- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Sat, 27 Apr 2024, 05:40:23

Il punto su...

Preservazione della fertilità nelle pazienti con carcinoma mammario

Matteo Lambertini,
Lucia del Mastro

UO Sviluppo Terapie Innovative IRCCS AOU San Martino-IST, Genova

RIASSUNTO

Per le giovani donne con carcinoma mammario, la possibile comparsa di infertilità come conseguenza dei trattamenti anti-tumorali e il disagio psico-sociale ad essa legato rappresentano temi di importanza crescente. Nonostante avere una gravidanza dopo pregresso carcinoma mammario è oggi considerato sicuro, meno del 10% riesce a ottenerla. In particolare, le donne con tumore della mammella sono tra le pazienti oncologiche quelle con la più bassa probabilità di avere una gravidanza al termine dei trattamenti. La discussione sugli aspetti legati alla preservazione della fertilità nell'ambito dell'oncologia medica (cioè il counselling riproduttivo) deve oggi essere parte integrante della valutazione specialistica e rappresentare un momento chiave del colloquio medico-paziente. Nelle giovani donne con carcinoma mammario, le principali tecniche di preservazione della fertilità disponibili sono: crioconservazione embrionaria od ovocitaria, crioconservazione di tessuto ovarico e soppressione ovarica temporanea con LHRH analoghi durante chemioterapia. La crioconservazione embrionaria od ovocitaria rappresentano tecniche standard di preservazione della fertilità: tuttavia, in queste pazienti, la crioconservazione embrionaria è vietata dalla legge in Italia. La crioconservazione di tessuto ovarico è una tecnica ancora sperimentale che però può trovare indicazione in casi selezionati come per pazienti con un alto rischio di andare incontro a disfunzione ovarica precoce e che non possono ritardare il trattamento oncologico o che hanno controindicazioni alla stimolazione ormonale. Alla luce dei nuovi dati divenuti disponibili nel corso del 2015, la soppressione ovarica temporanea con LHRH analoghi durante chemioterapia può essere oggi considerata tecnica standard di preservazione della funzione ovarica e/o della fertilità per le pazienti pre-menopausali con carcinoma mammario. In Italia, nel giugno 2016, è stato dato parere favorevole dagli organi competenti per l'inserimento di LHRH analoghi durante chemioterapia a scopo di preservare la funzione ovarica e/o la fertilità nell'elenco istituito ai sensi della legge 648/96.

Parole chiavi. *Carcinoma mammario, preservazione della fertilità, crioconservazione embrionaria/ovocitaria, crioconservazione del tessuto ovarico, LHRH analoghi.*

SUMMARY

Fertility preservation in breast cancer patients

The possible development of treatment-induced infertility and the related psycho-social distress are issues of growing importance in young women with breast cancer who undergo anti-cancer therapy. Despite having a pregnancy after prior history of breast cancer is now considered safe, less than 10% of these survivors manage to achieve a subsequent pregnancy. Among cancer patients, breast cancer survivors have the lowest chance of having a pregnancy after the end of anticancer treatments. The discussion on the issues related to fertility preservation in cancer patients (i.e. oncofertility counseling) should now be considered as an integral part of specialist assessment and is a key moment in the interview between physicians and their patients. In young women with breast cancer, the main available strategies for fertility preservation are: embryo or oocyte cryopreservation, cryopreservation of ovarian tissue, and temporary ovarian suppression with LHRH analogs during chemotherapy. Embryo/oocyte cryopreservation are standard strategies for fertility preservation. However, in Italy, embryo cryopreservation is prohibited by law in this setting. Ovarian tissue cryopreservation is still considered an experimental technique but may be proposed to selected cases such as patients with high-risk of treatment-induced premature ovarian failure and who cannot delay anticancer therapy or with contraindications to controlled ovarian stimulation. In light of the new data that became available in 2015, temporary ovarian suppression with LHRH analogs during chemotherapy can be now considered a standard strategy to preserve ovarian function and/or fertility in pre-menopausal breast cancer patients. In Italy, in June 2016, LHRH analogs during chemotherapy have been included within the law 648/96 to be used in cancer patients during chemotherapy to preserve ovarian function and/or fertility.

Key words. *Breast cancer, fertility preservation, embryo/oocyte cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, LHRH analogs.*

Il carcinoma mammario rappresenta il tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne giovani: ogni anno, circa l'11% dei tumori della mammella vengono diagnosticati in pazienti con età inferiore a 45 anni, corrispondendo in Italia a più di 5000 nuovi casi all'anno[1].

La gestione clinica delle pazienti giovani con carcinoma mammario è resa ancora più complessa dalla necessità di dover tenere in considerazione alcune problematiche età-specifiche come quelle riguardanti la possibile perdita della fer-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Sat, 27 Apr 2024, 05:40:23

tilità come conseguenza dei trattamenti anti-tumorali[2]. In considerazione del miglioramento della prognosi di queste giovani pazienti e della tendenza delle donne nei paesi occidentali a spostare in avanti l'età alla prima gravidanza, la possibile comparsa di infertilità come conseguenza dei trattamenti anti-tumorali e il disagio psico-sociale a essa legato rappresentano temi di importanza crescente[2]. Le terapie oncologiche sono associate a un elevato rischio di infertilità temporanea o permanente[3]. Sono fattori chiave per il rischio di andare incontro a questo effetto collaterale, la necessità di utilizzare la chemioterapia e la terapia anti-ormonale, e l'età al momento del trattamento[3]. Il rischio di infertilità correlata al trattamento è particolarmente significativo per le pazienti candidate a chemioterapia adiuvante o neoadiuvante con regimi che includano agenti alchilanti come la ciclofosfamide, per quelle con tumori ormono-responsivi per la necessità di effettuare una terapia anti-ormonale adiuvante per una durata di 5-10 anni che comporta un'ulteriore posticipazione dell'età di una possibile gravidanza, e infine per le donne con età superiore a 40 anni e più vicino all'età fisiologica della menopausa al momento del trattamento[3].

Gravidanza in pazienti con storia di carcinoma mammario

La storica pregiudiziale controindicazione alla gravidanza nelle pazienti con pregresso carcinoma mammario deve essere considerata oggi superata. I dati a disposizione dimostrano come le donne che hanno avuto una gravidanza dopo diagnosi e trattamento di un carcinoma mammario, anche se ormono-sensibile, non hanno una prognosi peggiore[4]. A questo proposito, per le donne con carcinoma mammario ormono-sensibile candidate a un trattamento anti-ormonale per 5-10 anni e intenzionate a interromperlo per avere una gravidanza, è attualmente attivo in diverse istituzioni italiane uno studio clinico internazionale ("the POSITIVE study") che ha come obiettivo quello di valutare la sicurezza di una sospensione temporanea della terapia endocrina adiuvante dopo almeno 18-30 mesi di terapia per permettere alle pazienti di andare incontro a una gravidanza[5], pratica che però non andrebbe proposta in maniera attiva alle donne, considerata l'assenza attuale di dati in termini di sicurezza. Nonostante i dati rassicuranti e il fatto che più del 50% di donne con carcinoma mammario desideri avere una gravidanza al momento della diagnosi oncologica, meno del 10% riesce effettivamente a ottenerla[6]. In particolare, tra le pazienti oncologiche, le donne con tumore della mammella sono quelle con la più bassa probabilità di avere una gravidanza al termine dei trattamenti, che risulta ridotta del 70% rispetto a quella della popolazione generale[7]. L'effetto gonadotossico delle terapie oncologiche può essere considerata una delle principali cause della ridotta fertilità in queste giovani donne.

Il counselling riproduttivo

La discussione sugli aspetti legati alla preservazione della fertilità nell'ambito dell'oncologia medica (cioè il counselling riproduttivo) deve oggi essere parte integrante della valutazione specialistica e rappresentare un momento chiave nel colloquio medico-paziente. Come raccomandato dalle principali linee guida nazionali e internazionali sull'argomento, tutte le pazienti con diagnosi oncologica in età riproduttiva devono essere adeguatamente e tempestivamente informate del rischio di riduzione della fertilità come conseguenza dei trattamenti anti-tumorali e, nello stesso tempo, delle strategie che sono oggi disponibili per cercare di ridurre questo rischio[7-10]. Durante il counselling riproduttivo, è fondamentale stimare il rischio di infertilità del trattamento proposto e la prognosi oncologica, nonché indagare l'interesse della paziente a una futura gravidanza. Successivamente, le pazienti interessate ad accedere alle strategie di preservazione della fertilità devono essere adeguatamente informate sulle opzioni disponibili, includendo una descrizione delle diverse tecniche, tempistiche, possibili complicanze e risultati attesi, chiarendo quello che è ben noto o ancora sperimentale per ciascuna strategia. In questo processo, è fondamentale un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace fra medico oncologo e specialista in medicina della riproduzione per la definizione delle strategie di preservazione della fertilità e la tempistica delle terapie oncologiche. Nelle giovani donne con carcinoma mammario, le principali tecniche di preservazione della fertilità disponibili sono: la crioconservazione embrionaria od ovocitaria, la crioconservazione di tessuto ovarico e la soppressione ovarica temporanea con LHRH analoghi durante chemioterapia.

Tecniche di preservazione della fertilità

La crioconservazione embrionaria rappresenta la tecnica più consolidata di preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche[7-9]. Tuttavia, in Italia è vietata dall'articolo 14 comma 1 della Legge 19 Febbraio 2004, n. 40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita"[10]. Per questo motivo le linee guida italiane sulla preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche, non includono la crioconservazione embrionaria fra le tecniche di preservazione della fertilità[10].

La crioconservazione ovocitaria è considerata dal 2013 una tecnica standard di preservazione della fertilità. Rappresenta un'importante strategia non solo nei paesi come l'Italia dove la crioconservazione embrionaria è vietata ma anche per quelle donne che non hanno un compagno al momento della diagnosi oncologica o che per motivi etico-religiosi non accettano il congelamento degli embrioni[7-10]. Le pazienti candidate a questa tecnica sono le donne che hanno la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico di 2-3 settimane (per permettere la fase di stimolazione ormonale e la successiva raccolta ovocitaria), con età inferiore a 40 anni e che hanno una riserva ovarica adeguata per il recupero di un numero sufficiente di ovociti. La metodica consiste inizialmente nell'induzione della crescita follicolare attraverso una fase di stimolazione ormonale della durata di 10-15 giorni. Nelle pazienti infertili non oncologiche, i "protocolli standard" di stimolazione ormonale iniziano nei primi giorni della fase follicolare del ciclo mestruale. Nelle pazienti oncologiche, per evitare di dover aspettare la comparsa del ciclo mestruale e quindi ritardare ulteriormente l'inizio della chemioterapia, sono stati sviluppati "protocolli di emergenza" nei quali la

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Sat, 27 Apr 2024, 05:40:23

stimolazione può essere iniziata in qualsiasi giorno[3]. Per le donne con tumore della mammella, al fine di ovviare alle preoccupazioni circa il potenziale rischio associato all'esposizione ad alti livelli di estrogeni correlati con la fase di stimolazione, sono stati sviluppati protocolli alternativi che includano l'utilizzo di letrozolo o tamoxifene[3]: questi protocolli sembrano garantire risultati comparabili a quelli dei "protocolli standard". Successivamente alla fase di stimolazione viene effettuato il prelievo eco-guidato di ovociti attraverso una procedura invasiva della durata di circa 10 minuti che in Italia viene eseguita in regime di day surgery. Infine, la fase di laboratorio prevede la valutazione, selezione e quindi crioconservazione degli ovociti. Le due tecniche principali di congelamento sono il congelamento lento o "slow-freezing" e la vitrificazione: quest'ultima è associata a un maggior tasso di successo e sta pertanto sostituendo il congelamento lento in quasi tutti i laboratori[10]. I dati sul tasso di successo con l'utilizzo di questa procedura derivano principalmente dall'applicazione della tecnica in pazienti infertili non oncologiche. L'età della paziente al momento della procedura è il fattore chiave per il successo del congelamento ovocitario, con tassi inferiori al 30% in donne con età superiore a 40 anni e superiori al 40% in donne con età inferiore a 35 anni. Nelle pazienti con carcinoma mammario, la casistica più numerosa riguarda 33 pazienti che al termine dei trattamenti sono tornate per effettuare il trasferimento embrionario e provare ad avere una gravidanza[11]. Un totale di 20 pazienti ha avuto una gravidanza, per un "tasso di preservazione della fertilità" pari al 51,5%[11]. Anche se i numeri rimangono limitati, lo studio ha mostrato che nelle pazienti oncologiche il successo della procedura non sembra differire da quanto osservato nelle donne infertili non oncologiche di pari età. Per quanto riguarda la sicurezza dell'effettuazione della stimolazione ormonale (includendo il letrozolo nel protocollo di stimolazione) prima di effettuare il trattamento chemioterapico nelle pazienti con carcinoma mammario, l'unico studio prospettico disponibile sull'argomento ha mostrato risultati rassicuranti[12]. Lo studio ha incluso 337 pazienti con carcinoma mammario, di cui 120 hanno effettuato la stimolazione ormonale per la crioconservazione embrionaria/ovocitaria e 217 nessuna procedura (gruppo di controllo)[12]. A un follow-up mediano di circa 5 anni, non è stata osservata alcuna differenza significativa in sopravvivenza tra i due gruppi con un hazard ratio per ripresa di malattia dopo stimolazione ormonale di 0,77 (intervalli di confidenza [IC] 95%, 0,28-2,13; p = 0,61)[12]. Da sottolineare che questi dati derivano da pazienti con nuova diagnosi di neoplasia mammaria e candidate a ricevere un trattamento chemioterapico al termine della stimolazione ormonale; al contrario, non abbiamo dati solidi a oggi per supportare l'utilizzo di questa procedura in pazienti con pregressa storia di carcinoma mammario e non candidate a trattamenti anti-tumorali al termine della stimolazione.

La crioconservazione di tessuto ovarico è una tecnica ancora sperimentale di preservazione della fertilità che ha però alcuni vantaggi rispetto alla crioconservazione embrionaria od ovocitaria: non richiede né un partner né una stimolazione ormonale, e permette di preservare non solo la fertilità ma anche l'attività steroidogenica[7-10]. Trova indicazione nelle pazienti pre-puberi (dove la crioconservazione embrionaria od ovocitaria non possono essere effettuate), ma può anche trovare indicazione in alcune selezionate pazienti con tumore della mammella come coloro ad alto rischio di andare incontro a disfunzione ovarica precoce e che non possono ritardare il trattamento oncologico o che hanno controindicazioni alla stimolazione ormonale[3]. Le migliori candidate sono rappresentate da pazienti con età inferiore a 38-40 anni e riserva ovarica adeguata. La procedura richiede due interventi chirurgici in genere effettuati per via laparoscopica: uno per la rimozione del tessuto ovarico e, successivamente, al termine dei trattamenti oncologici, un secondo intervento per il reimpianto che viene effettuato nella maggior parte dei casi in sede ortotopica (cioè nelle sede ovarica dove è stato effettuato il prelievo) o meno frequentemente in sede eterotopica (cioè lontano dalle ovaie in siti particolarmente vascolarizzati). Questa tecnica dovrebbe essere effettuata solo in centri con adeguate competenze di crioconservazione ma soprattutto con un'organizzazione che permetta di offrire le più sensibili e aggiornate tecniche di analisi istologica del tessuto ovarico rimosso per escludere un suo eventuale interessamento metastatico da parte del tumore primitivo[3]. È importante sottolineare che il luogo dove si effettua la procedura chirurgica di prelievo di tessuto ovarico e quello in cui si procede alla crioconservazione possono essere diversi dal momento che, in adeguate condizioni, il trasporto non sembra ridurre l'efficienza della procedura[3]. I dati sul tasso di successo con l'utilizzo di questa procedura riportano un tasso di ripresa della funzionalità endocrina nel 90-100% dei casi; ad oggi sono nati più di 90 bambini dopo reimpianto di tessuto ovarico anche da pazienti con carcinoma mammario, di cui uno anche in Italia[10].

La soppressione ovarica temporanea con LHRH analoghi durante chemioterapia ha alcuni vantaggi rispetto alle tecniche di crioconservazione: non richiede né un intervento chirurgico né una stimolazione ormonale, ed è una tecnica ampiamente disponibile in tutti i centri oncologici. Da sottolineare come questa strategia, l'unica ad essere stata studiata all'interno di studi clinici randomizzati, sia stata sviluppata specificatamente come tecnica di preservazione della funzione ovarica. Tuttavia, la preservazione della funzione ovarica, che rappresenta comunque un obiettivo importante per molte pazienti, non necessariamente si traduce in preservazione della fertilità. Le linee guida internazionali ASCO ed ESMO pubblicate nel 2013 consideravano la tecnica ancora sperimentale dal momento che i risultati degli studi all'epoca disponibili riportavano risultati non definitivi sul ruolo della strategia e non erano stati ancora riportati dati a lungo termine sulla sua efficacia come tecnica di preservazione della fertilità (cioè gravidanze post-trattamento) e sicurezza (cioè sopravvivenza delle pazienti)[7,8]. Nel corso del 2015, sono stati pubblicati i risultati con follow-up a lungo termine dei due più grandi studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia di questa strategia in donne con carcinoma mammario (lo studio americano POEMS-SWOG S0230 e lo studio italiano PROMISE-GIM6)[13,14]. Entrambi gli studi hanno dimostrato un

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.16.212.99 Sat, 27 Apr 2024, 05:40:23

ruolo protettivo di LHRH analoghi durante chemioterapia nella preservazione della funzione ovarica con una riduzione assoluta di circa il 15% nell'incidenza di menopausa precoce chemio-indotta[13,14]. Inoltre, gli studi hanno dimostrato che l'aggiunta di LHRH analoghi alla chemioterapia si associa a un più alto numero di gravidanze senza conseguenze negative sulla prognosi delle pazienti[13,14]. Una recente meta-analisi che ha incluso tutti i 12 studi randomizzati condotti ad oggi nelle donne con carcinoma mammario, ha confermato l'efficacia di questa strategia nella preservazione sia della funzione ovarica sia della fertilità[15]. Un totale di 1231 pazienti sono state incluse nell'analisi; complessivamente, lo studio ha dimostrato una riduzione significativa nel rischio di andare incontro a disfunzione ovarica precoce (odds ratio [OR], 0,36; IC 95%, 0,23-0,57; $p < 0,001$) e amenorrea 12 mesi dalla fine della chemioterapia (OR, 0,55; IC 95%, 0,41-0,73; $p < 0.001$) nelle pazienti trattate con LHRH analoghi durante chemioterapia[15]. Inoltre, l'uso di questa tecnica era anche associato a una più alta probabilità di avere una gravidanza al termine dei trattamenti (OR, 1,83; IC 95%, 1,02-3,28; $p = 0,041$)[15]. Alla luce di queste evidenze cliniche, le principali linee guida nazionali e internazionali sono state aggiornate raccomandando l'utilizzo di LHRH analoghi per le giovani pazienti premenopausali candidate a ricevere chemioterapia (neo)adiuvante per un carcinoma mammario e desiderose di preservare la funzione ovarica e/o la fertilità[9,10]. In Italia, nel giugno 2016, è stato dato parere favorevole dagli organi competenti per l'inserimento di LHRH analoghi durante chemioterapia a scopo di preservare la fertilità nell'elenco istituito ai sensi della legge 648/96[16]. È importante sottolineare che la soppressione ovarica con LHRH analoghi durante chemioterapia e le strategie di criopreservazione non sono tecniche mutualmente esclusive. La soppressione ovarica temporanea con LHRH analoghi durante chemioterapia andrebbe proposta alle pazienti desiderose di preservare la funzione ovarica ma non interessate a future gravidanze, e alle donne desiderose di preservare la fertilità che non possono ricevere le tecniche di crioconservazione o che hanno già ricevuto una di queste strategie così da aumentare la possibilità di preservare sia la funzione ovarica sia la fertilità.

Grazie a numerosi sforzi scientifici, negli ultimi anni sono stati compiuti numerosi progressi nel campo della preservazione della fertilità in oncologia. Tuttavia, per poter migliorare la qualità di vita delle giovani pazienti con carcinoma mammario nel processo terapeutico volto non solo alla loro guarigione ma anche al mantenimento dei loro obbiettivi futuri compresi quelli di una pianificazione familiare, è fondamentale aumentare lo scambio di informazioni e la collaborazione tra medici oncologi e specialisti in medicina della riproduzione. Per questo obiettivo, ogni centro oncologico dovrebbe attivare uno stretto rapporto di collaborazione con una unità di procreazione medicalmente assistita, anche all'esterno della propria struttura ospedaliera se non disponibile all'interno. •

Bibliografia

1. "I numeri del cancro in Italia 2015". AIOM-AIRTUM: *www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf*
2. Rosenberg SM, Newman LA, Partridge AH. Breast cancer in young women: rare disease or public health problem? JAMA Oncol 2015; 1: 877-8.
3. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med 2016; 14: 1.
4. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. J Clin Oncol 2013; 31: 73-9.
5. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? Breast 2015; 24: 201-7.
6. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer 2012; 118: 1710-7.
7. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi160-70.
8. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2013; 31) :2500–10.
9. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, et al. Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). Breast 2016; 26: 87-99.
10. Linee Guida AIOM Preservazione della Fertilità nei Pazienti Oncologici: *www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/preservazione-fertilita/1,713,1,*
11. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 2424-9.
12. Kim J, Turan V, Oktay K. Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1364-71.
13. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med 2015; 372: 923-32.
14. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: a randomized clinical trial. JAMA 2015; 314: 2632-40.
15. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, et al. Ovarian suppression using luteinizing hormone-releasing hormone agonists during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility of breast cancer patients: a meta-analysis of randomized studies. Ann Oncol 2015; 26: 2408-19.
16. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, et al. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. Eur J Cancer 2017; 71: 25-33.