



# *Infertilità ed oncologia: quale relazione*

*Dott.ssa Silvia Bonetti* - 07 ottobre 2017



*Infertilità  
e  
rischio oncologico*



Definizione di rischio  
*«Possibilità di subire un fatto negativo»*



«Il dubbio è una passerella  
che trema  
fra l'errore e la verità»

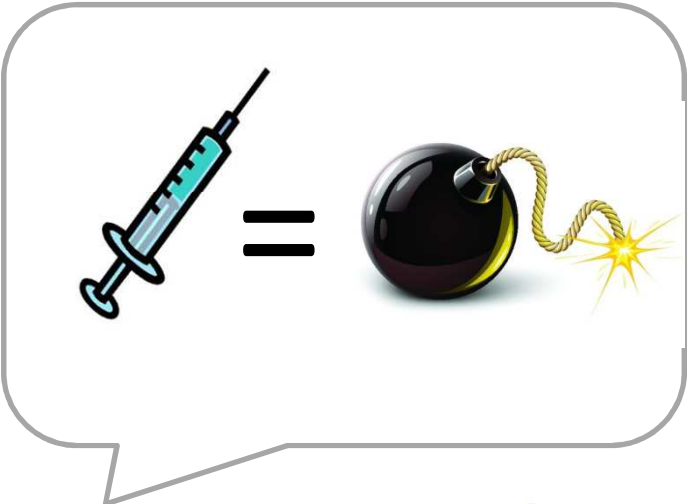
*Gesualdo Bufalino*  
*Il Malpensante 1987*





# ***COUNSELING!***









La super-ovulazione  
indotta  
dalle **terapie per l'infertilità**  
e le alterazioni degli  
ormoni endogeni  
**aumentano**  
**il rischio di tumore**  
**?**







**mammella**

**ovaio**

**utero**

**colon**

**tiroide**

**melanoma**



*Il tumore  
della mammella*



*Colpisce 37.000 donne  
ogni anno in Italia*





Nella maggior parte dei casi

***NESSUNA  
ASSOCIAZIONE  
SIGNIFICATIVA***

tra terapie per l'infertilità e  
rischio di K mammario





... alcune considerazioni







*farmaci*



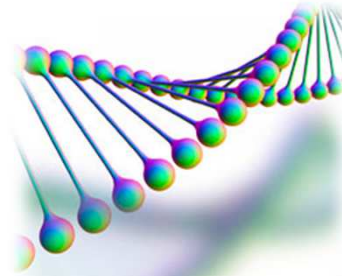


*Età*





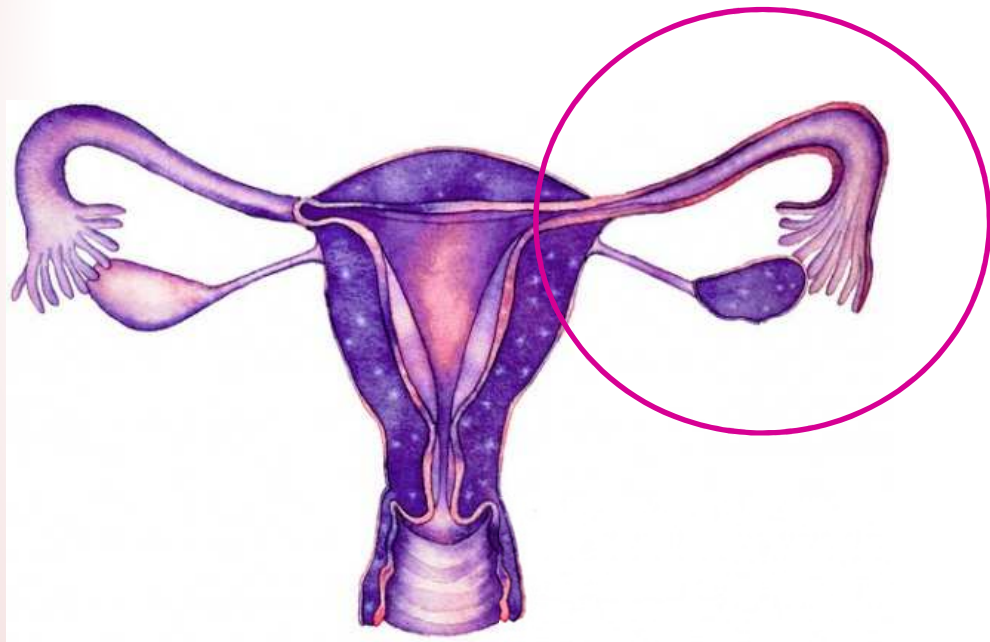
# *Genetica*



# *Fattori di rischio*







***Il tumore  
dell'ovaio***





# Limiti degli studi

**PULC**



**SCARSA  
NUMEROSITA'**

*dei casi di  
K ovaio*

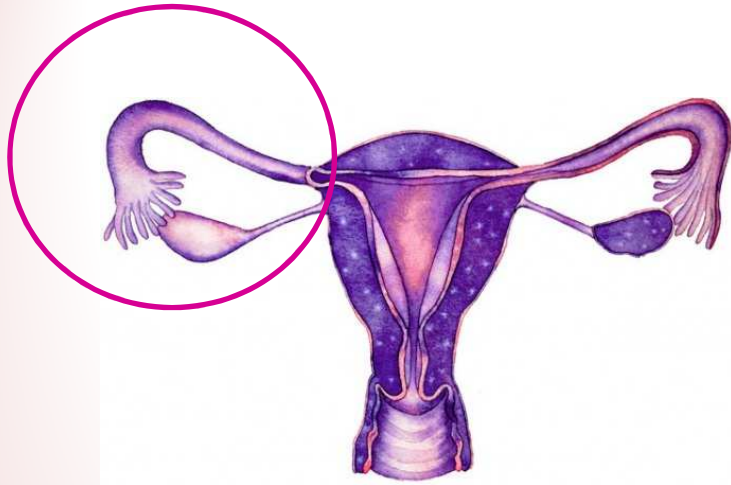
*Incompleto controllo di*

**ALTRI  
FATTORI  
DI RISCHIO**

*Informazioni*

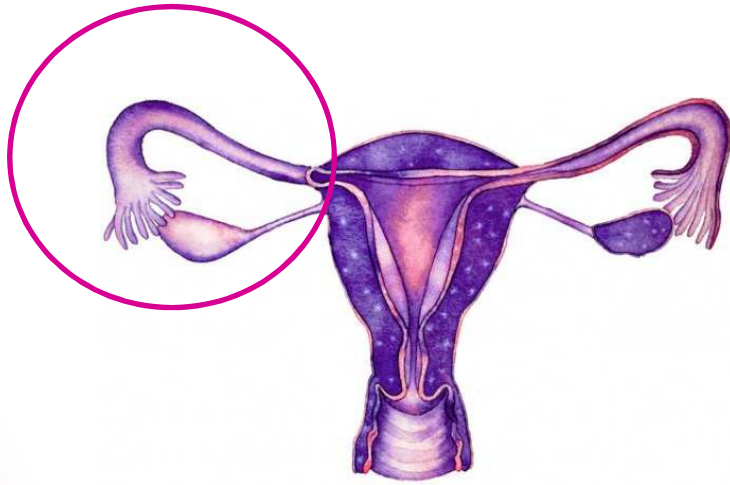
**NON UNIFORMI**

*su terapie/cause di infertilità*



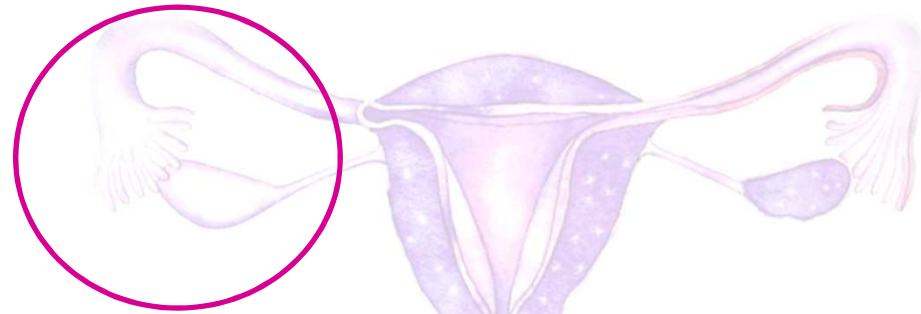
*E' UN TUMORE RARO  
5000 casi all'anno in Italia*





*Periodi di follow up di  
10 – 30 anni*



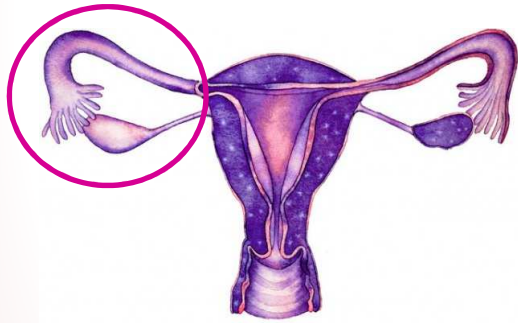


La maggior parte degli studi più recenti

*non rileva un aumento di rischio*

di K ovaio nelle pazienti trattate per  
infertilità  
rispetto alla popolazione generale

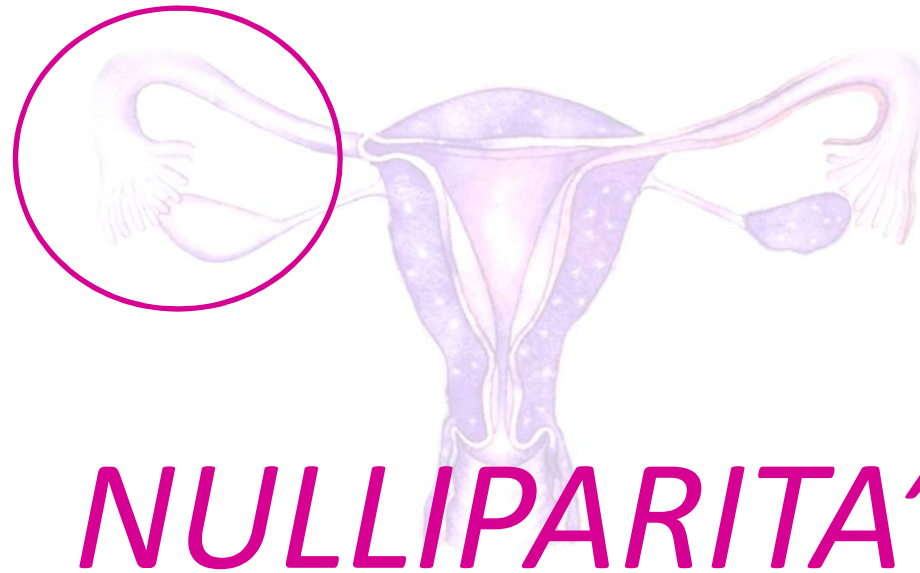




... alcune considerazioni







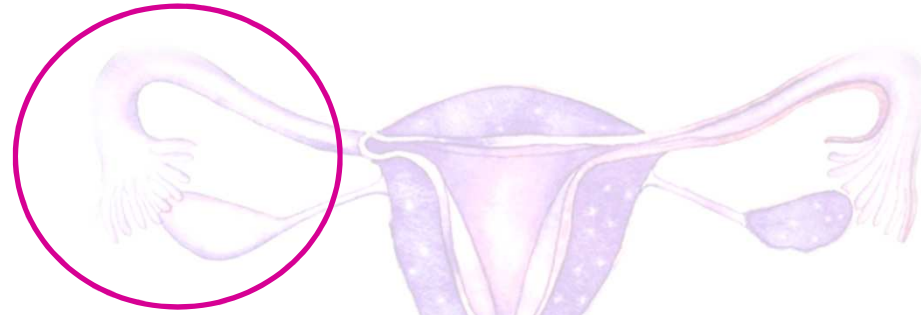
# *NULLIPARITA'*



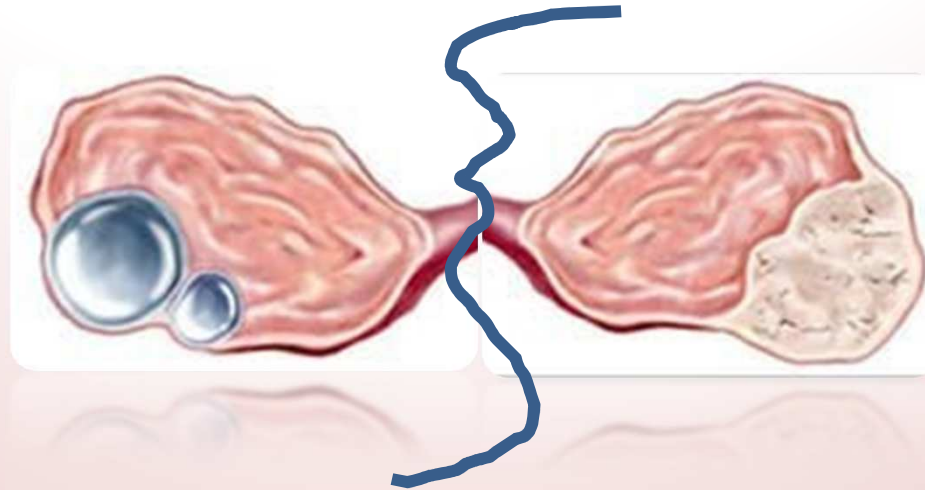


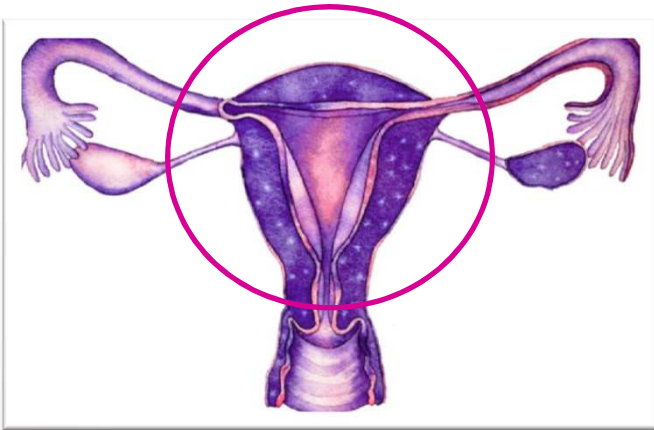
# *Mutazione del gene BRCA1 e 2*





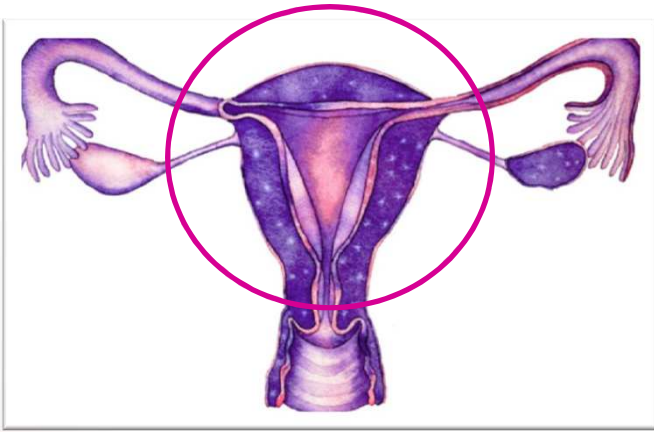
***TUMORI  
BORDER-LINE***





*Il tumore  
dell'utero*





*10 casi su 100.000 donne  
ogni anno in Italia*

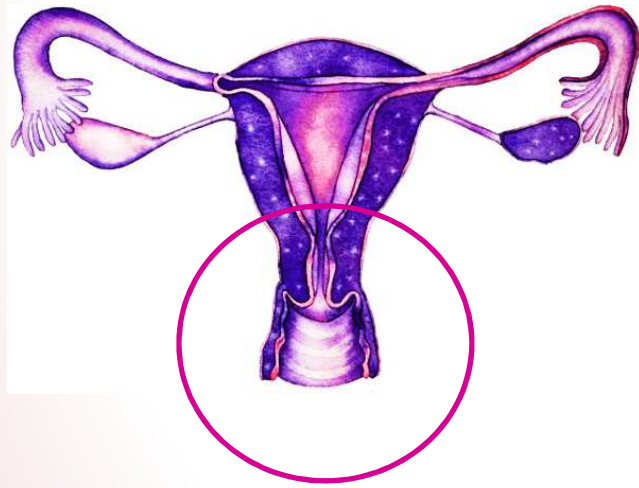




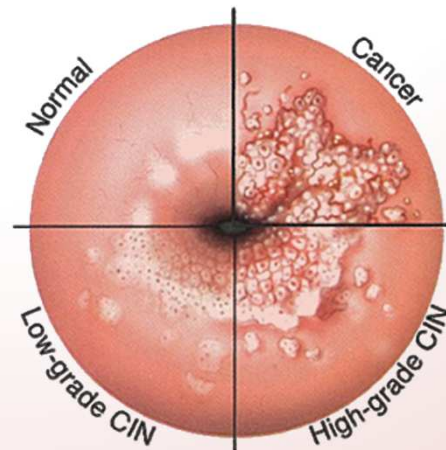


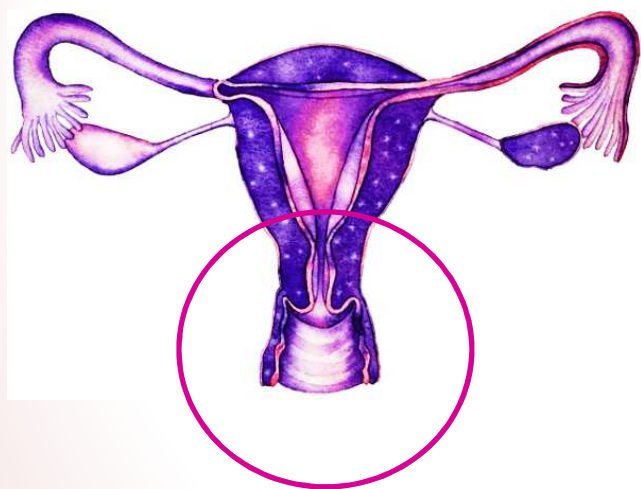
la maggior parte **NON** ha evidenziato  
**un'associazione**  
tra rischio K endometrio e terapie per  
infertilità





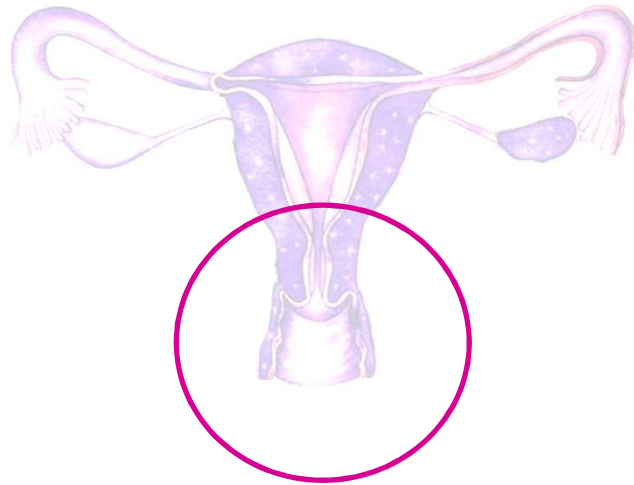
## *Il tumore della cervice*





*3500 nuovi casi  
all'anno in Italia*





**NON** c'è evidenza di **un aumento di rischio**  
Di K cervice nelle pazienti trattate per  
infertilità





**RISCHIO RIDOTTO...?**







*Il tumore  
della tiroide*




## *Risultati discordanti...*

- Human Reproduction 2015: nessun aumento di rischio
- 1999; rischio lievemente aumentato non statisticamente significativo
- 2008: rischio aumentato con clomifene (e progesterone?)





# *Melanoma*



Gli studi con numerosità maggiore **NON** hanno evidenziato **un'associazione** tra rischio di melanoma e terapie per infertilità

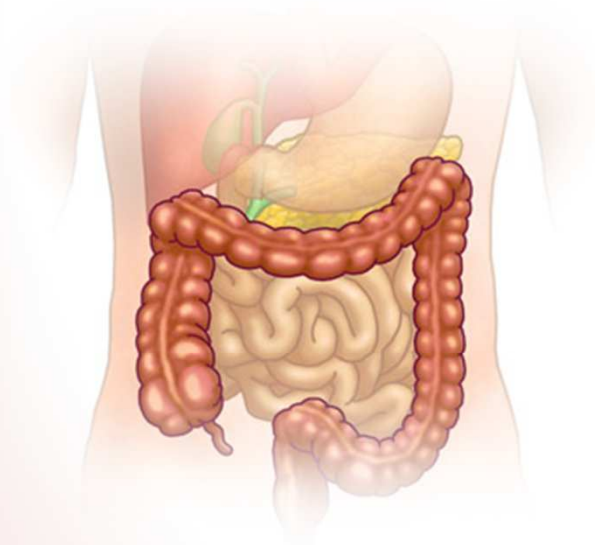
*...clomifene citrato?  
...età alla prima gravidanza?  
...parità?*





*Tumore del  
colon-retto*





**NESSUNA ASSOCIAZIONE**  
tra rischio di K colon e terapie per l'infertilità

*\* scarsa numerosità*



***La gravidanza  
dopo un tumore:  
un orizzonte possibile?***





**30-50%**

**NON  
riceve informazioni**

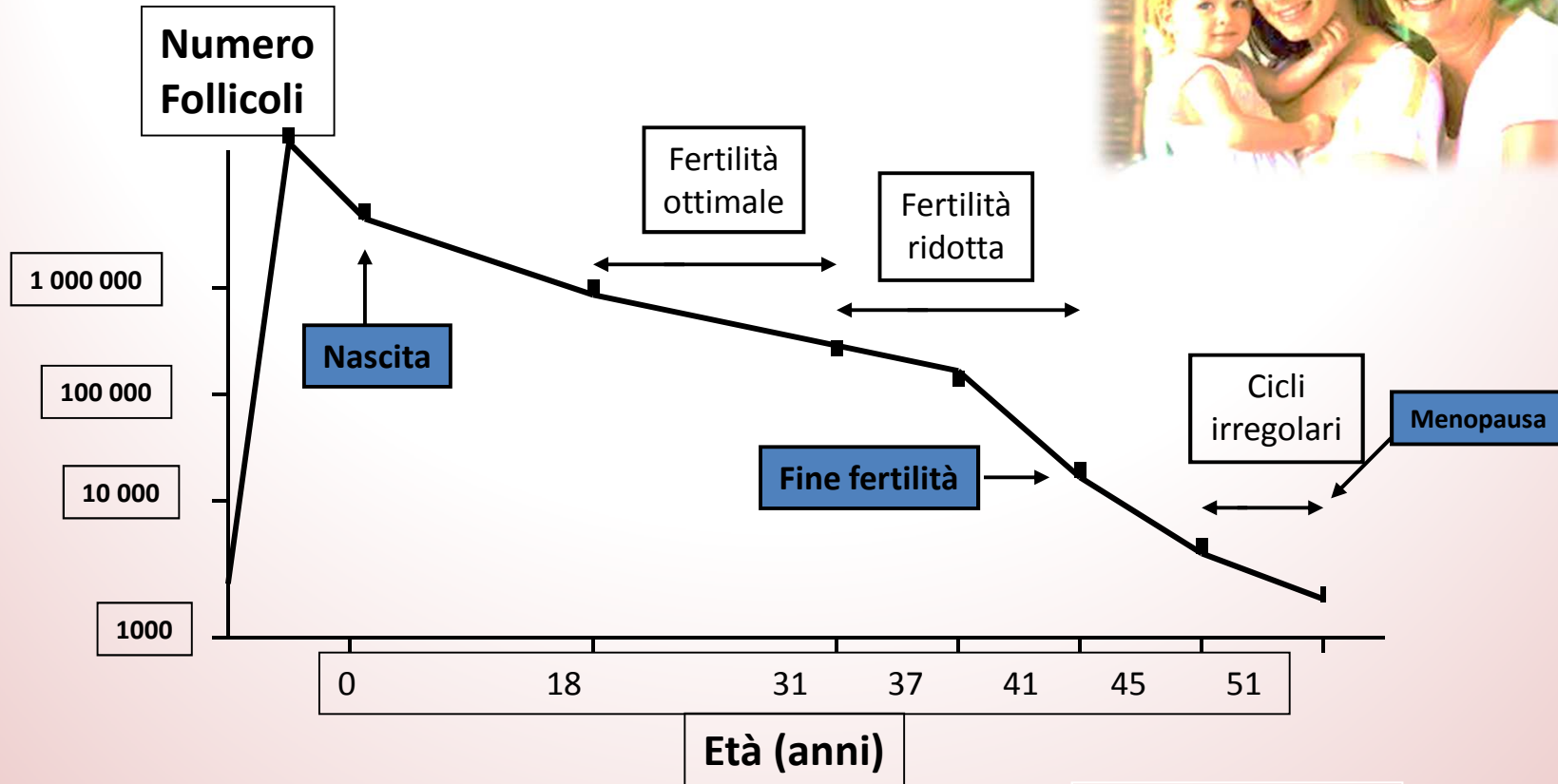


*Human Reproduction 2008  
Psychooncology 2014*

Carpe Diem



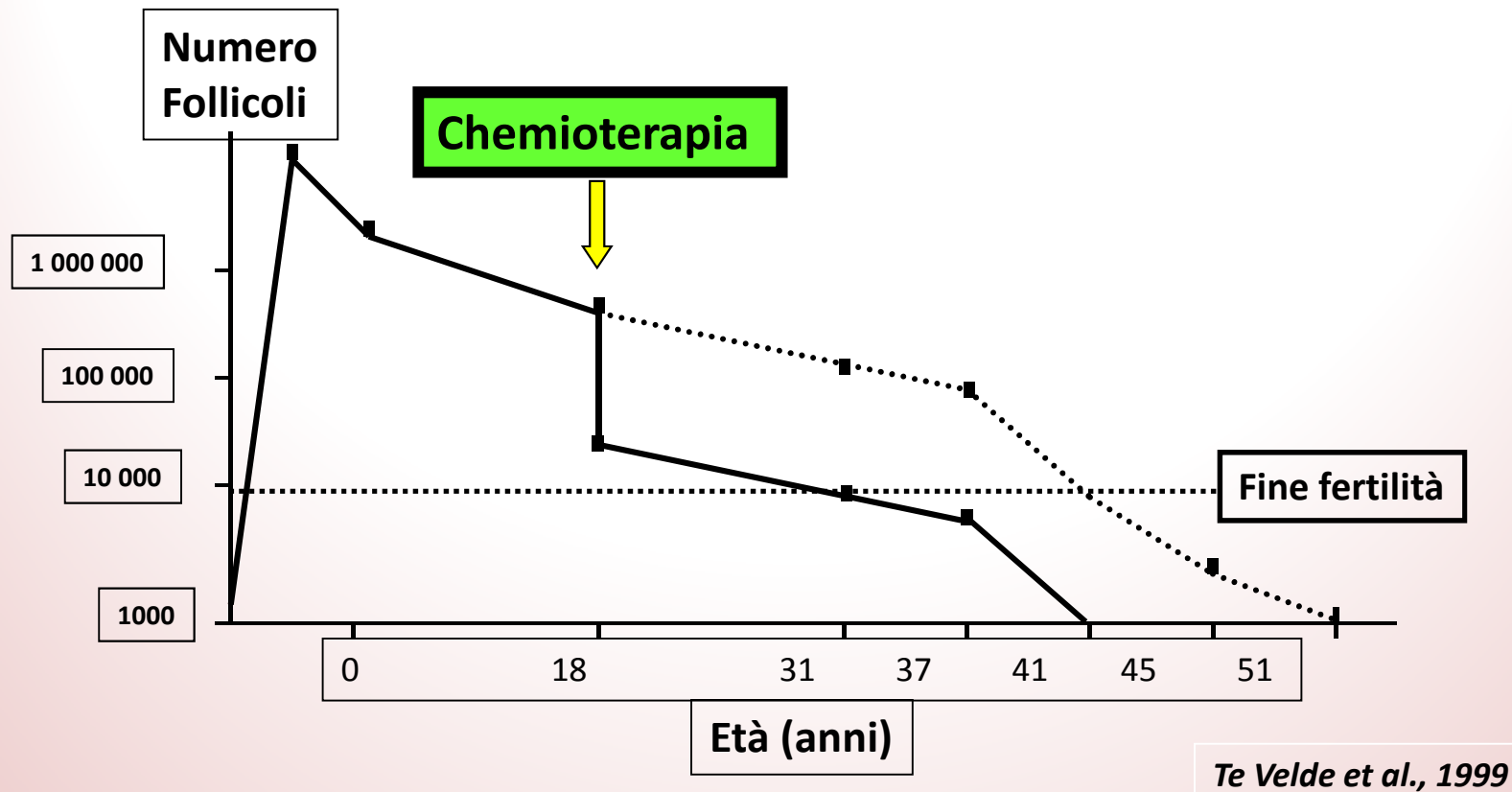
# Età e danno da chemioterapia



*Te Velde et al., 1999*



# Età e danno da chemioterapia





### Linee guida

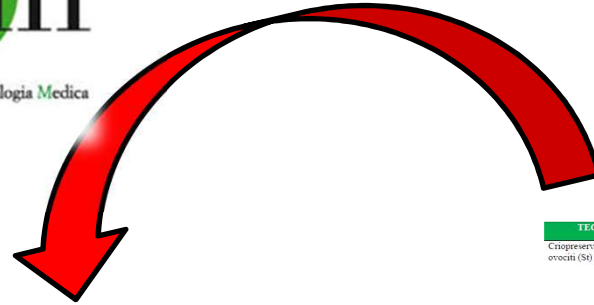
## PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Edizione 2013



# Associazione Italiana Oncologia Medica

TECNICA	DEFINIZIONE	COMMENTI	CONSIDERAZIONI
Criopreservazione degli ovociti (St)	Raccolta e congelamento degli ovociti non fecondati per un successivo utilizzo con tecnica ICSI e successivo impianto.	>2000 nascite in coppie infertili. Negli ultimi anni la metodica si è molto diffusa, soprattutto in Italia e i risultati si sono stabilizzati.	-Richiede 10-14 giorni di stimolazione ovarica; -procedura invasiva per il recupero ovocitario (day surgery).
Criopreservazione dell'embrione (St)	Raccolta degli ovociti, fecondazione in vitro e congelamento degli embrioni per un successivo impianto.	Tecnica usata da più tempo e quindi più consolidata. Richiede la presenza di un partner. Vietata in Italia dalla Legge 40/2004.	-Richiede 10-14 giorni di stimolazione ovarica; -procedura invasiva per il recupero ovocitario (day surgery).
Criopreservazione del tessuto ovarico e reimpianto (Sp)	Congelamento del tessuto ovarico e reimpianto dopo il trattamento antitumorale.	Con questa metodica la letteratura riporta la nascita di 25 bambini.	-Procedura chirurgica; -non eseguibile in presenza di rischio di complicazioni; -non eseguibile quando il rischio di interessamento ovarico è importante.
Schermatura gonadica durante radioterapia (St)	Utilizzo di appropriate schermature per ridurre la dose di radiazioni ricevuta dagli organi riproduttivi.	Serie di casi.	-Possibile solo per selezionati campi di irradiazione; -è necessaria una certa competenza per assicurare che la schermatura non aumenti la dose di radiazioni ricevuta dagli organi riproduttivi.
Trasposizione ovarica (ooforopessi) (St)	Riposizionamento chirurgico delle ovaie lontano dal campo di irradiazione.	Conservazione della funzione endocrina ovarica pari circa al 70%. Sono riportate gravidanze spontanee.	-Procedura chirurgica -la trasposizione dovrebbe essere fatta solo prima della radioterapia per prevenire il ritorno delle ovaie nella loro posizione originaria; -può richiedere il riposizionamento chirurgico e l'utilizzo di tecniche di riproduzione in vitro.
Chirurgia ginecologica conservativa (St e Sp)	Chirurgia che sia il più conservativa possibile.	Ampia serie di casi.	-Procedura chirurgica; -possibile solo negli stadi precoci di malattia; -competenze non disponibili in tutti i centri.
Soppressione ovarica con analoghi LHRH o antagonisti (Sp)	Utilizzo di terapie ormonali per proteggere il tessuto ovarico durante chemioterapia.	Studi clinici di fase III in corso con risultati promettenti.	-La terapia viene effettuata prima e durante la chemioterapia; -metodo semplice e più economico; -potenziale preservazione non solo della fertilità ma dell'intera funzione ovarica.



## «tecniche STANDARD»

→ **CRIOPRESERVAZIONE di OVOCITI ed EMBRIONI**

→ **SCHERMATURA GONADICA DURANTE RADIOTERAPIA**

→ **TRASPOSIZIONE OVARICA PRE-RADIOTERAPIA**



TECNICA	DEFINIZIONE	Serie di casi.	
Criopreservazione degli ovociti (St)	Raccolta e congelamento degli ovociti non fecondati per un successivo utilizzo con tecnica IVF o successivo impianto.		
Criopreservazione dell'embrione (St)	Raccolta degli embrioni dopo fecondazione in vitro e congelamento in azoto liquido per un successivo impianto.		
Criopreservazione del tessuto ovarico e reimpianto (Sp)	Congelamento del tessuto ovarico e reimpianto dopo il trattamento antitumorale.		
Schermatura gonadica durante radioterapia (St)	Utilizzo di appropriate schermature per ridurre la dose di radiazioni ricevuta dagli organi riproduttivi.	Serie di casi.	-Possibile solo per selezionati campi di irradiazione; -è necessaria una certa competenza per assicurare che la schermatura non aumenti la dose di radiazioni ricevuta dagli organi riproduttivi.
Trasposizione ovarica (ooforopessi) (St)	Riposizionamento chirurgico delle ovaie lontano dal campo di irradiazione.	Conservazione della funzione endocrina ovarica pari circa al 70%. Sono riportate gravidanze spontanee.	-Procedura chirurgica; -la trasposizione dovrebbe essere fatta solo prima della radioterapia per prevenire il ritorno delle ovaie nella loro posizione originale; -può richiedere il riposizionamento chirurgico e l'utilizzo di tecniche di riproduzione in vitro.
Chirurgia ginecologica conservativa (St e Sp)	Chirurgia che sia il più conservativa possibile.	Ampia serie di casi.	-Procedura chirurgica; -possibile solo negli stadi precoci di malattia; -competenze non disponibili in tutti i centri.
Soppressione ovarica con analoghi LHRH o antagonisti (Sp)	Utilizzo di terapie ormonali per proteggere il tessuto ovarico durante chemioterapia.	Studi clinici di fase III in corso con risultati promettenti.	-La terapia viene effettuata prima e durante la chemioterapia; -metodo semplice e più economico; -potenziale preservazione non solo della fertilità ma dell'intera funzione ovarica.

## ***Controlled ovarian stimulation (COS)***



***preferred method***



*mental*



**???**

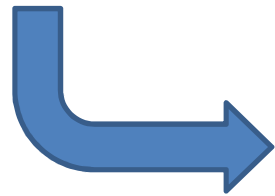


**settimane**





# CONVENTIONAL COS



*2-6 settimane*

Stimolazione ovarica  
in fase follicolare precoce  
(2° giorno del ciclo)

GnRH antagonista  
se follicolo  $\geq 12\text{mm}$

# A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle

Angela R. Baerwald, B.Sc. Hon.,<sup>a</sup> Gregg P. Adams, D.V.M., M.S., Ph.D.,<sup>b</sup> and Roger A. Pierson, M.S., Ph.D.<sup>a</sup>



FERTILITY AND STERILITY®  
VOL. 80, NO. 1, JULY 2003  
Copyright ©2003 American Society for Reproductive Medicine  
Published by Elsevier Inc.  
Printed on acid-free paper in U.S.A.

## «Multiple waves»

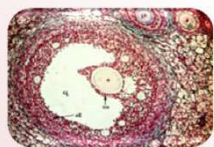
*«...follicular development in women occurs in a **wave –like** fashion during the menstrual cycle...*

*Women exhibit **two or three waves of folliculogenesis during IOI...»***

# Random start

*COS*

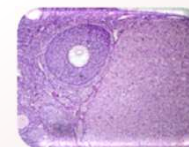
(«*Protocolli di emergenza*»)



**Fase  
Follicolare  
tardiva**

- Dal 7° giorno ciclo mestruale
- Follicolo dominante > 13mm
- Progesterone < 2ng/mL

**Fase  
luteale**



Progesterone > 3ng/mL



## *...conclusioni*

- 1.** Numero di ovociti e competenza ovocitaria (maturità ovocitaria e tasso di fertilizzazione) sono simili tra COS convenzionale e random start
- 2.** La presenza del corpo luteo e i livelli di progesterone non influenzano lo sviluppo sincrono dei follicoli
- 3.** Necessari studi futuri per valutare il tasso di gravidanza e outcome neonatale in bimbi nati da scongelamento di ovociti ottenuti con protocolli random start



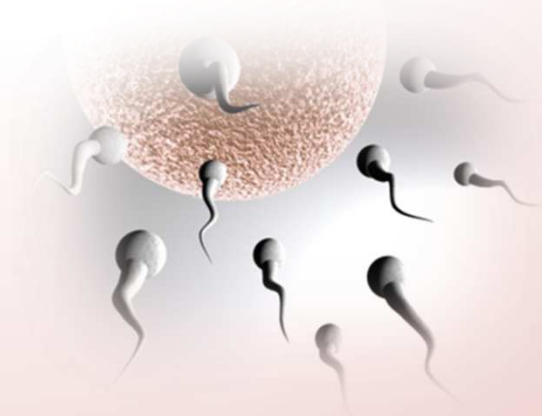


...e per l'uomo?





# Crioconservazione del seme





...quando?

...SEMPRE!

Chemioterapia

Radioterapia

chirurgia retroperitoneale

# Da maggio 2015 BANCA DEL SEME A BRESCIA



ISTITUTO CLINICO  
CITTÀ DI BRESCIA



*... in conclusione*



**INFORMAZIONE**



*... in conclusione*



**TEMPO**





***... in conclusione***



***PROPOSTE CONCRETE***



“If you can dream  
and not make dreams your master;  
If you can think  
and not make thoughts your aim,  
If you can meet with Triumph and Disaster  
And treat those two impostors just the  
same...”

JOSEPH RUDYARD KIPLING, If-

