Ripresa mestruale e contraccezione dopo tumore

Funzione ovarica e qualità di vita dopo il tumore

Genova, 14 Dicembre 2022

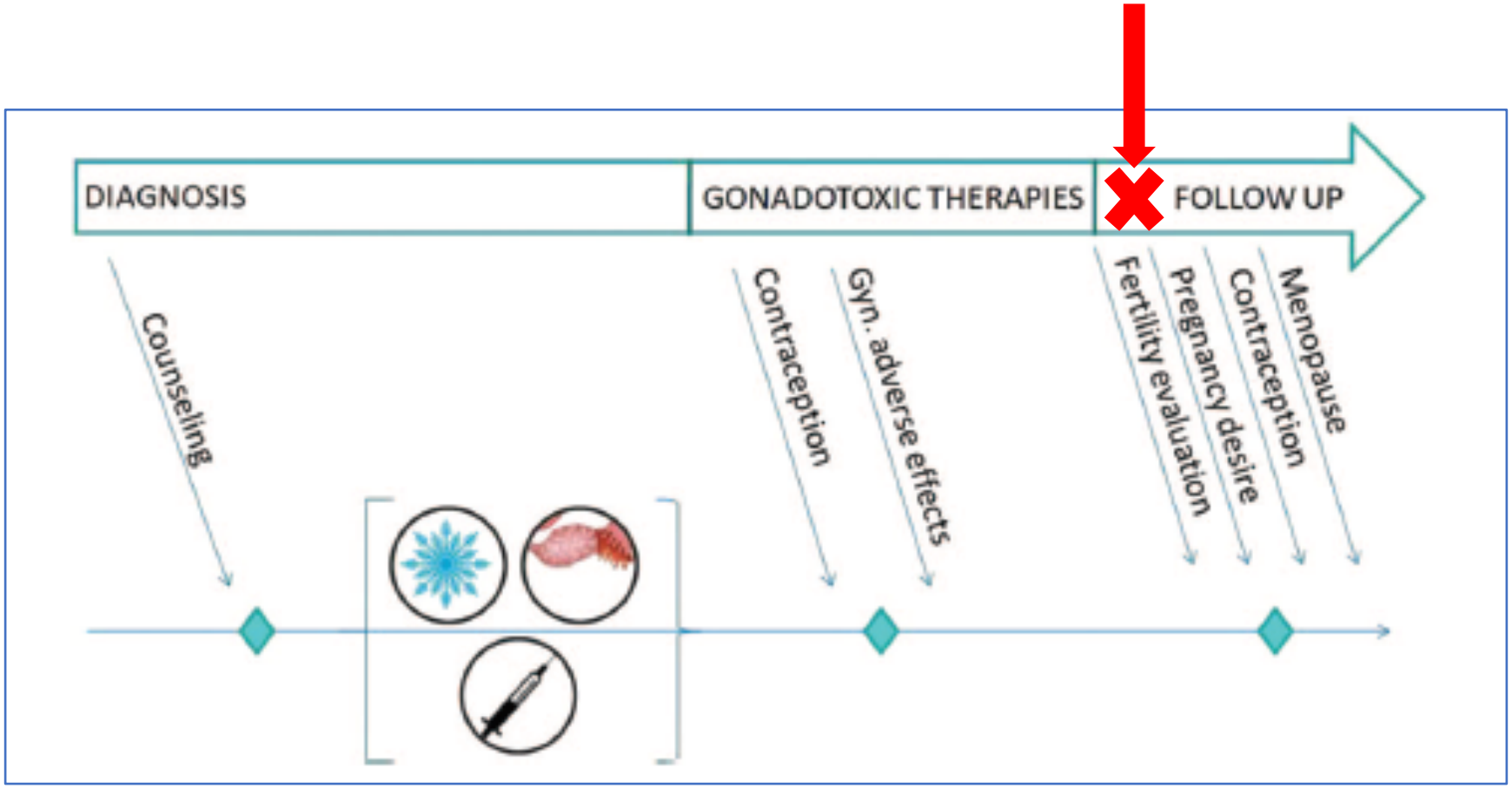
Dott.ssa Claudia Massarotti

Clinica Ostetrica e Ginecologica

Direttore: prof. Angelo Cagnacci

IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

Dipartimento DINOGMI - Università degli Studi di Genova



Massarotti et al, 2019

Chemioterapia e mestruazioni

L'amenorrea durante terapie gonadotossiche è comune:

- % variabili in base a caratteristiche paziente e terapia
- Dal 40 al 77.7% nelle terapie a bassa-media gonadotossicità
- Nella quasi totalità dei casi delle terapie ad alta gonadotossicità

Sukumvanich et al, 2010; Meng et al, 2013; Chiodi et al, 2016; Liedtke et al, 2012; Gast et al, 2019

Nelle terapie a bassa-media gonadotossicità solo il 20-30% di queste amenorree si rivelerà definitiva

Sukumvanich et al, 2010; Gast et al, 2019

Ad oggi, nella paziente giovane, la maggior causa di amenorrea durante chemioterapia è… il medico!

Evidenza forte per l’uso di analoghi del GnRH durante la chemioterapia per la preservazione della funzione ovarica (non della fertilità!) per le pazienti con tumore della mammella

Ad oggi, nella paziente giovane, la maggior causa di amenorrea durante chemioterapia è… il medico!

VOLUME 36 · NUMBER 19 · JULY 1, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient–Level Data

Matteo Lambertini, Halle C.F. Moore, Robert C.F. Leonard, Sibylle Loibl, Pamela Munster, Marco Bruzzone, Luca Boni, Joseph M. Unger, Richard A. Anderson, Keyur Mehta, Susan Minton, Francesca Poggio, Kathy S. Albain, Douglas J.A. Adamson, Bernd Gerber, Amy Cripps, Gianfilippo Bertelli, Sabine Seiler, Marcello Ceppi, Ann H. Partridge, and Lucia Del Mastro

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no treatment	Risk with GnRH agonst				
Premature ovarian insufficiency (POI)	309 per 1,000	142 per 1,000 (101 to 203)	OR 0.37 (0.25 to 0.57)	722 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕	

Ad oggi, nella paziente giovane, la maggior causa di amenorrea durante chemioterapia è… il medico!

Evidenza forte per l'uso di analoghi del GnRH durante la chemioterapia per la preservazione della funzione ovarica (non della fertilità!) per le pazienti con tumore della mammella

Dati contrastanti per i tumori ematologici… con il beneficio aggiunto di evitare menorragie importanti

Non indicata per la preservazione della funzione ovarica prima di terapie ad alta tossicità (condizionamento per HSCT)

Wang et al. BMC Women's Health (2022) 22:436
https://doi.org/10.1186/s12905-022-02039-8

BMC Women's Health

RESEARCH Open Access

Gonadotropin-releasing hormone agonist for the preservation of ovarian function in survivors of haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases

Zhenhong Wang[1*†], Jian An[2†] and Chaohua Wang[3*]

311 pazienti sottoposti a chemioterapia mieloablativa e HSCT

POI: 78.50% for the GnRHa group versus 83.33% for the control group

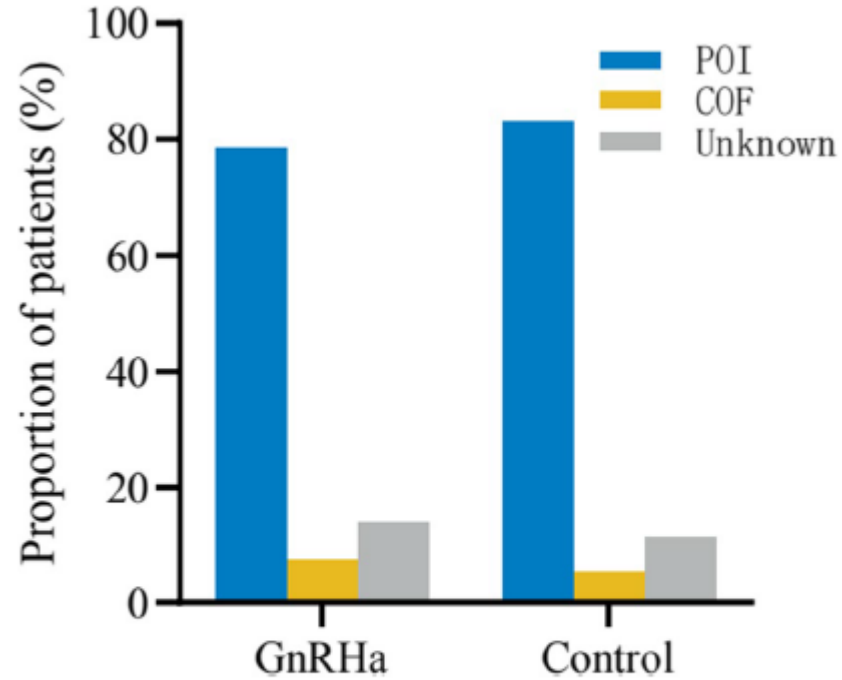


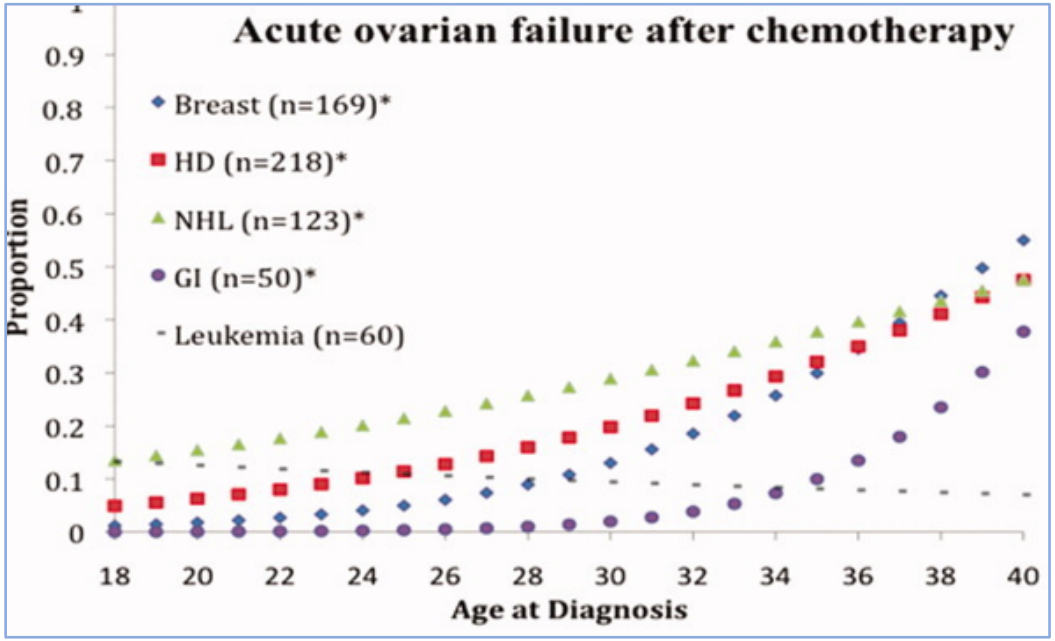
Fig.1 The difference between the GnRH-a treated or untreated patients regarding POI rate in survivors did not reach statistical significance for the study population. POI, premature ovarian insufficiency; COF, cyclic ovarian function

«e adesso cosa succederà al mio ciclo?»

Degree of risk	Type of anticancer treatment
High risk (> 80%)	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women ≥ 40 years
Intermediate risk (40–60%)	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women of 30–39 years -AC × 4 cycles in women ≥ 40 years -FEC × 6 cycles -ddFEC × 6 cycles -AC × 4 cycles → T × 4 cycles -EC or FEC × 4 cycles → P × 4 cycles -ddEC or ddFEC × 4 cycles → ddP × 4 cycles
Low risk (< 20%)	CMF, CEF, CAF, TAC × 6 cycles in women ≤ 30 years -AC × 4 cycles in women ≤ 40 years
Very low or no risk	Methotreaxte -Fluorouracil -Tamoxifen -Trastuzumab (?)
Unknown risk	Targeted agents: pertuzumab, lapatinib, T-DM1, bevacizumab, everolimus, CDK4/6 inhibitors, PARP inhibitors

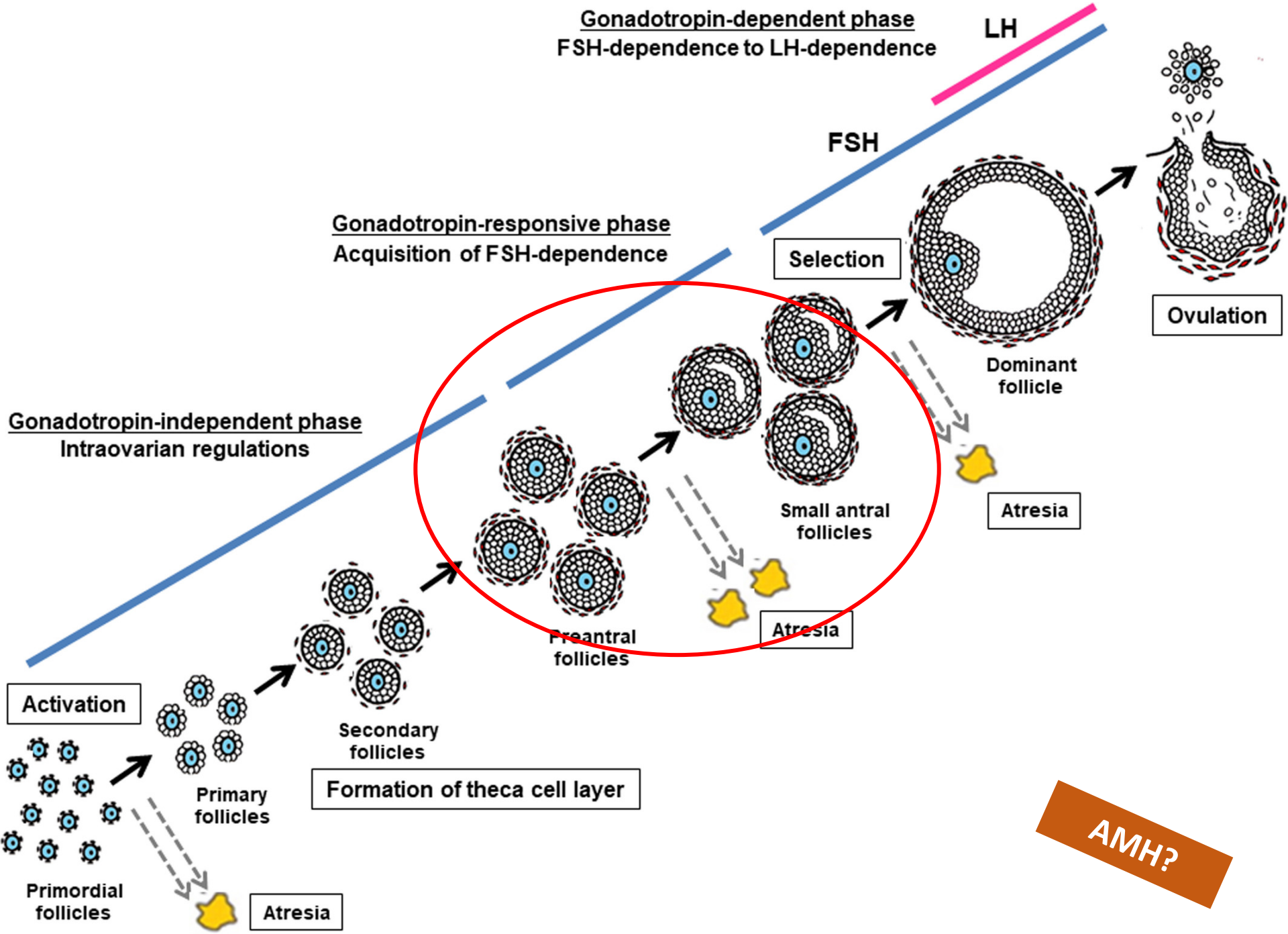
Gonatossicità della terapia?

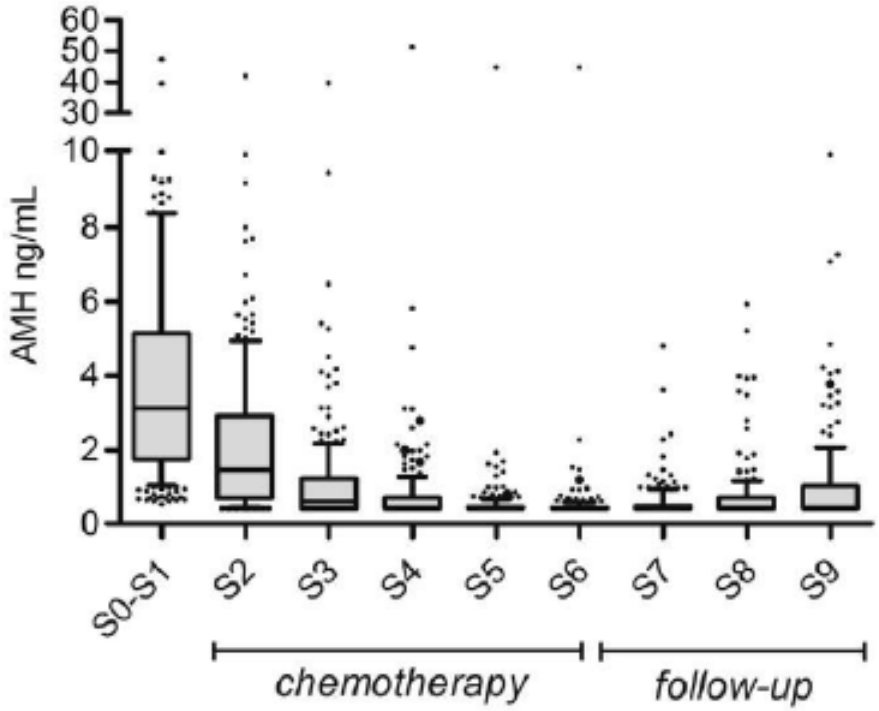
Lambertini et al, 2017

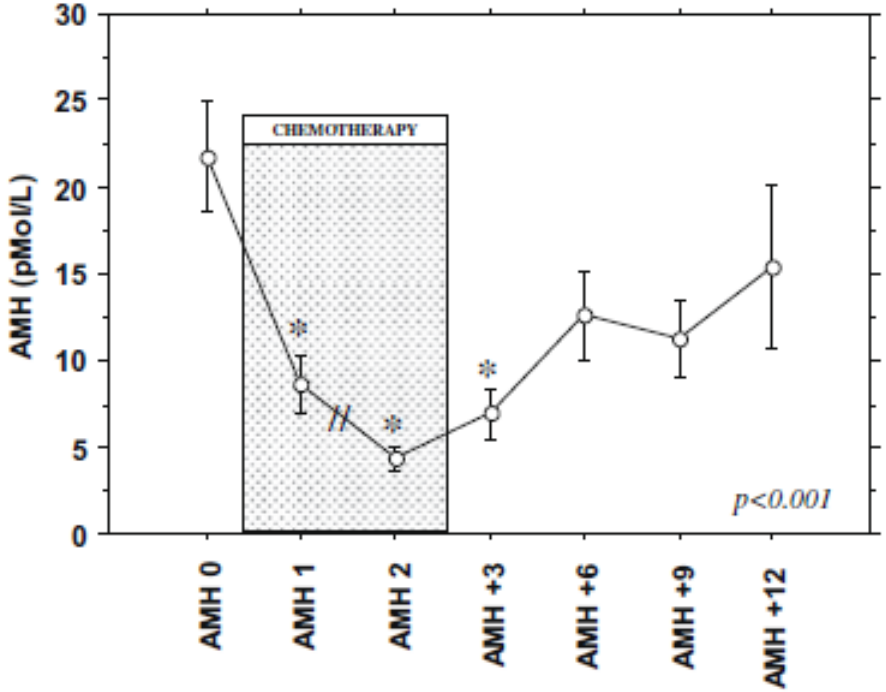


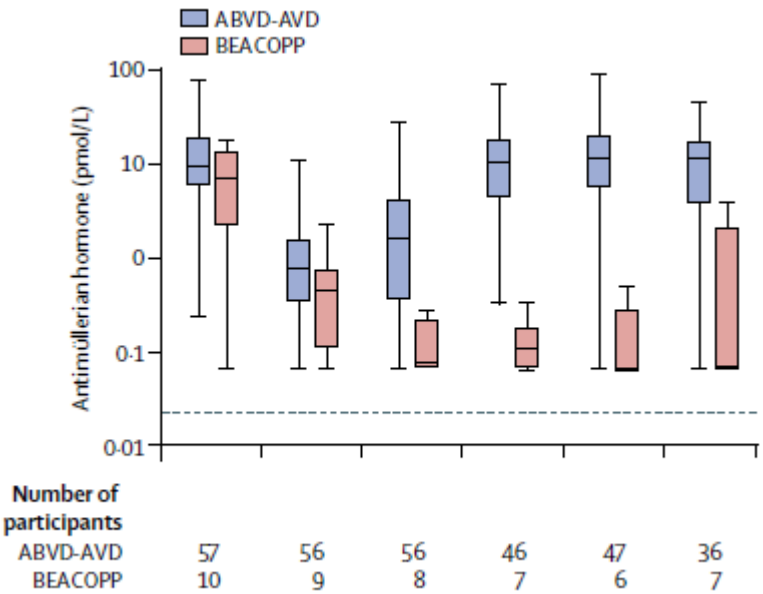
Età?

Letourneau et al, 2012
Anderson et al, 2017


Gonadotropin-dependent phase
FSH-dependence to LH-dependence
LH
FSH
Gonadotropin-responsive phase
Acquisition of FSH-dependence
Selection
Ovulation
Dominant follicle
Gonadotropin-independent phase
Intraovarian regulations
Small antral follicles
Atresia
Preantral follicles
Atresia
Activation
Secondary follicles
Formation of theca cell layer
Primary follicles
Primordial follicles
Atresia
AMH?







AMH?

Dezellus et al, 2017
Behringer et al, 2013
Decanter et al, 2009

Gonatossicità della terapia?

Età?

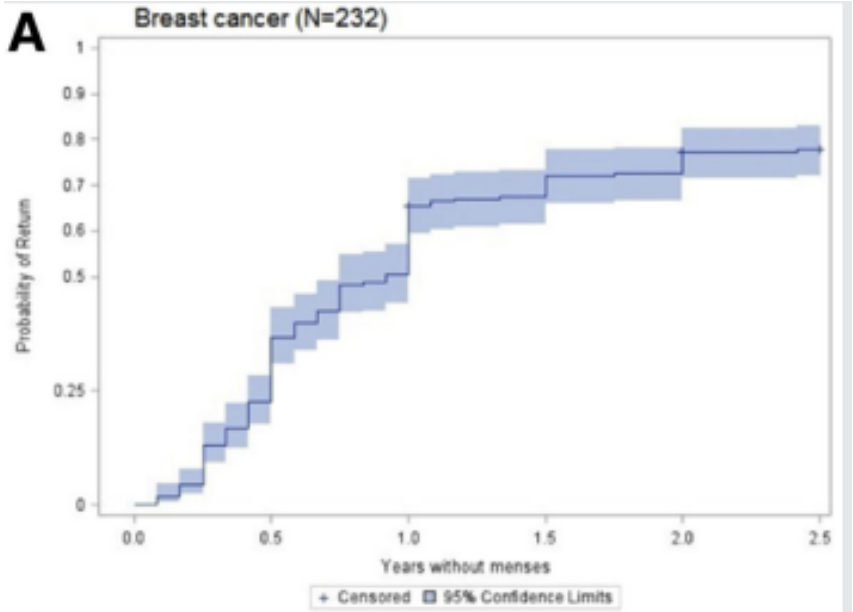
AMH?

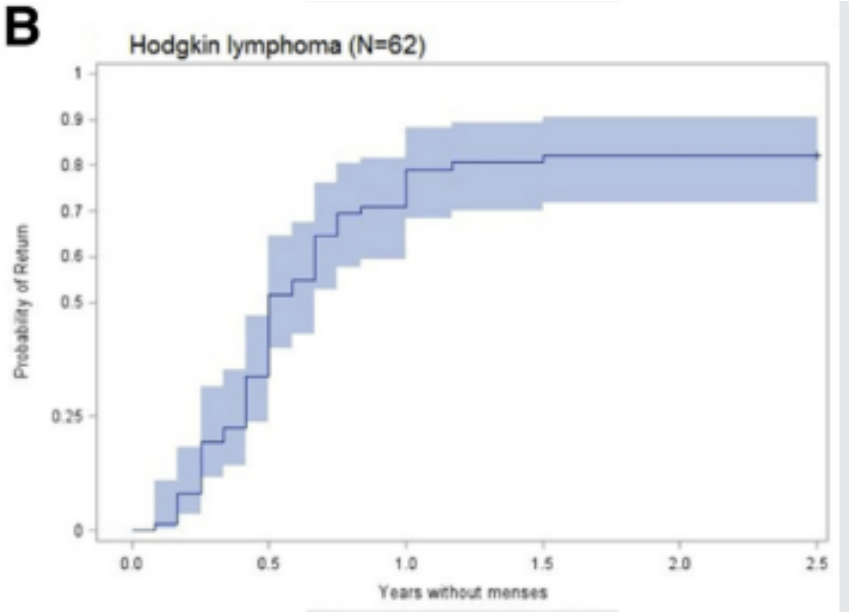
….TEMPO?

Menses resumption after cancer treatment–induced amenorrhea occurs early or not at all

Melanie H. Jacobson, M.P.H.,[a] Ann C. Mertens, Ph.D.,[b] Jessica B. Spencer, M.D.,[c] Amita K. Manatunga, Ph.D.,[d] and Penelope P. Howards, Ph.D.[a]

[a] Department of Epidemiology, Rollins School of Public Health, Emory University; [b] Aflac Cancer and Blood Disorders Center, Department of Pediatrics and [c] Department of Gynecology and Obstetrics, Emory University School of Medicine; and [d] Department of Biostatistics and Bioinformatics, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia





Jacobson et al, 2016

Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2016; Early Online: 1–6
© 2016 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group
ISSN 0144-3615 print/ISSN 1364-6893 online
DOI: 10.3109/01443615.2016.1154508

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

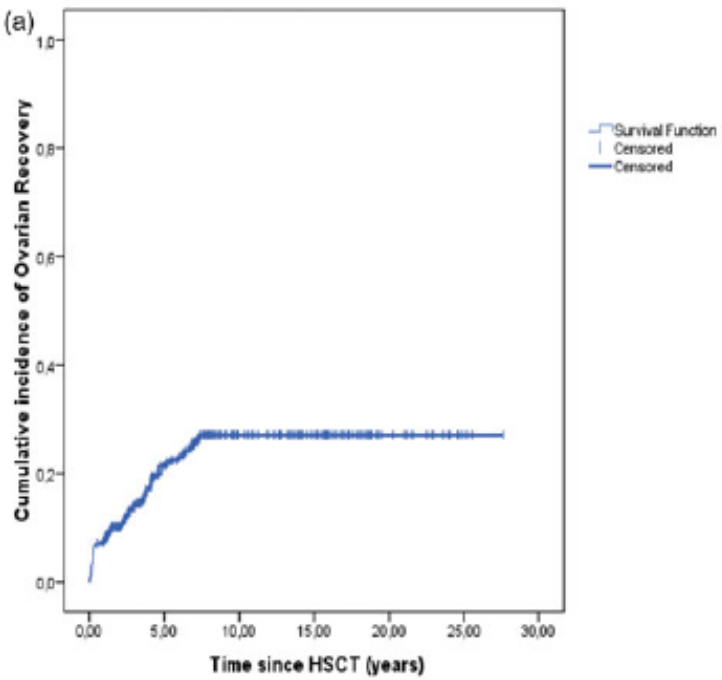
ORIGINAL ARTICLE

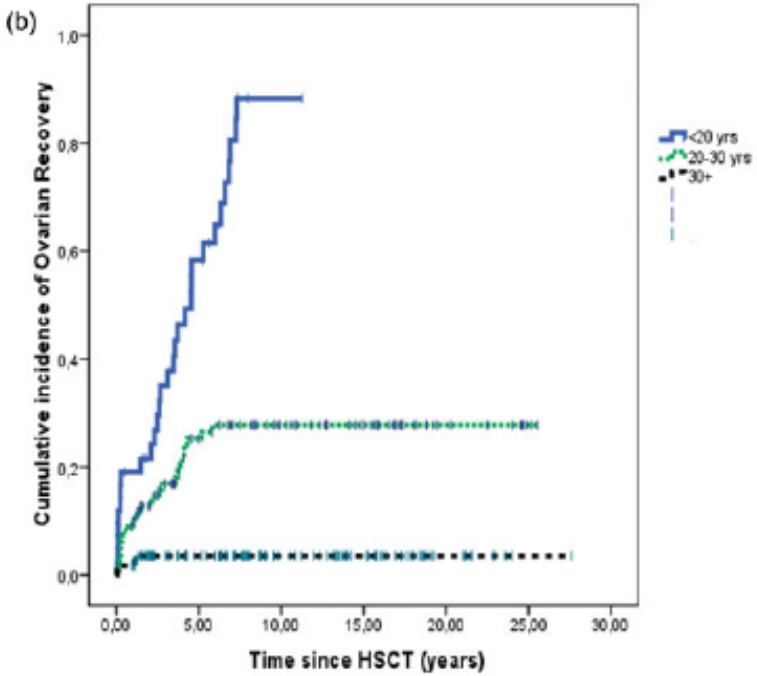
Menstrual patterns, fertility and main pregnancy outcomes after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

Sandra Chiodi[1], Simonetta Spinelli[1], Paolo Bruzzi[2], Paola Anserini[3], Carmen Di Grazia[1] & Andrea Bacigalupo[1]

[1]*Hematology Department, IRCCS San Martino-IST, Genoa, Italy,* [2]*Clinical Epidemiology, IRCCS San Martino-IST, Genoa, Italy, and* [3]*Physiopathology of Reproduction Unit, IRCCS San Martino-IST, Genoa, Italy*

Cumulative probability of menses resumption: 27% (SE 3%)





Chiodi et al, 2016

… E NEL FRATTEMPO?

EFFETTI COLLATERALI DA IPOESTROGENISMO

BISOGNO DI CONTRACCEZIONE

A breve-medio termine

Sintomi neurovegetativi
(sintomi vasomotori, insonnia)

Disturbi del tono dell'umore
(ansia, depressione)

Disturbi della sfera sessuale
(sindrome genitourinaria, riduzione del desiderio)

Fatigue

A lungo termine

Disfunzioni cognitive
(working memory, esecutive function, Alzheimer, Parkinson)

Udito
(riduzione percezioni otoacustiche a 6-8KHz)

Vista
(dry eye, glaucoma, maculopatia)

Rischio cardiovascolare (obesità viscerale, ipertensione arteriosa, IR, sd metabolica)

Osteopenia ed osteoporosi

Blumel et al, 2022; Honiberg et al, 2021; Chirst et al, 2018; Flores et al, 2018; Nguyen et al, 2018; Webber et al, 2016; Karaer and Tuncay, 2020; Smith et al, 2004; Uygur et al, 2005

Non somministrare una **terapia ormonale sostitutiva** in una donna giovane in menopausa oncologica (non in tumore ormono-sensibile) non solo riduce la **qualità di vita**, ma anche la **quantità di vita**

Maturitas 163 (2022) 82–87

Contents lists available at ScienceDirect

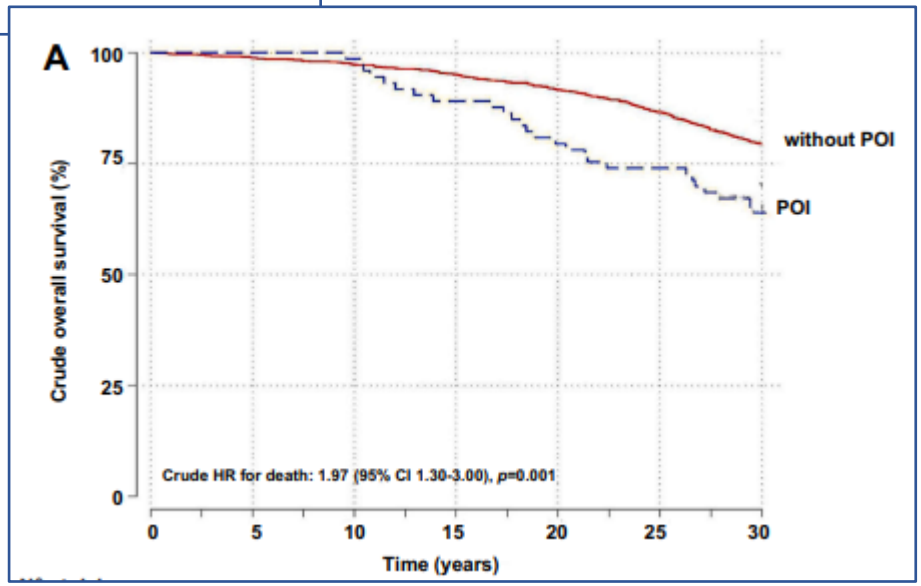
Maturitas

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

Original article

Is premature ovarian insufficiency associated with mortality? A three-decade follow-up cohort

Juan E. Blümel [a,*], Edward Mezones-Holguín [b,c], Peter Chedraui [d,e], Percy Soto-Becerra [b,c], Eugenio Arteaga [f], María S. Vallejo [g]



Rischio di mortalità:
POI: aHR 1.60 (05% CI 1.03–2.47)

L'amenorrea ipergonanotropa nella paziente giovane **è una patologia** e non può essere paragonata alla menopausa fisiologica

Va trattata, indipendentemente dai sintomi riportati

La terapia ormonale sostitutiva in età premenopausale (<50 anni) non aumenta il rischio sulla mammella

Review

The British Menopause Society and Women's Health Concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency

Haitham Hamoda;[1] on behalf of The British Menopause Society and Women's Health Concern

Human Reproduction, Vol.31, No.5 pp. 926–937, 2016
Advanced Access publication on March 22, 2016 doi:10.1093/humrep/dew027

human reproduction ESHRE PAGES

ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency†

The ESHRE Guideline Group on POI, L. Webber[1,*], M. Davies[1], R. Anderson[2], J. Bartlett[3], D. Braat[4], B. Cartwright[5], R. Cifkova[6], S. de Muinck Keizer-Schrama[7], E. Hogervorst[8], F. Janse[9], L. Liao[1], V. Vlaisavljevic[10], C. Zillikens[11], and N. Vermeulen[12]

Quale terapia ormonale sostitutiva?

- ☐ Fino ad età menopausale (50 anni)
- ☐ Formulazioni cicliche preferibili
- ☐ 17beta estradiolo preferibile a EtE o ECE
- ☐ Via transdermica preferibile
- ☐ Dosi estrogeniche fisiologiche per età preferibili
- ☐ Progesterone naturale/diidrogesterone preferibile
- ☐ Se atrofia VV, è possibile associare estrogeni topici

La terapia sostitutiva per la menopausa **non è contraccettiva**

!

Un'attività ovarica imprevedibile e fluttuante non è da escludere anche nelle donne con danno ovarico severo (ovulazione spontanea nel 20%; gravidanza spontanea nel 5-10%)

La TOS **può paradossalmente aumentare la fertilità** per un breve periodo > riduzione dei livelli di FSH, aumento della sensibilità all'FSH delle cellule della granulosa

GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY
2021, VOL. 37, NO. 2, 166–170
https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1810658

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

CONTRACEPTION AND CANCER

Check for updates

Contraception in cancer survivors: insights from oncofertility follow-up visits

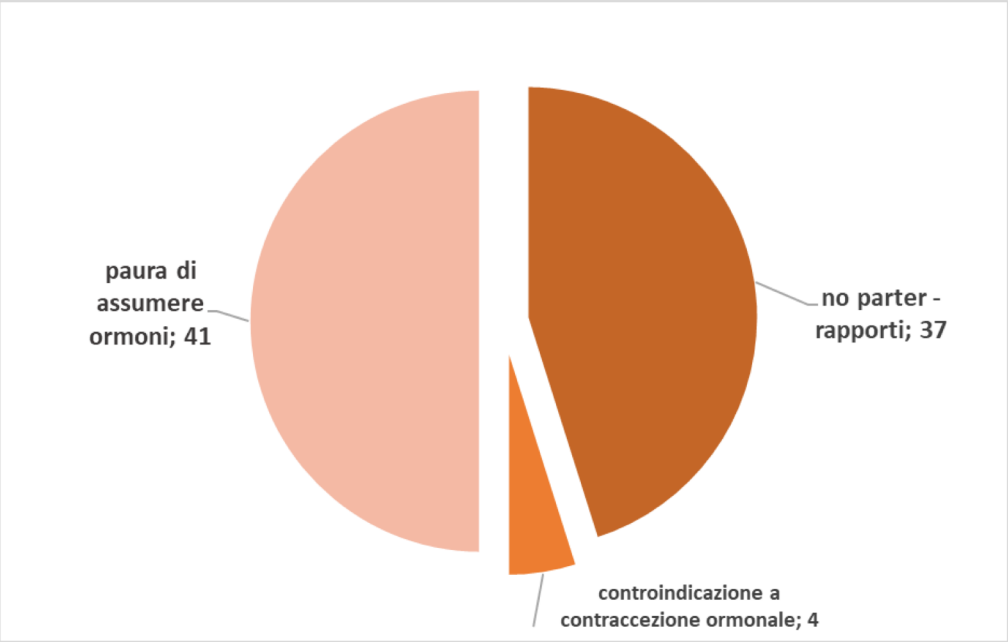
Claudia Massarotti[a], Lorenzo Lo Monaco[b], Paola Scaruffi[a], Fausta Sozzi[a], Valentino Remorgida[c,d], Angelo Cagnacci[c,d] and Paola Anserini[a]

[a]Physiopathology of Human Reproduction Unit, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy; [b]School of Medicine, University of Genova, Genova, Italy; [c]Academic Unit of Obstetrics and Gynecology, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italy; [d]DINOGMI Department, University of Genova, Genova, Italy

Solo il 3.2% (9/280) ha parlato spontaneamente di contraccezione

Tra la contraccezione ormonale, l'anello vaginale è risultato essere il metodo preferito (28%)

Il 44% delle donne senza tumore ormono-sensibile tendeva a rifiutare, come prima ipotesi, la contraccezione ormonale



La presa in carico **a lungo termine** della paziente sottoposta a terapia gonadotossica è la chiave per un adeguato counseling e trattamento

La valutazione della ripresa ovarica e della fertilità non può che essere **dinamica e multi-step**

Dopo terapia gonadotossica, la paziente deve ricevere adeguato counseling sul **rischio di POI**, ma anche sulla necessità **contraccettiva**

La terapia ormonale sostitutiva **va effettuata**, almeno fino all'età fisiologica della menopausa, indipendentemente dai sintomi

Sia la contraccezione ormonale combinata che la terapia sostitutiva classica possono essere usate

La **contraccezione ormonale** combinata può essere preferita nelle donne giovani con bisogno contraccettivo

La **terapia ormonale sostitutiva** va preferita in presenza di fattori di rischio cardiovascolare e metabolico e in età più avanzata

Grazie per l'attenzione

claudia.massarotti@unige.it

@maclaudiaa

Clinica Ostetrica e Ginecologica - Direttore: prof. Angelo Cagnacci
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino
Dipartimento DINOGMI - Università degli Studi di Genova