OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

FUNZIONE OVARICA E QUALITA' DI VITA DOPO IL TUMORE

Genova 14 dicembre 2022

Castello Simon Boccanegra

RESPONSABILI SCIENTIFICI

Paola Anserini

Angelo Cagnacci

Terapie emato-oncologiche ad elevato rischio gonadotossico

Dott. Filippo Ballerini

Clinica Ematologica, Dipartimento di Medicina Interna (DiMI)
Policlinico San Martino, IRCCS per l'Oncologia

OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO
Sistema Sanitario Regione Liguria
Università degli Studi di Genova

I tumori maligni più comuni nei gruppi di età AYA (adolescenti e giovani adulti: 15-39 anni)

Le neoplasie ematologiche (prevalentemente linfomi e leucemie) e i tumori del sistema nervoso centrale sono più comuni negli AYA "giovani", ma con l'aumentare dell'età, i carcinomi diventano più comuni e rappresentano >50% dei tumori maligni nell'AYA per quelli diagnosticati al limite massimo di età di 39 anni.
L'incidenza annuale del cancro per AYA è 42,2/100.000, con 156 431 casi in Europa

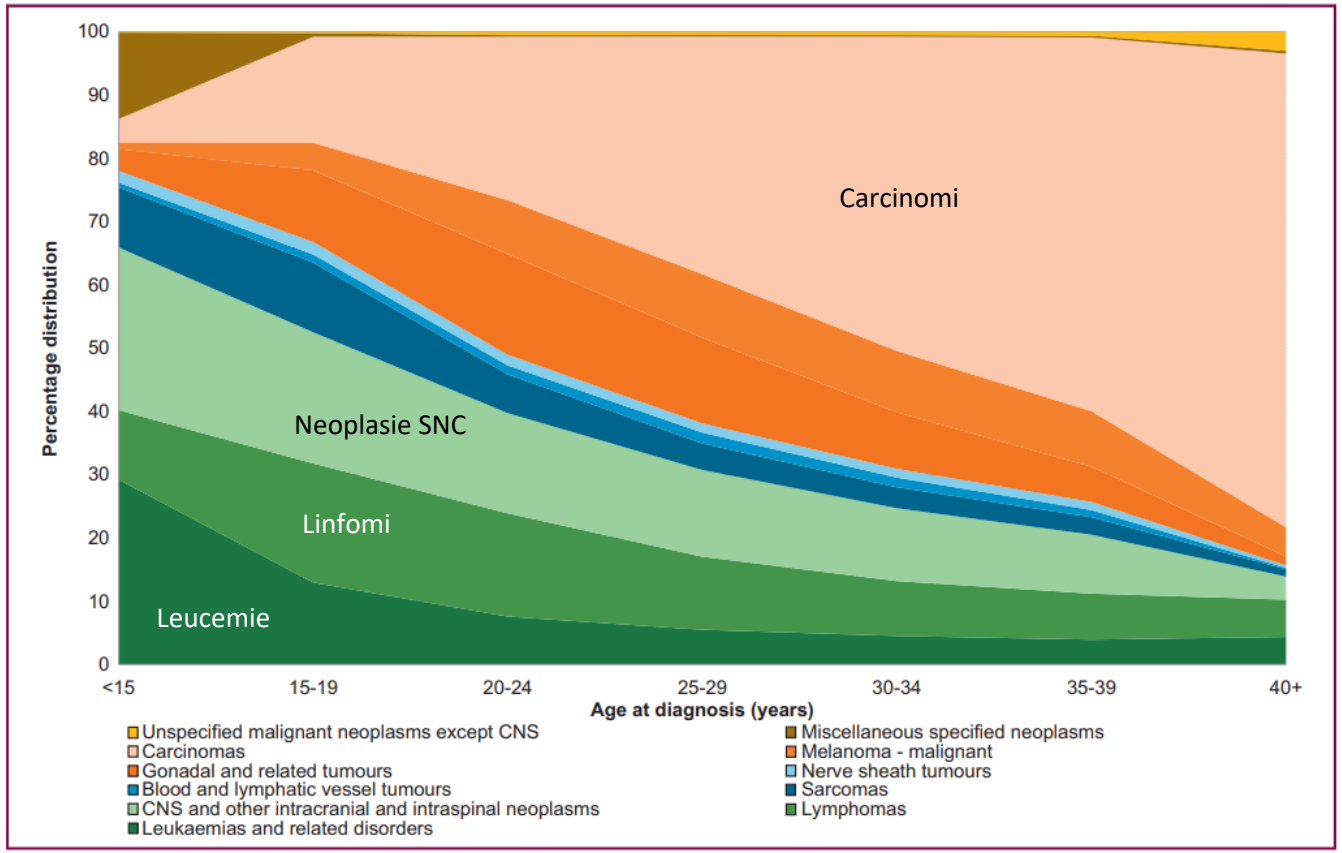


Figure 1. The percentage distribution of AYA cancers (excluding *in situ*) illustrated by age group (US Surveillance, Epidemiology and End Results Program 18 areas, 2004-2017).

Ferrari A, et al. ESMO Open. 2021 Apr; 6(2): 100096

Leukemia & Lymphoma Society UPDATED DATA ON BLOOD CANCERS - Facts 2020-2021

Age-Specific Incidence Rates for Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), 2013-2017

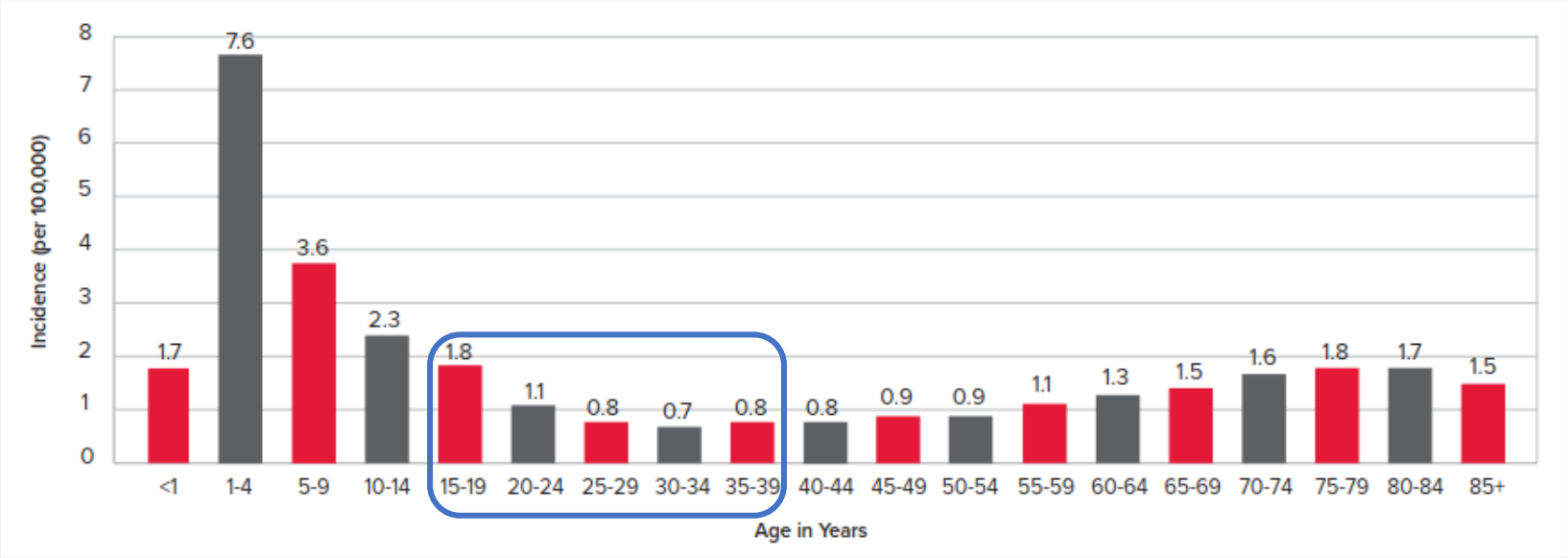


Figure 5. Source: *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2017.* National Cancer Institute; 2020.

Age-Specific Incidence Rates for Acute Myeloid Leukemia (AML), 2013-2017

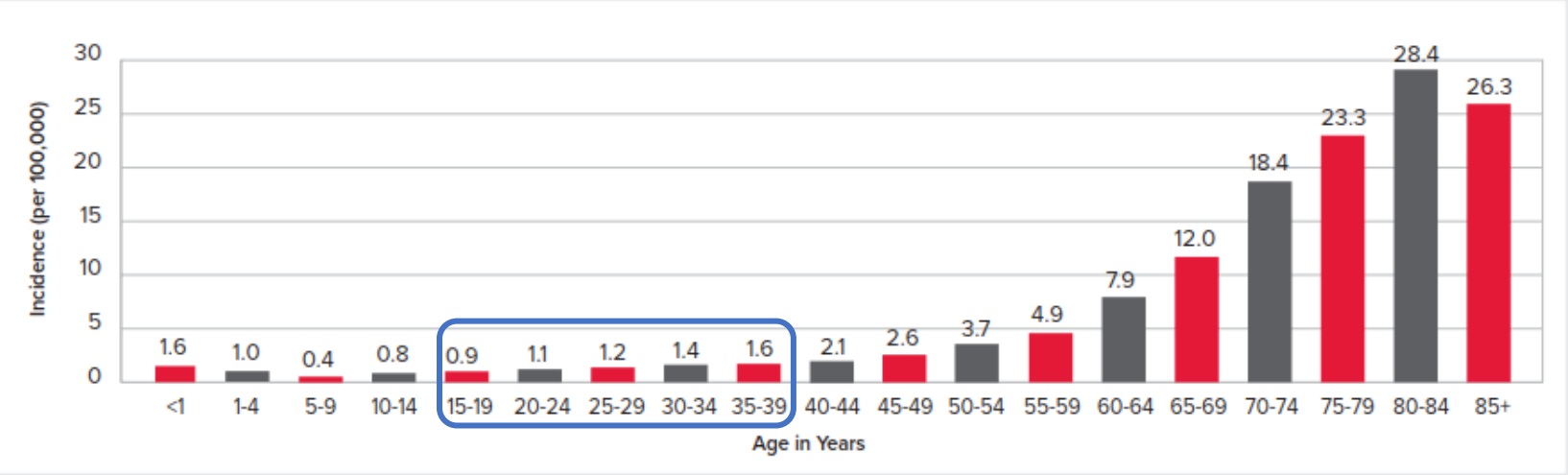


Figure 6. Source: *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2017.* National Cancer Institute; 2020.

Leukemia & Lymphoma Society UPDATED DATA ON BLOOD CANCERS - Facts 2020-2021

Age-Specific Incidence Rates for Chronic Myeloid Leukemia (CML), 2013-2017

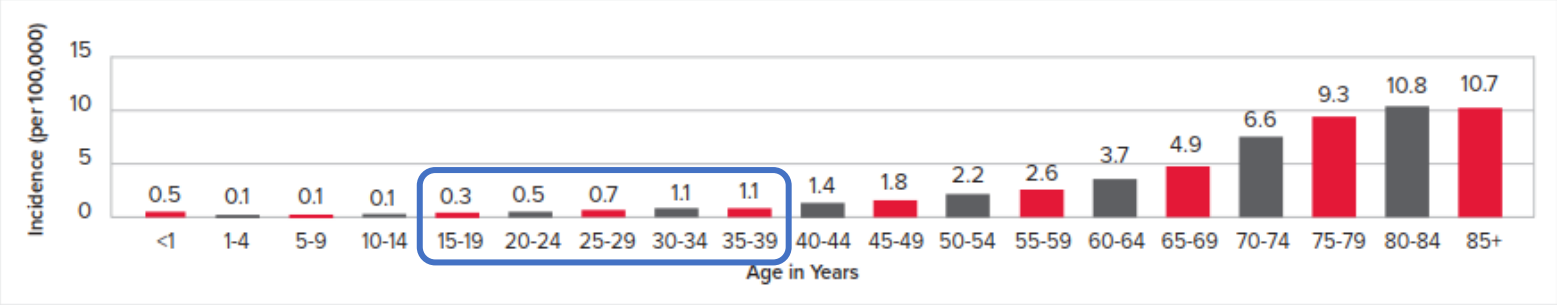


Figure 8. Source: *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2017.* National Cancer Institute; 2020.

Age-Specific Incidence Rates for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), 2013-2017

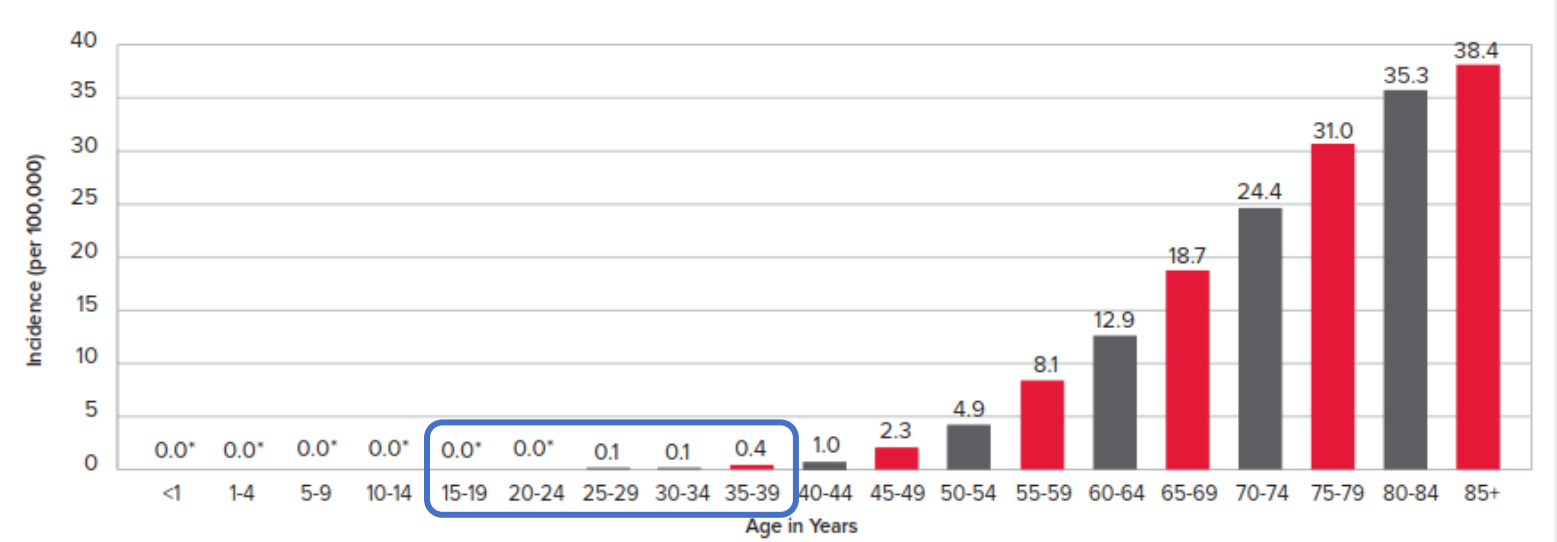


Figure 7. Source: *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2017.* National Cancer Institute; 2020.

* < 16 cases for each age and time interval, SEER 21 areas

Leukemia & Lymphoma Society UPDATED DATA ON BLOOD CANCERS - Facts 2020-2021

Age-Specific Incidence Rates for Hodgkin Lymphoma (HL), 2013-2017

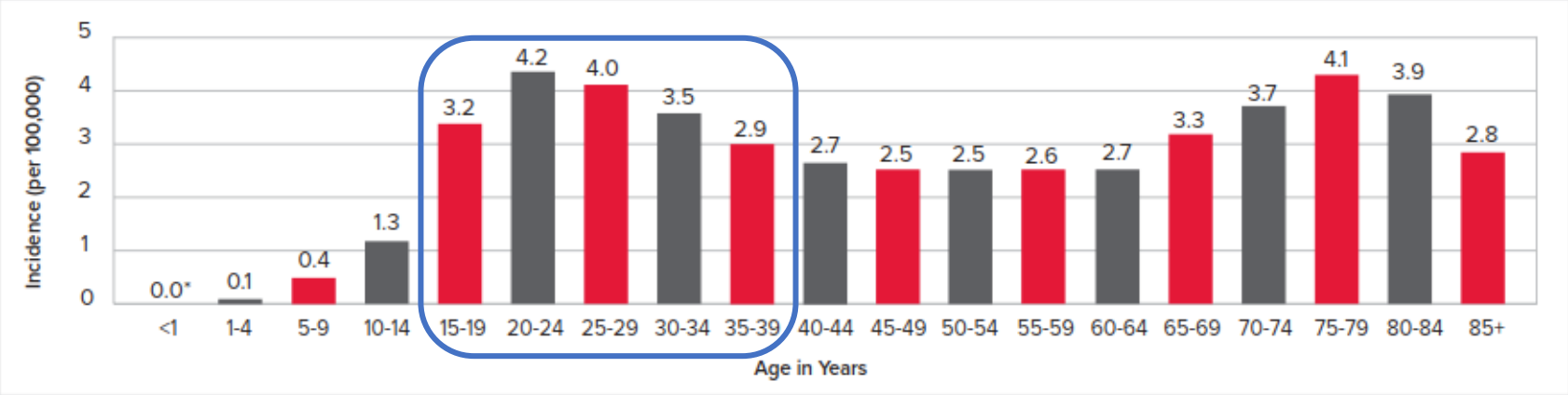


Figure 11. Source: *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2017.* National Cancer Institute; 2020.
* <16 cases for each age and time interval, SEER 21 areas

Age-Specific Incidence Rates for Non-Hodgkin Lymphoma (NHL), 2013-2017

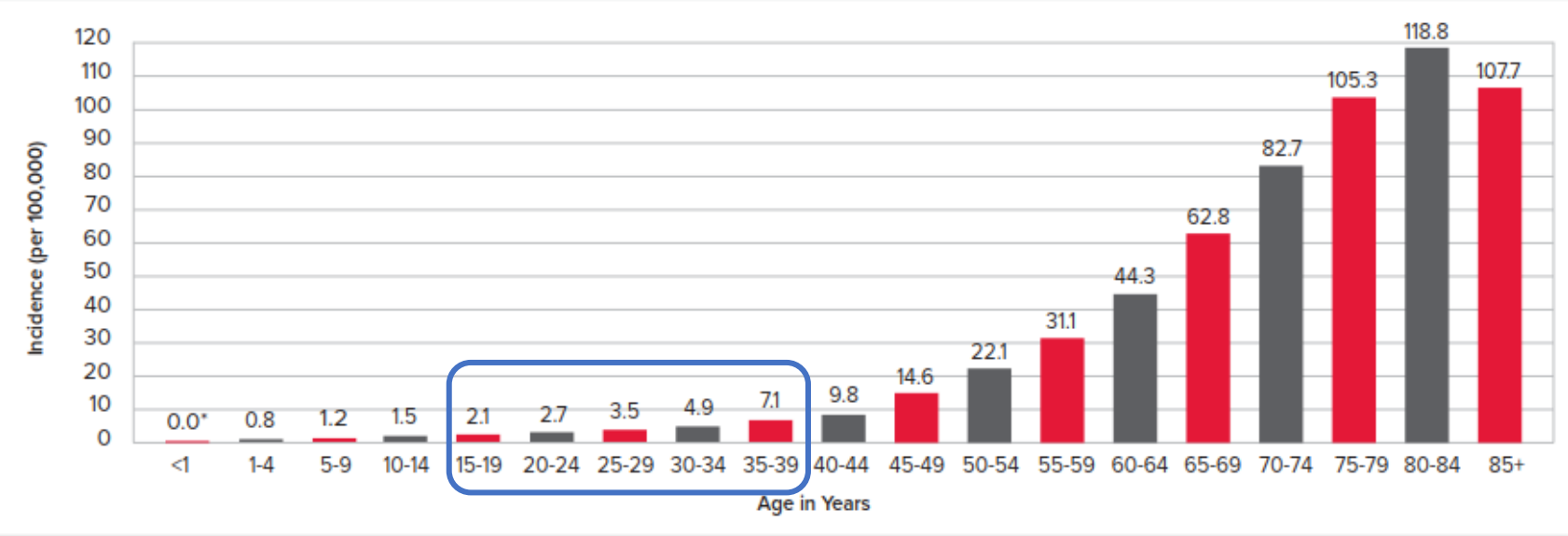


Figure 12. Source: *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2017.* National Cancer Institute; 2020.
* < 16 cases for each age and time interval, SEER 21 areas

- In adolescents and young adults ages 15–29, the age-adjusted incidence rate for HL (3.8 per 100,000) is higher than it is for NHL (2.7 per 100,000).
- In young adults ages 30–34, NHL incidence (4.9 per 100,000) is higher than HL incidence (3.5 per 100,000).

Leukemia & Lymphoma Society UPDATED DATA ON BLOOD CANCERS - Facts 2020-2021

Approximate US Prevalence of the Six Major Types of Blood Cancers in Adolescents and Young Adults Ages 15-39 as of January 1, 2017

Type	Prevalence
Leukemia^	62,526
Non-Hodgkin Lymphoma^	40,132
Hodgkin Lymphoma^	53,790
Myeloma^	1,336
Myelodysplastic Syndromes (MDS)*	1,346
Myeloproliferative Neoplasms (MPNs)*	4,748

Table 3. Source: SEER*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute. [Cited 2020 Sep 14]. Available from https://seer.cancer.gov/explorer/.

^ 25-year limited-duration prevalence.

* 16-year limited-duration prevalence. Shorter duration prevalence required due to fewer years of reportability for these cancers.

Five-Year Relative Survival Rates by Year of Diagnosis

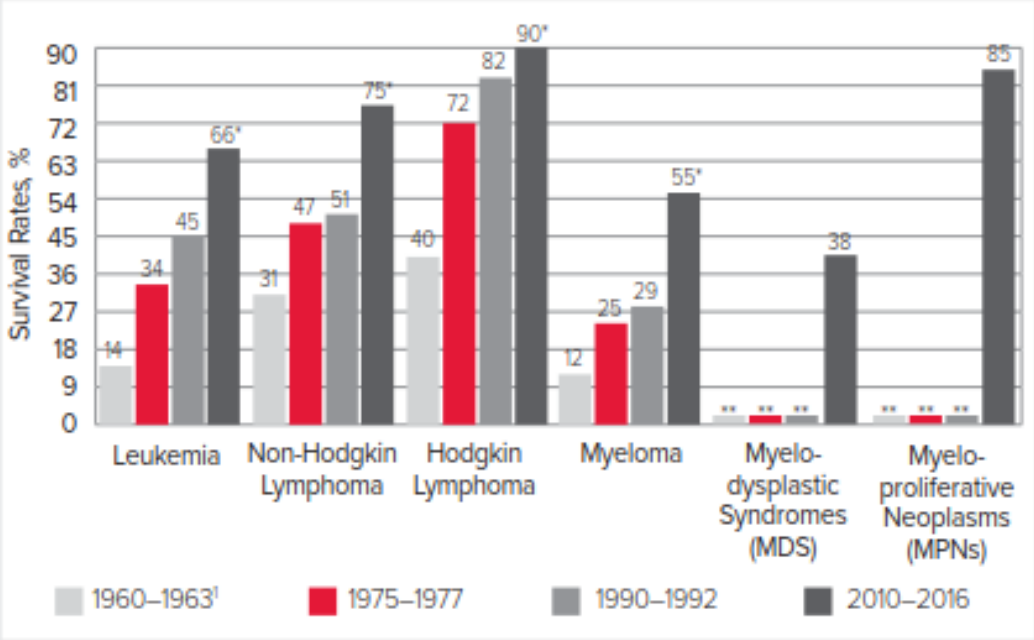


Figure 2. Source: *SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review, 1975-2017.* National Cancer Institute; 2020.

* The difference in rates between 1975-1977 and 2010-2016 is statistically significant (P<.05).

** Due to shorter reportabliity period, long-term survival statistics are not available.

[1] Survival rate among whites.

La chemioterapia e le radiazioni possono compromettere la fertilità

- **Difficile misurare la fertilità in modo affidabile nelle donne**
  - L'amenorrea non equivale all'infertilità
  - La ripresa del ciclo mestruale non è indice di una normale fertilità
  - Endpoint migliore è la riserva ovarica. I livelli di ormone anti-Mülleriano (AMH)[1,2,3] e la conta dei follicoli antrali (AFC) possono essere più attendibili[4]
  - L'insufficienza ovarica prematura (POF) è un evento comune anche nelle donne che riprendono le mestruazioni dopo il trattamento [5,6,7]
  - POF è una delle più importanti e sottovalutate[6] conseguenze della terapia citotossica, conseguente all'esaurimento dei follicoli primordiali e diminuzione della riserva ovarica[6,8]
- La possibilità di amenorrea permanente è correlata all'età della paziente, alla classe di farmaci chemioterapici e alla dose.
- Gli agenti alchilanti, in particolare procarbazina e busulfano e il platino (?) conferiscono un rischio importante di POF[9]
- Le donne meno giovani hanno maggiore probabilità di amenorrea permanente dopo il trattamento[10] e di POF, con un aumento del 23% del rischio di POF per anno di età al trattamento[11]

1. Lie Fong S et al. 2008; 2. Su HI el al. 2010; 3. van Beek RD 2007; 4.Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2015; 5. Sklar CA et al. 2006; 6. Letourneau JM et al. 2012; 7. Metzger ML et al. 2013; 8. Gracia CR et al. 2012; 9. Overbeek A et al. 2017; 10 Petrek JA et al. 2006; 11 van der Kaaij MA et al. 2012

Classi di chemioterapici: azione e rischio di infertilità

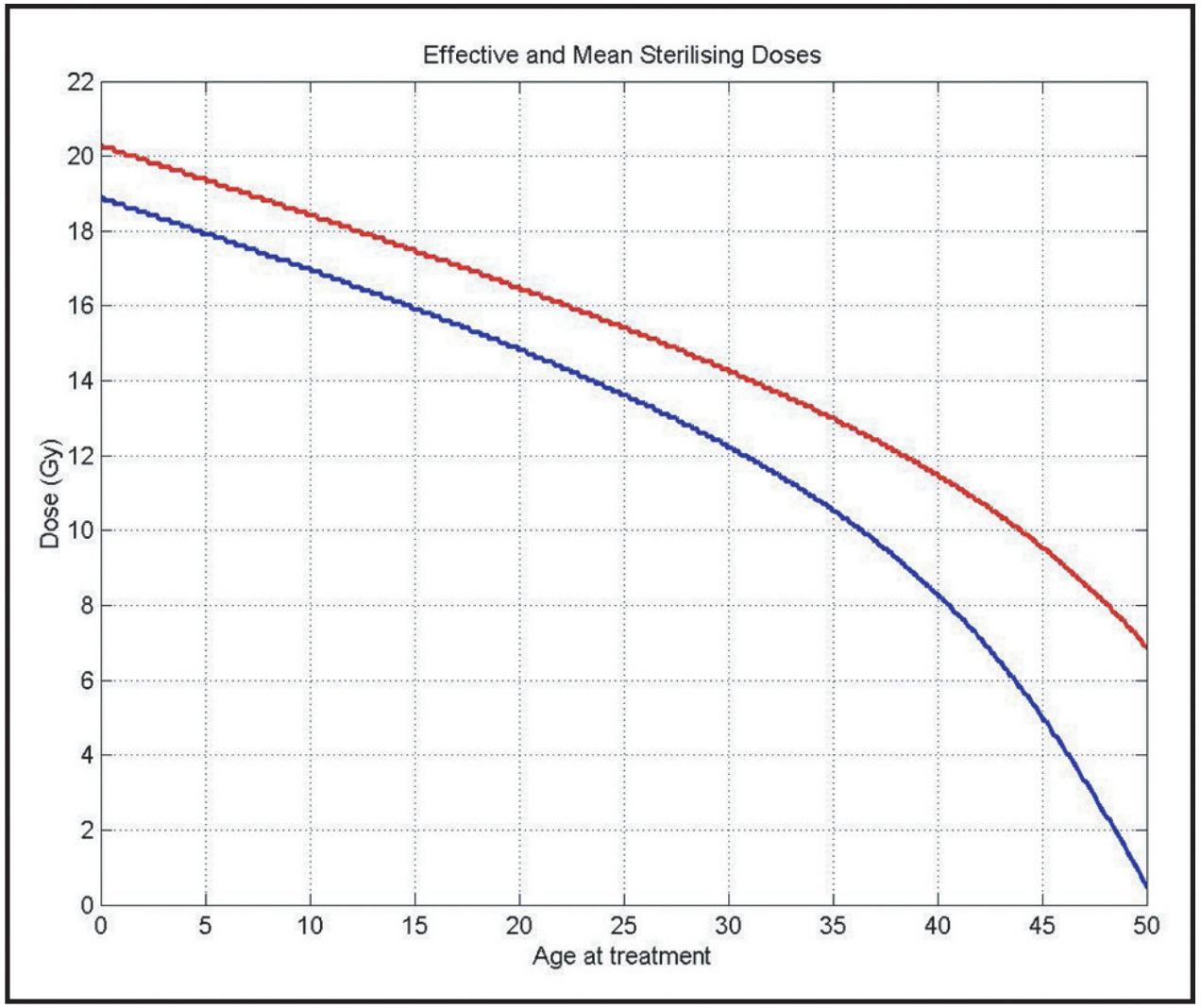
Classe di agente	Esempi	Meccanismo d'azione	Rischio di infertilità
Agenti alchilanti	Ciclofosfamide Mecloretamina Clorambucile Busulfano Melfalan	I metaboliti attivi formano cross-links con il DNA con conseguente inibizione della sintesi e della funzione del DNA. Rotture del doppio filamento del DNA e conseguente **apoptosi cellulare mediata da P63 nei follicoli primordiali umani**	Alto rischio
Composti a base di platino	Cisplatino carboplatino	Si lega covalentemente al DNA per formare cross-links del DNA intra e interfilamento, portando alla rottura del DNA durante la replicazione. Questo inibisce la trascrizione, la sintesi e la funzione del DNA. **Non è stata dimostrata tossicità specifica nei follicoli primordiali umani**	Rischio intermedio
Antimetaboliti	Metotrexato 5-fluorouracile citarabina	Inibizione della sintesi di DNA, RNA, timidilato e purine. Nessun danno al DNA nei follicoli umani, quindi **non gonadotossico**	Basso rischio
Alcaloidi della vinca	Vincristina Vinblastina	Inibizione della polimerizzazione della tubulina e interruzione dell'assemblaggio dei microtubuli durante la mitosi. Questo arresta la mitosi durante la metafase e porta alla morte cellulare. Nessun danno al DNA nei follicoli umani, quindi **non gonadotossico**	Basso rischio
Antibiotici antracicline	Daunorubicina Bleomicina Adriamicina (doxorubicina)	Inibizione della sintesi e della funzione del DNA. Interferisce con la trascrizione del DNA. Inibisce la topoisomerasi II, che porta a rotture del DNA. Forma anche radicali liberi, che inducono rotture di filamenti di DNA, inibendo così la sintesi e la funzione del DNA. **La doxorubicina induce l'apoptosi mediata da P63 nei follicoli primordiali umani**	Basso rischio (eccetto adriamicina: rischio intermedio)

Gonadotossicità radioterapia

- Le radiazioni sono direttamente tossiche per gli ovociti
- la dose alla quale muore il 50% degli ovociti è <2 Gy[1]
- L'età in cui si verifica l'insufficienza ovarica permanente dipende dall'età della paziente al momento del trattamento e dalla dose di radiazioni.
- La dose sterilizzante all'età di 10 anni è di 18,4 Gy, ma scende a 14,3 Gy all'età di 30 anni[1]
- L'insufficienza ovarica permanente nelle donne che ricevono TBI mieloablativa è quasi universale.
- Dopo alloHCT, la malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) può colpire le ovaie e causare insufficienza ovarica[2]

1. Wallace et al., 2005°; 2. Shimoji et al., 2017

Gonadotossicità radioterapia



The effective (red) and mean (blue) sterilizing dose of radiation for female patients by age at treatment.

Wallace et al., 2005a

Gonadotossicità radioterapia

- Principale indicazione:
  - Nei linfomi come consolidamento della risposta per gli stadi I-II e per la malattia bulky dopo la chemioterapia
  - TBI nel condizionamento per alloHCT
- nella maggior parte degli studi, è difficile discriminare l'effetto gonadotossico diretto dall'effetto dovuto alla chemioterapia[1,2,3,4]
- Inoltre, molte analisi sui pazienti lungosopravviventi riguardano approcci radioterapici altamente aggressivi eseguiti prima dell'avvento di quelli 3D moderni e conformazionali
- il rischio di gonadotossicità è esclusivamente secondario all'irradiazione sottodiaframmatica e pelvica.
- L'avvento della radioterapia a intensità modulata (IMRT) ha cambiato la frequenza e la gravità degli effetti collaterali delle radiazioni. Con questa tecnica, l'irradiazione dell'ovaio per i linfomi sottodiaframmatici è ridotta[3]

1., 2. Behringer et al. 2012, 2005; 3. Gini et al. 2019; 4. Federico et al. 2009

Gonadotossicità radioterapia

- Nelle coorti storiche di pazienti trattate dal 1970 al 1986, il rischio di menopausa precoce era più alto con le dosi più elevate di irradiazione ovarica (≥1000 cGy).
- Un rischio maggiore è stato osservato per cHL rispetto ai pazienti con altri tumor[1]
- Il rischio di menopausa precoce è aumentato di circa 20 volte nelle donne che avevano ricevuto radioterapia pelvica o chemioterapia alchilante classica, 36 volte nelle donne che avevano ricevuto entrambi e oltre 50 volte in coloro che avevano ricevuto un ASCT e radioterapia pelvica.
- Radioterapia ovarica ha un rischio dose-dipendente sulla menopausa precoce.
- Analisi per il rischio cumulativo di menopausa: per le donne di 40 anni è di 81,3% dopo almeno 5 Gy di radiazioni e chemioterapia; 78,6% entro i 35 anni[2]

1. Sklar et al., 2006; 2 Swerdlow et al., 2014

Relationship between treatment for hematological malignancies and ovarian toxicity[1,2]

Intervention	Indications
High risk: >80% of women develop amenorrhea after treatment	
TBI	HSCT
Abdominal or pelvic radiation dose >15 Gy in prepubertal girls	Malignant lymphoma
>10 Gy in postpubertal girls	
>6 Gy in adult women	
Protocols containing procarbazine (MOPP, COPP)	HL
Alkylating chemotherapy for transplantation conditioning (cyclophosphamide, busulfan, melphalan)	HSCT
Cyclophosphamide >7.5 g/m^2 in female age <20	NHL
Cranial/brain radiation >40 Gy	CNS involvement
Intermediate risk: ~30–79% of women develop amenorrhea after treatment	
Protocols containing cisplatin	Salvage regimen for lymphoma
BEACOPP in female age <30	HL
Low risk: <20% of women develop amenorrhea after treatment	
ABVD	HL
CHOP	NHL
Anthracycline + cytarabine	AML
Multiagent therapies for leukemia	ALL
Non-alkylating chemotherapy	
Unknown risk	
Tyrosine kinase inhibitors	CML, ALL with t(9;22)(q34.1;q11.2)

1. https://www.savemyfertility.org/; 2. Levine J et al. 2010

Gonadal recovery following hematopoietic stem cell transplantation in female patients

Type of HSCT	Regimen	Disease	Number	Age at HSCT median (range), years	Years post-transplant, median (range), years	Gonadal recovery	Outcome of pregnancies
Allogeneic	CY	AA	103	24 (13–58)	3 (1–17)	54%	44 live births, 4 spontaneous abortions, 5 elective abortions and 2 tubal pregnancies in 56 pregnancies of 28 patients
Allogeneic	CY/TBI (10 Gy)	HM	59	21 (13–46)	4 (1–14)	27%	8 live births, 6 spontaneous abortions and 2 elective abortions in
	CY/TBI (12 Gy)	HM	270	33 (11–58)	3 (1–13)	10%	16 pregnancies of 13 patients
	CY/TBI (>12 Gy)	HM	203	33 (15–57)	3 (1–10)	5%	
Allogeneic	TBI (8.5–13.2) based regimen	HM	79	NA	4 (0.3–10)	13.5% (>18 years), 100%(<18 years)	1 live birth in 1 patient
Allogeneic	BU/CY	HM	73	24 (14–57)	2 (1–6)	1%	No pregnancy in 1 patient
Allogeneic	FDR/MEL ± ETP ± CA ± TBI (3–4 Gy)	HM	11	10 (1–18)	8 (3–14)	82%	NA
Allogeneic	FDR/MEL ± ATG	EBV-LPD, HM	11	25 (15–38) at the examination	NA	82%	NA
Autologous	BEAM	HL, NHL	25	27 (17–40)	8 (2–17)	68%	12 live births, 1 spontaneous abortion and 2 current pregnancies in 15 pregnancies of 10 patients
Autologous	MEL ± ETP	HL, NHL	30	77% younger than 40 years	NA	NA	16 live births (2 twins and 1 triplets) in 12 pregnancies of 10 patients. Abortions were not fully assessed.
Allogeneic Autologous Syngeneic	CY/TBI with OS or CA/TBI with OS	HM, AA	19	23 (19–33)	4 (0.2–10)	78%	2 live births, 2 spontaneous abortions and 1 current pregnancy in 5 pregnancies of 3 patients

Ashizawa M et al. 2020

Gonadotossicità nelle leucemie acute

- I regimi comunemente usati per la terapia di induzione non causano insufficienza ovarica immediata e permanente (<20%)
- Necessario iniziare il più precocemente possibile il trattamento (spesso presente leucocitosi, neutropenia, piastrinopenia, CID)
- L'unico intervento possibile può essere ormonale (GnRHa)[1]
- La soppressione mestruale è utile anche per evitare menorragia secondaria a trombocitopenia severa post chemioterapia
- La stratificazione prognostica con conseguente intensificazione del trattamento e selezione dei pazienti candidati al trapianto allogenico in I linea avviene dopo l'inizio della terapia (cariotipo, biologia molecolare, valutazione della MRD in corso di trattamento)
- Le donne con leucemia acuta devono essere informate sui rischi di infertilità possibilmente prima dell'inizio della terapia, perché la consulenza, anche senza il successivo intervento di FP, migliora la qualità della vita e riduce il disagio nei lungosopravviventi.[2,3]

1. Loren AW et al. 2015; 2. Skaczkowski G et al. 2018; 3. Ussher JM et al. 2018

Gonadotossicità nella LMC

- Terapia standard: TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib…)
- FDA: farmaci di categoria D (“positive evidence of human fetal risk”): sono embrio-tossici e teratogeni (no nilotinib)
- Possibile criopreservazione degli ovociti prima o durante la terapia con TKI.
- Paziente in risposta > MR4 (trascritto BCR-ABL < 0.01%): sospensione TKI, tentare gravidanza con monitoraggio qPCR mensile, considerare ripresa TKI (nilotinib dal secondo trimestre, non passa placenta. No dasatinib: passa placenta) o IFN
- Se BCR-ABL >1%; riprendere TKI subito dopo il parto
- Vietare allattamento: TKI passano nel latte materno.

Risk of female infertility according to treatment for lymphoproliferative neoplasms.

Risk	Regimen / Agent
High (> 70%)	escalated BEACOPP (≥30 years)
	DA-EPOCH-R (> 40 years)
	ASCT
Intermediate (40 – 70%)	escalated BEACOPP (< 30 years)
	R-CHOP (> 35 years)
	DA-EPOCH-R (< 40 years)*
	Hyper-CVAD
Low (20 – 40%)	ABVD (> 35 years)
	R-CHOP (< 35 years)
	FCR
Very low (< 20%)	ABVD (< 35 years)
	R
Unknown	R-Bendamustine
	Brentuximab
	Nivolumab, pembrolizumab
	Lenalidomide
	Ibrutinib, idelalisib

escBEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincris- tine, procabazine, prednisone); ASCT (autologous stem cell transplant); R- CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone); DA-EPOCH-R (dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclopho- sphamide, doxorubicin, and rituximab); FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab); ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine); R (ri- tuximab); *–exact percentage of risk is unknown.

Silvestri E et al 2020

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative

- A tutte le pazienti in età fertile affette da una neoplasia linfoproliferativa potenzialmente curabile prima del trattamento deve essere offerta una consulenza per la preservazione della fertilità (FP). La scelta del miglior approccio di conservazione dovrebbe considerare diverse variabili, prima fra tutte l'urgenza della terapia antitumorale
- Il tema della FP nei pazienti affetti da linfoma presenta alcune nuove criticità dovute all'introduzione di nuovi regimi chemioterapici e molecole nel panorama clinico[1]
- Sono disponibili ampi studi su linfomi a maggiore incidenza soltanto con chemioterapie «classiche»[2,3,4]
- Istotipi più comuni di linfoma in età fertile: linfoma di Hodgkin classico (cHL) e linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL), tra cui il linfoma primitivo a grandi cellule B (PMBL)[5]
- Altri istotipi di linfoma meno frequenti nei pazienti giovani: linfoma follicolare (FL), linfoma mantellare (MCL), linfoma di Burkitt (BL) e leucemia linfatica cronica / linfoma a piccoli linfociti (LLC / SLL). Raro, il linfoma a cellule T (PTCL)[5]
- Considerando i buoni tassi di OS, è assolutamente necessario valutare la fertilità di base, al fine di consentire un progetto di genitorialità.

1. Traila et al., 2018; 2. Van der Kaaij et al., 2007; 3. Behringer et al., 2012; 4. Anderson et al., 2018; 5. Swerdlow et al., 2016

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative
Linfoma di Hodgkin 1

- Il cHL è più frequente nella 2ª o 3ª decade di vita e presenta **OS_{5y} > 75%**[1]
- Per circa **il 10-20% di cHL** sarà necessaria una chemioterapia di salvataggio seguita da un consolidamento con trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe (**ASCT**), con un maggiore impatto sulla fertilità.
- Terapia di **I linea standard è l'ABVD** (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina).
  - Stadio I-II favorevoli: 4 cicli ABVD; Stadio I-II sfavorevoli o III-IV stadio: 6 ABVD; IV stadio possibile 6 BV-AVD.
- 4 ABVD: il 90% dei pazienti ha un ciclo mestruale regolare dopo la terapia (recupero mediano di 1 anno) e l'effetto gonadotossico è basso[2]
- 6 ABVD: recupero completo dell'AMH durante il periodo di follow-up di 3 anni in tutti i pazienti sotto i 35 anni, ma solo nel 37% di quelli più anziani[3]
- In una meta-analisi, il GnRHa sembra essere efficace nel proteggere le ovaie durante la chemioterapia, in termini di recupero o mantenimento delle mestruazioni, insufficienza ovarica prematura (POF) e ovulazione, ma i dati sulla fertilità erano insufficienti[4]

1. Engert et al., 2009; 2. Behringer et al., 2012; 3. Anderson et al., 2018; 4. Demeestere et al., 2016

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative
Linfoma di Hodgkin 2

- **escBEACOPP** (bleomicina, etoposide, adriamicina, ciclofosfamide, vincristina, procarbazina, prednisone) include alte dosi di alchilanti e procarbazina, è impiegato per il trattamento di pazienti con stadio avanzato (non in Italia) e come salvataggio in pazienti con iPET positiva (ultimamente in disuso)
- escBEACOPP: **elevato tasso di amenorrea e infertilità**[1] e ridotto recupero di AMH[2]
- Il recupero di un ciclo regolare nel 82% delle donne di età < 30 anni e 45% in età > 30 anni[3], ma mancano dati di gravidanze.
- Per questo regime utilizzato per sei-otto cicli, nessuna protezione del pool ovarico è stata documentata con co-trattamento con GnRHa o contraccettivi orali[4]

1. Behringer et al., 2005; 2. Anderson et al., 2018; 3. Behringer et al., 2012; 4. Behringer et al., 2010

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative
DLBCL e PMBL 1

- **DLBCL OS_{5y} 60-70%; PMBL OS_{5y} 95%**[1]
- Per circa il **30% dei DLBCL** sarà necessaria una chemioterapia di salvataggio seguita da un consolidamento con trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe (**ASCT**), con un impatto maggiore sulla fertilità.
- Terapia di I linea standard in DLBCL: **6 cicli R-CHOP** o CHOP-like
- 6 R-CHOP o CHOP-like: rischio di infertilità basso (< 20%), ma aumenta se > 35 anni[2]
- Descritte compromissione ovarica tardiva e menopausa precoce[3]
- La protezione ovarica con GnRHa è stata riportata in una meta-analisi[4], ma la sua efficacia nella prevenzione della fertilità non è stata definitivamente stabilita[5,6]

1. Zelenetz et al., 2019; 2. Schüring et al., 2018b; 3. Meissner et al., 2015; 4. Chen et al., 2019; 5. Salama et al., 2019; 6. Demeestere et al., 2016

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative DLBCL e PMBL 2

- Terapia di I linea standard in PMBL o DLBCL aggressivi: **DA-EPOCH-R.**
- Elevato tasso di CR e OS nel PMBL (frequente nelle donne in età fertile).
- Analisi retrospettiva su 28 pazienti con PMBL in pre-menopausa (età mediana 30,5 anni, range 21-50) valutato lo stato gonadico e di fertilità[1]. DA-EPOCH-R ha indotto insufficienza ovarica in pazienti di età superiore ai 37 anni, ma le pazienti più giovani hanno potuto recuperare la loro funzione ovarica (11 gravidanze complessive in 6/18 donne con età comprese tra 21 e 37 anni)

1. Gharwan et al., 2016

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative
FL

- FL presenta elevati tassi di **OS (70% a 10 anni),** ma anche **elevato rischio di recidiva**, PFS_{5y} 60% (Zelenetz et al., 2019).
- Raro in età fertile
- Terapia di I linea: **R-Benda, O-Benda, R-CHOP**.
- Non sono disponibili dati sulla fertilità di combinazioni di Bendamustina.
- Si ricorda che i pazienti in remissione eseguono il mantenimento con l'Ab monoclonale per 2 anni.

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative
MCL

- OS_{5y} 66%
- Non frequente in età fertile
- Terapia di I linea per pazienti in età fertile: **3 R-CHOP/3 R-DHAOx o 3 R-DHAP** (rituximab, desametasone, oxaliplatino o cisplatino, citarabina ad alte dosi) **+ consolidamento con ASCT** (elevato impatto sulla fertilità)
- Elevato rischio di recidiva

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative
Autotrapianto

- Indicazioni per chemioterapia ad alte dosi + ASCT: **salvataggio per cHL, DLBCL, PMBL e FL giovani** ed in **I linea in MCL** e casi selezionati li linfomi aggressivi (es. PTCL).
- Elevati tassi di infertilità[1,2,3]
- Regimi di condizionamento: BEAC (BCNU / carmustina, etoposide, citarabina, ciclofosfamide) o **BEAM** (BCNU / carmustina, etoposide, citarabina, melfalan).
- Gonadotossicità e POF: 82%
- Il co-trattamento con GnRHa le riduce al 33%, ma il rischio di infertilità dipende anche da chemioterapie precedenti ed età[1]
- Menopausa entro 5 anni nel 50,9% delle pazienti (percentuali più elevate se > 40 anni)[2,4].
- Sostituzione di carmustina con fotemustina (**FEAM**) per ridurre la tossicità: mancano dati sulla fertilità[5]

1 Blumenfeld et al., 2012; 2. Barr, 2014; 3. Traila et al., 2018; 4. Demeestere et al., 2016; 5. Isidori et al., 2016

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative
Brentuximab Vedotin

- **Anticorpo-farmaco coniugato (ADC) anti CD30.**
- Farmaco: monometilauristatina E (MMAE)
- Attivo nelle malattie linfoproliferative CD30+: **cHL e T-NHL CD30+.**
- Non ci sono dati disponibili sulla fertilità.
- Studi preclinici sugli animali hanno mostrato malformazioni fetali e basso livello di vitalità embrionale[1]
- Per l'assenza di dati clinici per questa coorte, i pazienti di sesso femminile e maschile devono essere avvertiti di evitare il concepimento per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose di BV[2,3,4]

1 Scott, 2017; 2 Traila et al. 2018; 3. Wahl et al. luglio 2002; 4. Francisco et al. 2003.

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative
Nivolumab e pembrolizumab

- Anticorpi monoclonali anti PD-1 (checkpoint inhibitor)
- In ematologia utilizzati quasi esclusivamente nel cHL
- Impatto sulla fertilità: dati non disponibili
- Attualmente i pazienti curati con nivolumab o pembrolizumab sono già pesantemente pretrattati

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative
Rituximab

- Primo anticorpo monoclonale IgG anti-CD20 utilizzato nel linfoma B.
- Nonostante più di 20 anni di uso, ci sono ancora pochi dati sulla sua influenza sulla fertilità.
- Le IgG attraversano la barriera placentare. Può causare deplezione delle cellule B fetali[1]
- Raccomandato evitare la gravidanza fino a 12 mesi dall'ultima somministrazione[2,3]
- 153 donne incinte esposte a rituximab: 90 hanno partorito bambini vivi. 22 bambini prematuri; 1 morto a 6 settimane; 4 infezioni neonatali; 2 malformazioni congenite[2]

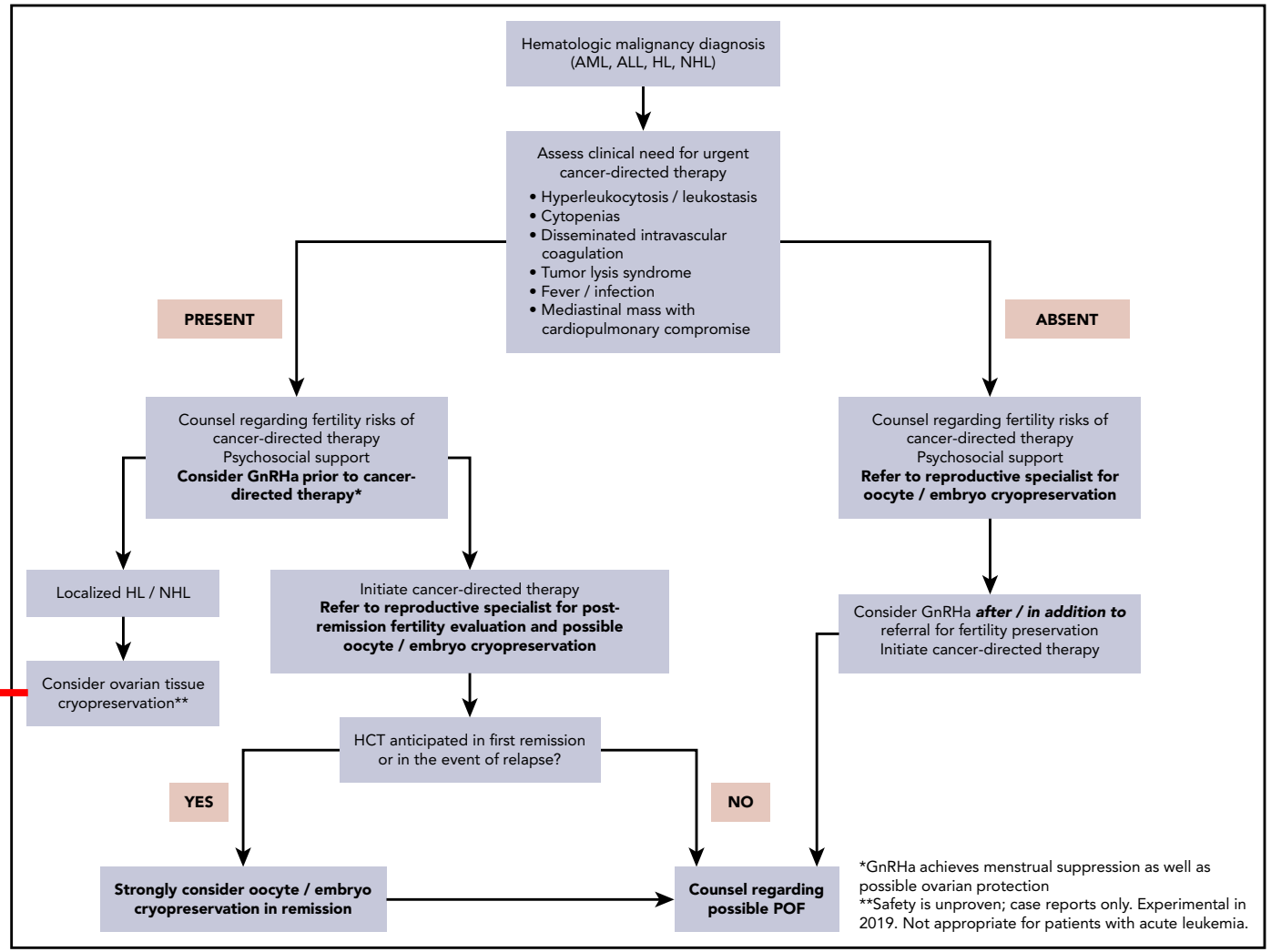
1 Pavanello et al. 2017; 2. Chakravarty et al. 2011; 3. Flint et al. 2016

Gonadotossicità nelle S. linfoproliferative altri farmaci

- **Lenalidomide:**
  - Agente immunomodulante
  - rischio teratogeno: viene applicato di routine un programma di prevenzione della gravidanza[1]
  - Documentata efficacia in: MCL, DLBCL, MZL, e FL, ma anche sindromi mielodisplastiche e MM[2]
  - Generalmente non utilizzata in prima linea.
  - Tuttavia, lo studio RELEVANCE nel FL in stadio avanzato ha mostrato la stessa efficacia della combinazione R-Lena vs R-chemio[3]
- **Ibrutinib ed Idelalisib:**
  - Ibrutinib: inibizione della tirosin-chinasi di Bruton
  - Idelalisib inibizione del δ PI3K
  - Impiegati per il trattamento della LLC / SLL, anche in prima linea per i giovani pazienti ad alto rischio genetico. Ibrutinib impiegato in MCL
  - Non sono attualmente disponibili dati dell'effetto sulla fertilità[4]

1 Bwire et al. 2011; 2. Flowers et al. 2018; 3. Morschhauser F et al. 2018; 4. Salles et al. 2019b

Fertility preservation approach for women (postpuberty) with newly diagnosed hematologic malignancy.



Alison Wakoff Loren and Suneeta Senapati 2019

Alert!
L'ovaio è un organo «santuario», possibile localizzazione di cellule maligne, specialmente nel caso di leucemia acute e linfomi aggressivi con localizzazioni extranodali

Dolmans MM et al. 2013

.....GRAZIE!