



Preservazione della fertilita'

Gabriella Zito

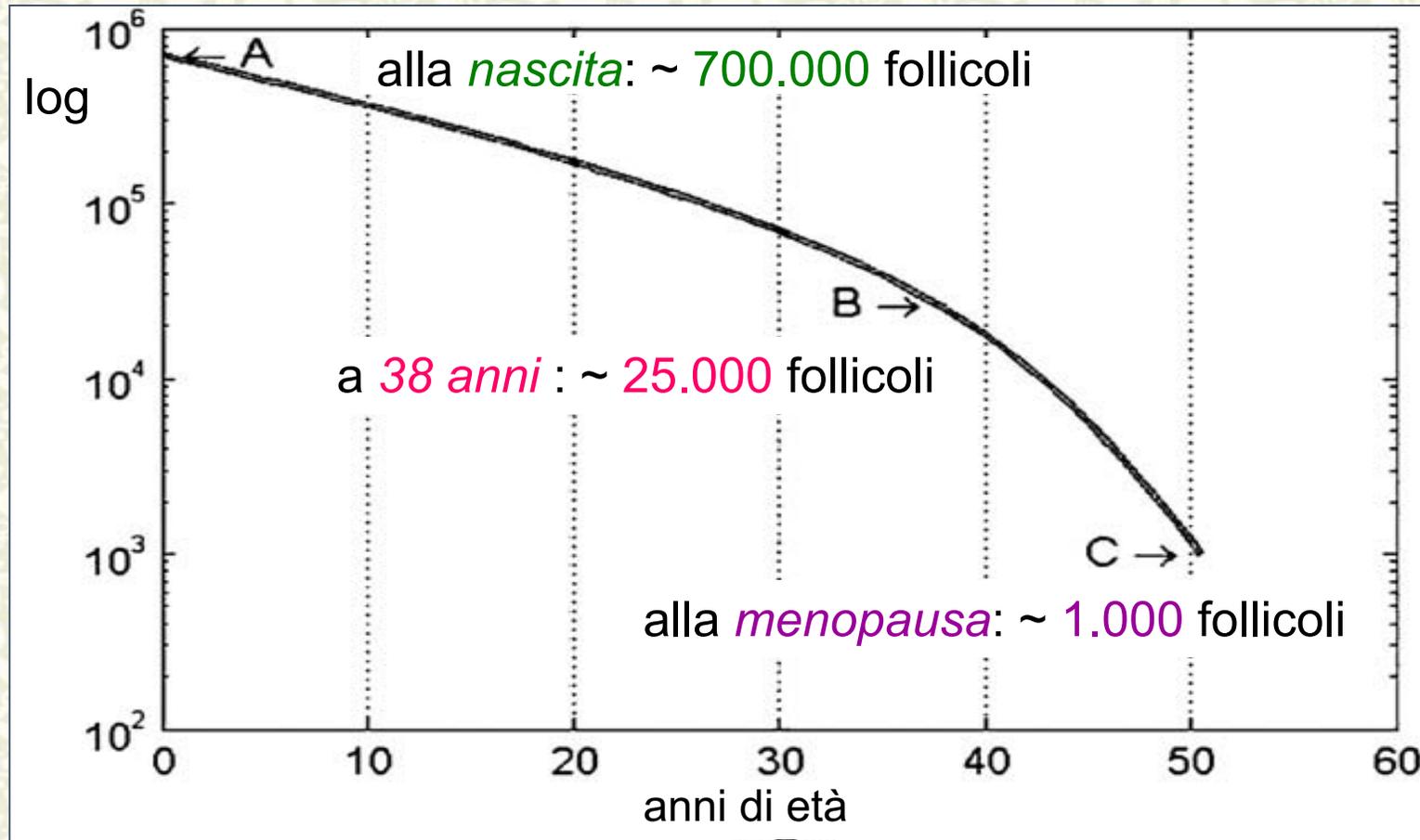
Female fertility preservation



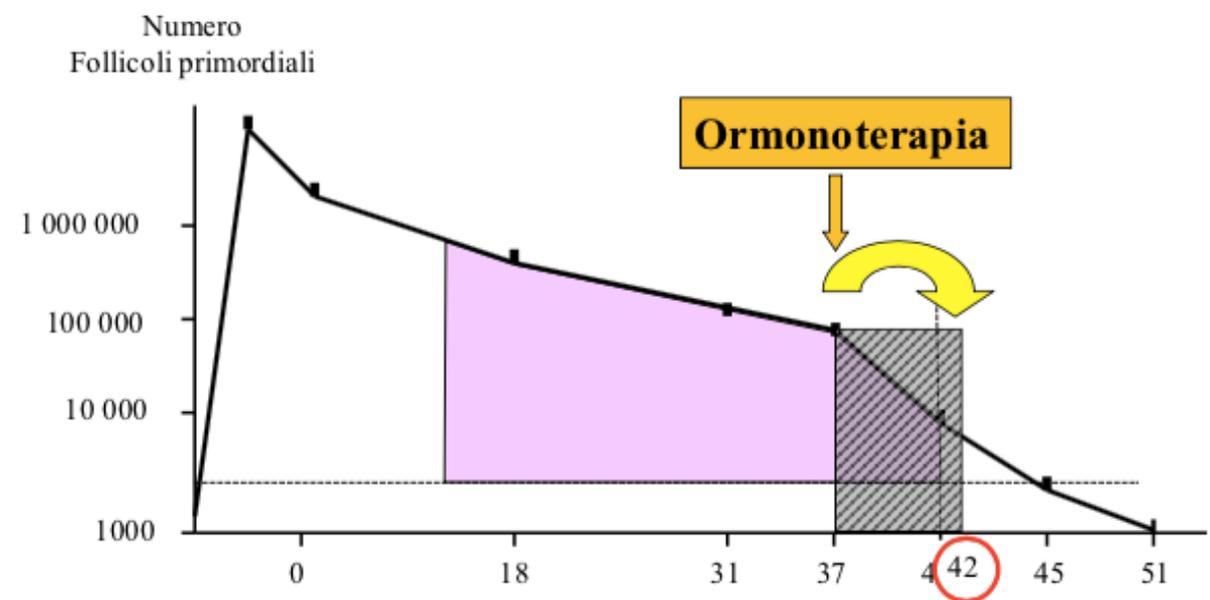
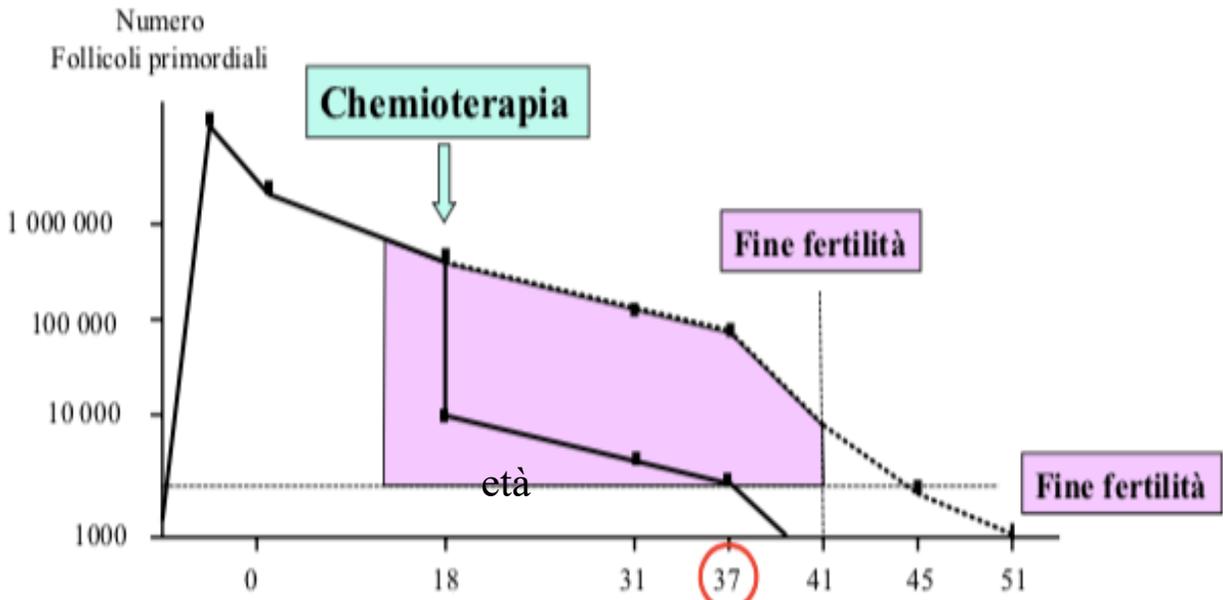
- Approssimativamente il 10% di tutti i tumori insorge in donne di età inferiore a 45 anni.
- L'aumento della sopravvivenza e delle aspettative di vita delle giovani pazienti oncologiche
- Aumento dell'età al primo figlio



Equazione di Faddy-Gosden



Chemioterapia and fertilità



Fine fertilità

Danno da chemioterapia

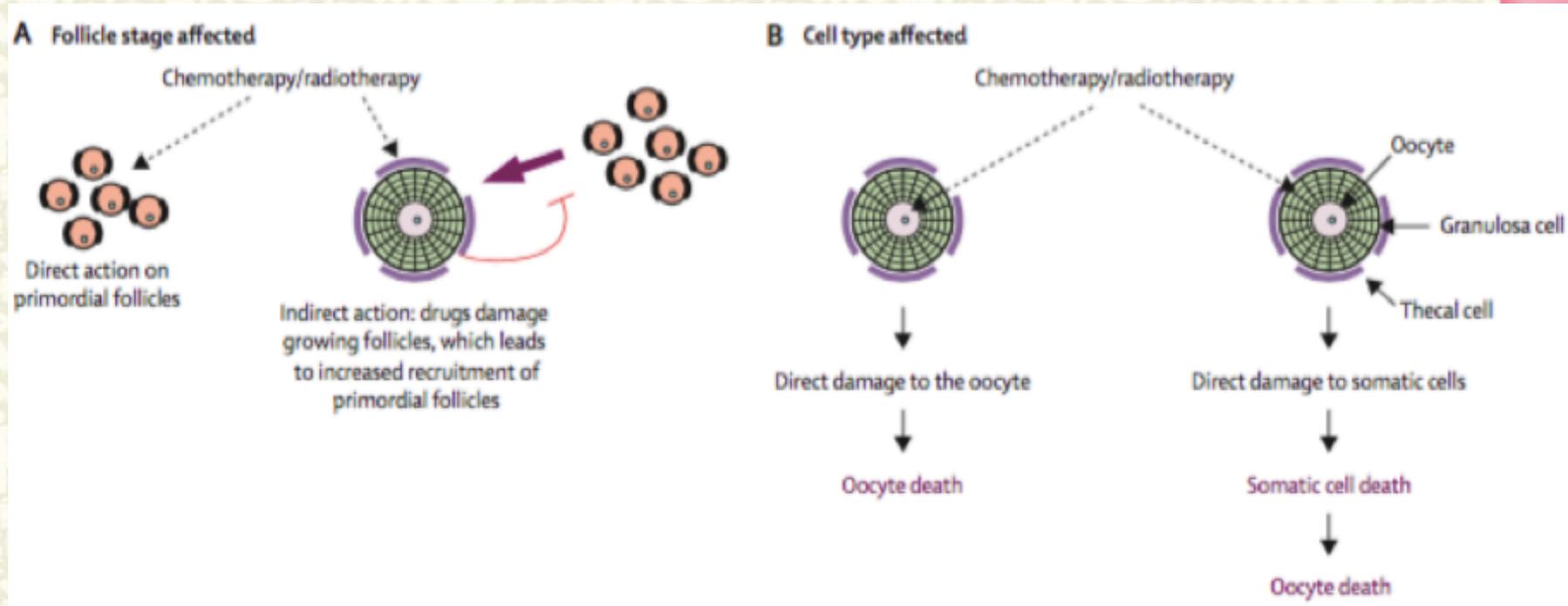


Figure 3: Follicle stage and cell types affected by chemotherapy and radiotherapy

(A) Cancer treatments could directly affect the resting pool of primordial follicles or the growing follicle population. Since growing follicles inhibit recruitment of primordial follicles, loss of this growing population leads to increased activation of primordial follicles and so loss of that reserve. (B) Cancer treatments could directly target oocytes or somatic cells. Oocyte death would result from death of the follicular somatic cells, since oocytes are dependent on these for survival. Reproduced from Morgan and colleagues³⁰ by permission of the European Society of Human Reproduction and Embryology.

Danno da chemioterapia



I chemioterapici provocano un danno sui follicoli primordiali correlato con:

- ➔ età della paziente
- ➔ riserva follicolare iniziale
- ➔ tipo di trattamento (mono/poliCT)

Radioterapia



Dose Effettiva Sterilizzante (ESD)

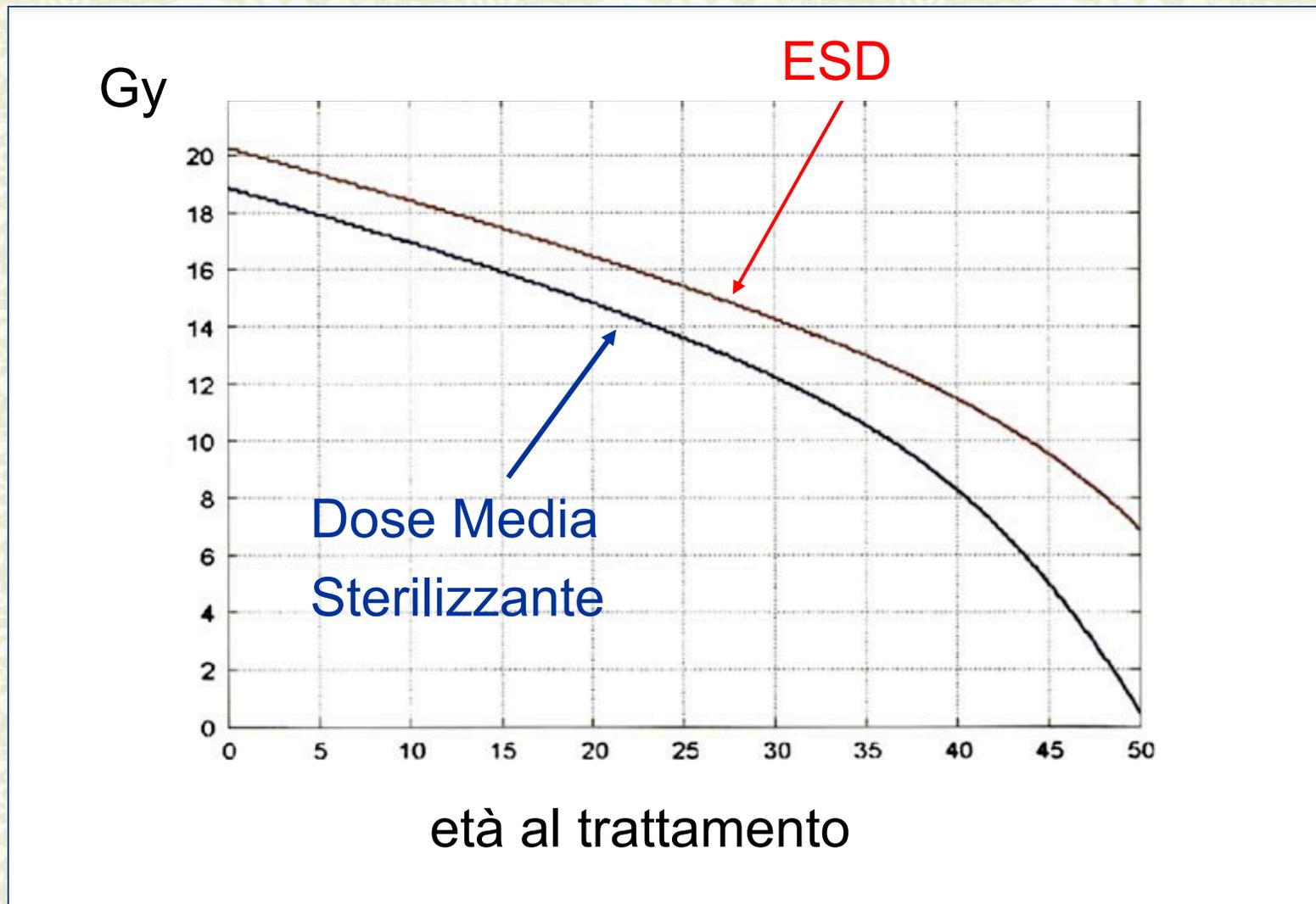
dose di RT frazionata che determina POI nel 97.5% delle pazienti

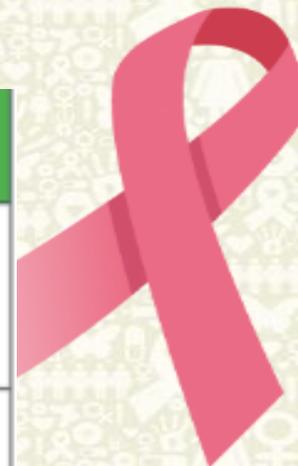


diminuisce all'aumentare dell'età

- alla nascita: 20.3 Gy
- a 10 anni: 18.4 Gy
- a 20 anni: 16.5 Gy
- a 30 anni: 14.3 Gy

Radioterapia, età e conta follicolare





GRADO DEL RISCHIO	TRATTAMENTO
Rischio elevato (> 80%)	<ul style="list-style-type: none">-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	<ul style="list-style-type: none">-CMF, CAF, CEF, per 6 cicli in una donna tra 30 e 39 anni.-AC o EC per 4 cicli in una donna con età ≥ 40 anni.-AC o EC → Taxani
Rischio basso (< 20%)	<ul style="list-style-type: none">-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 anni.-AC o EC per 4 cicli in una donna di età < 40 anni.
Rischio molto basso o assente	<ul style="list-style-type: none">-Vincristina.-Metotrexate.-Fluorouracile.
Rischio sconosciuto	<ul style="list-style-type: none">-Oxaliplatino.-Irinotecan.-Anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab).-Inibitori delle tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib).

Effetto agenti antitumorali sulla produzione di sperma



AGENTI (DOSE CUMULATIVA PER AVERE L'EFFETTO)	EFFETTO
-Radiazioni (2.5 Gy al testicolo) -Clorambucil (1.4 g/m2) -Ciclofosfamide (19 g/m2) -Procarbazina (4 g/m2) -Melphalan (140 mg/m2) -Cisplatino (500 mg/m2)	Azoospermia prolungata Frammentazione DNA spermatico Aneuploidie
-BCNU (carmustina) (1 g/m2) -CCNU (lomustina) (500 mg/m2)	Azoospermia nell'età adulta dopo trattamento in età prepuberale
-Busulfano (600 mg/kg) -Ifosfamide (42 g/m2) -BCNU (300 mg/m2) -Mostarde azotate -Actinomicina D	Azoospermia probabile, in genere data da altri agenti altamente sterilizzanti associati Frammentazione DNA spermatico Aneuploidie
-Carboplatino (2 g/m2)	Azoospermia prolungata non sempre osservata a questa dose
-Doxorubicina (adriamicina) (770 mg/m2) -Tiotepa (400 mg/m2) -Citosina arabinoside (1 g/m2) -Vinblastina (50 g/m2) -Vincristina (8 g/m2)	Tossicità additiva con i farmaci sopra nel determinare una azoospermia prolungata; se non combinati con i farmaci sopra, causano solo una riduzione temporanea della conta spermatica
-Amsacrina, bleomicina, dacarbazina, daunorubicina, epirubicina, etoposide, fludarabina, fluorouracile, 6-mercaptopurina, metotrexate, mitoxantrone, tioguanina	Riduzione temporanea nella conta spermatica alla dose usata negli schemi convenzionali, ma sono possibili effetti additivi
-Prednisone	Improbabile che riduca la produzione spermatica
-Interferone alfa	Nessun effetto sulla produzione spermatica
-Nuovi agenti: oxaliplatino, irinotecan, anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab), inibitori delle tirosino chinasi (erlotinib, imatinib), taxani	Rischi sconosciuti sulla produzione spermatica

Tecniche di preservazione della fertilità femminile



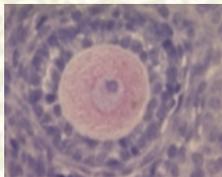
➤ Crioconservazione ovociti maturi



➤ Crioconservazione embrioni



➤ Soppressione gonadica con GnRH agonisti



➤ Crioconservazione tessuto ovarico



➤ Trasposizione ovarica

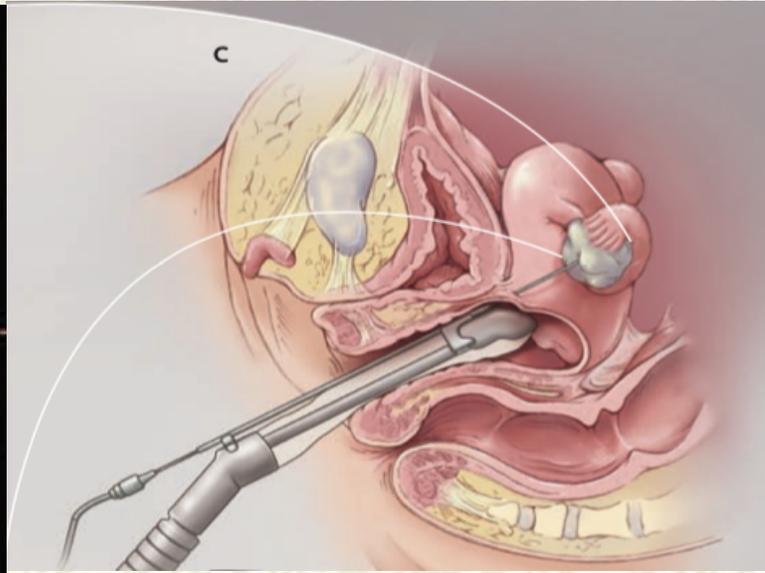
Vitrificazione ovocitaria



Stimolazione ovarica



Pick up ovocitario



Vitrificazione



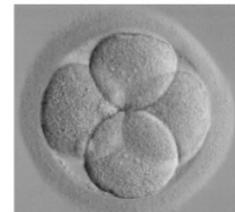
NON SPERIMENTALE

Fertil Steril, 2013

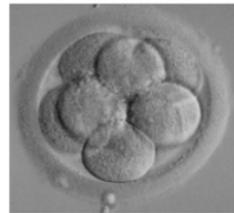
Utilizzo ovociti vitrificati



zigote



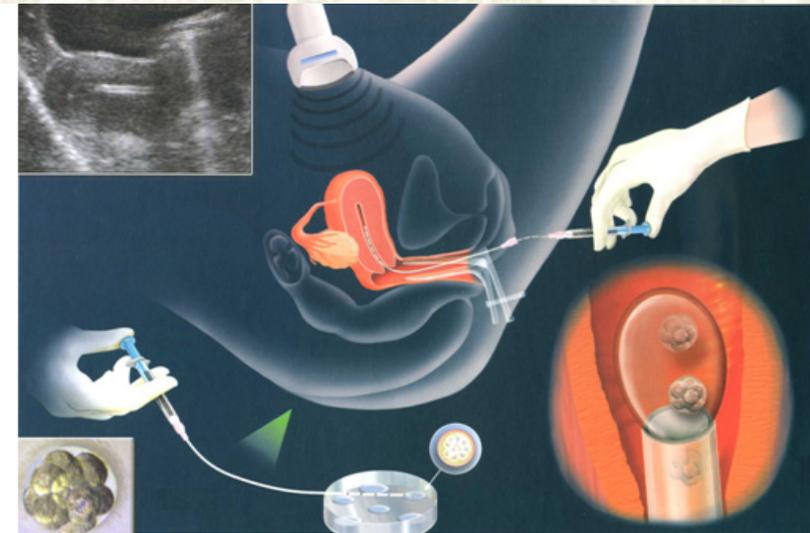
embrioni di due giorni: da 2 a 4 cellule



embrione di tre giorni:
da 6 a 8 cellule



embrioni di quattro/cinque giorni: blastocisti



ICSI

VITRIFICAZIONE OVOCITARIA



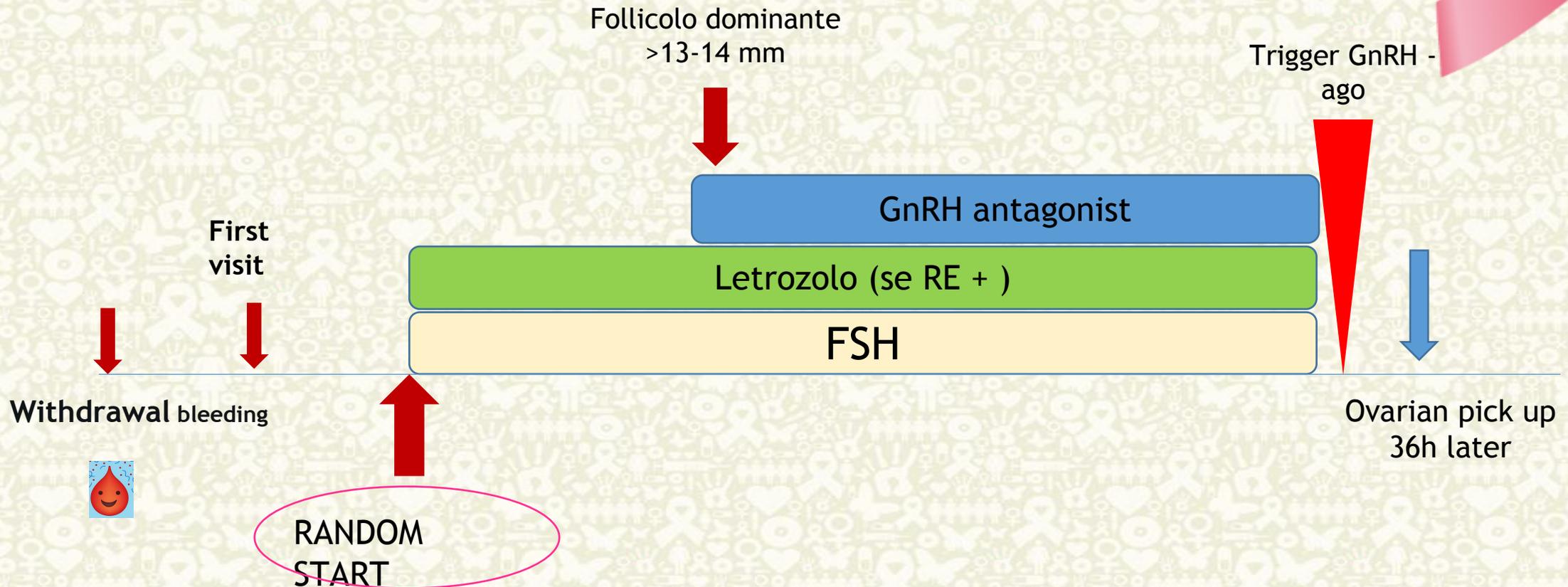
PRO

- Poco invasiva
- Efficacia provata
- Assenza del rischio di re-impianto di neoplasia
- Non necessita di un partner nell'immediato

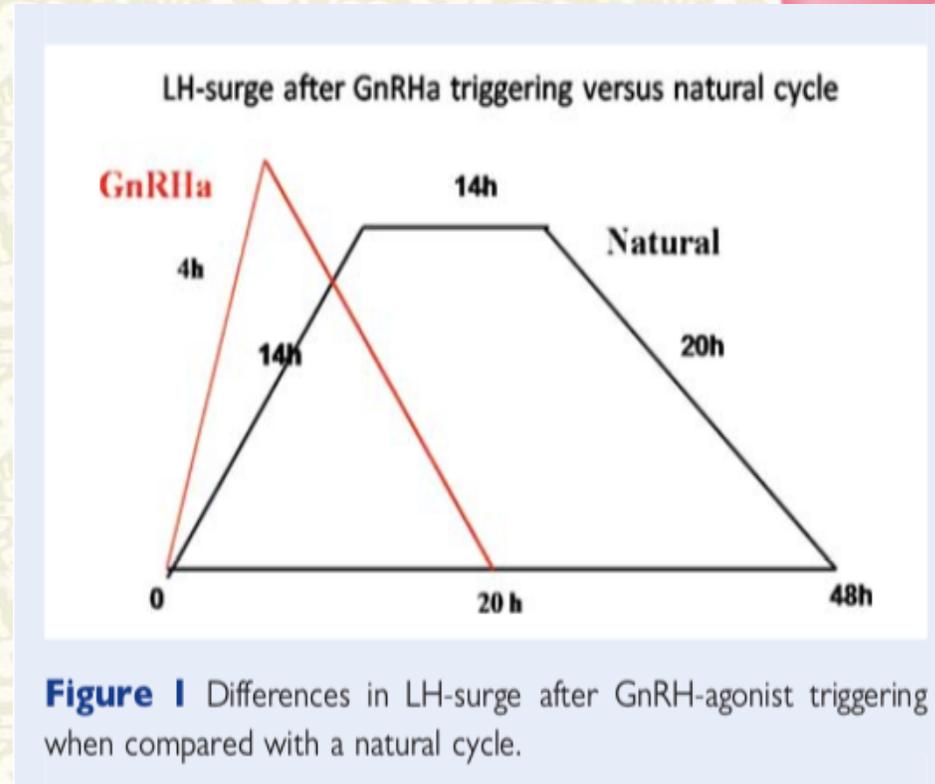
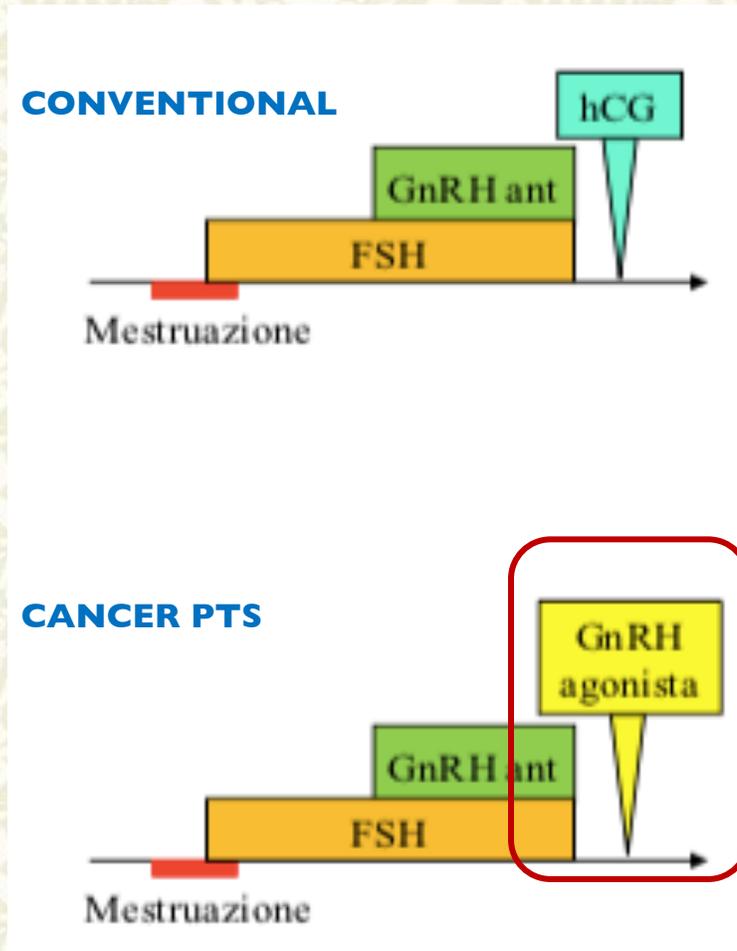
CONTRA

- Numero limitato di gameti
- Necessita di stimolazione ormonale
- Timing (rispetto al ciclo)
- Non applicabile alle prepuberi

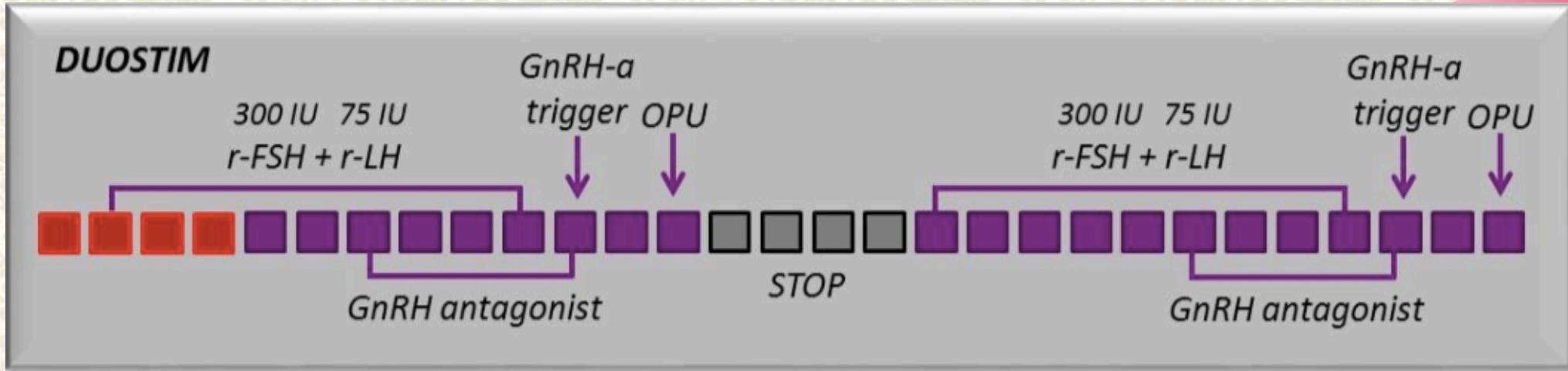
I. TIME: Random Start protocol



2. OHSS: GnRH triggering



3. NUMBER: DUO Stimulation



Ubaldi FM et al., ASRM, 2015

Storing more than 15 oos in young women ensure an 85% chance of LBR

Cobo et al., 2016

CRIOCONSERVAZIONE TESSUTO OVARICO



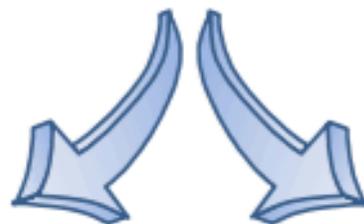
SPERIMENTALE



CRIOCONSERVAZIONE TESSUTO OVARICO



Trapianto



ORTOTOPICO



ETEROTOPICO



Crioconservazione/reimpianto di tessuto ovarico



- **I LPS**: biopsie di corticale ovarica
- **II LPS**: cruentazione superficie ovarica per favorire angiogenesi
- **III LPS** (dopo una settimana): sutura frammenti su ovaio residuo



Crioconservazione tessuto ovarico



PRO

- Elevato numero di follicoli
- Follicoli primordiali poco criosensibili
- Indipendenza dal ciclo mestruale
- Non necessità di stimolazione ovarica
- Ripresa della funzione endocrina
- Fattibilità nelle prepuberi
-

CONTRO

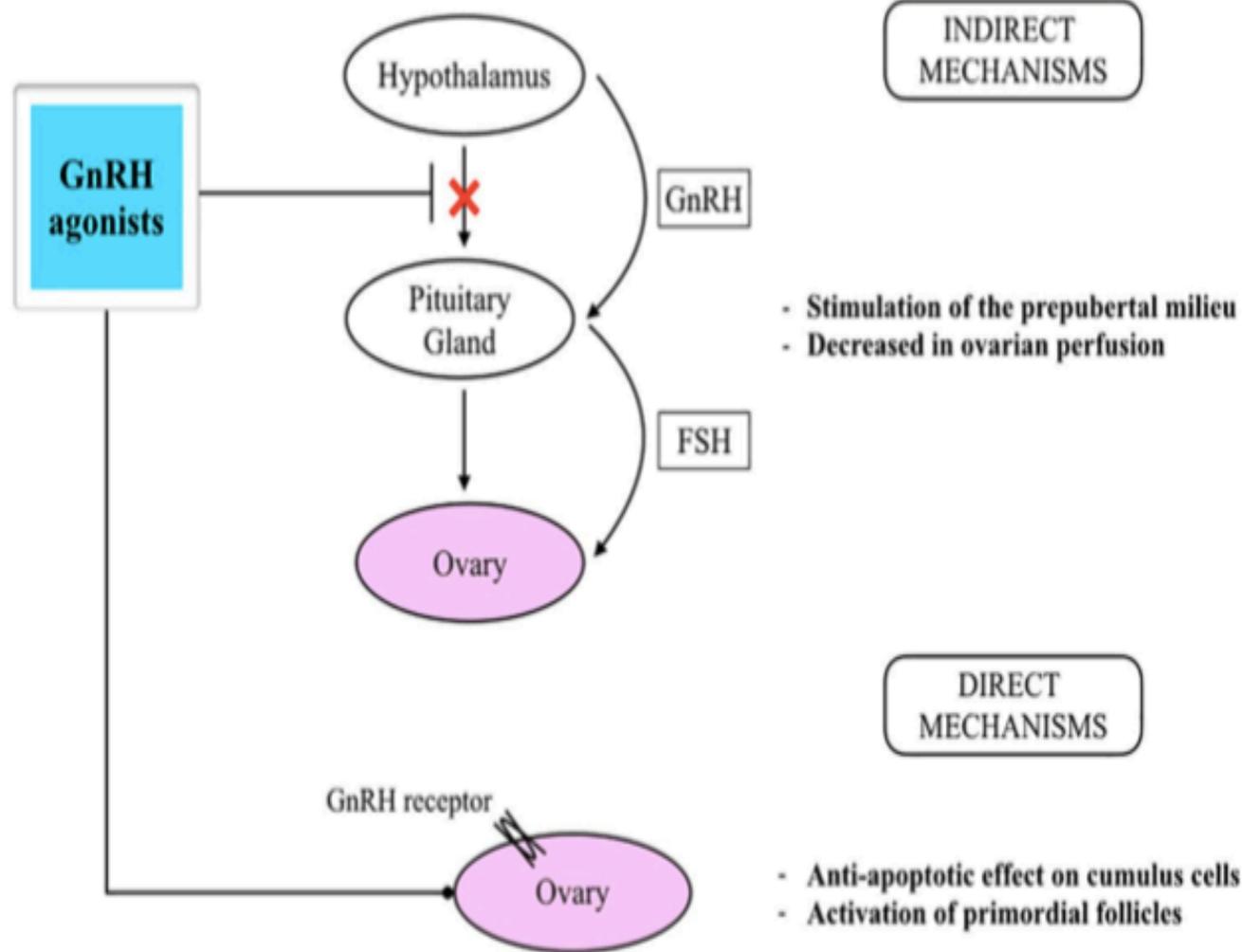
- Necessita' di interventi chirurgici
- Possibili problemi di ri-vascularizzazione
- Rischio di re-impianto di cellule neoplastiche

Soppressione ovarica con GnRH Agonisti



- Da ottenersi prima dell'inizio della CT
- Meccanismo di azione non del tutto chiaro
- Da proporre alle pazienti in età premenopausale come strategia di prevenzione dell'insufficienza ovarica CT- indotta
- Complementare alla preservazione ovocitaria
- Semplice e non invasiva

Potential Mechanisms of Ovarian Protection with Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Breast Cancer Patients: A Review



La strategia di preservazione va personalizzata
per ogni paziente



Le differenti strategie possono essere combinate per
massimizzare le possibilità

Preservazione fertilità maschile



TECNICA	DEFINIZIONE	COMMENTI
Criopreservazione del seme dopo masturbazione (St)	Congelamento del seme dopo masturbazione.	Rappresenta la tecnica più consolidata per preservare la fertilità nell'uomo; importanti studi di coorte in pazienti oncologici.
Criopreservazione del seme ottenuto attraverso metodi alternativi di raccolta (St)	Congelamento del seme ottenuto attraverso aspirazione o biopsia testicolare/epididimaria, elettroeiaculazione sotto sedazione, o da un campione di urine alcalinizzate ottenuto dopo masturbazione.	Piccole serie di casi e case report.
Schermatura gonadica durante radioterapia (St)	Utilizzo di appropriate schermature per ridurre la dose di radiazioni ricevuta dal testicolo.	Serie di casi.
Criopreservazione di tessuto testicolare; xenotrapianto testicolare; isolamento degli spermatozoni (Sp)	Congelamento di tessuto testicolare o cellule della linea germinale e successivo reimpianto dopo i trattamenti antitumorali o maturazione in animali.	Non ancora testato nell'uomo; testato con successo negli animali.

Utilizzo ovociti vitrificati



zigote



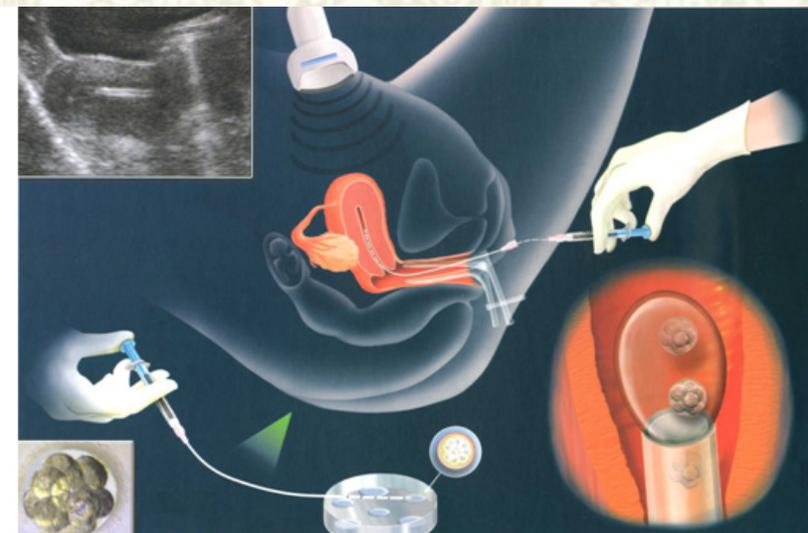
embrioni di due giorni: da 2 a 4 cellule



embrione di tre giorni:
da 6 a 8 cellule

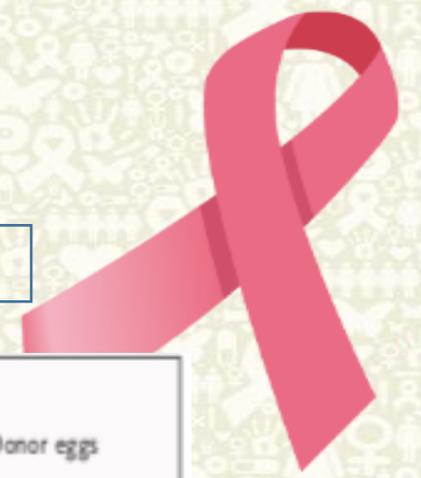


embrioni di quattro/cinque giorni: blastocisti



ICSI

Age and fertility



Spontaneous

IVF

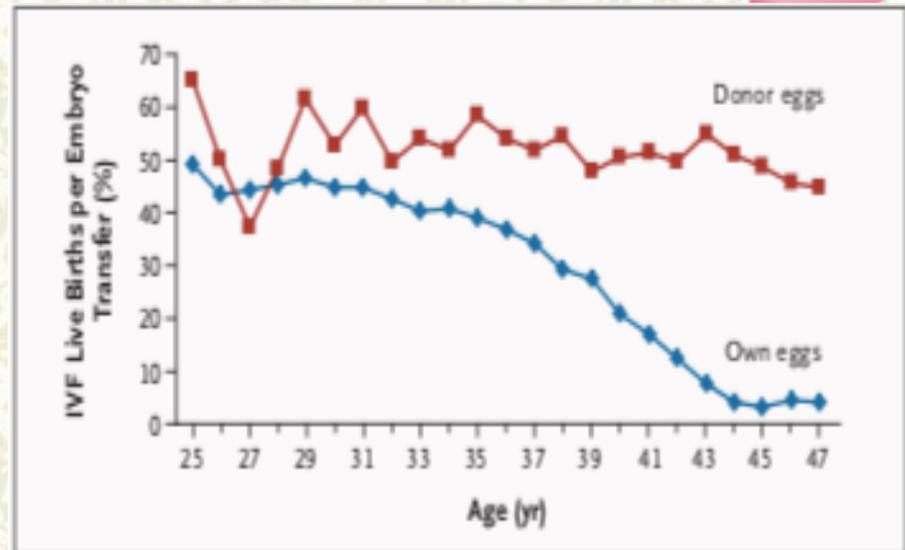
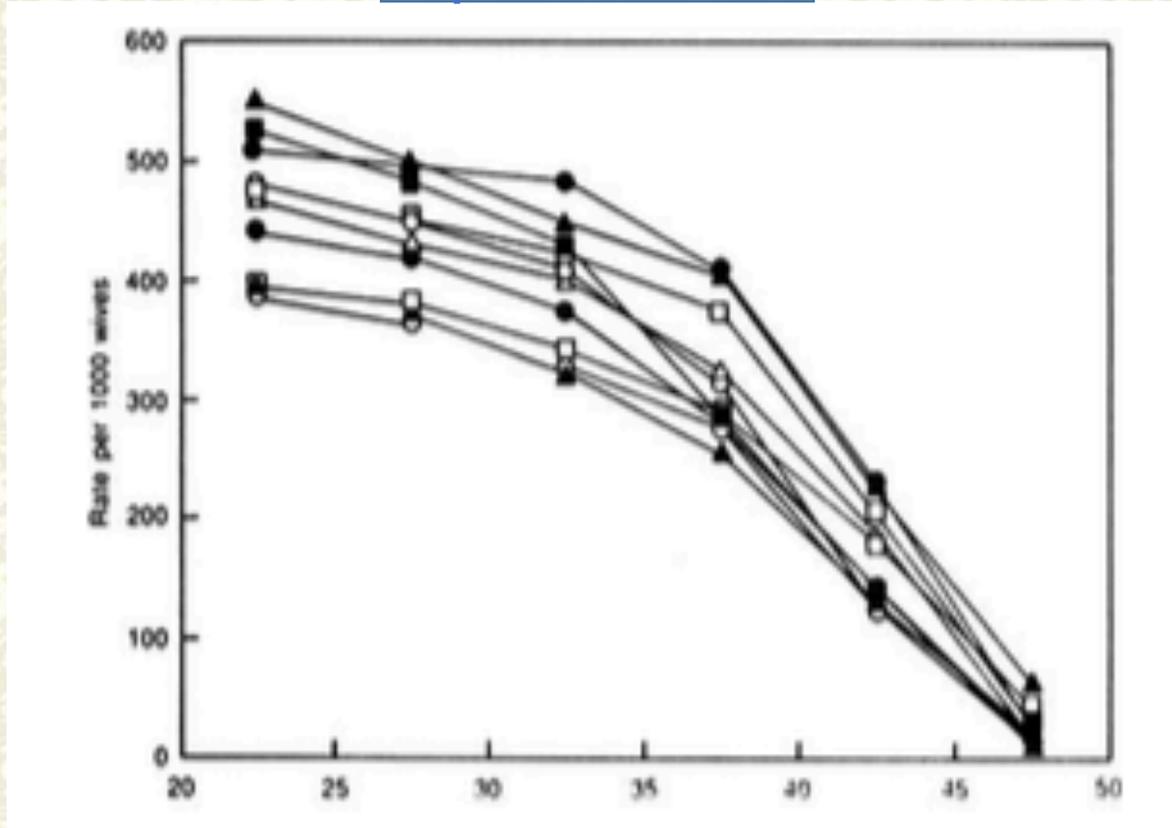


Figure 2. Effect of a Woman's Age on the Rate of Live Births per IVF Embryo Transfer.
Data are for the United States in 2003.⁸

Menken, 1986

Van Voorhis, 2007



ASCO SPECIAL ARTICLE



- All oncologic health care providers should be prepared to discuss infertility as a potential risk of therapy, as soon as possible
- Refer patients to reproductive specialists, also those who are ambivalent or uncertain
- A collaborative multidisciplinary team approach is encouraged.

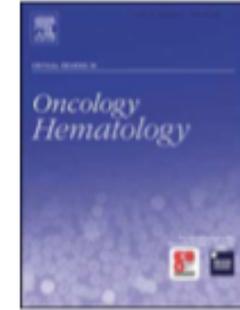


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Critical Reviews in Oncology / Hematology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/critrevonc



EUropean REcommendations for female FERtility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists

Marie-Madeleine Dolmans^{a,b,*}, Matteo Lambertini^c, Kirsten Louise Tryde Macklon^d,
Teresa Almeida Santos^e, Ana Ruiz Casado^f, Andrea Borini^g, Virginie Bordes^h, Lucy Frithⁱ,
Ellen Van Moer^j, Ariane Germeyer^k

M.M. Dolmans, et al, 2019

Gruppo oncofertilità FVG (2014)



- Età ≤ 40 anni
- Buona Riserva Ovarica (AMH pari a 0.7 ng/mL ed a 6.3 FA)
- Esenzione 048
- Nota 74 prescrizione gonadotropine

Delibera n° 61

Estratto del processo verbale della seduta del
16 gennaio 2015

Conclusioni



- Crioconservazione ovocitaria come tecnica consolidata
- GnRH agonisti efficaci nella prevenzione dell'insufficienza gonadica CT-indotta; rimane controversa l'efficacia nella preservazione della fertilità
- Crioconservazione tessuto ovarico ancora sperimentale
- Counselling precoce e adeguato a tutti i pz a rischio