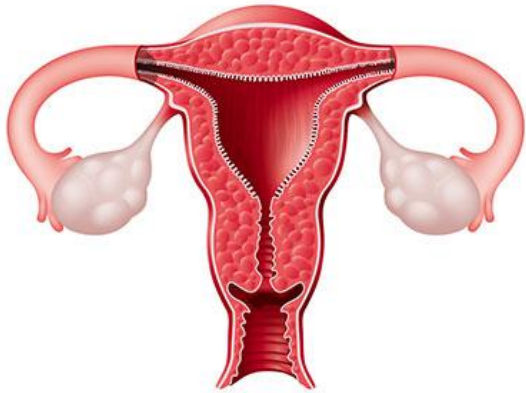


Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue

J Donnez, M M Dolmans, D Demylle, P Jadoul, C Pirard, J Squifflet, B Martinez-Madrid, A Van Langendonck



TESSUTO OVARICO - OTC



- Pazienti prepuberi
- Necessità di iniziare trattamenti chemioterapici nell'immediato (età < 35 anni)
- Chemioterapia già iniziata

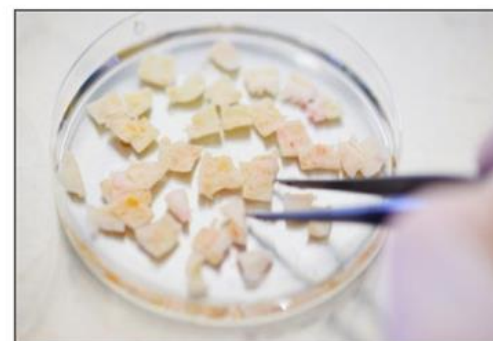




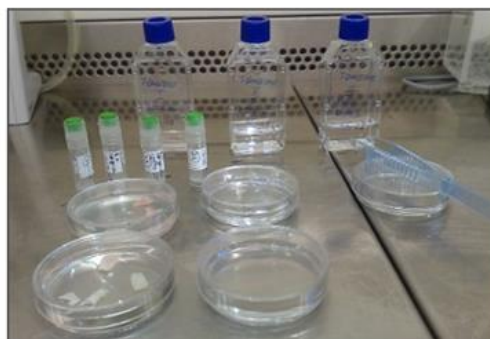
Retrival of one ovary



Preparation of cortical tissue



Freezing and storage

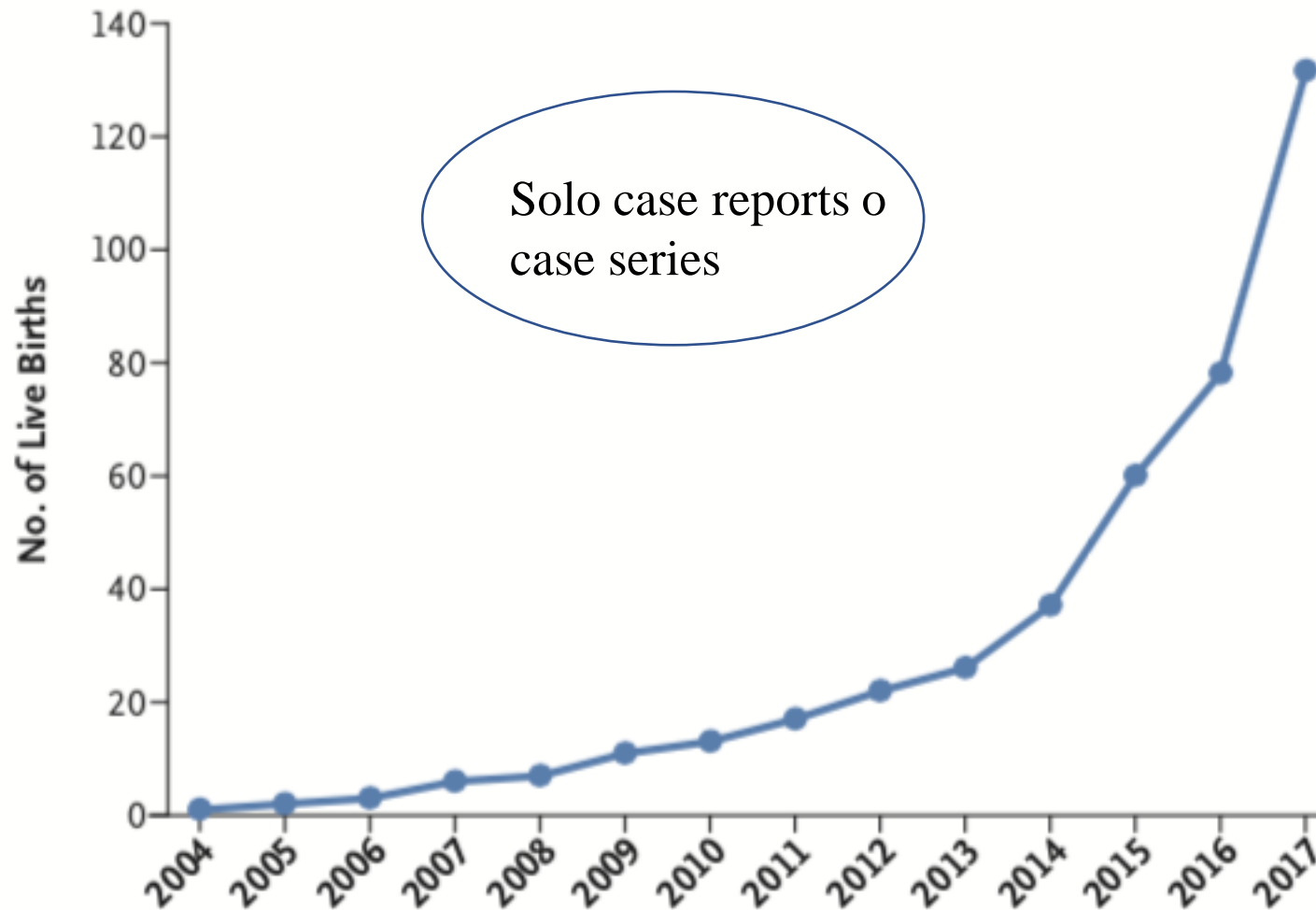


Thawing



Transplantation

TRAPIANTO DI TESSUTO OVARICO – BIMBI NATI



Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers

Danimarca	62
Spagna	53
Belgio	29
Francia	53
FertiPROTEKT	88

Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.^{a,b} Michael von Wolff, M.D.,^{c,d} Catherine Poirot, M.D., Ph.D.,^{e,f,g} Cesar Diaz-Garcia, M.D., Ph.D.,^{h,i} Luciana Cacciottola, M.D.,^g Nicolas Bossel, M.D., Ph.D.,^{g,j} Jana Liebenthron, Ph.D.,^{k,l} Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,^{l,m} Jacques Donnez, M.D., Ph.D.,^{n,o} and Claus Yding Andersen, MSc., D.MSc.^p

Modalità concepimento	Donne con OTT	Ricerca prole	Donne concepito	Donne che hanno partorito	Aborti	Età OTC con parto	Età OTC senza parto
Naturale	176	167	67 (40%)	52(30%)	18 (10%)	27.6 ± 0.8	29.7 ± 0.6
IVF	109	109	39 (36%)	23(21%)	20(18%)	25.1 ± 1.2	29.9 ± 0.6
Totale	285	276	106 (38%)	75 (26%)	38(13%)	26.9 ± 0.7	29.8 ± 0.4



Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue

Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.,^a Valérie Luyckx, M.D.,^a Jacques Donnez, M.D., Ph.D.,^b Claus Yding Andersen, D.M.Sc.,^c and Tine Greve, M.D.^c

ALTO RISCHIO **>11%**

Leucemia
Neuroblastoma
Linfoma di Burkitt

RISCHIO INTERMEDIO **0.2-11%**

Ca mammella (IV stadio)
Ca colon
Adenoca Cervice
Sarcoma di Ewing
NH Linfoma

BASSO RISCHIO **<0.2%**

Ca mammella (I-III stadio)
Ca cervice squamocellulare
Linfoma di Hodgkin

Tumore di Wilms
Ca osteogenico
Rabdomiosarcoma non genitale



COME RIDURRE RISCHIO DI MALIGNITA'?

- Prelievo di tessuto ovarico in fase di remissione
- Esame istologico
- Identificazione di markers immunoistochimici specifici per la patologia
- Analisi mediante FISH (fluorescenza in situ ibridazione) e PCR
- Xenotrapianto (follow up per almeno 6 mesi di topi SCID trapiantati con frammenti di ovaio)

MRD (Malignant Residual Disease) si riferisce all'esistenza di un piccolo numero di cellule neoplastiche non identificabili con la citomorfologia convenzionale (limite di sensibilità a 10^{-2} cellule)



Pazienti a rischio di trasmissione di cellule maligne NON sono attualmente candidate al trapianto di tessuto ovarico

MA

Dovrebbero comunque crioconservare tessuto ovarico

Coltura in vitro
Ovaio artificiale



CONCLUSIONI

- Affrontare gli effetti sulla fertilità futura è ormai mandatorio
- Tecniche efficaci senza compromettere i trattamenti oncologici
- Corretta valutazione
- Esaudire il desiderio riproduttivo della paziente



GRAZIE

francesca.filippi@policlinico.mi.it

