



Linee guida PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Edizione 2020

In collaborazione con



Coordinatore	Lucia Del Mastro	Breast Unit - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova - Genova	
Segretario	Matteo Lambertini	U.O.C. Clinica di Oncologia Medica - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova - Genova	
Estensori	Paola Anserini	S.S. Fisiopatologia della Riproduzione Umana - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova	
	Eva Blondeaux	Breast Unit - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova - Genova	
	Ugo De Giorgi	S.S.D. Oncologia Genitourinaria - Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) IRCCS - Meldola	
	Gianluca Ingrosso	Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Biomediche - Università degli Studi di Perugia, Perugia	
	Giorgia Mangili	Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia - IRCCS San Raffaele - Milano	
	Rosario Mazzola	Dipartimento di Radioterapia Oncologica Avanzata - IRCCS Sacro Cuore Don Calabria - Negrar di Valpolicella - Verona	
	Fedro Alessandro Peccatori	Fertilità e Procreazione, Div. Oncologia Ginecologica - Istituto Europeo di Oncologia - Milano	
	Valentina Sini	U.O. Centro Oncologico SS-NRM - Asl Roma1 - Roma	
Revisori	Saverio Cinieri	AIOM	Oncologia - ASL Brindisi - Brindisi
	Gabriella Macchia	AIRO	Radioterapia – Gemelli Molise - Campobasso
	Enrico Vizza	SIGO	Ginecologia Oncologica – Istituto Regina Elena - Roma
	Andrea Garolla	IGG	UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione, Azienda Ospedaliera Università degli Studi di Padova - Padova
	Carlo Foresta	SIAMS	UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione, Azienda Ospedaliera Università degli Studi di Padova – Padova
	Chiara Martin		Paziente
	Arianna Sebastianelli		Infermiera

**Gruppo
metodologico**

Michela Cinquini

Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri
IRCCS - valutazione e sintesi delle prove

Ivan Moschetti

Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri
IRCCS - valutazione e sintesi delle prove

Veronica Andrea Fittipaldo

Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri
IRCCS – ricerca della letteratura

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle prove a supporto e dalla forza della raccomandazione

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle prove sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità Globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione (2)
ALTA ↓	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(1) Qualità globale delle prove: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall'applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell'esempio sottostante.

QUESITO xx:						
RACCOMANDAZIONE:						
Forza della raccomandazione:						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:						
<i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:</i>						
<i>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i>						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
Implicazioni per le ricerche future:						
Qualità globale dell'evidenza						
La qualità delle prove è stata giudicata per i seguenti motivi:						
Qualità globale delle prove:						

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2019, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell'authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

Qualità Globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
MODERATA	In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica	Positiva forte
COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY		

* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it.

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il flow della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La presente Linea Guida non ha un rappresentante dei pazienti coinvolto nel processo di produzione delle raccomandazioni. Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il panel esprime la sua opinione.

Le Linee Guida AIOM sulla Preservazione della Fertilità nei Pazienti Oncologici hanno lo scopo di migliorare la conoscenza sulla gonadotossicità dei trattamenti oncologici e radioterapici (capitolo 3), formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: le tecniche di preservazione della fertilità nell’uomo e nella donna in ambito oncologico (capitolo 4) e le tecniche di chirurgia conservativa per il trattamento dei tumori ginecologici (capitolo 5). La popolazione cui si rivolge è rappresentata da soggetti con qualsiasi diagnosi oncologica in età riproduttiva senza distinzione di sesso.

Indice

1.	Figure.....	9
2.	Introduzione.....	11
3.	Diventare genitori dopo il cancro	15
4.	Rischio di infertilità correlato ai trattamenti antitumorali.....	20
4.1	Chemioterapia e terapia endocrina	23
4.2	Radioterapia.....	26
5.	Tecniche di preservazione della fertilità.....	28
5.1	Il quadro legislativo italiano	30
5.2	Tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo	31
	5.2.1 Crioconservazione del seme.....	32
	5.2.2 Protezione gonadica con trattamenti ormonali.....	35
	5.2.3 Crioconservazione di tessuto testicolare nei pre-puberi.....	36
5.3	Tecniche di preservazione della fertilità nella donna	37
	5.3.1 Trasposizione ovarica (ooforopessi).....	39
	5.3.2 Crioconservazione di tessuto ovarico	42
	5.3.3 Crioconservazione ovocitaria	46
	5.3.4 Crioconservazione dell'embrione	55
	5.3.5 Utilizzo di tecniche di PMA dopo trattamento di neoplasia maligna	57
	5.3.6 Utilizzo di LHRH analoghi in concomitanza a chemioterapia.....	59
6.	Trattamenti conservativi per tumori ginecologici	69
7.	Bibliografia.....	87

Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)

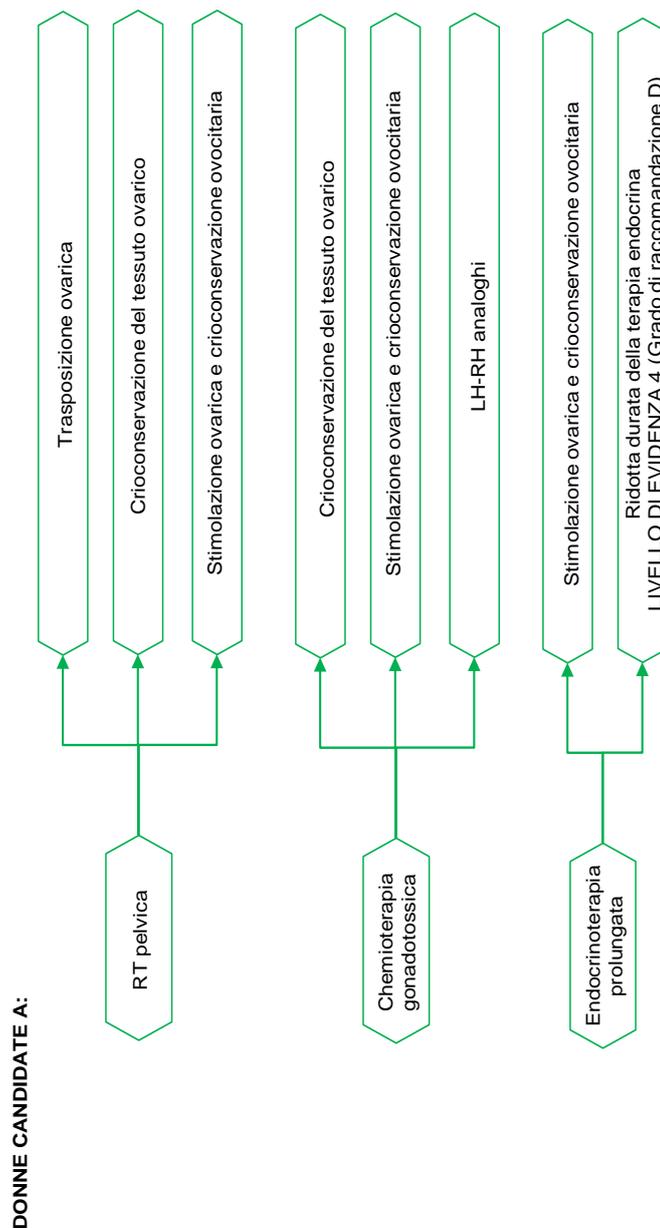
Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2019. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

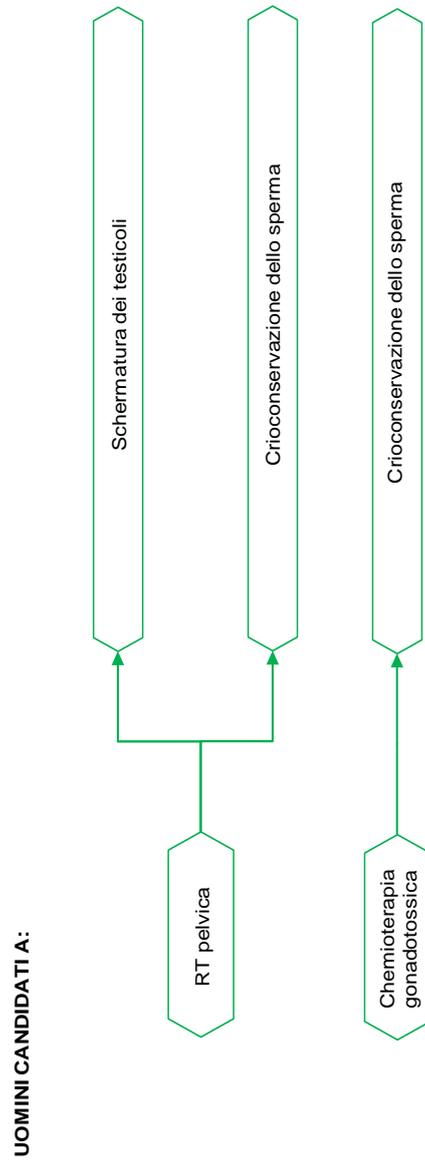
Appendice 4: Conflitti di Interesse

1. Figure

FIGURA 1 - PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' NELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE



**FIGURA 2 - PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'
NEI PAZIENTI ONCOLOGICI**



2. Introduzione

Ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni, pari al 3% della casistica generale (circa 371.000 nuovi casi di tumore maligno nel 2019 - di cui 196.000 negli uomini e 175.000 nelle donne - stima AIRTUM) ¹. Riferendosi per maggior precisione ai soli casi registrati, su un totale di 254.979 nuovi iscritti nei Registri Tumori nel 2010, i pazienti al di sotto dei 40 anni sono 7.828, con netta prevalenza per il sesso femminile (4.897 donne vs. 2.931 uomini) ². I più comuni tipi di cancro in questo sottogruppo di pazienti sono rappresentati nell'uomo da tumore del testicolo, melanoma, tumore della tiroide, linfoma non Hodgkin, tumore del colon-retto, mentre nella donna da carcinoma mammario, tumori della tiroide, melanoma, carcinoma del colon-retto e cervice uterina ¹.

Le strategie terapeutiche prevedono spesso il ricorso a trattamenti citotossici. La possibile comparsa di sterilità o d'infertilità secondaria ai trattamenti antitumorali e il disagio psico-sociale ad essa legato sono temi di importanza crescente, non solo in considerazione del miglioramento della prognosi nei pazienti oncologici di età pediatrica e giovanile ³⁻⁷, ma anche a causa dello spostamento in avanti dell'età alla prima gravidanza nei paesi occidentali ^{8,9}. In Italia l'età media alla nascita del primo figlio ha raggiunto nel 2018 i 31.2 anni ¹⁰. La percentuale di gravidanze registrate in donne oltre i 35 anni è passata dal 12% nel 1990 al 16% nel 1996 ed è stato stimato che sarà pari al 25% nel 2025 ¹¹. Un recente studio australiano ha evidenziato come il timore di sterilità secondaria non sia strettamente legato a un progetto concreto di procreazione, ma abbia più ampiamente a che fare con la sfera profonda dell'identità sessuale nel suo complesso ¹². La criopreservazione del seme sembra avere un impatto positivo nell'affrontare emotivamente la diagnosi di cancro e il suo trattamento, anche se poi i campioni di seme saranno effettivamente utilizzati solo da una minoranza dei pazienti (<10%) ¹³⁻¹⁵. Il desiderio di avere un figlio naturale prevale nettamente su alternative percorribili (adozione) o sulla possibilità, là dove la normativa lo consente (in Italia non consentite dalla legge 40/2004), di ricorrere a forme di procreazione che prevedano l'intervento di terzi (maternità surrogata) ^{16,17}. Quanto affermato è vero anche quando al desiderio di genitorialità si associa la preoccupazione relativa alla prognosi oncologica nonché al timore di possibili danni al prodotto del concepimento quale conseguenza tardiva dei trattamenti antitumorali ricevuti prima del concepimento ^{18,19}.

Attualmente la maggiore anticipazione diagnostica delle neoplasie, nonché l'aumentata efficacia dei relativi trattamenti chemio- radio- e/o ormonoterapici, ha portato al sensibile miglioramento della prognosi. I pazienti guariti possono avere la possibilità di diventare buoni genitori e vedono nella loro esperienza di malattia un fattore in grado di arricchire il loro ruolo genitoriale ^{16,17,20}.

Alcuni dati evidenziano che i pazienti infertili con pregressa diagnosi di cancro, presentano, rispetto a pazienti infertili per altri motivi, qualità di vita (depressione ²¹, ansia ²²) e funzione sessuale meno soddisfacenti ²³⁻²⁵.

Sebbene evidenze suggeriscano come alcuni pazienti preferirebbero ricevere trattamenti anche meno efficaci pur di prevenire complicanze a lungo termine ^{25,26} molti di loro preferiscono non affrontare in prima persona l'argomento con il proprio medico. Spetta quindi al clinico adeguare i livelli di comunicazione ed avviare con i pazienti una serena e corretta informazione, in collaborazione con le figure infermieristiche il cui ruolo in questo ambito è ampiamente riconosciuto anche in letteratura ²⁷⁻²⁹.

Studi anche recenti indicano che il tema della fertilità non sempre viene trattato in maniera adeguata ^{12,17,20,30-34} e che i pazienti vengono così privati della possibilità di accedere a metodiche/procedure efficaci; il dato è fortunatamente in miglioramento. Uno studio tedesco ha evidenziato come la proporzione dei pazienti che non ricordano di avere affrontato, prima del trattamento, tematiche legate alla fertilità si sia gradualmente ridotta nel tempo ³⁵: nel periodo 1980-1984 tale proporzione rappresentava il 67% mentre nel quadriennio 2000-2004 era scesa al 50% ($p < .001$) ³⁵, ma siamo ancora lontani ³⁶⁻³⁸ da una applicazione sistematica di un counselling adeguato e tempestivo secondo le raccomandazioni di Barcellona ³⁹ e le indicazioni dei Comitati Etici della Società Americana di Medicina Riproduttiva (ASRM) ^{40,41}. A questo proposito si fa espresso riferimento alla nuova edizione del 2018 delle linee guida della Società Americana di Oncologia Medica (ASCO) ⁷. Il documento, attraverso la revisione e la discussione della più recente letteratura, conclude riconfermando i contenuti già espressi nella versione 2006 ³ e 2013 ⁵, sottolineando ancora una volta come la discussione degli aspetti legati alla preservazione della fertilità debbano essere parte integrante della valutazione specialistica e del colloquio medico-paziente non solo nell'ambito dell'Oncologia Medica ma anche nel settore della specialistica d'organo orientata in senso oncologico. A tal proposito, nel giugno 2017, un gruppo di esperti europei nel campo dell'oncofertilità ha prodotto una serie di raccomandazioni volte a

guidare oncologi, ematologi e le figure professionali coinvolte nel counselling su questa importante tematica⁴².

Diversi sono i fattori che possono ostacolare lo scambio di informazioni tra medico-oncologo e paziente. Alcuni studi condotti anche nel nostro Paese hanno suggerito che è ancora scarsa la cultura degli oncologi relativamente a questa problematica o che la loro conoscenza su tale argomento pecchi di scarso aggiornamento⁴³⁻⁴⁶; altri studi segnalano l'effetto negativo della mancanza di team multidisciplinari ad hoc^{30,47}. Rieker descriveva già vent'anni fa che gli oncologi sono più propensi a discutere la possibilità di criopreservare il seme con i pazienti di livello di istruzione più elevato⁴⁸. Elementi favorevoli al dialogo sono l'interesse scientifico o il sesso (femminile > maschile) del medico, la consuetudine ad operare all'interno di équipes multidisciplinari⁴⁹, la richiesta diretta dei pazienti⁴⁷. Fattori in grado di influenzare il livello di comunicazione sono la prognosi del paziente stesso^{13,30,43}, il sesso^{43,44}, lo stato genitoriale⁴³, lo stato civile³⁰, l'età e lo stato puberale⁴⁴, le possibilità economiche³⁰, l'eventuale omosessualità o l'infezione da HIV^{30,43}. Nel caso particolare di una prognosi *quoad vitam* da subito sfavorevole, solo il 16.2% degli oncologi americani propone ai pazienti la possibilità di una criopreservazione finalizzata all'ipotesi di una genitorialità postuma (in Italia non consentita) mentre il 51.5% non ha una opinione in proposito⁵⁰. Per quanto attiene le differenze di genere, va rilevato come la comunicazione sia rivolta agli uomini in percentuale maggiore (80%) rispetto alle donne (48%)^{51,52}.

Una questione emergente è la presenza, in costante crescita, di pazienti provenienti da aree geografiche e culture diverse, con retroterra sociali, storici e familiari specifici. Queste peculiarità (età, desiderio di gravidanza post trattamento, parità) devono essere considerate sia nella proposta terapeutica, sia nel counselling relativo alla preservazione della fertilità⁵³.

Accenniamo solamente in questa sede all'ambito del tutto peculiare dei trattamenti oncologici in età pediatrica, tema che meriterà una trattazione a parte²⁰. Uno studio recente, condotto su oltre 3.500 giovani donne sopravvissute a tumori infantili, documenta come esista un rischio di infertilità significativamente più alto rispetto al gruppo di controllo (rischio relativo [RR]: 1.48)⁵⁴. Tuttavia, per i pazienti in età prepuberale, le modalità a disposizione per preservare la fertilità sono limitate e sostanzialmente sperimentali sia sul versante tecnico⁵⁵⁻⁵⁸ sia sul versante del consenso^{59,60}. Tecniche di trapianto autologo di tessuto testicolare

immaturo potrebbero in questo ambito aprire nuove prospettive ⁶¹. Nelle pazienti prepuberi, la criopreservazione del tessuto ovarico, seppur considerata ancora sperimentale, è la sola metodica disponibile; essa non richiede stimolazione ovarica, né la maturità sessuale e pertanto attualmente costituisce la tecnica di riferimento in tali pazienti ⁶². Uno studio multicentrico americano ha preso in considerazione la comunicazione della preservazione della fertilità tra oncologi e pazienti pediatrici ⁶³. Sono emersi, come variabili che influenzano tale comunicazione, fattori relativi al personale medico (disagio nel discutere il tema della fertilità, percezione della priorità dell'argomento, percezione del ritardo nell'inizio del trattamento), ai genitori (stato emozionale, livello culturale), al piccolo paziente (capacità di comprensione, condizioni cliniche ed età) ed istituzionali (presenza di centri di riferimento, linee guida, costi economici). Comincia peraltro, specie tra i pediatri oncologi del Nord Europa, a farsi strada una sempre maggiore sensibilità e competenza sull'argomento ^{64,65}.

Lo scopo di queste raccomandazioni è favorire un buon counselling come momento chiave nel percorso decisionale del paziente. E' importante che tutti i/le pazienti con diagnosi di tumore in età riproduttiva vengano adeguatamente e tempestivamente informati/e del rischio di riduzione della fertilità, in seguito ai trattamenti antitumorali e, al tempo stesso, delle strategie oggi disponibili per ridurre tale rischio ⁶⁶⁻⁷³. E' documentato che l'impiego di materiale informativo è un valido ausilio alla comunicazione, in grado di produrre un aumento significativo delle richieste di counselling specialistico di secondo livello ^{33,74}. E' altrettanto noto che disparità socio-demografiche (etnia, orientamento sessuale, età superiore o inferiore ai 35 anni) sono associate a differenti opportunità di accesso ai servizi di preservazione della fertilità ⁷⁵.

In virtù del continuo progresso nel settore, dovrebbero essere messi in atto tutti gli sforzi per aumentare lo scambio di informazioni tra gli oncologi e i medici specialisti in medicina della riproduzione: solo integrando queste strategie nella comune pratica clinica, gli oncologi saranno in grado di migliorare la qualità di vita dei loro pazienti nel processo terapeutico volto non solo alla loro guarigione ma anche al mantenimento dei loro obiettivi futuri, compresi quelli di una pianificazione familiare ⁷⁶⁻⁷⁸.

Circa il 3% del totale dei casi di tumore maligno viene diagnosticato in pazienti con età inferiore a 40 anni. Un importante problema che si pone nei giovani pazienti oncologici è rappresentato dalla possibile comparsa d'infertilità secondaria ai trattamenti antitumorali e il disagio psico-sociale ad essa legato. Tutti i/le pazienti con diagnosi di tumore in età riproduttiva devono essere adeguatamente informati/e del rischio di riduzione/perdita della fertilità come conseguenza dei trattamenti antitumorali e, al tempo stesso, delle strategie oggi disponibili per ridurre tale rischio.

3. Diventare genitori dopo il cancro

Un numero sempre maggiore di coppie si rivolge ai Centri di Medicina della Riproduzione per problemi di infertilità dopo che uno dei due partner è stato curato per un tumore. Oltre ai casi in cui ci sono fattori di infertilità indipendenti dal trattamento chemio/radioterapico quali un fattore tubarico, la principale causa della ridotta fertilità in queste coppie deriva dagli effetti gonadotossici delle terapie ⁷⁹.

Per quanto riguarda i giovani pazienti maschi, in assenza di una sindrome neoplastica ereditaria, non esiste alcuna evidenza scientifica che una precedente storia di cancro aumenti il tasso di anomalie congenite o di cancro nella loro prole ^{80,81}. È stato segnalato che il seme di pazienti oncologici ancora non trattati potrebbe presentare una integrità ridotta del DNA rispetto all'atteso ^{82,83}; tuttavia, uno studio europeo su 2.362 pazienti affetti da malattia di Hodgkin ha evidenziato che, nel 90% dei pazienti, il seme era di qualità idonea ⁸⁴. Una serie di piccoli studi ha messo poi in evidenza un transitorio aumento del rischio di aneuploidia dopo trattamento chemioterapico e radiante ⁸⁵⁻⁸⁸, benché l'integrità del DNA seminale in una coorte di pazienti oncologici pediatrici sia risultata simile a quella dei controlli sani della stessa età ⁸⁹. Allo stato attuale, i pazienti di sesso maschile dovrebbero essere informati che non è possibile escludere un modesto aumento del rischio di danno genetico nel seme crioconservato dopo la diagnosi di cancro o all'inizio delle terapie antitumorali. Non esistono invece evidenze di un maggior rischio di eventi avversi con l'utilizzo di seme crioconservato piuttosto che fresco, almeno nella popolazione non oncologica. L'iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo ("intra cytoplasmic sperm injection": ICSI), applicabile anche in presenza di pochissimi spermatozoi, permette di ottenere una gravidanza sebbene non siano ancora state del tutto fugate le cautele circa la salute della prole ottenuta con tale tecnica da padri in precedenza chemioterapizzati ^{88,90}. È quindi consigliabile discutere con le coppie il possibile rischio teratogenico aggiuntivo rispetto ai concepimenti spontanei derivante dalla selezione degli spermatozoi effettuata con l'applicazione di tale tecnica. Tuttavia, nessuno studio ha messo in evidenza un aumentato tasso di eventi avversi con ICSI

in confronto con le tecniche tradizionali di fertilizzazione in vitro (entrambe potrebbero essere associate a un aumento di difetti alla nascita rispetto ai concepimenti naturali ^{91,92}). Una recente valutazione, su bambini nati da ICSI e confrontati con altri nati da concepimento naturale, non ha evidenziato sostanziali differenze nello sviluppo neurocognitivo-motorio a 10 anni di follow-up ⁹³. La tecnica ICSI è tuttavia ancora relativamente nuova ed è opportuno un follow-up più lungo della progenie ^{32,94}.

Per quanto riguarda le giovani pazienti donne, due sono le preoccupazioni principali: i possibili effetti nocivi dei pregressi trattamenti antitumorali su una futura gravidanza, e le conseguenze che la gravidanza possa avere sulla paziente stessa in particolare se si tratta di neoplasie endocrino-sensibili.

Riguardo al primo punto, i pochi dati disponibili non dimostrano un aumento del rischio di difetti genetici o di altro tipo nei nati da donne precedentemente sottoposte a terapie antineoplastiche ^{90,95}. La maggior parte dei dati disponibili provengono da donne trattate per tumore della mammella. Considerando gli articoli pubblicati, si osserva un tasso di aborto relativamente più alto (20-44%) rispetto a quello della popolazione non trattata: in esso si riflettono le incertezze delle pazienti e dei medici stessi sulla sicurezza di una gravidanza dopo diagnosi di carcinoma mammario ⁹⁶⁻⁹⁹. In verità, due studi di coorte su un'ampia popolazione di donne precedentemente trattate per una neoplasia mammaria sono rassicuranti ^{100,101}; tuttavia nello studio svedese è stata osservata un'aumentata incidenza di complicazioni da parto, tagli cesarei, nascite pre-termine o neonati con un basso peso alla nascita nella donne trattate rispetto ai controlli ¹⁰¹. E' quindi consigliabile un monitoraggio più attento della gravidanza in donne precedentemente trattate rispetto a quanto si faccia nella popolazione generale. Si sono recentemente resi disponibili i dati di un ulteriore studio di coorte danese che ha considerato 472 lungosopravvivenuti oncologici sottoposti a radioterapia e/o chemioterapia e le rispettive 1.037 gravidanze ¹⁰². Non è stata evidenziata alcuna associazione statisticamente significativa tra le malattie genetiche occorse e i trattamenti antiproliferativi subiti ¹⁰².

In merito alle conseguenze che la gravidanza potrebbe avere sulle pazienti affette da neoplasie endocrino-sensibili, in passato sulla base di presupposti meramente teorici si riteneva che la gravidanza potesse avere un effetto sfavorevole sulla loro prognosi in particolare nelle donne con pregresso tumore mammario ormono-sensibile (in età pre-menopausale circa il 60% dei tumori mammari esprime i recettori ormonali ¹⁰³). In realtà i dati clinici attualmente disponibili non hanno confermato tale ipotesi: oggi è noto che le donne che

hanno avuto una gravidanza dopo diagnosi di tumore mammario non hanno una prognosi peggiore. In particolare, i risultati di una metanalisi condotta su 1.244 donne e 18.145 controlli segnalerebbero addirittura un effetto protettivo della gravidanza, con una significativa riduzione del rischio di morte (hazard ratio [HR] 0.59; 95% Intervalli di Confidenza [CI] 0.50-0.70)¹⁰⁴. Anche dopo aver corretto il dato per il cosiddetto “healthy mother effect”, cioè utilizzando controlli con intervallo libero da malattia pari al tempo alla gravidanza, gli esiti oncologici delle donne che hanno avuto una gravidanza dopo tumore mammario rimangono leggermente migliori dei controlli (HR 0.85; 95% CI 0.53-1.35)¹⁰⁴. Inoltre, in uno studio di coorte retrospettivo che aveva come obiettivo quello di valutare l’impatto della gravidanza sulla sopravvivenza libera da malattia specificatamente in donne con storia di carcinoma mammario ormonosensibile, non è stata riscontrata nessuna differenza in sopravvivenza libera da malattia tra le pazienti che hanno avuto una gravidanza e quelle che non l’hanno avuta, sia nel gruppo di pazienti con malattia estrogeno-responsiva (HR 0.91; 95% CI 0.67-1.24) sia nel gruppo di pazienti con malattia senza espressione dei recettori ormonali (HR 0.75; 95% CI 0.51-1.08)¹⁰⁵. Tuttavia, le pazienti che hanno avuto una gravidanza hanno dimostrato una migliore sopravvivenza globale (HR 0.72; 95% CI 0.54-0.97) senza nessuna differenza in base allo stato recettoriale¹⁰⁵. L’aggiornamento recente di questo studio a un follow-up mediano di 7.2 anni dopo la gravidanza (circa 10 anni dalla diagnosi di tumore mammario), ha confermato l’assenza di differenza in sopravvivenza libera da malattia (DFS) per le donne con recettori ormonali positivi (HR 0.94; 95% CI 0.70-1.26, p=0.68) o negativi (HR 0.75; 95% CI 0.53-1.06, p=0.10) che hanno o non hanno avuto una successiva gravidanza¹⁰⁶. Inoltre, nessuna differenza in sopravvivenza globale (OS) (HR 0.84; 95% CI 0.60-1.18, p=0.32) è stata osservata nelle pazienti con recettori ormonali positivi mentre l’OS delle pazienti con recettori ormonali negativi che hanno avuto una gravidanza successiva alle cure è risultata migliore rispetto a quelle che non hanno avuto alcuna gravidanza (HR 0.57; 95% CI 0.36-0.90, p=0.01)¹⁰⁶. Durante il congresso annuale ASCO 2019, sono stati presentati i risultati di uno studio internazionale, multicentrico, retrospettivo volto a valutare la sicurezza di avere una gravidanza in pazienti con pregressa storia di carcinoma mammario diagnosticato in giovane età e portatrici di mutazione germinale *BRCA*¹⁰⁷. Delle 1252 pazienti incluse, 195 (16%) hanno avuto una successiva gravidanza. La gravidanza è risultata sicura, in particolare nelle pazienti portatrici di mutazione *BRCA1*; non è stato osservato alcun effetto detrimentalmente sia negli outcome fetali sia

nella prognosi materna (DFS: HR 0.71; 95% CI 0.51-0.99; p=0.045; OS: HR 0.86; 95% CI 0.44-1.67; p=0.65)¹⁰⁷. E' quindi da ritenersi definitivamente caduta la storica pregiudiziale controindicazione alla gravidanza nelle pazienti con pregresso carcinoma mammario sebbene non si conosca ancora l'intervallo di tempo ideale tra il termine dei trattamenti antitumorali e il concepimento¹⁰⁸. E' consuetudine diffusa suggerire di attendere almeno due anni¹⁰⁹: non vi è però un razionale biologico nella scelta di un intervallo di tempo standard. Sembra più ragionevole, nella pratica clinica, tener conto dell'ampia variabilità della casistica e della possibilità di suggerire tempi diversi di attesa, in rapporto alla prognosi della malattia e all'età della paziente⁹⁷. Una più recente revisione della letteratura suggerisce, nelle pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante, un periodo "di sicurezza" minimo di 6 mesi prima del concepimento¹¹⁰. E' attualmente in corso uno studio prospettico nelle pazienti con carcinoma mammario ormono-responsivo volto a valutare la sicurezza e la fattibilità di una sospensione temporanea della terapia endocrina adiuvante per una durata massima di due anni per permettere alle pazienti di avere una gravidanza (lo studio "POSITIVE")¹¹¹. Nonostante non sussistano reali controindicazioni, la quota di pazienti che ha almeno una gravidanza a termine dopo la diagnosi di carcinoma mammario è tuttora molto bassa: solo il 3% tra le donne di età inferiore a 45 anni alla diagnosi (8% se si considerano solo le donne di età inferiore a 35 anni)^{97,112,113,114}. Uno studio norvegese effettuato confrontando 6.070 pazienti sottoposti a trattamenti antitumorali dal 1971 al 1997 e 30.350 controlli provenienti dalla popolazione generale, ha confermato il dato atteso che il tasso riproduttivo post-tumore è più basso rispetto a quello della popolazione generale¹¹⁵. I tassi sono più favorevoli nella popolazione maschile e, a partire dal 1988 e per alcune neoplasie, in incremento grazie alle strategie di preservazione della fertilità¹¹⁵. In ambito femminile, uno studio retrospettivo statunitense ha evidenziato come donne lungo sopravvissute dopo chemioterapia o radioterapia abbiano una percentuale più elevata di insuccessi quando sottoposte a tecniche di riproduzione assistita⁷⁹. Nonostante le iniziative volte alla preservazione della fertilità, il tasso riproduttivo nelle donne trattate per neoplasia resta basso, con tassi di gravidanza del 40% inferiori rispetto alla popolazione generale anche dopo aggiustamento per età, livello culturale e gravidanze precedenti¹¹⁶. In particolare, si evidenziano tassi riproduttivi ridotti fino al 70% nelle donne trattate per neoplasia mammaria rispetto alla popolazione generale¹¹⁶.

Una situazione a parte è quella del trattamento riproduttivo nelle pazienti con carcinoma endometriale trattate con progestinici. Queste pazienti, spesso con problemi di anovularietà da sindrome dell'ovaio policistico ("polycystic ovary syndrome": PCOS), devono essere riferite al più presto ai medici della riproduzione per conseguire la gravidanza nel minor tempo possibile in modo da poter poi completarne il trattamento oncologico con la terapia standard (isterectomia) ¹¹⁷. Per quanto riguarda i tumori borderline il problema di preservazione della fertilità è prevalentemente legato alla gestione delle recidive. Una terapia chirurgica conservativa è proponibile anche in caso di recidiva, ma certamente il re-intervento, specie se coinvolge l'ovaio residuo è destinato a ridurre la riserva ovarica e quindi il potenziale riproduttivo. Sebbene ci siano alcune segnalazioni sulla possibilità di effettuare un ciclo di stimolazione per riproduzione assistita in "emergenza" prima di un re-intervento per recidiva di tumore borderline (7 casi) con un buon successo riproduttivo (4 gravidanze [57% del totale]) non è ancora possibile definire l'impatto di tale approccio sull'evoluzione della malattia ¹¹⁸.

In conclusione, non appare controindicata la gravidanza dopo diagnosi di neoplasia, anche nelle pazienti con carcinoma mammario recettori ormonali positivi. In tutti i casi in cui si decida di applicare una tecnica di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) a pazienti che hanno avuto un tumore è necessaria una corretta comunicazione, possibilmente scritta, fra l'oncologo e il medico specialista in riproduzione umana per definire un corretto timing della gravidanza che tenga conto del rischio di recidiva e della prognosi oncologica.

Per i giovani pazienti di sesso maschile, in assenza di una sindrome neoplastica ereditaria, non esiste alcuna evidenza scientifica che una precedente storia di cancro aumenti il tasso di anormalità congenite o di cancro nella loro prole. Non è però possibile escludere ad oggi un modesto aumento del rischio di danno genetico nel seme crioconservato.

Per quanto riguarda le donne, non esiste ad oggi alcuna dimostrazione né di un aumentato rischio di difetti genetici o di altro tipo nei nati da donne precedentemente sottoposte a terapie antineoplastiche (eccezion fatta per una maggiore incidenza di nascite pre-termine o basso peso alla nascita), né di un possibile effetto sfavorevole della gravidanza sulla prognosi di pazienti precedentemente trattate per tumori ormono-responsivi.

4. Rischio di infertilità correlato ai trattamenti antitumorali

L'infertilità è definita come l'incapacità di concepire dopo un anno di rapporti sessuali non protetti. I trattamenti antiproliferativi (radioterapia e chemioterapia) sono associati a un elevato rischio di infertilità temporanea o permanente. Il tasso di infertilità iatrogena è variabile e dipende da più fattori: classe, dose e posologia del farmaco impiegato, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento, età e sesso del/la paziente, anamnesi di pregressi trattamenti per infertilità³.

L'infertilità maschile può anche essere secondaria alla malattia stessa (neoplasie del testicolo, linfoma di Hodgkin), a danno anatomico (eiaculazione retrograda o aneiaculazione), a insufficienza ormonale primaria o secondaria, e a esaurimento delle cellule staminali germinali³. Gli effetti misurabili, secondari ai trattamenti antineoplastici, sono rappresentati dalla compromissione del numero di spermatozoi nell'eiaculato, della loro motilità e morfologia, dell'integrità del DNA di cui sono vettori³. In particolare, uno studio di biologia cellulare eseguito con metodica array CGH, in grado di eseguire un cariotipo molecolare degli spermatozoi, ha dimostrato che dopo una terapia ABVD per linfoma di Hodgkin una percentuale molto elevata di cellule presenta importanti aberrazioni cromosomiche sia a carico dei cromosomi somatici che di quelli sessuali¹¹⁵.

Nelle donne, la fertilità può essere compromessa da qualsiasi trattamento che riduca il numero dei follicoli primordiali, che colpisca l'equilibrio ormonale o che interferisca con il funzionamento delle ovaie, delle tube, dell'utero o della cervice. Cambiamenti anatomici o della vascolarizzazione a carico delle strutture genitali (chirurgia e/o radioterapia) possono impedire il concepimento naturale e il successo della gravidanza anche in presenza di funzione ovarica conservata e richiedere l'ausilio di tecniche di riproduzione assistita³.

E' importante sottolineare come la fertilità femminile possa essere compromessa anche in presenza di una attività mestruale ciclica. Un qualsiasi declino della riserva ovarica può tradursi in minori probabilità di concepimento e in maggior rischio di menopausa precoce: in altre parole, anche se le donne sono inizialmente fertili dopo i trattamenti antitumorali, la durata della loro fertilità può essere abbreviata³.

I livelli sierici di ormone anti-mulleriano (AMH) pre-trattamento insieme all'età sembrano essere affidabili fattori predittivi di recupero dell'attività ovarica dopo il trattamento¹¹⁹.

La crescente complessità dei trattamenti oncologici integrati, più efficaci ma anche più tossici, impone già in fase di programmazione terapeutica una maggiore attenzione alla qualità di vita a lungo termine, compresa una attenta discussione sui temi riproduttivi ¹²⁰.

E' pertanto indispensabile prevedere, per questi pazienti, dei percorsi diagnostici, terapeutici e assistenziali (PDTA) condivisi in grado di assicurare loro un percorso privilegiato e tempestivo per l'attuazione delle strategie di preservazione della fertilità, e che consenta contemporaneamente l'accesso ai trattamenti oncologici nei tempi appropriati, senza ritardi che possano comprometterne l'efficacia.

Questo risulta particolarmente importante per le giovani pazienti oncologiche considerata la maggiore complessità delle tecniche di preservazione della fertilità in questo ambito e della necessità di tempistiche più lunghe. Il percorso deve prevedere un'adeguata selezione delle pazienti da inviare al counselling di oncofertilità, ed una stretta coordinazione, se non la compresenza, tra oncologo e ginecologo specialista in Medicina della Riproduzione, per la presa in carico delle pazienti oncologiche nella fase di scelta ed attuazione della preservazione della fertilità ¹²¹.

Terminati gli opportuni trattamenti antineoplastici, laddove le condizioni cliniche lo consentano, i pazienti potranno ricorrere a tutte le tecniche di fecondazione assistita regolamentate ed autorizzate dalla legislazione italiana vigente utilizzando il materiale biologico precedentemente prelevato e conservato presso la banca biologica dedicata.

Le due tabelle seguenti (Tabella 1 e Tabella 2), riassumono in forma sinottica il rischio associato ai trattamenti farmacologici o radioterapici ³.

Diversi fattori influenzano il rischio di infertilità iatrogena: classe, dose e posologia del farmaco impiegato, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento, età e sesso del/la paziente, anamnesi di pregressi trattamenti per infertilità.

Tabella 1: Effetto dei differenti agenti antitumorali sulla produzione di sperma nell'uomo (modificato rispetto all'originale ³).

AGENTI (DOSE CUMULATIVA PER AVERE L'EFFETTO)	EFFETTO
-Radiazioni (2.5 Gy al testicolo) -Clorambucil (1.4 g/m ²) -Ciclofosfamide (19 g/m ²) -Procarbazina (4 g/m ²) -Melphalan (140 mg/m ²) -Cisplatino (500 mg/m ²)	Azoospermia prolungata Frammentazione DNA spermatico Aneuploidie
-BCNU (carmustina) (1 g/m ²) -CCNU (lomustina) (500 mg/m ²)	Azoospermia nell'età adulta dopo trattamento in età prepuberale
-Busulfano (600 mg/kg) -Ifosfamide (42 g/m ²) -BCNU (300 mg/m ²) -Mostarde azotate -Actinomicina D	Azoospermia probabile, in genere data da altri agenti altamente sterilizzanti associati Frammentazione DNA spermatico Aneuploidie
-Carboplatino (2 g/m ²)	Azoospermia prolungata non sempre osservata a questa dose
-Doxorubicina (adriamicina) (770 mg/m ²) -Tiotepa (400 mg/m ²) -Citosina arabinoside (1 g/m ²) -Vinblastina (50 g/m ²) -Vincristina (8 g/m ²)	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 tirosin chinasi (erlotinib, imatinib), taxani	Rischi sconosciuti sulla produzione spermatica

Tabella 2: Rischio di amenorrea permanente nelle donne trattate con chemioterapia e radioterapia (modificato rispetto all'originale ³).

GRADO DEL RISCHIO	TRATTAMENTO
Rischio elevato (> 80%)	-Trapianto di cellule staminali ematopoietiche con ciclofosfamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosfamide/busulfano. -Radioterapia a fasci esterni che includa nel campo d'irradiazione le ovaie. -CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età > 40 anni.
Rischio intermedio	-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%)	-ABVD (doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina). -CHOP per 4-6 cicli (ciclofosfanide/doxorubicina/vincristina/prednisone). -CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone). -AML (antraciline/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	-Vincristina. -Metotrexate. -Fluorouracile.
Rischio sconosciuto	-Oxaliplatino. -Irinotecan. -Anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab). -Inibitori delle tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib).

4.1 Chemioterapia e terapia endocrina

Predire quale sia l'effetto del singolo trattamento sulla fertilità del/la singolo/a paziente comporta ampie aree di incertezza dovute a una elevata variabilità individuale ⁹⁵. Recenti dati provenienti da revisioni di grandi casistiche su lungo sopravvissuti possono essere di ausilio agli oncologi nella pianificazione del programma di cura ^{122,123}.

L'epitelio germinale del testicolo dell'adulto è più sensibile al danno da chemioterapia rispetto all'epoca prepuberale e, in caso di danno, la possibilità di una ripresa dell'attività gonadica aumenta con il tempo intercorso dalla fine del trattamento ^{95,124}. In ambito femminile, sono le pazienti con età superiore a 35-40 anni ad essere le più suscettibili: le ovaie di pazienti più giovani, infatti, possono sopportare dosi maggiori di farmaci citotossici ^{125,126}.

In entrambi i sessi, il maggior rischio è associato alla chemioterapia e in particolare agli agenti alchilanti (ifosfamide, nitrosouree, clorambucil, melfalan, busulfan, procarbazine, carmustina, lomustina) ^{95,127,128} ed è probabilmente dose-dipendente ¹²⁹; altrettanto noto è l'effetto negativo di carboplatino e cisplatino ¹³⁰. Al contrario, un basso rischio è associato a metotrexate, fluorouracile, vincristina, vinblastina, bleomicina e

dactinomicina. Da segnalare l'esperienza del Memorial Sloan-Kettering relativa all'aggiunta di taxani ad una chemioterapia contenente antracicline: in una casistica di 230 donne non si è evidenziato un rischio di amenorrea più alto rispetto ai controlli storici ¹³¹. Tuttavia i dati relativi al rischio da taxani non sono ancora conclusivi ¹³². Una metanalisi di otto studi su 2124 pazienti non ha dimostrato un incremento statisticamente significativo del rischio di sviluppare amenorrea correlata al trattamento derivante dall'aggiunta dei taxani (odds ratio [OR] 1.45; 95% CI 0.94-2.23) ¹³³. Al contrario, un'analisi recente condotta su un campione di 2737 pazienti nell'ambito dello studio ALTTO (BIG 2-06) ha rilevato un incremento del rischio di amenorrea nelle donne sottoposte a trattamento con taxani in aggiunta alle antracicline, senza differenze rilevabili tra docetaxel e paclitaxel ¹³⁴.

I regimi utilizzati per il trattamento del linfoma non Hodgkin sono generalmente ritenuti meno gonadotossici di quelli usati nella malattia di Hodgkin ⁹⁵. Nello studio di Behringer, la probabilità ed il tempo alla ripresa del ciclo mestruale in 579 donne affette da linfoma di Hodgkin e randomizzate a 2 tipi di trattamento (ABVD per 4 vs BEACOPP x 2 + ABVD x 2) sono risultati sovrapponibili, ma i dosaggi plasmatici di ormone follicolo-stimolante (FSH) e AMH erano significativamente più favorevoli nel gruppo di pazienti trattate con il solo ABVD ¹³⁵. L'analisi multivariata ha mostrato che l'utilizzo durante la chemioterapia di LHRH analoghi è stato, in questa coorte di pazienti, un fattore ad alto significato prognostico per la preservazione della fertilità (OR 12.87; p=0.001) ¹³⁵. A conferma di quanto già da tempo noto, un recente studio EORTC in donne con pregressa malattia di Hodgkin conferma la minore gonadotossicità dei regimi senza alchilanti e quantifica il rischio cumulativo di insufficienza ovarica precoce nel 3% delle pazienti, verso il 60% di pazienti che avevano ricevuto alchilanti ¹³⁶. Nei maschi lungo sopravvivenza da linfoma sembra opportuno un monitoraggio del livello sierico degli ormoni sessuali nel corso del follow up, specialmente se trattati con chemioterapia ad alte dosi ¹³⁷. In ogni caso, una tossicità gonadica dopo trattamento per linfoma di Hodgkin è più frequente nel sesso femminile (25-34% delle pazienti) rispetto ai pazienti maschi a parità di trattamento ^{138,139}.

Più della metà dei pazienti con tumori germinali del testicolo presentano una spermatogenesi compromessa di base, ancora prima di iniziare il trattamento citotossico e quasi il 6% presenta azoospermia alla diagnosi. Nel 25% dei pazienti fertili trattati con chemioterapia, l'azoospermia compare a un follow di 2-5 anni ¹⁴⁰. Il

tasso di infertilità permanente sembra prevedibile sulla base della dose cumulativa di cisplatino somministrata: a dosi inferiori a 400 mg/m² gli effetti a lungo termine sono improbabili, mentre dosi maggiori sono associate a una disfunzione endocrino-gonadica permanente ¹⁴¹.

Riguardo alla terapia endocrina adiuvante, è noto che tamoxifene comporta un rischio di menopausa precoce basso e correlato all'età: oltre i 45 anni il rischio è del 10% superiore al controllo ¹⁴². L'impiego di tamoxifene sequenziale alla chemioterapia provoca un aumento statisticamente significativo del rischio di menopausa rispetto alla sola chemioterapia ^{133,134}.

Gli LHRH analoghi determinano una soppressione ovarica per definizione transitoria. Tuttavia la reversibilità dipende fortemente dall'età della paziente: la ripresa del flusso mestruale è attesa nel 90% delle pazienti di età inferiore a 40, rispetto al 70% delle pazienti di età superiore ^{112,143}.

Infine, dati limitati sono al momento disponibili sul possibile effetto gonadotossico delle terapie a bersaglio molecolare. I pochi dati a disposizione su trastuzumab, lapatinib e sulla loro associazione sembrano suggerire l'assenza di rischio aumentato di amenorrea oltre quello causato dalla chemioterapia ^{134,144,145}. Recentemente un'analisi esploratoria condotta nell'ambito dello studio ALTTO (BIG 2-06) ha evidenziato un rischio di amenorrea simile nei diversi bracci di trattamento anti-HER2: 72.6% con il solo trastuzumab, 74.0% con lapatinib, 72.1% con trastuzumab seguito da lapatinib e 74.8% con il doppio blocco anti-HER2 di trastuzumab e lapatinib ¹³⁴. Pur sottolineando che lo studio ALTTO non prevedeva un braccio di trattamento senza terapia anti-HER2, lo studio dimostra che, rispetto al braccio di trattamento con solo trastuzumab, non sembra esserci un aumento del rischio di gonadotossicità con il doppio blocco anti-HER2 (OR 1.19; 95% CI 0.94-1.51; p=0.14) suggerendo una verosimile sicurezza gonadica di questi agenti ¹³⁴. Questi risultati sono in linea con quelli di piccoli studi precedenti ^{144,145}. Tuttavia, non si possono trarre solide conclusioni in questo campo e ulteriori studi sono necessari per comprendere meglio l'effetto gonadotossico delle terapie a bersaglio molecolare.

In entrambi i sessi, il maggior rischio di infertilità iatrogena è associato agli agenti alchilanti. Un basso rischio è associato a metotrexate, fluorouracile, vincristina, vinblastina, bleomicina e dactinomicina. I dati relativi al rischio da taxani non sono ancora conclusivi. Il tamoxifene comporta un rischio di menopausa precoce basso e correlato all'età; la reversibilità della soppressione ovarica con LHRH analoghi dipende fortemente dall'età della paziente.

4.2 Radioterapia

Quando il testicolo viene esposto a radiazioni, la conta spermatica comincia a ridursi in misura proporzionale al dosaggio ricevuto, con conseguente sterilità temporanea (al di sotto dei 6 Gy) o permanente (per dosi superiori) ¹²⁶. Con le moderne tecniche di irradiazione conformazionale su sede lombo-aortica, con dosi < 30 Gy e appropriata schermatura testicolare, l'infertilità radioindotta è un'evenienza rara nei pazienti sottoposti a radioterapia profilattica per seminoma ¹⁴¹. La conta spermatica è più bassa a 4-6 mesi, per poi tornare tipicamente ai livelli pretrattamento in 10-24 mesi ¹³⁰; solo il 3-6% rimane azospermico a 2 anni ¹⁴⁶. A differenza dell'epitelio germinale, le cellule di Leydig sono meno suscettibili al danno radioindotto, soprattutto in età adulta ^{95,147}. In un recente studio su pazienti sottoposti a TBI (total-body irradiation) nell'ambito di trattamenti combinati ad alte dosi, una disfunzione delle cellule di Leydig compare nel 23% dei casi ¹⁴⁸ ma il danno sulla linea germinale è molto rilevante, fino all'80% dei pazienti ^{149,150}.

Sul versante diagnostico, la tossicità gonadica nel maschio può essere studiata mediante determinazione del livello plasmatico degli ormoni sessuali, analisi del seme e biopsia testicolare. Quando l'infertilità sia esclusivamente secondaria a deficit ormonale, è sufficiente una banale terapia sostitutiva ¹⁵¹.

Per quanto riguarda le donne, una dose compresa tra 5 e 20 Gy sull'ovaio è sufficiente per causare una permanente disfunzione gonadica, indipendentemente dall'età della paziente. Alla dose di 30 Gy la menopausa precoce è certa nel 60% delle donne con età inferiore a 26 anni ^{152,153}. Oltre i 40 anni, laddove la conta follicolare ovarica è fisiologicamente inferiore, sono sufficienti dosi di 5 o 6 Gy per provocare un danno permanente. La TBI, in corso di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali, è associata ad una disfunzione gonadica permanente in più del 90% delle donne trattate ¹⁵⁴, con una incidenza di gravidanza post-trattamento inferiore al 3% ^{130,155-157}. Uno studio francese su donne lungosopravvissute a neoplasie pediatriche ha documentato, in caso di radioterapia addominale con esclusione della pelvi, un regolare sviluppo sessuale e la possibilità di una gravidanza rispettivamente nel 91% e nel 40% delle pazienti, rispetto al 37% e 19% nel caso di irradiazione pelvica ¹⁵⁸. L'esposizione a radioterapia può influenzare negativamente anche lo sviluppo uterino cui può seguire, in caso di gravidanza, un maggior rischio di aborto spontaneo o un ritardo di crescita intrauterina del feto ^{153,159}. Un recupero della funzione ovarica per trattamenti ricevuti prima della pubertà è più frequente in caso di maggior frazionamento della dose ¹⁵⁰.

Bambine e adolescenti sottoposte a irradiazione ipotalamo/ipofisaria con una dose di 30 Gy hanno una probabilità di futura gravidanza più bassa in confronto ai controlli ¹²², dato confermato anche da studi più recenti per dosi di 22-27 Gy ¹⁶⁰.

A differenza dell'uomo, nelle donne è più indaginoso ottenere misure attendibili di tossicità gonadica dopo i trattamenti antitumorali, soprattutto per la più difficoltosa accessibilità dell'ovaio alla biopsia. In passato, il ritorno del ciclo mestruale era considerato unico marcatore di ripresa della funzione ovarica; tuttavia, benché facile da valutare, l'attendibilità dell'attività mestruale come segno di ripresa della funzione ovarica è assai discutibile. Livelli premenopausali di estradiolo sono stati riscontrati in donne con amenorrea chemioindotta e, viceversa, la presenza di cicli mestruali non è sinonimo di fertilità: infatti, la ciclicità mestruale può essere mantenuta anche in casi in cui ci sia stato un danno gonadotossico rilevante che ha accelerato la fisiologica riduzione del patrimonio follicolare (riserva ovarica) ¹⁶¹. La riserva ovarica è la potenzialità funzionale dell'ovaio data dal numero e dalla qualità degli ovociti in un dato momento. La riserva ovarica è dipendente dall'età, dalla esposizione ad altri fattori tossici per l'ovaio (fumo, interventi chirurgici ecc) e dal patrimonio follicolare individuale. La riserva ovarica può quindi essere ridotta rispetto all'età anche prima dell'inizio di terapie gonadotossiche. I test di valutazione più adeguati per valutare l'aspetto quantitativo della riserva ovarica sono il dosaggio dell'AMH (Anti-Müllerian Hormone) e la conta ecografica trans-vaginale dei follicoli preantrali, ma anche altri dosaggi ormonali (livelli di follicle stimulating hormone [FSH], ormone luteinizzante [LH], estradiolo, progesterone e di inibina B) possono essere d'aiuto ¹⁶²⁻¹⁶⁴.

In attesa che i nuovi e promettenti indicatori di riserva ovarica, in particolare l'AMH e il conteggio dei follicoli preantrali, dimostrino la loro reale attendibilità, i criteri più usati per definire la disfunzione ovarica post-trattamento sono la ripresa dell'attività mestruale, il dosaggio di FSH ed estradiolo nel sangue, ed evidenze cliniche di ripresa dell'attività ovarica.

Un dosaggio di 6 Gy a livello testicolare comporta una sterilità temporanea, che diventa permanente per dosaggi superiori. Per quanto riguarda le donne, una dose compresa tra 5 e 20 Gy sull'ovaio è sufficiente per causare una disfunzione gonadica permanente, indipendentemente dall'età della paziente. Alla dose di 30 Gy la menopausa precoce è certa nel 60% delle donne con età inferiore ai 26 anni.

5. Tecniche di preservazione della fertilità

Quesito 1: *Nei pazienti oncologici in età fertile, è raccomandato il counselling per la preservazione della fertilità prima dell'inizio dei trattamenti antitumorali?*

L'infertilità come conseguenza dei trattamenti antitumorali ricevuti può essere associata a un importante distress psicosociale, che è maggiore nei pazienti che non sono stati informati di questo rischio. Pertanto come stabilito dalle linee guida internazionali^{3,5-7}, tutti i pazienti in età riproduttiva candidati a terapie gonadotossiche devono essere informati del rischio di infertilità e della esistenza di tecniche che possono ridurre questo rischio (criopreservazione di gameti e tessuto, trasposizione ovarica e riduzione farmacologica della tossicità gonadica, tecniche radianti a modulazione di intensità e schermature personalizzate). I pazienti che manifestano desiderio di avere figli dopo le cure e quelli che hanno un atteggiamento incerto o possibilista su questo tema devono essere inviati a un counselling specialistico per la preservazione della fertilità.

Le varie fasi del consulto oncoriproduttivo richiedono competenze specifiche e un approccio multidisciplinare (oncologo/chirurgo/radioncologo/medico della riproduzione/psicologo).

Innanzitutto è necessario effettuare una stima del rischio di infertilità post trattamento per fornire ai pazienti elementi per una scelta più consapevole delle tecniche di crioconservazione. Il rischio di infertilità dopo terapie gonadotossiche dipende da vari fattori sia oncologici che riproduttivi per cui nei pazienti giovani, già durante i primi accertamenti oncologici, si dovrebbe inserire nei profili sierologici un dosaggio di FSH negli uomini e di AMH nelle donne, utili per la successiva valutazione del rischio riproduttivo¹⁶⁵.

Per i pazienti interessati alla preservazione della fertilità, è indispensabile offrire un percorso privilegiato e rapido per la crioconservazione degli spermatozoi o degli ovociti/tessuto ovarico. Il counselling riproduttivo ai giovani pazienti oncologici va proposto il prima possibile dopo la diagnosi di una malattia oncologica, così da avere il tempo necessario per scegliere e applicare la strategia per la preservazione della fertilità, più indicata. Tutti gli steps del percorso oncoriproduttivo vanno tracciati con relazioni scritte.

Il processo decisionale per scegliere una tecnica di criopreservazione, soprattutto per le donne, è di per sé stressante e deve essere supportato adeguatamente semplificando al massimo il passaggio dai centri

oncologici a quelli di riproduzione e implementando la formazione di tutti gli operatori perché possano fornire informazioni condivise e aggiornate ¹⁶⁶.

Una ampia revisione della letteratura con l'obiettivo di evidenziare quali siano i principali fattori che ostacolano il processo decisionale nei confronti delle tecniche di preservazione della fertilità, ha individuato 6 temi chiave alcuni esterni e altri interni di cui bisogna tenere conto per aiutare le pazienti: (i) la tempistica e la qualità delle informazioni fornite (ii) paure relative alla percezione dei rischi associati alle tecniche (ritardo nell'inizio dei trattamenti, peggioramento della prognosi nei tumori ormonosensibili, conseguenze di eventuali future gravidanze) (iii) la mancata indicazione da parte dell'oncologo (iv) il dilemma della scelta fra un trattamento e un altro; (v) la presenza o meno di un partner e (iv) i costi ¹⁶⁷.

L'esperienza e i dati raccolti in questi anni nei Centri di Oncofertilità hanno evidenziato la necessità di garantire una continuità assistenziale ai giovani pazienti oncologici anche durante e dopo i trattamenti gonadotossici per rispondere ai loro vari "bisogni" riproduttivi e per ottimizzare le possibilità di concepimento spontaneo ¹⁶⁸.

Il consulto oncoriproduttivo non si esaurisce con l'illustrazione ed eventuale applicazione delle tecniche di preservazione della fertilità ma deve essere disponibile dopo la guarigione anche nei pazienti che non hanno criopreservato gameti o tessuto ¹⁶⁹.

Limiti: Nelle linee guida non ci sono indicazioni chiare su come gestire il counselling nelle pazienti che avrebbero maggiore bisogno di preservare la fertilità perché ad alto rischio di insufficienza ovarica prematura post trattamento ma in cui le tecniche di crioconservazione non hanno possibilità di successo per età o ridotta riserva ovarica.

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto beneficio/danno del counselling sulle problematiche riproduttive e sulle tecniche di preservazione della fertilità prima di iniziare un trattamento gonadotossico è sempre positivo.

Nella tabella 3 sono riportati alcuni spunti utili per affrontare un corretto counselling riproduttivo.

Tabella 3: Punti di discussione tra medico e paziente: metodi di preservazione della fertilità nei pazienti oncologici (modificata rispetto all'originale³).

<p>-I trattamenti antitumorali causano infertilità in maniera variabile in base a diversi fattori: fattori individuali (malattia, età), trattamento e dosaggio, pregressi trattamenti per la fertilità.</p> <p>-I pazienti interessati a una delle strategie di preservazione della fertilità dovrebbero accedervi il prima possibile per aumentare le probabilità di successo delle stesse. La discussione con gli specialisti nel campo della riproduzione è fondamentale per il processo decisionale da parte dei pazienti e la pianificazione delle corrette tecniche utilizzabili.</p> <p>-I metodi di preservazione della fertilità disponibili sono la criopreservazione del seme per l'uomo, la criopreservazione di embrioni o ovociti e la criopreservazione di tessuto ovarico per la donna; inoltre, approcci di chirurgia conservativa, trasposizione delle ovaie o appropriata schermatura delle gonadi prima del trattamento radiante, possono consentire la preservazione della fertilità in alcuni selezionati pazienti.</p> <p>-I dati disponibili sono scarsi, ma non sembra che le tecniche di preservazione della fertilità o una successiva gravidanza siano associate a un maggior rischio di recidiva di malattia, neanche nei tumori ormono-responsivi.</p> <p>-A parte per alcune sindromi ereditarie genetiche o per esposizione in utero alla chemioterapia, non c'è evidenza che una storia di cancro, trattamenti antitumorali o l'utilizzo di tecniche di preservazione della fertilità aumentino il rischio oncologico o di avere malformazioni congenite nella progenie.</p> <p>-L'infertilità come conseguenza dei trattamenti antitumorali ricevuti può essere associata a un importante distress psicosociale.</p>
--

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Il counselling riproduttivo dovrebbe essere proposto ai giovani pazienti oncologici in età riproduttiva al momento della diagnosi e prima dell'inizio dei trattamenti. Il counselling richiede un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace fra oncologo e medico della riproduzione.	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

*opinione espressa dal panel

5.1 Il quadro legislativo italiano

La crioconservazione di embrioni è vietata in Italia dall'articolo 14 comma 1 della Legge 19 Febbraio 2004, n. 40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita".

Le modificazioni all'applicazione della Legge 40 introdotte dalla Sentenza della Corte Costituzionale N° 51 del 2009, pur avendo ampliato le eccezioni al divieto di crioconservazione di embrioni soprannumerari derivanti dall'applicazione delle tecniche riproduttive, non hanno abolito il comma 1 dell'articolo 14 lasciando inalterato il divieto a produrre embrioni per la crioconservazione.

Inoltre, essendo le tecniche riproduttive applicabili solo a coppie infertili secondo l'Art. 4 ("Accesso alle tecniche") comma 1, non sarebbe comunque consentita la fecondazione in vitro in una coppia che non ha una accertata infertilità.

Per questo motivo le Raccomandazioni Italiane non includono la crioconservazione di embrioni fra le tecniche di preservazione della fertilità femminile.

Il 9 Aprile 2014 la Corte Costituzionale ha dichiarato incostituzionale il divieto di fecondazione assistita eterologa (l'articolo 4 comma 3), contenuto nella legge 40 e in vigore dal 2004. La fecondazione eterologa non sarà oggetto di questa trattazione perché, pur essendo una possibile soluzione per i/le pazienti che hanno subito un irreversibile danno gonadico dopo terapie oncologiche, non rientra propriamente nelle tecniche di "preservazione della fertilità".

5.2 Tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo

Dai dati oggi disponibili, la crioconservazione del seme rappresenta una strategia efficace di preservazione della fertilità nei giovani pazienti che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali; al contrario della donna, nell'uomo, la protezione gonadica attraverso la manipolazione ormonale non risulta efficace; d'altra parte la crioconservazione del tessuto testicolare o degli spermatozoni con reimpianto e lo xenotrapianto testicolare sono in fase di sperimentazione e non sono ancora stati testati con successo nell'uomo¹⁷⁰.

La raccolta di spermatozoi per la crioconservazione è semplice e, se adeguatamente programmata, non comporta un ritardo nell'inizio del trattamento antitumorale. La tabella seguente riassume le tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo oggi disponibili.

Tabella 4: Riassunto delle strategie di preservazione della fertilità nell'uomo (modificata rispetto all'originale³).

TECNICA	DEFINIZIONE	COMMENTI
Crioconservazione 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.

TECNICA	DEFINIZIONE	COMMENTI
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.
Soppressione testicolare con LHRH analoghi o antagonisti (Sp)	Utilizzo di terapie ormonali per proteggere il tessuto testicolare durante chemioterapia o radioterapia.	Studi clinici non dimostrano l'efficacia di questa tecnica.

St: standard; Sp: sperimentale

5.2.1 Crioconservazione del seme

Quesito 2: E' raccomandata la criopreservazione del seme nei pazienti desiderosi di preservare la fertilità prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici?

La criopreservazione del seme rappresenta una strategia efficace di preservazione della fertilità che dovrebbe essere offerta a tutti i pazienti post-puberi giovani e adulti, potenzialmente desiderosi di paternità prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici ^{171,172}. Questa opportunità dovrebbe essere offerta anche a soggetti peri-puberi (a partire dall'età di 11 anni) che abbiano già intrapreso l'attività masturbatoria, e che presentino spermatozoi nel liquido seminale ¹⁷³.

La crioconservazione del seme deve essere proposta sempre, anche quando la qualità dell'eiaculato è molto scarsa come può succedere anche in rapporto al tipo di neoplasia (soprattutto neoplasie del testicolo e linfoma di Hodgkin) ^{174,175} e alle condizioni generali dei pazienti oncologici ¹⁷⁵⁻¹⁷⁸.

Nei pazienti oncologici con tumore testicolare in stadi iniziali con possibilità di ricaduta basse (<10%) e possibilità di cura prossime al 99-100%, quali quelli sottoposti a un solo ciclo chemioterapico adiuvante (es. carbopaltino AUC 7 per un ciclo oppure regime PEB per un ciclo), l'impatto clinico della criopreservazione del seme è più discusso, in particolare il singolo ciclo di carboplatino non sembra avere un impatto maggiore sulla qualità del seme ¹⁷⁹.

A causa dell'effetto genotossico delle terapie, è indispensabile che il prelievo del seme venga effettuato prima dell'inizio delle terapie antitumorali in quanto la qualità del campione e l'integrità del DNA degli spermatozoi possono essere compromessi anche dopo un solo ciclo di trattamento^{87,180-182}. Qualora si tratti di pazienti con tumore del testicolo, nei quali vi sia il sospetto di un'alterazione funzionale del testicolo controlaterale, la crioconservazione del liquido seminale dovrebbe sempre essere proposta prima della orchietomia. Tuttavia, nei pazienti oncologici che si rivolgono alle banche del seme, è stata riportata una percentuale di azospermia variabile fra il 4 % e il 13 % in cui la crioconservazione di sperma non è stata possibile^{175,182}. Nei pazienti azospermici già prima di iniziare le terapie gonadotossiche è possibile effettuare un prelievo chirurgico di spermatozoi dai testicoli (TESE: testicular sperm extraction) che richiede una buona programmazione fra urologo e biologo della riproduzione ma è efficace nel 50% dei casi¹⁸³.

Il seme per la crioconservazione viene generalmente raccolto con masturbazione. E' particolarmente importante in questi pazienti rendere confortevoli le condizioni della raccolta per evitare l'insuccesso. Il numero di raccolte necessarie per garantire un adeguato stoccaggio dipende dalla qualità del liquido seminale ma è opportuno prevedere più raccolte, pertanto l'avvio dei pazienti alla banca del seme deve essere tempestivo. La conoscenza della situazione sierologica (HBs Ag, anti-HBc e anti-HBs, HIV1 e 2, CMV, VDRL-TPHA, HCV) dei pazienti è indispensabile prima dello stoccaggio dei campioni. Quando un paziente viene inviato alla Banca del Seme, l'oncologo dovrebbe richiedere l'esecuzione di questi esami o consegnare ai pazienti copia dei risultati, se già disponibili. Sebbene nell'uomo la preservazione dei gameti non richieda tempi lunghi, alcuni pazienti che devono iniziare molto velocemente il trattamento antitumorale, non riescono ad eseguire raccolte plurime per le quali sono necessari, ovviamente, più giorni, limitando così i campioni di eiaculato disponibili. La crioconservazione riduce la qualità del liquido seminale e il paziente deve essere informato della possibilità che non ci siano spermatozoi utilizzabili dopo scongelamento. Per valutare l'effetto della crioconservazione sui campioni è possibile eseguire un test di scongelamento con una paillette poco dopo lo stoccaggio.

L'efficacia della crioconservazione di spermatozoi come strategia per preservare la fertilità nei pazienti che devono sottoporsi a terapie gonadotossiche è stata dimostrata da molti lavori che riportano i risultati ottenuti

con l'utilizzo del seme scongelato in cicli di riproduzione assistita ("intrauterine insemination/in vitro fertilization" [IUI/IVF] e ICSI) con un tasso aggregato di gravidanza pari al 49% (IC 95% 44% - 53%)¹⁸⁴.

Limiti: Non è ben chiaro il vantaggio della criopreservazione nei pazienti con tumore testicolare sottoposti a un solo ciclo chemioterapico adiuvante in particolare con carboplatino AUC 7. Dagli studi non emergono indicazioni chiare su come gestire la durata della crioconservazione del seme nei pazienti nel medio-lungo termine anche in relazione ai costi relativi.

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto beneficio/danno della criopreservazione del seme nei pazienti desiderosi di preservare la fertilità prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici è sempre positivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La criopreservazione del seme rappresenta una strategia efficace di preservazione della fertilità e deve essere offerta a tutti gli uomini desiderosi di preservare la fertilità prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici ¹⁸⁴ .	Positiva forte

Utilizzo/Gravidanze e nati con spermatozoi criopreservati

Non è mai stato definito un limite per la durata della crioconservazione: sono riportate gravidanze ottenute con seme scongelato dopo 28 e 40 anni^{185,186}.

Per utilizzare gli spermatozoi crioconservati è quasi sempre necessario effettuare un ciclo di stimolazione ovarica sulla partner femminile, prelevare gli ovociti, inseminarli in vitro con tecnica ICSI e trasferire gli embrioni sviluppati in utero. L'utilizzo degli spermatozoi crioconservati con altre tecniche (IUI), è possibile solo nei casi che presentino buona quantità e qualità del seme e comunque, quando possibile, ha percentuali di successo inferiori (Tabella 5)^{182,187-198}.

La tecnica ICSI con seme crioconservato è una procedura consolidata con buone possibilità di successo e ampie casistiche nelle coppie infertili. Nei pazienti oncologici che hanno utilizzato gli spermatozoi crioconservati prima del trattamento, i tassi di successo con la tecnica ICSI variano dal 20 al 50% per ciclo nelle varie casistiche (Tabella 5) e si calcola che i tassi cumulativi di successo per paziente siano del 40-60%. Tuttavia molti studi dimostrano come solo una minoranza di pazienti (dal 5% al 16% nelle varie casistiche) utilizzi effettivamente il seme crioconservato prima dei trattamenti¹⁸⁴.

Giovane età al momento della criopreservazione e diagnosi di cancro testicolare sono i fattori associati a una minor utilizzazione del seme ^{182,189,192,193,199}.

La criopreservazione del seme dovrebbe essere proposta anche ai pazienti oncologici di età inferiore ai 15 anni ¹⁷³. Nel 2015 sono stati pubblicati i risultati ottenuti da un network di 23 banche del seme francesi su un'ampia popolazione di 4345 ragazzi e giovani adulti di età compresa fra gli 11 e i 20 anni avviati alla preservazione della fertilità prima dell'inizio dei trattamenti chemioterapici ²⁰⁰. In questo studio il paziente più giovane cui è stato crioconservato liquido seminale raccolto per masturbazione aveva 12 anni e complessivamente nei ragazzi fra 11 e 14 anni è stato possibile crioconservare il seme nell' 81% dei casi ²⁰⁰. Soprattutto per i pazienti più giovani, dove la raccolta del seme può presentare maggiori difficoltà sono state proposte tecniche di stimolazione del pene con vibratori o di elettroeiaculazione con il 60% di successo ²⁰¹.

La tecnica ICSI con seme crioconservato è una procedura consolidata con buone possibilità di successo anche quando la qualità dell'eiaculato è molto scarsa. Nei pazienti oncologici che hanno utilizzato gli spermatozoi crioconservati prima del trattamento i tassi di successo con la tecnica ICSI variano dal 20 al 50% per ciclo. Tuttavia, solo una minoranza dei pazienti (5-16%) effettivamente utilizza il seme crioconservato prima dei trattamenti.

Tabella 5: Risultati ottenuti con seme crioconservato in pazienti oncologici nelle varie tecniche di riproduzione assistita

AUTORE	N° CICLI	N° COPPIE	IUI	IVF	ICSI
Kelleher et al. 2001 ¹⁸⁷	91	60	11/35 (31.4%)	6/28 (21.4%)	12/28 (42.8%)
Ragni et al. 2003 ¹⁸²	88	28	3/40 (7.5%)	0/6 (0%)	11/42 (26.2%)
Schmidt et al. 2004 ¹⁸⁸	151	67	4/24 (16.7%)	-	19/49 (34.7%)
Agarwal et al. 2004 ¹⁸⁹	87	29	7/42 (7%)	5/26 (19%)	4/19 (21%)
Revel et al. 2005 ¹⁹⁴	62	21	5.9	-	42%
Mesequer et al. 2006 ¹⁹⁵	35	-	1/5 (20%)	-	15/30 (50%)
Hourvitz et al. 2008 ¹⁹⁰	169	118 + 54	-	13/54 (24.1%)	85/169 (50.3%)
Van Casteren et al. 2008 ¹⁹¹	101	37	1/7 (14%)	8/32 (25%)	16/53 (30%)
Crha et al. 2009 ¹⁹⁶	44	28	-	-	29.5%
Freour et al. 2011 ¹⁹²	178	-	8/66 (12%)	-	26/112 (23.2%)
Bizet et al 2012 ¹⁹³	127	-	5/39 (12.8%)	2/7 (12.8%)	23/71 (32.4%)
Botchan et al. 2014 ¹⁹⁷	148	62	9/81 (11.1%)	0/12 (0%)	34/91 (37.6%)
Garcia et al. 2015 ¹⁹⁸	50	29	-	20/50 (40%)	-

IUI: Inseminazione intrauterina; IVF Fertilizzazione in vitro e embryo transfer; ICSI: Inseminazione intracitoplasmatica di ovocita e trasferimento di embrioni in utero.

NB: le percentuali di gravidanza sono espresse per ciclo e non per paziente.

5.2.2 Protezione gonadica con trattamenti ormonali

Quesito 3: E' raccomandata la soppressione gonadica con LHRH analoghi nei pazienti di sesso maschile in età fertile prima e durante i trattamenti oncologici?

L'efficacia della manipolazione ormonale nel proteggere il tessuto gonadico durante i trattamenti chemioterapici è stata valutata solo in piccoli studi. La manipolazione ormonale attraverso la soppressione gonadica con LHRH analoghi non ha dimostrato essere nell'uomo una strategia di preservazione della fertilità efficace soprattutto quando usata con chemioterapici altamente gonadotossici²⁰²⁻²⁰⁵: in particolare, lo studio di Waxman, un piccolo studio randomizzato di fase III che includeva 30 uomini e 18 donne candidate a ricevere un trattamento chemioterapico per linfoma di Hodgkin, ha dato un risultato negativo in base alla conta spermatica nei 20 uomini trattati con l'analogo rispetto ai controlli²⁰³.

Basandosi su evidenze precliniche ottenute da esperimenti sui ratti, un piccolo studio prospettico ha valutato l'effetto della soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadico associato alla somministrazione di testosterone in 7 uomini resi azoospermici da un precedente trattamento antitumorale citotossico o radiante ricevuto da bambini: a 12 mesi dal termine del trattamento non è stata osservata una ripresa della spermatogenesi in nessuno dei pazienti trattati²⁰⁶. Al contrario, un piccolo studio che ha valutato l'efficacia del testosterone in pazienti non oncologici trattati con ciclofosfamide per glomerulonefriti ha dimostrato qualche beneficio²⁰⁷. Sulla base di quanto riportato, si può concludere che nell'uomo la protezione gonadica attraverso la manipolazione ormonale non ha alcuna reale evidenza di efficacia.

Limiti: Non vi è nessuna evidenza a supporto della protezione gonadica soppressione gonadica con LHRH analoghi nei pazienti di sesso maschile in età fertile

Bilancio beneficio/danno: Non vi sono evidenze di beneficio

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
*	Al contrario della donna, nell'uomo la protezione gonadica attraverso la manipolazione ormonale non risulta efficace e pertanto non dovrebbe essere proposta.	Negativa debole

*Opinione espressa dal panel.

5.2.3 Crioconservazione di tessuto testicolare nei pre-puberi

Una popolazione particolare con limite della crioconservazione del seme è rappresentata dalla popolazione dei pazienti pre-puberi per i quali è possibile solo prelievo del tessuto testicolare²⁰⁸. Questa procedura ancora sperimentale è già in atto in molti paesi europei in soggetti pre-puberi.

In pazienti oncologici pre-puberi candidati a terapie con elevato effetto gonadotossico, prelevare e crioconservare il tessuto testicolare è finalizzato a un successivo utilizzo alla preservazione della fertilità e della funzione ormonale del testicolo ^{170,209-211}.

Tali procedimenti dovrebbero essere eseguiti già durante l'iniziale iter diagnostico per ridurre al minimo gli interventi invasivi e i tempi che intercorrono tra la diagnosi e l'inizio della chemioterapia che in ogni caso deve essere iniziata solo dopo il prelievo testicolare.

I pazienti trattati in giovane età con farmaci gonadotossici presentano frequentemente nell'età adulta un deficit della funzione ormonale del testicolo con conseguente rischio di sviluppare ipertensione, obesità, diabete mellito, dismetabolismo lipidico e osteoporosi ²¹². Nel paziente prepubere, la crioconservazione degli spermatozoi da liquido seminale non può essere effettuata; inoltre, le terapie oncologiche nel prepubere possono essere in grado di sopprimere la popolazione di cellule germinali staminali del testicolo e gli spermatogoni che rappresentano le cellule da cui origina la spermatogenesi ^{213,214}. La crioconservazione di tessuto testicolare è in grado di preservare la funzione riproduttiva e ormonale testicolare dei giovani pazienti oncologici ^{215,216}. Ad oggi, sono state proposte diverse modalità di reimpianto del materiale testicolare prelevato, il reimpianto di tessuto testicolare è il più impiegato; tuttavia, il reimpianto di cellule staminali spermatogoniali e il reimpianto di sospensioni cellulari eterogenee di tessuto testicolare sono le modalità più innovative ²¹⁷. Un aspetto fondamentale del reimpianto è rappresentato dalla possibile presenza di cellule tumorali nel tessuto testicolare prelevato al momento della crioconservazione; la disponibilità di dati che consentano di stimare il reale rischio legato a questo fenomeno è scarsa, ma l'invasione metastatica del testicolo è un evento decisamente raro, che riveste un significato clinico principalmente nel linfoma non-Hodgkin ²¹⁸.

E' importante precisare che queste metodiche di criopreservazione di tessuto testicolare con reimpianto ^{170,209} così come l'innesto di tessuto testicolare umano in topi SCID per facilitare la spermatogenesi ^{219,220}, rimangono ad oggi del tutto sperimentali e devono essere utilizzati nell'uomo all'interno di protocolli clinici sperimentali.

5.3 Tecniche di preservazione della fertilità nella donna

Le strategie di preservazione della fertilità nelle giovani donne che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali dipendono da diversi fattori: età e riserva ovarica della paziente, tipo di trattamento, diagnosi, presenza o meno di un partner, tempo a disposizione prima di iniziare il trattamento, e possibilità che la neoplasia abbia metastatizzato alle ovaie ⁶².

Le principali tecniche di preservazione della fertilità, standard e sperimentali, nelle giovani pazienti oncologiche sono rappresentate da: criopreservazione di embrioni o ovociti, criopreservazione di tessuto ovarico, soppressione gonadica con LHRH analoghi, trasposizione ovarica, e chirurgia conservativa (Tabella 6).

Tra le tecniche di crioconservazione, solo la crioconservazione di embrioni, vietata in Italia dalla legge 40/2004, e la crioconservazione di ovociti maturi sono considerate tecniche standard. Tuttavia la crioconservazione di tessuto ovarico, sebbene ancora considerata sperimentale, viene comunemente proposta come alternativa quando non è possibile effettuare la stimolazione ovarica in quanto ha dato negli ultimi anni risultati riproducibili in diversi Centri. La crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro, sono tecniche sperimentali offerte solo in pochi centri con esperienza specifica.

Rispetto a quanto succede nell'uomo, bisogna sottolineare come nella donna l'utilizzo di alcune di queste tecniche necessita di alcune settimane prima dell'inizio dei trattamenti antitumorali: da qui l'importanza di avviare le pazienti il più precocemente possibile agli esperti in questo campo.

Le principali tecniche di preservazione della fertilità, standard e sperimentali, nelle giovani pazienti che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali sono rappresentate da: criopreservazione di embrioni o ovociti, criopreservazione di tessuto ovarico, soppressione gonadica con analogo LHRH, trasposizione ovarica, e chirurgia conservativa.

Tabella 6: Riassunto delle strategie di preservazione della fertilità nella donna

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, e i risultati si sono stabilizzati.	-Richiede 10-14 giorni di stimolazione ovarica; -procedura invasiva per il recupero ovocitario (day surgery o ambulatorio chirurgico).

TECNICA	DEFINIZIONE	COMMENTI	CONSIDERAZIONI
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 o ambulatorio chirurgico).
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 più di 130 bambini.	-ancora sperimentale 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 variabile dal 20 al 100% dei casi Sono riportate gravidanze spontanee.	-Procedura chirurgica -la trasposizione dovrebbe essere fatta poco 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 LHRH analoghi o antagonisti (St e Sp)	Utilizzo di terapie ormonali per proteggere il tessuto ovarico durante chemioterapia.	Studi clinici di fase III disponibili, in particolare nelle pazienti con carcinoma mammario.	-Trattamento effettuato prima e durante la chemioterapia; -metodo semplice e più economico; -preservazione della funzione ovarica; -complementare (ma non alternativa) alle tecniche di crioconservazione per la preservazione della fertilità.

St: standard; Sp: sperimentale

5.3.1 Trasposizione ovarica (ooforopessi)

Quesito 4: *La trasposizione ovarica per la preservazione della funzionalità ovarica deve essere proposta a tutte le pazienti in età fertile candidate ad irradiazione pelvica?*

Sebbene l'intervento di trasposizione ovarica sia praticato da molto tempo con il primo caso riportato nel 1952, solo nel Marzo 2019 è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa tecnica nella preservazione della funzione ovarica ²²¹. L'efficacia della

trasposizione ovarica nel preservare la funzione ovarica è molto variabile (20%-100% dei casi) e va quindi valutata caso per caso nelle pazienti giovani candidate ad irradiazione pelvica.

Nella revisione sistematica pubblicata nel 2019 sono stati valutati i risultati di 12 studi, che includevano complessivamente 765 pazienti sottoposte a trasposizione ovarica prima di effettuare un trattamento di radioterapia pelvica a fasci esterni, brachiterapia, una combinazione di entrambe, eventuale chemioterapia aggiuntiva. La definizione di funzione ovarica variava a seconda degli studi e solo 1 studio ha riportato dati sul mantenimento della funzione ovarica nel tempo (rispettivamente 65.3% e 38.5% dopo 1 e 5 anni).

Non è stato possibile effettuare una meta-analisi per la eterogeneità degli studi eleggibili. Il tasso di successo della tecnica, valutato come preservazione della funzione mestruale, variava dal 20% al 100% nelle varie casistiche, con i migliori risultati nelle pazienti sottoposte a sola brachiterapia²²¹. In uno studio monocentrico successivo alla metanalisi che ha valutato la preservazione della funzione ovarica in 34 pazienti sottoposte a trasposizione ovarica per vari tipi di tumori è riportato un tasso di successo complessivo del 64,7% (22/34 pazienti) variabile in relazione al tipo di tumore (peggiori risultati nelle 15 pazienti con carcinoma cervicale) e l'età delle pazienti²²².

I principali motivi del fallimento di questa tecnica sono rappresentati dalla dose diffusa al tessuto gonadico e da una possibile alterazione della perfusione ovarica per retrazioni cicatriziali o torsione del legamento infundibolopelvico; inoltre, parametri importanti sono rappresentati dalla dose totale di radiazioni somministrate e dalla quota di esse effettivamente ricevute dall'ovaio²²³. Uno studio che ha valutato la dose di radiazioni su 214 ovaie trasposte in relazione al loro posizione, suggerisce di fissare le ovaie trasposte a una distanza minima di 1.12 cm al di sopra della cresta iliaca²²⁴. Altro fattore cruciale che influenza il successo della metodica è l'età della paziente: le donne oltre i 35 anni devono essere informata delle elevate possibilità di fallimento²²⁵.

La trasposizione ovarica consiste nello spostare chirurgicamente le ovaie il più lontano possibile dal campo di irradiazione nelle pazienti che devono essere sottoposte a irradiazione pelvica. I principali tumori che richiedono la trasposizione ovarica nelle pazienti adulte sono il tumore della cervice e del retto, pertanto nella maggior parte dei casi le ovaie devono essere spostate lateralmente e in alto^{226,227}. La procedura può essere effettuata per via laparoscopica se una laparotomia non è necessaria per il trattamento primario della

neoplasia. Per la trasposizione laterale, i legamenti utero-ovarici vanno sezionati per permettere la mobilizzazione delle ovaie il più in alto possibile fuori dalla pelvi: è stata, infatti, dimostrata una associazione fra la sede della trasposizione delle ovaie e la ripresa della funzione ovarica ^{228,229}. Le ovaie vengono in genere fissate nelle logge paracoliche con sutura non riassorbibile. È indispensabile che la sede in cui si posizionano le ovaie sia identificabile dal radioncologo mediante 2 o tre clip metalliche ai poli. L'intervento può essere complicato in presenza di aderenze pelviche. Nel medesimo intervento è possibile eseguire un prelievo di tessuto ovarico per crioconservazione ²³⁰.

A causa di un possibile spostamento delle ovaie precedentemente trasposte, questa procedura dovrebbe essere eseguita quanto più possibile vicino al momento del trattamento radiante stesso ²³¹.

Per ciò che riguarda la preservazione della funzione riproduttiva esistono piccole serie di casi in letteratura che dimostrano gravidanze dopo trasposizione ovarica. I risultati migliori, con 14 gravidanze e 12 nascite su 11 pazienti trattate sono riportati in uno studio italiano ²³². In questo studio però, le ovaie erano state spostate medialmente, dietro l'utero prima di una irradiazione a Y invertita per linfoma Hodgkin e l'età media al trattamento era 13 anni (range 9-22). Inoltre la dose di radioterapia ricevuta non era specificata e presumibilmente inferiore alla media delle dosi utilizzate nei tumori solidi ²³². Le gravidanze riportate dopo trasposizione ovarica laterale in pazienti adulte sono poche. Una revisione di 8 studi con un follow up a lungo termine di 347 donne adulte sottoposte a trasposizione ovarica per varie indicazioni, quali cancro della cervice uterina, cancro del retto, linfoma di Hodgkin, ependimoma e cancro della vagina, segnala solo 9 gravidanze ²³³ (**Livello di evidenza 4**). Nelle pazienti che desiderano preservare la fertilità, durante l'intervento di trasposizione ovarica è indicato eseguire anche un prelievo di corticale ovarica per la crioconservazione. Non c'è accordo sulla necessità di eseguire un intervento per riposizionare le ovaie alla fine dei trattamenti. In caso si debba ricorrere a tecniche di riproduzione assistita dopo trasposizione ovarica, il riposizionamento delle ovaie potrebbe essere indicato per facilitare il recupero degli ovociti per via transvaginale perché il prelievo ovocitario è più complicato per via percutanea trans-addominale, sebbene sia possibile.

La trasposizione ovarica può avere delle complicanze che secondo la più recente revisione della letteratura interessano il 12.8% delle procedure (112 casi su 872 procedure), con necessità di reintervento in 40 casi su

112 complicanze (34.7%)²²¹. La formazione di cisti ovariche è la complicanza più frequente (5-16% dei casi)^{234,235}. Altro limite della tecnica è la ipotetica maggiore difficoltà a diagnosticare un eventuale sede ovarica di metastasi o di tumore primitivo dal momento che le ovaie non sono più palpabili clinicamente e non adeguatamente valutabile con ecografia trans-vaginale²³⁰. La presenza di metastasi ovarica è stata identificata nello 0.9% dei casi di cancro della cervice (5 casi su 538)²²¹.

Limiti: Gli studi inclusi nella revisione del 2019 sono molto eterogenei per numerosità della casistica (da 6 a 87 pazienti) per durata del follow up (7-102 mesi) per definizione di insufficienza ovarica (basata su dati di laboratorio o su sintomi climaterici) e tipo di trattamento (radioterapia pelvica a fasci esterni, brachiterapia, una combinazione di entrambe, eventuale chemioterapia aggiuntiva)

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto Benefico/danno di questa metodica nel preservare la funzione ovarica va attentamente valutato caso per caso con un approccio multidisciplinare che includa il ginecologo/medico della riproduzione, l'oncologo medico e il radioncologo. Il successo della metodica dipende sia da fattori non “modificabili” come l’età della paziente, la sua riserva ovarica, l’eventuale chemioterapia associata sia da fattori che possono essere ottimizzati come la sede del posizionamento delle ovaie e le dosi di radioterapia.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	La trasposizione ovarica dovrebbe essere valutata come prima opzione in tutte le giovani donne candidate a irradiazione pelvica: il tasso di successo di questa tecnica, nel preservare la funzione mestruale a breve termine, varia dal 20% al 100% dei casi a seconda delle casistiche ²²¹ .	Positiva forte

5.3.2 Crioconservazione di tessuto ovarico

Quesito 5: *La crioconservazione del tessuto ovarico per la preservazione della funzionalità ovarica prima dell’inizio dei trattamenti oncologici dovrebbe essere proposta?*

La crioconservazione di tessuto ovarico è l’unica tecnica di crioconservazione applicabile nelle pazienti pre-puberi. Nelle donne adulte questa tecnica deve essere proposta nei casi in cui non sia possibile ricorrere alla stimolazione per crioconservazione di ovociti o embrioni.

La crioconservazione di tessuto ovarico può essere effettuata anche nei casi in cui l'inizio del trattamento oncologico non possa essere posticipato perchè non richiede una stimolazione ormonale e può essere effettuata in qualsiasi momento del ciclo mestruale. I tempi di applicazione della tecnica sono solo quelli necessari per l'organizzazione dell'intervento laparoscopico di biopsia di corticale ovarica/ovariectomia.²³⁶

Mentre la crioconservazione di ovociti e/o embrioni non può essere effettuata dopo l'inizio della chemioterapia, è stato dimostrato che la crioconservazione di tessuto ovarico è efficace anche se effettuata dopo una prima linea di chemioterapia. In uno studio francese del 2019 sono stati riportati i risultati di 22 trapianti di tessuto ovarico prelevato dopo chemioterapia (prevalentemente ABVD ma anche alcuni casi di CHOP e MOPP): in queste pazienti la ripresa della funzionalità ovarica è stata del 93% e ci sono state 13 gravidanze e 8 nascite in 7 casi (32% di successo per paziente)²³⁷. Più recentemente un altro studio ha confermato che la ripresa funzionale dopo trapianto e le probabilità di gravidanza non sono differenti in un gruppo di 24 pazienti esposte a chemioterapia prima dell'espanto rispetto al gruppo di 36 pazienti non esposte²³⁸.

Molti Centri limitano l'applicazione di questa tecnica alle donne con età inferiore a 35-38 anni con riserva ovarica adeguata perché il successo della criopreservazione del tessuto ovarico in donne con età superiore è incerto per il ridotto numero di follicoli primordiali residui²³⁹. Un'altra limitazione alla applicazione di questa tecnica è rappresentata dai casi di tumori con elevato rischio di metastasi ovariche (leucemie, tumori ovarici, tumori solidi metastatici al peritoneo), anche se sono state già riportate almeno due gravidanze dopo trapianto in pazienti in cui la crioconservazione era stata effettuata per leucemia in gruppi che eseguono questa tecnica anche per questa indicazione^{240,241}.

I risultati della ricerca di cellule cancerose nel tessuto ovarico prelevato sono riportati in vari studi^{242,243}. Uno dei Centri con maggiore esperienza riporta 5 riscontri positivi per cellule maligne su 391 campioni istologici di tessuto ovarico analizzati prima della crioconservazione (1.3%)²⁴⁴. In questo studio, tutti i campioni positivi appartenevano a pazienti con tumori ematologici. Né in questo né in altri studi sono stati riscontrati campioni positivi all'immunoistochimica in pazienti con carcinoma mammario²⁴⁵⁻²⁴⁷. Sono state riportate due ricorrenze di malattia in una paziente con cancro della cervice e in una con cancro della mammella che hanno fatto un reimpianto autologo di tessuto²⁴⁸. Sebbene queste recidive potrebbero non

essere dovute al trapianto, è indispensabile prevedere un adeguato screening preoperatorio per escludere un possibile coinvolgimento ovarico e un'attenta analisi istologica con tutte le metodiche disponibili sui frammenti prima del reimpianto ^{248,249}.

La limitazione all'utilizzo della crioconservazione di corticale ovarica per preservare la fertilità nelle pazienti ad alto rischio di metastasi potrebbe in futuro essere superata se le tecniche di maturazione in vitro di follicoli o ovociti isolati dal tessuto ovarico su cui si sta lavorando, risultassero efficaci clinicamente e riproducibili. Gli ovociti così ottenuti potrebbero essere utilizzati con tecniche di PMA e consentire di ottenere gravidanze senza necessità di effettuare l'intervento chirurgico e il reimpianto del tessuto ²⁵⁰⁻²⁵².

Per la crioconservazione di tessuto ovarico è necessario eseguire un intervento chirurgico laparoscopico in anestesia generale che richiede circa un'ora di tempo. Può essere asportato un intero ovaio o eseguita un'ampia biopsia ovarica bilaterale (almeno un terzo di ciascun ovaio). La corticale ovarica con i follicoli primordiali viene crioconservata in sottili striscioline. I follicoli primordiali possono essere congelati in maniera efficace, ma a causa dell'iniziale ischemia a cui vanno incontro durante il prelievo, un quarto o più di questi follicoli può andare perduto; per questo la quantità di tessuto ovarico da asportare deve essere ampia. Il reimpianto delle striscioline di corticale ovarica viene comunemente effettuato ortotopicamente (sull'ovaio residuo o in una tasca peritoneale). Esistono diverse tecniche per riposizionare le striscioline di corticale ovarica, ma tutte richiedono almeno un intervento di laparoscopia ²⁵³. Alcuni Centri di riferimento per esperienza e casistica effettuano il reimpianto in laparotomia.

Il prelievo laparoscopico e il trapianto di tessuto ovarico hanno un basso tasso di complicazioni. Su 1373 laparoscopie, 1302 per prelievo di tessuto e 71 per trapianto eseguite in centri del network FertiPROTECK sono state riportate complessivamente 3 complicanze (0.2%) ²⁵⁴. Una delle principali problematiche di questa metodica è la massiccia attivazione follicolare con conseguente riduzione della ripresa funzionale che segue il trapianto di tessuto. Attualmente la ricerca è orientata a trovare soluzioni che riducano tale fenomeno ²⁵⁵.

Sebbene questa tecnica di preservazione della fertilità sia in rapida diffusione è ancora considerata sperimentale e dovrebbe essere attuata solo in centri con adeguate competenze di crioconservazione ma soprattutto con un'organizzazione in grado di offrire le più sensibili e aggiornate tecniche di analisi istologica del tessuto prima del reimpianto ²⁵⁶. I Centri che decidono di avviare un programma di

crioconservazione di tessuto ovarico, devono considerare che, per il ridotto numero di donne che ritorna per l'autotrapianto di tessuto (5-7% dei casi), sono necessari molti anni per confermare l'efficacia del programma. E' stato dimostrato che il luogo dove si effettua il prelievo e quello in cui si procede alla crioconservazione di tessuto possono essere diversi perché il trasporto della biopsia, in adeguate condizioni, non riduce l'efficienza della tecnica. Sono già nati bambini dopo trapianto di tessuto ovarico che era stato espantato in una città e trasportato per essere crioconservato in un'altra ²⁵⁷. Per questi motivi, nelle pazienti oncologiche, la criopreservazione di tessuto ovarico andrebbe limitata a pochi Centri di riferimento.

La crioconservazione di tessuto ovarico non richiede né un partner né una stimolazione ormonale, e si è dimostrata efficace per preservare sia la funzione riproduttiva sia l'attività steroidogenica.

La ripresa della funzionalità endocrina ovarica si ottiene nel 90-100% dei casi ma la sua durata è ancora limitata (media 5 anni). Il primo autotrapianto di tessuto ovarico è stato effettuato 16 anni fa ²⁵⁸. Ad oggi sono nati più di 130 bambini dopo autotrapianto di tessuto ovarico ^{259,260}, di cui almeno 2 in Italia ^{261,262}. Dal momento che è molto difficile conoscere l'esatto numero di reimpianti che vengono effettuati nel mondo, la stima del tasso di successo di questa tecnica in termini di percentuale di bambini nati per reimpianti effettuati è basata sulle casistiche riportate dai centri più attivi e varia dal 23% al 36% ^{259,263,264}.

Nel 2018, il gruppo danese di Andersen ha effettuato una revisione dei risultati del trapianto di tessuto ovarico pubblicati in letteratura ²⁵⁹. Sono state analizzate complessivamente 360 procedure di trapianto eseguite in 318 donne in 21 diversi paesi. In 9 donne è stato diagnosticato un tumore dopo il trapianto ma in nessun caso il tumore è stato messo in diretta relazione al trapianto. Il ripristino della funzione ovarica è stato riportato nel 95% dei casi. Il 50% delle 131 gravidanze ottenute post trapianto sono derivate da un concepimento spontaneo. I bambini nati (93) erano tutti sani ad eccezione di uno che ha presentato una anomalia cromosomica ²⁵⁹.

Nella casistica dei tre Centri con esperienza di più lunga durata, in corso di pubblicazione il 50% delle 60 pazienti trapiantate ha avuto almeno una gravidanza e il 41,6% almeno un figlio nato ²³⁸. Elevati tassi di successo sono stati recentemente riportati anche da un gruppo svedese ma su una casistica molto ridotta di trapianti. Delle 69 pazienti che hanno congelato tessuto solo 7 hanno effettuato il trapianto dopo la guarigione e 4 hanno partorito almeno una volta (57%) e sono nati 6 bambini ²⁶⁵.

Circa il 50% dei bambini nati dopo autotrapianto ortotopico di tessuto sono concepiti spontaneamente, mentre l'altra metà con tecniche di fecondazione assistita. La maggior parte delle gravidanze spontanee insorge nei primi anni dopo l'autotrapianto ma sono state riportate gravidanze spontanee anche a 5 e 6 anni ²⁶⁶.

Limiti: Il principale limite per la valutazione dei vari aspetti che potrebbero impattare sulla efficacia della tecnica di crioconservazione di tessuto ovarico è il ridotto numero di pazienti che si sottopone al trapianto dopo le cure (basso tasso di riutilizzo). Per questo motivo anche i Centri con maggiore esperienza non hanno ancora effettuato un numero di casi di trapianto sufficiente ad effettuare confronti statisticamente significativi.

Bilancio beneficio/danno: Nei 16 anni dalla prima nascita riportata dopo trapianto di tessuto ovarico molti Centri in tutto il mondo hanno pubblicato serie di casi che confermano l'efficacia e la riproducibilità della tecnica nel ripristinare sia la funzione endocrina che riproduttiva in pazienti con insufficienza ovarica post terapia con ridotto tasso di complicanze. Pertanto, sebbene la tecnica sia ancora considerata sperimentale, il rapporto danno/beneficio della crioconservazione di corticale ovarica come tecnica di preservazione della fertilità nelle pazienti che devono effettuare terapie gonadotossiche è positivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La crioconservazione di tessuto ovarico è una tecnica ancora sperimentale, ma con buoni risultati in Centri altamente specializzati. Non richiede un partner può essere effettuata in qualsiasi momento del ciclo mestruale, senza necessità di stimolazione ormonale. Dovrebbe essere proposta a pazienti giovani che non possono effettuare la criopreservazione di ovociti ²⁵⁹ .	Positiva debole

5.3.3 Crioconservazione ovocitaria

Quesito 6: *La crioconservazione degli ovociti deve essere proposta a tutte le pazienti in età fertile per la preservazione della fertilità prima dell'inizio dei trattamenti oncologici?*

La crioconservazione degli ovociti va proposta a tutte le pazienti che hanno la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico/radioterapico di 2-3 settimane.

Dal gennaio 2013 la crioconservazione di ovociti non è più considerata una tecnica sperimentale ²⁶⁷. Questo approccio rappresenta un'importante strategia di preservazione della fertilità nei paesi come l'Italia dove la crioconservazione dell'embrione è vietata ma è anche la tecnica di scelta per le pazienti che non hanno un partner, che desiderano mantenere una autonomia riproduttiva o che per motivi etico-religiosi non accettano il congelamento degli embrioni. In Svezia dove sono le pazienti a scegliere la tecnica di crioconservazione, l'analisi delle preferenze di 1254 donne nel tempo (dal 1998 al 2018) ha permesso di osservare come la crioconservazione di ovociti sia diventata la tecnica più "popolare" anche fra le donne che hanno un partner ²⁶⁸.

L'efficacia della crioconservazione ovocitaria in termini di percentuali di gravidanze e bambini nati, è confermata da ampie casistiche in coppie infertili e in cicli di ovodonazione. Tuttavia, gli studi che riportano le gravidanze ottenute dalle pazienti oncologiche con l'utilizzo di ovociti crioconservati prima dei trattamenti sono limitati perché la percentuale di riutilizzo è bassa (4-23%) ^{263,268,269}.

La casistica più ampia in pazienti oncologiche è quella di uno studio multicentrico spagnolo che ha confrontato i tassi di nascita e di gravidanza clinica ottenuti con l'utilizzo di ovociti e tessuto crioconservati dal 2005 al 2015 ²⁶³. In questo studio solo il 4.8% delle pazienti che aveva crioconservato ovociti è ritornata per utilizzarli dopo la guarigione. Sedici delle 49 pazienti che hanno riutilizzato gli ovociti hanno avuto un figlio (32.6%), con un tasso di gravidanza e di bambini nati per trasferimento rispettivamente del 36.4% e del 29.1 % ²⁶³. Prima di questo studio spagnolo, sono stati pubblicati solo case report o piccole serie di casi sulle gravidanze ottenute da scongelamento di ovociti in pazienti oncologiche ²⁷⁰. Recentemente un gruppo italiano ha pubblicato i risultati dei 18 anni di attività di crioconservazione ovocitaria nelle pazienti oncologiche. Solo 11 delle 244 pazienti (4,5 %) che avevano crioconservato, sono ritornate per utilizzare gli ovociti. Di queste 4 hanno avuto una gravidanza (36,4%) esitata in aborto spontaneo in 2 casi e in parto negli altri 2 (18,2% di nati per coppia) ²⁷¹. E' presumibile che, sia per la sporadicità dell'evento sia per la mancanza di un registro, non tutte le gravidanze ottenute in pazienti oncologiche siano riportate in letteratura.

I dati Italiani sui risultati della crioconservazione di ovociti nelle coppie infertili sono consultabili nel report del "Registro Italiano delle Tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita", che fa riferimento ai dati

cumulativi di tutti i Centri Nazionali di Procreazione Medicalmente Assistita. L'ultimo report consultabile fa riferimento ai cicli eseguiti nel 2017 e riporta una percentuale media di gravidanze per embryo transfer con ovociti scongelati del 16.9% su 1146 ²⁷².

Bisogna però considerare che il dato medio complessivo di successo della crioconservazione di ovociti è poco informativo per le pazienti in quanto i risultati dipendono fortemente dall'età della paziente al momento del congelamento e dal numero di ovociti crioconservati. È stato calcolato che il numero di ovociti necessari per ottenere un bambino è 12 fra i 30 e i 36 anni ma sale a 29,6 dai 36 ai 39 anni ²⁷³.

Uno studio multicentrico riporta una percentuale di bambini nati per scongelamento ovocitario che varia dal 12.6% al 46.4% in relazione all'età delle pazienti e al numero di ovociti vitrificati ²⁷⁴. Nei programmi di fecondazione eterologa dove gli ovociti utilizzati provengono sempre da donne sane e giovani, i tassi di gravidanza raggiungono il 50%.

Nel consulto oncoriproduttivo, le pazienti > 40 anni e/o con una ridotta riserva ovarica nelle quali si preveda un basso recupero ovocitario devono essere informate che la crioconservazione ovocitaria, nel loro caso, ha una efficacia ridotta.

L'outcome ostetrico e l'incidenza di malformazioni valutato nei bambini nati da ovociti scongelati non è diverso rispetto a quello nei bambini nati "con tecniche a fresco" ^{275,276}. Il tasso di malformazioni maggiori nei 1388 bambini nati in Italia da cicli di scongelamento ovocitario fra il 2007 e il 2011 è dello 0.8%, confrontabile con quello della popolazione generale ²⁷⁷.

In breve, la metodica prevede due fasi cliniche e una fase di laboratorio:

1) **Induzione della crescita follicolare multipla** (stimolazione): iniezione sottocutanea giornaliera di gonadotropine e associazione di una seconda iniezione sottocutanea per evitare l'ovulazione spontanea precoce con un LHRH analogo. La durata della stimolazione può variare da 9 a 15 giorni e deve essere "monitorata" con ecografie trans-vaginali seriate (circa ogni 2-3 giorni) e possibilmente con dosaggi seriatati di 17-beta estradiolo, per modificare i dosaggi di gonadotropine in relazione alla risposta che è individuale, e per stabilire il momento opportuno per indurre l'ovulazione con una iniezione di hCG e programmare il prelievo eco-guidato degli ovociti a 34-38 ore di distanza. Nei protocolli standard l'induzione della crescita

follicolare multipla inizia nei primi giorni della fase follicolare ed è quindi necessario attendere la comparsa del ciclo mestruale, cosa che in alcuni casi può ulteriormente ritardare l'inizio della chemioterapia.

Protocolli di emergenza.

Per le pazienti oncologiche, sono stati proposti dei “protocolli di emergenza” che prevedono l'inizio della stimolazione in qualsiasi giorno del ciclo mestruale riducendo notevolmente i tempi di attesa nei casi in cui la paziente sia in fase follicolare tardiva o luteale al momento della decisione di intraprendere una preservazione della fertilità con congelamento ovocitario. E' stato dimostrato che il recupero ovocitario è adeguato anche nei cicli in cui la stimolazione inizia lontano dalla fase post-mestruale ²⁷⁸⁻²⁸¹.

Protocolli dedicati in pazienti con tumori ormono-sensibili. Per donne con tumori ormono-responsivi (mammella, endometrio), sono stati sviluppati approcci alternativi di stimolazione ormonale utilizzando tamoxifene o letrozolo, così da ridurre il rischio potenziale di esposizione ad elevate concentrazioni di estrogeni ²⁸²⁻²⁸⁵. In Italia una nota AIFA controindica l'uso di letrozolo in donne in stato ormonale premenopausale sulla base di un presunto rischio teratogeno riportato in un abstract presentato alla ASRM nel 2005 ²⁸⁶ ma non confermato da più ampie casistiche (incidenza malformazioni in 514 bambini nati dopo letrozolo vs. 297 bambini nati dopo CC: 2.4% vs 4.8% ²⁸⁷). In ottemperanza alla nota AIFA, alcuni centri inizialmente preferivano evitare l'utilizzo di letrozolo ma, dal momento che gli unici studi di sicurezza nelle pazienti con tumori ormonosensibili sottoposte a stimolazione sono stati fatti utilizzando protocolli con letrozolo, attualmente l'uso di questo farmaco è molto più diffuso.

Doppia Stimolazione. Nei casi in cui ci sia stato un basso recupero ovocitario nel primo ciclo di stimolazione, se l'oncologo non ritiene urgente l'inizio della chemioterapia, è indicato proporre un secondo ciclo per crioconservare più ovociti e aumentare l'efficacia della tecnica. La fattibilità di sottoporre le pazienti a due cicli di stimolazione consecutivi prima di iniziare la chemioterapia è stata riportata in piccole serie di casi, sia con l'utilizzo di protocolli standard ²⁸⁸ che con protocolli random start. Quest'ultimo approccio definito back to back random-start ovarian stimulation prevede l'inizio della seconda stimolazione da 5 a 14 giorni dopo il prelievo ovocitario del primo ciclo, non appena sono visibili nuovi follicoli antrali

all'ecografia. In una piccola serie di casi, la doppia stimolazione si è dimostrata efficace nel raddoppiare il numero di ovociti crioconservati in 11 delle 15 pazienti trattate completando la tecnica di preservazione mediamente in 33 giorni ²⁸⁹.

Risposta alla stimolazione nelle pazienti oncologiche.

Non è ancora chiaro se la risposta ovarica alla stimolazione nelle pazienti oncologiche sia peggiore rispetto ai controlli sani, ed eventualmente in quale patologia (sistemica o localizzata) bisogna attendersi una minore risposta. Una meta-analisi (227 cicli in pazienti oncologiche vs. 1258 cicli in pazienti infertili) riporta un minor numero di ovociti recuperati nei casi rispetto ai controlli (11.7 ± 7.5 vs 13.5 ± 8.4) ma la dose di gonadotropine utilizzate fra i due gruppi era significativamente differente ²⁹⁰. Fra i lavori successivi alla meta-analisi alcuni non hanno osservato differenze significative ²⁹¹⁻²⁹⁶, mentre altri riportano un ridotto numero di ovociti MII nelle pazienti oncologiche rispetto ai controlli ²⁹⁷. Uno studio monocentrico che ha valutato la risposta alla stimolazione in 306 pazienti con vari tipi di tumori (ematologici, mammella, ginecologici), ha osservato un minor recupero ovocitario nelle pazienti con tumori ginecologici ²⁹⁸. Questo studio, tuttavia non aveva un gruppo di controllo di pazienti non oncologiche e non ha corretto i risultati per età ²⁹⁸. Uno studio retrospettivo del network FertiPROTECKT (89 centri in Austria, Germania e Svizzera tedesca) che ha analizzato 992 pazienti non ha evidenziato differenze di risposta alla stimolazione in relazione al tipo di tumore ²⁹⁹. Uno studio retrospettivo su 147 pazienti con diversi tipi di tumore che ha valutato l'impatto dello stadio e del grading sulla risposta ovarica, riporta un ridotto recupero di ovociti maturi nei cancri con grading più elevato ³⁰⁰. Nel 2020 è stato pubblicato uno studio che riporta i risultati di 29,631 cicli di crioconservazione di ovociti per tecniche autologhe effettuati dal 2012 al 2016 negli USA. Il confronto degli endpoint di stimolazione fra il gruppo di pazienti oncologiche rispetto alle pazienti che hanno effettuato la crioconservazione per altri motivi (infertilità, motivi social, patologie non tumorali) sono risultati sovrapponibili ³⁰¹.

Un altro argomento controverso riguarda la possibile associazione fra le mutazioni *BRCA* e la riduzione della riserva ovarica e della risposta alle stimolazioni ³⁰². Alcuni lavori riportano una diminuzione dei livelli di AMH nelle pazienti portatrici di mutazione *BRCA* ³⁰³⁻³⁰⁵ mentre altri non confermano questo dato ^{306,307}.

Analogamente, alcuni studi segnalano una minore risposta alle stimolazioni nelle pazienti *BRCA* mutate^{304,308}; risultato non confermato in altri studi^{306,309}. Uno studio francese ha recentemente confrontato i tassi di maturazione in vitro di ovociti immaturi recuperati in 57 pazienti *BRCA* mutate vs. 277 controlli negativi senza rilevare differenze significative³¹⁰.

Complicanze

La sindrome da iperstimolazione ovarica è una temibile complicanza della fase di “stimolazione” che nelle forme più gravi (1% dei cicli di riproduzione assistita), si manifesta con eccessivo aumento del volume ovarico, versamento pelvi-peritoneale, emoconcentrazione con possibile rischio trombotico, sofferenza epatica e renale, e necessita di ricovero e terapie intensive^{311,312}. L’insorgenza di questa complicanza può rendere necessario un ritardo nell’inizio del trattamento oncologico.

La scelta di un adeguato dosaggio di gonadotropine e l’eventuale sostituzione dell’ hCG con LHRH analoghi per indurre la maturazione finale degli ovociti sono i principali approcci preventivi³¹³. In alcuni casi può essere necessario sospendere la stimolazione per evitare l’iperstimolazione.

L’aumentato rischio trombotico legato all’iperestrogenismo indotto dalla stimolazione deve essere attentamente preso in considerazione in casi già a rischio per il tipo di malattia oncologica³¹⁴.

2) **Prelievo eco guidato di ovociti**: è una procedura invasiva della durata di circa 10 minuti che può essere eseguita in anestesia generale o locale. Le complicanze legate a questa fase (emorragie e perforazioni di organi addominali) sono estremamente rare.

3) **Valutazione, selezione e crioconservazione degli ovociti**: gli ovociti prelevati vengono valutati in laboratorio prima di essere crioconservati. L’applicazione clinica della crioconservazione degli ovociti è stata più lenta e difficile di quella degli embrioni perché la cellula uovo è molto più sensibile ai danni da congelamento e per molto tempo i tassi di sopravvivenza ovocitaria allo scongelamento e di fertilizzazione sono stati troppo bassi perché la crioconservazione ovocitaria potesse essere proposta nella pratica clinica. La prima metodica di congelamento messa a punto e utilizzata per gli ovociti è stata quella del congelamento lento o “slow-freezing” (prima gravidanza ottenuta nel 1986 ma applicata con maggiore continuità solo dal 1997). Questa metodica, diffusamente utilizzata, soprattutto in Italia fra il 2004 e il 2009 quando, per legge, non potevano essere utilizzati più di 3 ovociti per le tecniche di PMA, ha subito molte evoluzioni e

perfezionamenti fino ad ottenere tassi di sopravvivenza del 60-70%. Più recentemente è stata messa a punto la vitrificazione degli ovociti (prima gravidanza ottenuta nel 1999 ma applicata con maggiore continuità dal 2003). L'efficienza delle due metodiche di congelamento (slow-freezing e vitrificazione) sia per gli embrioni che per gli ovociti è stata messa a confronto in una revisione sistematica e meta-analisi degli studi randomizzati disponibili ³¹⁵. I risultati di questo lavoro hanno evidenziato una superiorità della vitrificazione sia sugli outcome clinici (livello di evidenza basso) che sui tassi di sopravvivenza (livello di evidenza moderato) ³¹⁵. La metodica della vitrificazione per embrioni e ovociti ha ormai sostituito il congelamento lento in tutti i Centri, anche se ci sono ancora ovociti congelati con la metodica slow-freezing che potrebbero essere utilizzati in futuro.

Limiti: L'efficacia della crioconservazione di ovociti è valutabile su ampie casistiche solo in pazienti non oncologiche perché il numero delle pazienti che tornano dopo le terapie tumorali per utilizzare gli ovociti crioconservati è ridotto.

Bilancio beneficio/danno: Il rapporto benefico/danno della crioconservazione di ovociti è positivo nelle pazienti che possono rimandare di 2 settimane l'inizio della terapia gonadotossica. Nelle pazienti > 40 aa e/o con ridotta riserva ovarica il rapporto costo/benefico va discusso con la paziente.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La crioconservazione ovocitaria è una tecnica consolidata e rappresenta un'importante strategia di preservazione della fertilità. Deve essere proposta a tutte le pazienti che hanno la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico di 2-3 settimane e che hanno una riserva ovarica adeguata ^{316,274} .	Positiva forte

Stimolazione nelle pazienti con tumori ormono-sensibili

Quesito 7: *La stimolazione ovarica può essere eseguita con sicurezza nelle pazienti con tumori ormono-sensibili?*

Nessuno degli studi, che hanno valutato la sopravvivenza e/o la ricorrenza di malattia nelle pazienti con tumore della mammella, ha evidenziato un impatto negativo della stimolazione ormonale sulla evoluzione della malattia. Pertanto, sebbene siano necessari più dati per stabilire in modo conclusivo la sicurezza della

stimolazione ovarica nelle pazienti con tumori ormonosensibili, non c'è motivo di negare la crioconservazione di ovociti/embrioni alle pazienti che desiderano aumentare le loro possibilità di avere un bambino dopo trattamenti gonadotossici.

Nell'Aprile 2020 è stato pubblicato uno studio prospettico multicentrico che riporta il follow up di 610 consulti riproduttivi effettuati fra gennaio 1995 e Giugno 2017 in 6 Centri Svedesi in pazienti con tumore della mammella. 401 pazienti (65,7% dell'intera coorte) si sono sottoposte a stimolazione ormonale per crioconservazione di ovociti. Sebbene l'obiettivo principale dello studio fosse quello di confrontare il numero di ovociti ed embrioni crioconservato con diversi protocolli di stimolazione, è stato anche fatto un confronto della sopravvivenza complessiva a lungo termine fra le 401 pazienti esposte a stimolazione ormonale e le 201 non esposte. I dati di sopravvivenza sono stati ricavati mediante link individuale con i registri Nazionali Svedesi. La sopravvivenza a 5 anni è risultata 0.95 (95% CI: 0.92– 0.97) nel gruppo di pazienti esposte alla stimolazione e di 0.92 (95% CI: 0.87–0.95) nel gruppo delle pazienti non esposte, senza differenza di sopravvivenza per tutto il follow-up ($P = 0.16$)²⁸¹. In uno studio olandese del Marzo 2020 che riporta i dati di 118 pazienti con tumore della mammella che hanno effettuato un consulto oncoriproduttivo negli 2008–2015, il tasso di sopravvivenza libero da malattia a 5 anni è risultato del 91% nelle pazienti esposte a tecniche di preservazione della fertilità (N° 34) rispetto al 88% nelle pazienti non esposte (N°84) ($P=0.42$)³¹⁷.

Questi dati si aggiungono a quelli dello studio del gruppo americano di Oktay che riporta un follow-up di 5 anni in 120 pazienti sottoposte a stimolazione con letrozolo e gonadotropine e non evidenzia di un peggioramento della sopravvivenza libera da progressione rispetto ai 217 controlli che non hanno fatto la stimolazione (rischio di ricorrenza 0.77; 95% CI 0.28-2.13)³¹⁸ e a quelli di un altro studio retrospettivo di coorte svedese con follow-up medio di 6.6 anni (range 0.3-17.9 anni) che non ha osservato differenze in rischio di ripresa di malattia (IRR 0.59; 95% CI 0.34-1.04) fra 148 pazienti che avevano fatto una stimolazione per crioconservazione e 378 controlli non stimolati³¹⁹. In tutti gli studi che hanno valutato gli outcome di sicurezza nelle pazienti con tumore della mammella, è stato utilizzato il protocollo con Letrozolo per la stimolazione nella maggior parte dei casi con recettori ormonali positivi e/o non noti.

Un'altra perplessità circa l'applicazione di strategie che prevedono una stimolazione ovarica nelle pazienti oncologiche, in particolare a quelle con tumori ormono sensibili, oltre all'incremento degli estrogeni, è il timore di dover ritardare l'inizio della chemioterapia. In un lavoro che ha specificamente indagato questo aspetto, non sono state riscontrate differenze significative nei giorni trascorsi fra la diagnosi e l'inizio della chemioterapia neoadiuvante in 34 pazienti che si sono sottoposte a stimolazione e 48 controlli³²⁰. In questo lavoro, il tempo intercorso dal giorno della diagnosi biotica all'inizio della chemioterapia è stato di 40 giorni in entrambi i gruppi³²⁰. I tempi di attesa prima dell'inizio della chemioterapia non si allungano nei centri dove esiste una rete ben funzionante fra oncologi e medici della riproduzione, se non c'è ritardo nell'invio della paziente al consulto riproduttivo e se vengono utilizzati, quando necessario, protocolli di stimolazione "random start".

I dati disponibili indicano che le donne con carcinoma mammario sottoposte a stimolazioni per la preservazione della fertilità e successivamente sottoposte a chemioterapia adiuvante o neoadiuvante non hanno un peggioramento della prognosi.

Limiti: Gli studi disponibili, che non possono per la natura stessa dell'intervento proposto essere randomizzati, riportano casistiche con numerosità e periodi di follow up ancora limitati e hanno bias legati alla scelta dei gruppi di controllo non completamente omogenei per data della diagnosi e caratteristiche della malattia.

Bilancio beneficio/danno: Sulla base dei dati disponibili, il rapporto benefico/danno è favorevole alla applicazione della stimolazione ovarica per crioconservazione di ovociti in pazienti con tumori ormono sensibili, non metastatici, motivate a preservare la fertilità e informate sui dati disponibili riguardo alla sicurezza della metodica.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La stimolazione ovarica può essere presa in considerazione ed eseguita con sicurezza nelle pazienti con tumori ormono-sensibili, anche se i dati relativi alla sua sicurezza sono limitati ³¹⁸ .	Positiva debole

Criopreservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro

Fra le strategie “emergenti”, va annoverata la crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro (IVM).

Questa metodica prevede di effettuare un prelievo di ovociti senza stimolazione o con una minima stimolazione di 3-5 giorni. Gli ovociti immaturi possono essere maturati in vitro e crioconservati o crioconservati allo stadio di vescicola germinale (GV) o non maturi (MI) e poi maturati in vitro allo scongelamento prima della inseminazione. Il prelievo di ovociti immaturi riduce il tempo necessario per la preservazione e non comporta la fase di iperestrogenismo indotta dalla stimolazione ³²¹. Al momento i risultati della crioconservazione di ovociti maturati in vitro e ancor di più quelli della crioconservazione di ovociti immaturi, sono inferiori a quelli ottenuti con gli ovociti maturati in vivo. Un gruppo canadese ha recentemente pubblicato i risultati di 13 anni di attività di crioconservazione in 353 pazienti oncologiche in cui sono stati preservati embrioni ottenuti da ovociti maturi (187 cicli di IVF-FP) o ovociti maturati in vitro (207 cicli di IVM-FP) ³²². Nelle 23 pazienti che sono ritornate per utilizzare ciò che avevano preservato prima della malattia (6.5%) , 19 hanno trasferito embrioni ottenuti da ovociti maturi (IVF_FP) e 14 embrioni ottenuti ovociti maturati in vitro (IVM-FP). I tassi di gravidanza e di nascita per ciclo sono risultati rispettivamente del 37% e 31% nel gruppo IVF-FP e del 14% 3 7% nel gruppo IVM-FP.

Solo pochi Centri hanno sviluppato la metodica della maturazione in vitro di ovociti nella pratica clinica della Riproduzione Assistita ^{323,324}.

Il prelievo di ovociti immaturi rappresenta una tecnica “emergente” ad oggi da considerare sperimentale: permette di ridurre il tempo necessario per la preservazione e non comporta la fase di iperestrogenismo indotta dalla stimolazione.

5.3.4 Crioconservazione dell’embrione

Per questa metodica è necessario effettuare la stimolazione e la raccolta degli ovociti con le stesse modalità e quindi le stesse problematiche già analizzate per la crioconservazione degli ovociti. L’unica differenza consiste nel fatto che gli ovociti recuperati vengono inseminati immediatamente con tecnica ICSI e si congelano embrioni invece che ovociti. Pertanto è necessaria la disponibilità di un partner o di un donatore al momento della applicazione di questa metodica. Come per la crioconservazione dell’ovocita, anche in questo

caso possono essere usati programmi di stimolazione con letrozolo o tamoxifene per donne con neoplasie ormono-dipendenti ^{282,283}.

In Italia la produzione di embrioni da crioconservare è vietata dalla Legge 40 del 2004.

La legge 40/2004 vieta in Italia la crioconservazione di embrioni.

Tabella 7: Problematiche della crioconservazione di ovociti con possibili soluzioni

PROBLEMA	SITUAZIONE	POSSIBILE SOLUZIONE	NOTE
Stimolazione ormonale di tumori ormonosensibili	Mammella (endometrio).	Protocolli di stimolazione con inibitori dell'aromatasi o tamoxifene.	Farmaci off label e controindicati in donne in età riproduttiva.
		Prelievo di ovociti immaturi dopo minima stimolazione.	Esperienza di pochi Centri.
Tempi di attesa troppo lunghi	Counselling riproduttivo a molti giorni dal flusso mestruale.	Inizio della stimolazione in qualsiasi fase del ciclo.	Recupero ovocitario adeguato. Durata della stimolazione lievemente più lunga. Riduzione dei tempi di attesa.
Rischio elevato di Iperstimolazione	Giovane età, molti follicoli, elevati livelli di estrogeni.	Induzione dell'ovulazione con LHRH analogo.	Ridotti livelli di estrogeni in fase luteale nei cicli indotti con LHRH analogo.

Utilizzo degli ovociti o degli embrioni crioconservati

Anche per le donne così come per gli uomini, le percentuali di riutilizzo di ciò che è stato crioconservato sembrano, al momento, basse (4-23%) ^{263,268,269}.

Per l'utilizzo sia degli ovociti sia degli embrioni criopreservati, è necessario effettuare una preparazione endometriale della durata di circa 2 settimane, ma, nel caso degli ovociti, allo scongelamento, è necessaria la presenza del partner per effettuare la fertilizzazione, mentre per gli embrioni si procede direttamente al trasferimento in utero (pratica ambulatoriale).

La sopravvivenza degli embrioni allo scongelamento è buona. La sopravvivenza degli ovociti allo scongelamento varia a seconda della tecnica utilizzata per il congelamento. E' comunque possibile, nel 2-8% dei casi, che non si riesca a completare il trattamento perché nessuno degli embrioni/ovociti congelati sopravvive allo scongelamento.

La percentuale di successo in termini di gravidanze per embryo-transfer da ovociti crioconservati varia dal 12.6% al 46.4% in relazione all'età delle pazienti e al numero di ovociti vitrificati.

5.3.5 Utilizzo di tecniche di PMA dopo trattamento di neoplasia maligna

L'utilizzo di tecniche di PMA in pazienti guarite dopo diagnosi oncologica è in aumento. In un lavoro Finlandese di registro, che confrontava l'utilizzo di farmaci per l'infertilità in un gruppo di ex pazienti (diagnosi tra 0 e 39 anni) e le loro sorelle, le prime ricorrevano a tecniche di PMA più di frequente (6.1% vs 3.8%) con un aumento di utilizzo soprattutto di FIVET/ICSI (RR 2.41; 95% CI 1.97-2.96)³²⁵. Questo aumento era più marcato a partire dal 2003, a dimostrazione di un approccio maggiormente proattivo nei confronti dell'infertilità successiva ad una diagnosi oncologica³²⁵.

Purtroppo però l'efficacia delle tecniche di PMA in donne precedentemente sottoposte a chemioterapia è limitata dal danno gonadico indotto dal precedente trattamento e dalla età della paziente al momento della ricerca di prole³²⁶. I valori dell'AMH si riducono dopo chemioterapia e spesso la stimolazione ovarica non è efficace, con raccolta insufficiente di gameti³²⁷. Anche nel caso in cui il ciclo mestruale sia ancora presente normalmente, la riserva ovarica è comunque ridotta³²⁸ ed è quindi importante valutare attentamente i parametri di riserva ovarica (AMH e conta dei follicoli preantrali) prima di cominciare un ciclo di FIVET/ICSI. Inoltre, è importante considerare che la qualità ovocitaria si riduce considerevolmente con l'aumentare dell'età e che con ogni probabilità è proprio la cattiva qualità ovocitaria a rendere difficile il concepimento nelle donne di età superiore a 40 anni con precedente neoplasia³²⁹.

Un lavoro retrospettivo di coorte riporta i dati di 23 donne che hanno eseguito FIVET o IVM dopo chemioterapia³³⁰. Tutte le pazienti avevano livelli di estradiolo dopo stimolazione con gonadotropine inferiori ai controlli con numero di ovociti raccolti inferiori rispetto all'atteso (4.5 verso 12, rispettivamente) e una sola gravidanza a termine nel gruppo FIVET³³⁰. Chan e collaboratori hanno riportato i risultati della stimolazione in 35 pazienti già sottoposte a chemioterapia confrontandoli con 95 pazienti pre-trattamento, tutte affette da patologie oncologiche o autoimmuni³³¹. I livelli di AMH e la conta di follicoli antrali erano significativamente inferiori nelle pazienti già esposte e correlavano con un maggior tasso di cicli cancellati³³¹. Tuttavia gli autori rilevano che il numero di ovociti recuperati nelle pazienti giunte al pick-up era sovrapponibile fra casi e controlli, implicitamente suggerendo di tentare cicli di preservazione ovocitaria anche in pazienti già chemiotratate³³¹. Bisogna però considerare che non sono ancora nati bambini da ovociti o embrioni crioconservati dopo una chemioterapia e prudenzialmente sarebbe opportuno evitare di

congelare ovociti dopo l'inizio del trattamento o almeno aspettare 6-12 mesi dalla fine della chemioterapia prima di procedere alla stimolazione ovarica.

Dopo l'esposizione a trattamenti chemioterapici, quando la riserva ovarica è molto ridotta o la qualità ovocitaria insufficiente, l'unica alternativa rimane l'utilizzo di gameti da donatrice (ovodonazione). In questo caso, soprattutto in presenza di insufficienza luteinica, è indispensabile eseguire una "preparazione endometriale" con estroprogestinici. In letteratura non ci sono molti dati relativi all'utilizzo di ovodonazione nelle pazienti con cancro. In un lavoro pubblicato di recente che riporta le gravidanze ottenute con tecniche di fecondazione assistita dopo trattamento per neoplasia mammaria, solo 26 su 198 donne (12.6%) avevano utilizzato tecniche di fecondazione e di queste 13 su 26 avevano utilizzato l'ovodonazione ³³². Anche se i numeri sono limitati, non è stata osservata differenza in termini di sopravvivenza libera da malattia o sopravvivenza globale nelle pazienti che hanno ottenuto gravidanza dopo tecniche di fecondazione artificiale ³³². In un altro lavoro, 441 donne sottoposte a riproduzione assistita dopo diagnosi oncologica, sono state paragonate a 52.985 donne che si erano sottoposte a ICSI o FIVET senza pregressa diagnosi di cancro ³³³. Il tasso di gravidanze con nati vivi utilizzando oociti autologhi era statisticamente diverso a seconda della pregressa diagnosi oncologica (47.7% senza pregresso cancro versus 24.7% con pregresso cancro; $p=0.0001$), e tipo di diagnosi (53.5% per tumori cutanei non melanoma, 14.3% per tumore mammario; $p=0.0001$) ³³³. Il tasso di nati vivi tra donne che invece avevano utilizzato ovociti donati non era diverso nei 2 gruppi (60.4% per donne con pregressa neoplasia versus 64.5% per donne senza pregressa neoplasia), o per tipo di tumore (da 57.9% per il tumore mammario a 63.6% per tumori endocrini) ³³³.

Un recente lavoro pubblicato da un gruppo Svedese suggerisce però cautela nella gestione delle gravidanze ottenute con ovodonazione dopo una diagnosi oncologica ³³⁴.

Nello studio sono descritti gli esiti ostetrici di 31 donne, tutte al di sotto di 42 anni al momento della gravidanza (età media alla gravidanza 33.7, range 24-42 anni) e in buona salute, con pregressa diagnosi di neoplasia maligna trattata con chemioterapia o radioterapia. Tra le 25 gravidanze descritte, il 26% era complicato da preeclampsia (OR=2.79; 95% CI, 1.07-7.34), con 36% di bambini nati prematuri (OR=5.54; 95% CI, 2.01-15.31) soprattutto a causa di rottura prematura delle membrane verificatasi nel 17% delle gravidanze (OR=3.85; 95% CI, 0.96-15.42). Questi risultati, seppur limitati ad un numero relativamente

esiguo di pazienti, suggeriscono che le gravidanze ottenute da ovodonazione nelle pazienti con pregressa neoplasia debbano essere monitorate con particolare attenzione, con valutazione seriata della pressione arteriosa e della crescita fetale nel corso della gestazione ³³⁴.

L'utilizzo di gameti da donatrice è ammesso anche in Italia dopo la decisione della Corte Costituzionale del 9/4/2014 che di fatto ha eliminato dal corpo della legge 40 il divieto al ricorso a donatori di gameti al di fuori della coppia nei casi di infertilità. Rimane invece proibito il ricorso alla maternità surrogata anche per le pazienti con pregressa diagnosi oncologica. Si stima che il numero di bambini nati da ovodonazione ogni anno in Italia superi le 600 unità e tra questi sono certamente compresi figli di donne con pregresso tumore. Sarebbe auspicabile un registro nazionale di tutte le gravidanze ottenute con tecniche di PMA dopo tumore per meglio valutare gli esiti ostetrici e neonatali.

A gennaio 2020 si è concluso l'arruolamento nello studio POSITIVE (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02308085) ¹¹¹: tale studio internazionale di fase II, al quale hanno partecipato anche centri italiani, ha l'obiettivo di valutare l'impatto della gravidanza e della sospensione temporanea della terapia endocrina in pazienti con tumore mammario ed età inferiore a 43 anni. Nello studio possono essere utilizzate tecniche di PMA anche dopo il trattamento per neoplasia mammaria e i risultati aiuteranno a chiarirne l'impatto in questa patologia.

5.3.6 Utilizzo di LHRH analoghi in concomitanza a chemioterapia

Quesito 8: *Nelle pazienti in pre-menopausa candidate ad un trattamento chemioterapico, è raccomandato l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti a scopo di preservazione della funzionalità ovarica?*

La soppressione ovarica temporanea ottenuta mediante la somministrazione di LHRH analoghi (triptorelin, goserelin, leuprolide) in concomitanza alla chemioterapia è stata sviluppata specificamente come strategia per ridurre la gonadotossicità chemio-indotta ed il conseguente rischio di insufficienza ovarica prematura (POI) ³³⁵⁻³³⁷.

I meccanismi attraverso cui gli LHRH analoghi estrinsecano il proprio effetto gonadoprotettivo non sono stati completamente compresi ³³⁸. Il razionale del loro utilizzo è basato sull'osservazione che la

chemioterapia colpisce maggiormente i tessuti con rapido turn-over cellulare e che, pertanto, uno stato indotto di inibizione dell'attività ovarica durante la terapia antitumorale potrebbe proteggere le ovaie stesse dall'effetto della chemioterapia³³⁹. La somministrazione cronica di LHRH analoghi, riducendo la secrezione di FSH, sopprime la funzione ovarica e potrebbe, quindi, ridurre l'effetto tossico della chemioterapia.

Dati preclinici hanno confermato tale ipotesi dimostrando che la somministrazione di LHRH analoghi durante il trattamento con ciclofosfamide ne riduce la tossicità a livello ovarico³⁴⁰⁻³⁴².

Gli LHRH analoghi possono proteggere le ovaie attraverso diversi meccanismi: interruzione della secrezione di FSH, riduzione del reclutamento ovocitario, riduzione della perfusione utero-ovarica e attivazione dei recettori per l'LHRH a livello gonadico³⁴³. Il trattamento chemioterapico e in particolare gli agenti alchilanti, possono determinare un aumento della distruzione/apoptosi dei follicoli attivi e, conseguentemente, una riduzione della secrezione degli ormoni prodotti dai follicoli stessi nei differenti stadi di maturazione e differenziazione.

La conseguente riduzione della secrezione degli steroidi sessuali, delle inibine e dell'AMH, determinerà una riduzione della loro concentrazione plasmatica e, per il meccanismo di feedback negativo sull'ipotalamo e sull'ipofisi, aumentano i livelli di FSH³⁴³. L'aumentata secrezione di FSH può determinare un accelerato reclutamento dei follicoli preantrali che vengono stimolati a entrare nella fase di differenziazione e maturazione, con conseguente maggiore sensibilità all'effetto gonadotossico della chemioterapia, che si traduce in un aumento dell'apoptosi e della degenerazione dei follicoli stessi. Questo circolo vizioso può quindi essere interrotto con la somministrazione dell'analogo che consente di prevenire l'aumento di FSH³⁴³.

Un altro possibile meccanismo che può spiegare l'efficacia dell'analogo nel ridurre la gonadotossicità da chemioterapia è la riduzione della perfusione di ovaio e utero, conseguente allo stato di ipoestrogenismo indotto dalla terapia. Infatti, elevati livelli di estrogeni aumentano significativamente la perfusione ematica a livello ovarico in un modello murino di iperstimolazione ovarica: questo effetto viene inibito dalla somministrazione di LHRH analoghi con un meccanismo dose-dipendente³⁴⁴. La ridotta perfusione ovarica può, pertanto, risultare in una esposizione a una dose cumulativa più bassa dei chemioterapici e dare quindi una minore gonadotossicità. È stato inoltre dimostrato che anche le gonadi umane contengono recettori per LHRH, da cui deriva un possibile ruolo direttamente a livello ovarico dell'ormone ipotalamico.

Altri studi hanno osservato che gli LHRH analoghi proteggono le cellule della granulosa dalla tossicità della doxorubicina in modelli in vitro ³⁴⁵.

Il potenziale ruolo degli LHRH analoghi nella prevenzione della perdita della funzione ovarica indotta da chemioterapia è stato valutato in diversi studi clinici randomizzati: la maggior parte delle pazienti arruolate in questi studi erano affette da neoplasia della mammella, ma sono stati pubblicati studi anche in pazienti con linfoma e in pazienti con neoplasia ovarica (Tabella 8). I trials randomizzati condotti in donne con neoplasie ematologiche non hanno mostrato effetti gonadoprotettivi della soppressione ovarica temporanea durante chemioterapia ³⁴⁶⁻³⁵⁰. Tuttavia, va sottolineato che si tratta di studi con una scarsa numerosità campionaria. Al contrario, altri studi retrospettivi e prospettici mostrano un potenziale effetto protettivo nel preservare la funzionalità ovarica ed il potenziale riproduttivo anche in donne affette da neoplasie ematologiche ³⁵¹⁻³⁵⁶.

In questi studi, pazienti con normale funzione ovarica, sono state randomizzate a ricevere chemioterapia in combinazione con LHRH analoghi oppure chemioterapia da sola. Gli end-point degli studi prevedevano principalmente il mantenimento della funzione mestruale, che di per sé non è un surrogato ottimale della riserva ovarica e del rischio di infertilità e di menopausa precoce. Nessuno studio riporta l'età alla menopausa delle pazienti che hanno ricevuto chemioterapia con o senza LHRH analogo concomitante.

Un recente studio prospettico condotto su 88 donne in età premenopausale affette da carcinoma mammario ha mostrato un più rapido incremento della conta dei follicoli antrali (AFC) nelle pazienti che hanno ricevuto LHRH analogo ³⁵⁷. L'ormone antimulleriano (AMH) è un promettente marcatore di danno ovarico indotto da chemioterapia; tuttavia, i dati sulle modifiche dei valori di AMH prima e dopo i trattamenti sono attualmente pochi e prevalentemente negativi ³⁵⁸⁻³⁶⁵, senza significative differenze nei livelli di AMH post trattamento tra le pazienti che hanno ricevuto chemioterapia da sola o con LHRH analogo concomitante. La sola eccezione è stata riportata in donne affette da neoplasie ematologiche, nelle quali il gruppo di Demeestere et al. ha evidenziato livelli di AMH costantemente più elevati nel gruppo trattato con LHRH analogo ad 1 anno di follow-up ($P = .040$)³⁴⁷ ma nessuna differenza a 5 anni ($P = .520$)³⁴⁸. Sono attualmente in corso studi prospettici che stanno valutando più estesamente anche il profilo ormonale e la riserva ovarica in donne che ricevono LHRH analogo in concomitanza alla chemioterapia ^{366,367}.

Solo in pochi studi è stato valutato anche il tasso di gravidanze, senza però che fosse a disposizione il numero di donne che effettivamente era interessata alla ricerca di prole in ciascun braccio di trattamento³⁶⁸⁻³⁷⁰. La popolazione trattata è piuttosto eterogenea, con diversa età al trattamento, differenti regimi chemioterapici utilizzati, diversa selezione delle pazienti e diversa durata del follow-up.

Tabella 8: Principali caratteristiche degli studi di fase III che hanno valutato l'efficacia di LHRH analoghi nel prevenire la tossicità gonadica indotta da chemioterapia

AUTORE (disegno dello studio)	No. pazienti inclusi (Tipo di neoplasia)	Età mediana (anni) LHRHa + CT vs CT da sola	Bracci di trattamento	Definizione di insufficienza ovarica precoce	Incidenza di insufficienza ovarica precoce	Tempistica della valutazione dell'endpoint
Gilani ³⁷¹ (Fase III)	30 (Carcinoma ovarico)	21 vs 22	CT + diferelina vs CT da sola	Assenza delle mestruazioni e livelli di FSH > 20 mIU/ml	0% vs 33%	6 mesi dopo la CT
Badawy ³⁷² (Fase III)	78 (Carcinoma mammario)	30 vs 29.2*	FAC + goserelina vs FAC	Nessuna ripresa di ovulazione spontanea	10.2% vs 67%	8 mesi dopo la CT
Sverrisdottir ³⁷³ (Fase III)	94 (Carcinoma mammario)	45 vs 45	CMF ± Tamoxifene + goserelina vs CMF ± Tamoxifene	Assenza delle mestruazioni	63.6% vs 0.9% ^{3*} 93.1% vs 86.9% ^{4*}	36 mesi dopo la CT
Behringer ³⁵⁰ (Fase II, randomizzato)	19 (Linfoma di Hodgkin)	25.3 vs 25.9	BEACOPP + contraccettivi orali ^{1*} + goserelina vs BEACOPP + contraccettivi orali ^{1*}	Livelli post- menopausali di FSH	70% vs 78%	12 mesi dopo la CT
Del Mastro ³⁷⁴ Lambertini ³⁷⁵ (Fase III)	281 (Carcinoma mammario)	39 vs 39	CT + triptorelina vs CT	Nessuna ripresa dell'attività mestruale e livelli post- menopausali di FSH ed E2	8% vs 26%	12 mesi dopo la CT
Gerber ³⁷⁶ (Fase III)	60 (Carcinoma mammario)	35 vs 38.5	CT + goserelina vs CT	Nessuna ripresa di due cicli mestruali consecutivi a distanza di 21- 35 giorni	30% vs 43%	6 mesi dopo l'ultima somministra zione di goserelina
Demeestere ^{377,378} (Fase III)	84 (Linfoma di Hodgkin e linfoma non- Hodgkin)	25.6 vs 27.3*	CT+ contraccettivi orali ^{2*} + triptorelina vs	FSH ≥ 40 IU/L	20% vs 18%	12 mesi dopo la CT

AUTORE (disegno dello studio)	No. pazienti inclusi (Tipo di neoplasia)	Età mediana (anni) LHRHa + CT vs CT da sola	Bracci di trattamento	Definizione di insufficienza ovarica precoce	Incidenza di insufficienza ovarica precoce	Tempistica della valutazione dell'endpoint
			CT+ contraccettivi orali ^{2*}			
Munster ³⁷⁹ (Fase III)	47 (Carcinoma mammario)	39 vs 38	CT + triptorelina vs CT	Assenza di attività mestruale e nessuna ripresa dell'attività mestruale	11.5% vs 9%	24 mesi dopo la CT
Elgindy ³⁸⁰ (Fase II)	93 (Carcinoma mammario)	Non riportata	CT + triptorelina +/- LHRH antagonisti Vs CT	Nessuna ripresa dell'attività mestruale	13% vs 16.7 ^{5*} 9% vs 13% ^{6*}	12 mesi dopo la CT
Song ³⁸¹ (Fase II)	183 (Carcinoma mammario)	40.3 vs 42.1	CT + leuprorelina vs CT	Nessuna ripresa dell'attività mestruale e livelli post-menopausali di FSH ed E2	19.9% vs 28.7%	12 mesi dopo la CT
Karimi-Zarchi ³⁸² (Fase II ?)	42 (Carcinoma mammario)	37	CT + triptorelina Vs CT	Nessuna ripresa dell'attività mestruale	9.5% vs 66.7%	6 mesi dopo la CT
Moore ³⁸³ (Fase III)	218 (Carcinoma mammario)	37.6 vs 38.7	CT + goserelina vs CT	Nessuna ripresa dell'attività mestruale e livelli post-menopausali di FSH	8% vs 22%	24 mesi dopo la CT
Leonard ³⁸⁴ (Fase III)	227 (Carcinoma mammario)	37.9 vs 38.8	CT+ goserelina vs CT	Nessuna ripresa dell'attività mestruale e livelli post-menopausali di FSH	18% vs 34%	12-24 mesi dopo la CT

Abbreviazioni: CT, chemioterapia.

^{1*} Levonorgestrel + etinilestradiolo

^{2*} Noretisterone

^{3*} CMF + LHRHa vs CMF

^{4*} [CMF + LHRHa vs CMF] + Tamoxifene

^{5*} "Early" CT + LHRH analoghi e antagonisti vs "early" CT

^{6*} "Delayed" CT + LHRH analoghi vs "delayed" CT.

* Valori medi

I risultati degli studi sopra riportati, in aggiunta ad altri studi minori, sono stati recentemente analizzati in maniera cumulativa in varie metanalisi (Tabella 9) ^{370,385-396}.

Tra queste, una metanalisi di 12 studi con un totale di 1231 pazienti con carcinoma mammario ha evidenziato una riduzione significativa di disfunzione ovarica precoce (OR=0.36; 95% CI, 0.23-0.57; p<0.001) e di amenorrea a 12 mesi dalla fine della chemioterapia (OR=0.55; 95% CI, 0.41-0.73; p<0.001)

nelle pazienti trattate con LHRH analoghi durante la chemioterapia³⁹⁵. L'uso di LHRH analoghi durante chemioterapia era anche associato ad un numero maggiore di gravidanze (OR=1.83; 95% CI, 1.02–3.28; p=0.041)³⁹⁵.

I tre studi randomizzati con maggior numero di pazienti sono illustrati di seguito.

Lo studio americano POEMS-SWOG S0230 ha valutato l'efficacia dell'aggiunta di goserelina alla chemioterapia in 218 pazienti con tumore della mammella e recettori ormonali negativi³⁸³. L'aggiunta dell'analogo ha determinato una riduzione assoluta del 14% nell'incidenza di menopausa precoce chemio-indotta (22% vs 8%; OR=0.30; 95% CI, 0.09-0.97; p=0.04) e un aumento significativo nel numero di gravidanze (12 vs 22; OR=2.45; p=0.03)³⁸³.

Lo studio italiano PROMISE-GIM6 ha arruolato 281 pazienti con neoplasia mammaria, sia con recettori positivi (80%) sia negativi (20%)³⁷⁴. Dopo un follow up mediano di 7.3 anni, si è osservata una maggiore incidenza cumulativa di ripresa dell'attività mestruale a 5 anni dal termine della chemioterapia (HR aggiustato=1.48; 95% CI, 1.12-1.95; p=0.006) e un numero maggiore di gravidanze (8 vs 3; HR aggiustato=2.40; 95% CI, 0.62-9.22; p=0.20) per le pazienti randomizzate nel braccio sperimentale (chemioterapia + LHRH analogo)³⁷⁵. Inoltre, non è stata osservata nessuna differenza in termini di sopravvivenza libera da malattia tra i due bracci di trattamento (HR=1.17; 95% CI, 0.72-1.92; p=0.52), confermando la sicurezza della procedura anche nelle pazienti con neoplasia endocrino-sensibile³⁷⁵.

Da ultimo, lo studio OPTION del gruppo Anglo Celtico ha confrontato gli outcome mestruali e di insufficienza ovarica in un collettivo di 227 pazienti trattate per carcinoma mammario in fase adiuvante o neoadiuvante dopo somministrazione o meno di goserelina durante la chemioterapia³⁸⁴. Lo studio conferma i risultati dei due precedenti studi randomizzati, descrivendo una riduzione dell'amenorrea post-chemioterapia dal 38% al 22% nel gruppo trattato con goserelina e di amenorrea con FSH elevato dal 34% al 18%. Una analisi per sottogruppo in base all'età ha mostrato una differenza meno marcata e non significativa nel gruppo di pazienti con età > 40 anni.

Nel 2018 è stata pubblicata una metanalisi basata su dati individuali che ha incluso 5 studi randomizzati per un totale di 873 pazienti con carcinoma mammario³⁷⁰. Questo lavoro ha sostanzialmente confermato i risultati delle precedenti metanalisi. L'incidenza cumulativa di ripresa dell'attività mestruale a 2 anni dal

termine della chemioterapia era maggiore nel gruppo trattato con LHRH analoghi (82%) verso i controlli (70%) (OR aggiustato 0.51; 95% CI 0.31-0.85; $p=0.009$) ma non ad 1 anno (OR aggiustato 0.92; 95% CI 0.66-1.28; $p=0.623$). Inoltre, era riportato un numero maggiore di gravidanze (37 vs 20; IRR 1.83; 95% CI 1.06-3.15; $p=0.030$) per le pazienti che avevano ricevuto chemioterapia con concomitante LHRH analogo. Tutte le gravidanze sono state osservate in pazienti di età <40 anni alla diagnosi. E' stata inoltre confermata la sicurezza oncologica della procedura; con un follow up mediano di 5 anni, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 5 anni era 79.5% (95% CI 74.7%-83.5%) nel gruppo che aveva ricevuto LHRH analogo e 80.0% (95% CI 75.2%-83.9%) nel gruppo di controllo (HR aggiustato 1.01; 95% CI 0.72-1.42; $p=0.999$). Anche l'OS a 5 anni non era statisticamente diversa con un HR aggiustato di 0.67 (95% CI 0.42-1.06; $p=0.083$) nel gruppo che aveva ricevuto LHRH analoghi ³⁷⁰.

Dopo la pubblicazione dei risultati di questi studi, ASCO, NCCN e BCY3 hanno incluso l'uso di LHRH analoghi quale terapia gonadotropettrice nelle pazienti con tumore mammario interessate a preservare la funzione ovarica dopo chemioterapia ^{7,397}. Recentemente le linee guida ESMO ⁶ sono state aggiornate ed accettate per la pubblicazione.

Diversi studi suggeriscono che le pazienti portatrici di mutazione patogenetica germinale di *BRCA* presentino una ridotta riserva ovarica e conseguentemente un maggior rischio di sviluppo di POI indotta da chemioterapia ³⁹⁸⁻⁴⁰⁰. Ad oggi un solo studio riporta che di 4 pazienti *BRCA* mutate che hanno ricevuto l'analogo in concomitanza alla chemioterapia, 3 hanno ripreso a mestrare dopo chemioterapia e prima di sottoporsi ad annessiectomia bilaterale profilattica ⁴⁰¹. Pertanto, sono necessari ulteriori studi che possano chiarire il ruolo del LHRH analogo in questo setting, nel quale la soppressione ovarica temporanea con LHRH analoghi non sembrerebbe essere la strategia ottimale e dovrebbe essere offerta solo a donne che ricevono la diagnosi di tumore prima dell'età a cui è raccomandata la chirurgia profilattica.

Tabella 9: Meta-analisi disponibili che hanno valutato il ruolo di LHRH analoghi nella preservazione dell'insufficienza ovarica precoce chemio-indotta.

AUTORE	No. pazienti inclusi	Tipo di malattie	No. di studi inclusi (randomizzati/non randomizzati)	Principali risultati
Clowse ³⁸⁵	366 pazienti	Malattie autoimmuni, HL e NHL	9 (2/7)	Il co-trattamento con LHRH analoghi durante la CT è risultato associato con una maggiore probabilità di mantenere la funzione ovarica e avere una gravidanza (OR=1.68; 95% CI, 1.34–2.1).
Ben-Aharon ³⁸⁶	411 pazienti	Malattie autoimmuni, HL e NHL	19 (5/14)	L'uso di LHRH analoghi durante la chemioterapia è risultato efficace nel ridurre il tasso di amenorrea (RR=0.26; 95% CI, 0.22–0.34), ma questo vantaggio è stato osservato solo in studi osservazionali. Considerando solo gli studi randomizzati: RR=0.88; 95% CI, 0.22–1.38.
Kim ³⁸⁷	124 pazienti	Carcinoma mammario, HL e NHL	11 (3/8)	Considerando solo gli studi randomizzati non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa tra il braccio LHRH analoghi e il gruppo di controllo (OR=5.76; 95% CI, 0.47–71.03). Considerando gli studi non randomizzati è stata evidenziata una maggiore probabilità di mantenere la funzione ovarica per le pazienti trattate con LHRH analoghi (OR=10.57; 95% CI, 5.22–21.39).
Bedaiwy ³⁸⁸	340 pazienti	HL, carcinoma ovarico e carcinoma mammario	6 (6/0)	E' stata dimostrata una differenza statisticamente significativa in favore del gruppo trattato con LHRH analoghi nell'incidenza di donne con mestruazioni spontanee (OR=3.46; 95% CI, 1.13–10.57)
Chen ³⁸⁹	157 pazienti	Carcinoma mammario e HL	4 (4/0)	La somministrazione di LHRH analoghi ha dimostrato un effetto protettivo sulla ripresa dell'attività mestruale dopo la chemioterapia (OR=1.90; 95% CI, 1.33–2.70).
Yang ³⁹⁰	528 pazienti	Carcinoma mammario	5 (5/0)	Il tasso di amenorrea precoce nel gruppo LHRH analoghi è risultato 60% più basso rispetto a quello del gruppo di controllo (OR=0.40; 95% CI, 0.21–0.75). Al contrario, entrambi i gruppi di trattamento hanno dimostrato un tasso simile di ripresa dell'attività mestruale (OR=1.31; 95% CI, 0.93–1.85).
Wang ³⁹¹	677 pazienti	Carcinoma mammario	7 (7/0)	Il numero di pazienti con ripresa dell'attività mestruale è risultato statisticamente più alto nel braccio LHRH analoghi (OR=2.83; 95% CI, 1.52–5.25).
Del Mastro ³⁹²	765 pazienti	Carcinoma mammario, carcinoma ovarico, HL e NHL	9 (9/0)	Il trattamento con LHRH analoghi è risultato associate a una riduzione altamente significativa nel tasso di insufficienza ovarica precoce (OR=0.43; 95% CI, 0.22–0.84; p=0.013).
Vitek ³⁹³	252 pazienti	Carcinoma mammario	4 (4/0)	Nella metanalisi sono state considerate solo le pazienti con carcinoma mammario con recettori ormonali negativi (che quindi non era candidato a terapia endocrina adiuvante). Non è stata dimostrata alcuna differenza significativa tra i due bracci di

AUTORE	No. pazienti inclusi	Tipo di malattie	No. di studi inclusi (randomizzati/non randomizzati)	Principali risultati
				trattamento (OR=1.47; 95% CI, 0.60-3.62).
Sun ³⁹⁴	621 pazienti	Carcinoma mammario, carcinoma ovarico, HL e NHL	8 (8/0)	Una minor percentuale di pazienti trattate con LHRH analoghi durante chemioterapia ha sviluppato disfunzione gonadica post-trattamento (RR=0.45; 95% CI, 0.22-0.92).
Lambertini ³⁹⁵	1231 pazienti	Carcinoma mammario	12 (12/0)	Riduzione del rischio di sviluppare disfunzione ovarica precoce (OR=0.36; 95% CI, 0.23–0.57; p<0.001) e amenorrea a un anno dal termine del trattamento chemioterapico (OR=0.55; 95% CI, 0.41–0.73; p<0.001) nel gruppo trattato con LHRH analoghi. L'uso di LHRH analoghi durante la chemioterapia era anche associato ad un numero maggiore di gravidanze (OR=1.83; 95% CI, 1.02–3.28; p=0.041)
Munhoz ³⁹⁶	1047 pazienti (856 valutabili)	Carcinoma mammario	7 (7/0)	Maggior probabilità di ripresa del ciclo mestruale dopo 6 e 12 mesi nel gruppo trattato con LHRH analogo (OR=2.41; 95% CI, 1.40-4.15; p=0.002 e OR=1.85; 95% CI, 1.33-2.59; p<0.001). L'uso di LHRH analoghi durante la chemioterapia era anche associato ad un numero maggiore di gravidanze (OR=1.85; 95% CI, 1.02-3.36; p=0.04)
Lambertini ³⁷⁰	873	Carcinoma mammario	5 (5/0)	Maggior probabilità di ripresa del ciclo mestruale a 2 anni (OR aggiustato=0.51; 95% CI, 0.31-0.85; p=0.009). Maggior numero di gravidanze (IRR=1.83; 95% CI, 1.06-3.15; p=0.030). Uguale sopravvivenza libera da malattia (HR aggiustato=1.01; 95% CI, 0.72-1.42) e sopravvivenza globale (HR aggiustato=0.67; 95% CI, 0.42-1.06).

Abbreviazioni: CT, chemioterapia; OR, odds ratio; RR, risk relative; HL: linfoma di Hodgkin; NHL: linfoma Non Hodgkin; n.r. non riportato.

La somministrazione di LHRH analoghi può essere eseguita contestualmente alla chemioterapia in qualsiasi ospedale oncologico, non comporta elevati livelli estrogenici (se non nella fase successiva alla prima somministrazione) e non necessita né una stimolazione ovarica né interventi chirurgici, con i possibili rinvii della terapia oncologica. Da giugno 2016, l'uso di LHRH analoghi durante chemioterapia è stato approvato in Italia; triptorelina, goserelina e leuprolide sono state inserite nell'elenco istituito ai sensi della legge 648/96 con rimborsabilità relativa all'indicazione "preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche"

402.

La somministrazione di LHRH analoghi può essere associata a sintomi da deprivazione estrogenica, comprese vampate di calore, secchezza vaginale, alterazione del tono dell'umore. Tali sintomi sono reversibili alla sospensione del trattamento. Le alterazioni del metabolismo osseo non sono di solito

cl clinicamente significative per somministrazioni inferiori a 6 mesi, ma è utile un monitoraggio della massa ossea in pazienti che ricevono il trattamento per periodi più prolungati.

La soppressione ovarica con LHRH analoghi durante la chemioterapia e le strategie di criopreservazione non sono tecniche mutualmente esclusive, e possono essere usate insieme per aumentare la possibilità di preservare la funzione ovarica e la fertilità in giovani donne con malattia neoplastica candidate a ricevere chemioterapia.

Limiti: I meccanismi attraverso cui gli LHRH analoghi estrinsecano la propria potenziale attività gonadoprotettiva in corso di chemioterapia non sono stati ancora chiariti. La maggior parte dei trials clinici randomizzati sono stati condotti in donne con diagnosi di tumore mammario. Pochi studi sono stati condotti in pazienti affette da neoplasie ematologiche e con una scarsa numerosità campionaria. Attualmente sono pochi i dati nel setting di altri tumori solidi. Nella maggior parte degli studi, l'endpoint primario è la POI (definita come amenorrea a differenti momenti della fine della chemioterapia). Pochi trials danno una precisa definizione di amenorrea post chemioterapia, supportata anche da accertati valori ormonali post-menopausali. Ancora pochi sono gli studi in grado di dare informazioni sugli effetti a lungo termine della chemioterapia sulla riserva ovarica e sul potenziale riproduttivo piuttosto che sul rischio di POI acuta. Sono necessari futuri studi che chiariscano il ruolo gonadoprotettivo degli LHRH analoghi nelle pazienti portatrici di mutazione BRCA candidate a chemioterapia.

Bilancio beneficio/danno: La soppressione ovarica temporanea con LHRH analoghi in corso di chemioterapia (neoadiuvante/adiuvante) dovrebbe essere considerata una opzione standard per le pazienti in età premenopausale con diagnosi di carcinoma mammario. In donne affette da differenti neoplasie e candidate a terapia citotossica, i dati a disposizione sono limitati. Tuttavia, considerati i potenziali benefici clinici tra cui il controllo del ciclo mestruale e la riduzione del rischio di menometrorragia, l'impiego degli analoghi del LHRH può essere discusso. Nelle pazienti interessate alla preservazione della fertilità l'uso degli analoghi non sostituisce la criopreservazione cautelativa di ovociti che rappresenta ad oggi il gold standard. In questo setting, gli analoghi del LHRH possono essere offerti solo dopo il prelievo ovocitario o quando quest'ultimo non sia possibile (per motivi personali, etici, medici, ecc).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nelle pazienti in premenopausa candidate a trattamento chemioterapico per neoplasia mammaria e desiderose di preservare la funzionalità ovarica, gli LHRH analoghi dovrebbero essere proposti ³⁷⁰ .	Positiva forte
COI: Nessun conflitto dichiarato		

6. Trattamenti conservativi per tumori ginecologici

Una terapia conservativa nei tumori ginecologici (cervice, ovaio e endometrio), è proponibile in casi selezionati a buona prognosi solo nelle seguenti circostanze (Tabella 10):

- 1) Possibilità di eseguire una accurata e completa stadiazione e selezione dei casi;
- 2) Pazienti in età riproduttiva desiderose di concepimento, molto motivate e disponibili a uno stretto follow-up;
- 3) Centri oncologici con esperienza e protocolli di follow-up adeguati.

CARCINOMA DELLA CERVICE:

Quesito 9: *Le pazienti in età fertile con carcinoma della cervice uterina possono essere candidate a tecniche di chirurgia “fertility-sparing”?*

I requisiti fondamentali per effettuare una chirurgia conservativa sono:

- centro di riferimento
- valutazione delle potenzialità riproduttive della paziente e assenza di controindicazioni ostetriche;
- lo stadio IA2 – IB1 (< 2cm)
- Istotipo squamoso o adenocarcinoma
- Margini chirurgici liberi da infiltrato neoplastico
- Assenza di metastasi linfonodali
- Scelta del trattamento: condizionata anche da attitudini ed esperienza del centro;
- a basso rischio conizzazione o amputazione semplice della cervice

- presenza di fattori di rischio (personalizzazione del trattamento e discussione con la paziente trachelectomia radicale o chemioterapia neoadiuvante)
- valutazione linfonodale con possibilità di eseguire ricerca linfonodo sentinella;
-follow-up e assistenza alla gravidanza in centri qualificati;
-attendibilità del soggetto a seguire il follow-up.

Il tumore della cervice uterina rappresenta la quarta neoplasia nella popolazione femminile. L'isterectomia radicale associata alla linfadenectomia pelvica è, negli stadi iniziali, il trattamento chirurgico standard.

Nelle pazienti in età fertile, desiderose di prole, un trattamento conservativo può rappresentare una opzione terapeutica in pazienti selezionate. Lo stadio della malattia è importante per definire quale approccio chirurgico sia il più appropriato. Il trattamento conservativo può essere proposto in caso di neoplasia allo stadio fino allo stadio IB⁴⁰³, dopo una valutazione dei fattori di prognosi⁴⁰⁴. Sono stati pubblicati più di 3000 casi sottoposti a trattamento conservativo chirurgico negli ultimi anni e nel prossimo biennio dovrebbero essere pubblicati i risultati di trial clinici che miglioreranno le conoscenze in questo ambito. La preservazione della fertilità deve essere proposta, quando possibile, alle donne in età fertile, che desiderano mantenere la capacità procreativa. Due sono gli aspetti che devono essere valutati: l'outcome oncologico e quello riproduttivo.

Nel definire quali pazienti possono essere inviate ad un programma di chirurgia conservativa è necessaria una valutazione preoperatoria che preveda, oltre ad escludere la presenza di malattia metastatica (TAC e/o PET) un accurato studio della cervice uterina mediante RNM pelvica per definire l'estensione della neoplasia, il diametro tumorale e le sue caratteristiche.

La controindicazione assoluta alla chirurgia di fertility sparing nel tumore della cervice uterina è infatti rappresentata dalla presenza di metastasi linfonodali^{405,406}. La presenza di localizzazioni neoplastiche nei linfonodi determina l'abbandono del percorso conservativo in tutte le linee guida⁴⁰⁷.

Tutte le pazienti tranne nel caso del carcinoma della cervice stadio IA1 (senza coinvolgimento degli spazi linfovaskolari) dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione dello stato linfonodale mediante linfadenectomia⁴⁰⁸. Lo studio del linfonodo sentinella mediante ultrastaging è stato recentemente

raccomandato perché aumenta l'accuratezza nell'evidenziare micrometastasi linfonodali ^{409,410}. La valutazione dello stato linfonodale è fondamentale in presenza di invasione stromale superiore ai 3 mm o se LVSI positivi alla biopsia. In uno studio retrospettivo su una casistica di 118 pazienti sottoposti a isterectomia radicale (stadi IA2, IIA) che avevano precedentemente subito una conizzazione, Smith e colleghi hanno ricercato i fattori predittivi per una invasione parametrica ⁴⁰⁸. Gli autori riportano come non lo stadio, non il volume tumorale fossero correlati al rischio di invasione parametrica; il rischio di invasione parametrica correleva invece con l'invasione degli spazi linfovascolari (77.8% vs 29.4%) e con la positività linfonodale (66.7% vs 8.3%), i due fattori erano indipendenti ed il rischio era maggiore in caso di linfonodi positivi. Il lavoro pur presentando alcuni bias sembra confermare la necessità di eseguire sempre la linfadenectomia, di considerare a rischio i casi con LVSI positivi, inoltre il volume tumorale potrebbe essere un fattore non assoluto nel decidere per una chirurgia conservativa ⁴⁰⁸. La sola presenza di invasione degli spazi linfovascolari tuttavia non preclude un percorso conservativo ⁴¹¹.

I margini di resezione chirurgica debbono essere liberi dalla neoplasia anche se resta da chiarire quanto realmente debbano esserlo: nello specifico il valore posto fra 5-10 mm è stato estrapolato sulla base dei dati disponibili dalla chirurgia radicale classica ⁴¹².

Sono possibili differenti approcci chirurgici conservativi: la trachelectomia vaginale radicale, tecnica di Dargent ⁴¹³, la trachelectomia addominale ⁴¹⁴, la trachelectomia laparoscopica o con roboticamente assistita ^{415,416}, la trachelectomia semplice, la conizzazione ⁴¹⁷. In casi selezionati il trattamento chirurgico può essere preceduto da un trattamento chemioterapico neoadiuvante.

La trachelectomia radicale si è confermata essere una tecnica valida nel trattamento delle neoplasie della cervice uterina quando confrontata alla chirurgia radicale come recentemente pubblicato in un updated di metanalisi ⁴¹⁸ con un tasso di recidiva e di mortalità a 5 anni simili per la tecnica conservativa confrontata alla chirurgia demolitiva (4.8% vs 4.2% and 3.2% vs 2.2%,). Il tasso di recidiva dopo trachelectomia sembra essere quindi sovrapponibile a quello dopo isterectomia radicale ^{419,420} anche se non esistono studi randomizzati di confronto ⁴¹⁹. Viene però riportato un maggior tasso di recidive nelle pazienti trattate per via vaginale ⁴²¹ soprattutto se il tumore ha un diametro superiore ai 2 cm; il tasso di recidive è circa il 17%, mentre in presenza di LVSI positivi è del 6%. La trachelectomia vaginale ha però un maggior tasso di

gravidanze rispetto alla via addominale (39.5% vs 8.8%) e di nati vivi (23.3% vs 8.8 %) ⁴²¹. La scelta della tecnica da utilizzare spesso non rientra nei criteri dell'evidence based medicine, ma rispecchia l'esperienza del centro in cui viene effettuata.

Per i tumori di diametro inferiore ai 2 cm in molti centri viene preferita alla trachelectomia radicale (TR) la trachelectomia semplice o la conizzazione per i miglior risultati ostetrici e il minor tasso di complicanze a breve e lungo termine. Le complicanze intraoperatorie della TR sono circa del 4-5% ⁴¹⁷, mentre le complicanze a lungo termine determinate da questa tecnica sono la dispareunia, la dismenorrea, perdite vaginali croniche e stenosi cervicale. I tassi di concepimento delle pazienti sottoposte a trachelectomia radicale variano dal 48% al 69% ⁴²². Si è osservato un aumentato rischio di aborti sia nel primo sia nel secondo trimestre (rispettivamente, fino a 19% e 9.5%) ⁴²⁶⁻⁴²⁸ e di parti pretermine anche nelle pazienti sottoposte a cerchiaggio cervicale ^{429,430}. Più del 60% delle donne partorisce tra la 32° e la 37° settimana e solo il 24% supera la 37° settimana ⁴²⁸. La trachelectomia radicale inoltre può determinare infertilità iatrogena a causa di anomalie cervicali che insorgono dopo la chirurgia. Il 25-30% delle pazienti operate con trachelectomia radicale rimangono infertili ^{431,432}. Nelle pazienti a basso rischio (tumore inferiore ai 2 cm e linfonodi negativi) il rischio di interessamento parametriale è inferiore all' 1 %) e quindi è messa in dubbio la reale necessità di eseguire un RT. Chirurgie meno radicali riportano tassi inferiori di parti pretermine, circa il 15% dopo conizzazione ⁴³¹. Alcuni autori hanno quindi proposto interventi meno invasivi come la conizzazione o la trachelectomia semplice con la linfadenectomia anche nel cancro cervicale IA2-IB1 < 2 cm. I tassi di recidive riportate si aggirano intorno al 2.5% ^{422,433-435}.

L'ultima revisione sistemica pubblicata nel 2020 ha confrontato i risultati determinati dalle differenti tecniche in relazione all' outcome oncologico e riproduttivo analizzando i dati di 3044 pazienti estrapolati da 65 studi. La conizzazione e la trachelectomia semplice ottengono un maggior tasso di "live birth rate mean" ((86.4% +-16.8) più elevato rispetto alla trachelectomia radicale vaginale (63.4%+-23.3) e la trachelectomia radicale effettuata con tecniche mininvasive (56.5% +-17.3). Il tasso di recidive medio riportato nello studio è del 3.2% e non si riscontrano differenze significative in relazione alla tecnica chirurgica utilizzata ⁴³⁶.

E' in corso uno studio randomizzato (NCT01658930) nei casi a basso rischio che dovrebbe fornire una risposta definitiva su quale sia la tecnica più adeguata

Per quanto riguarda l'utilizzo delle tecniche mininvasive (laparoscopica e robotica) è necessario ricordare come i dati pubblicati recentemente da Ramirez evidenziano come le tecniche mininvasive di isterectomia radicale siano associate ad un minor disease free survival e ad una peggiore sopravvivenza rispetto alla tecnica open nelle pazienti operate per tumore della cervice agli stadi iniziali ⁴³⁷.

La chemio-conizzazione prevede la somministrazione di una chemioterapia neoadiuvante seguita da conizzazione e linfadenectomia pelvica. La maggiore esperienza di questo approccio è di gruppi italiani ma i casi riportati sono ancora troppo pochi per definire questa modalità di trattamento una tecnica standard ^{430,438}.

Nella pratica clinica del trattamento del cervicocarcinoma, la chemioterapia neoadiuvante ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il volume del tumore, l'infiltrazione parametrica e di ridurre le metastasi linfonodali; questo ha portato a studi che hanno considerato la chemioterapia neoadiuvante per poter offrire a queste pazienti una chirurgia conservativa. Una revisione ha riportato 80 casi di tumori stadio IB1 > 2 cm - IIA che hanno eseguito dopo, chemioterapia neoadiuvante, un trattamento conservativo, evidenziando una risposta patologica completa nel 60%-70% dei casi; è stato inoltre riportato un tasso di recidiva del 6.3% e un tasso di concepimento del 40%, di questi i nati vivi sono il 72% ⁴³⁴. La chemioterapia seguita da trachelectomia o conizzazione previa stadiazione linfonodale, potrebbe aprire nuove prospettive per poter includere tumori di maggiori dimensioni ma allo stato attuale la procedura non è una tecnica standard e deve essere discussa con la paziente.

Le pazienti sottoposte ad un trattamento conservativo devono eseguire un follow up intensivo al fine di evidenziare precocemente le eventuali recidive; una chirurgia demolitiva potrebbe essere suggerita al termine della vita riproduttiva ⁴³⁹.

È importante la valutazione della riserva ovarica prima e dopo la chemioterapia dato il potenziale gonadotossico di molti chemioterapici utilizzati nel trattamento neoadiuvante. Nei 7 studi riportati in una revisione gli schemi chemioterapici utilizzano farmaci che sono a rischio di gonadotossicità quali l'ifosfamide e il cisplatino ⁴³⁴. Potrebbe essere utile programmare una crioconservazione ovocitaria prima di iniziare il trattamento chemioterapico, anche se mancano dati sulla fattibilità della crioconservazione ovocitaria in questo set di pazienti.

Sono stati inoltre pubblicati casi sottoposti a trapianto d' utero dopo isterectomia; nel futuro bisognerà capire se questa tecnica possa avere una indicazione nella preservazione della fertilità delle pazienti affette da cervicocarcinoma ³⁹⁸.

Limiti: i dati che vengono riportati sono estratti da studi osservazionali, nella maggior parte retrospettivi. Mancano i risultati di studi clinici randomizzati.

Bilancio benefico/danno: Nelle pazienti, desiderose di prole, la chirurgia affette da tumore della cervice uterina IA-IB1 con fattori di prognosi favorevoli la trachelectomia semplice o la conizzazione permettono un miglior outcome ostetrico rispetto alla trachelectomia radicale. I dati a favore di queste tecniche sono minori rispetto alla trachelectomia radicale.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	<p>Un intervento chirurgico “fertility sparing” può essere proposto alle pazienti con carcinoma microinvasivo squamoso o adenocarcinoma (invasione < 3 mm estensione < 7 mm FIGO IA1, assenza di invasione degli spazi linfovaskolari).</p> <p>Le pazienti con carcinoma squamoso o adenocarcinoma o adenosquamoso limitato alla cervice con lesione di diametro inferiore ai 2 cm e con estensione dell’invasione inferiore a 10 mm (IA1 con invasione degli spazi linfovaskolari, e stadio FIGO IA2-IB1 < 2 cm) possono essere candidate alla trachelectomia radicale anche in presenza di LVSI o alla trachelectomia semplice o alla conizzazione in assenza di fattori di rischio e margini liberi di almeno 5 mm ⁴⁰⁴. In tutti i casi i linfonodi devono essere valutati ed è possibile considerare il linfonodo sentinella.</p> <p>Le pazienti con carcinomi cervicale stadio IB1 > a 2 cm - IIA linfonodi negativi possono essere candidate a chemioterapia neoadiuvante seguita da intervento conservativo non radicale in caso di risposta completa e di chirurgia radicale in caso di risposta parziale.</p>	Positiva debole

TUMORI DELL’OVAIO

Quesito 10: *Le pazienti in età fertile con carcinoma dell’ovaio possono essere candidate a tecniche di chirurgia “fertility-sparing”?*

Possono essere candidate ad un trattamento di fertility sparing surgery le pazienti affette da:

-tumore borderline agli stadi iniziali e in presenza di impianti non invasivi.

- tumore epiteliali allo stadio IA – IC1, coper le pazienti allo stadio IC2-3 G2-3
- stadiazione chirurgica completa
- il trattamento conservativo deve essere valutato e discusso per ogni paziente
- tumori germinali: la fertility sparing surgery è lo standard terapeutico.
- tumori dello stroma: agli stadi iniziali la chirurgia conservativa con annessiectomia monolaterale può essere eseguita
- l'enucleazione della lesione neoplastica è controindicata
- non controindicazioni alla gravidanza
- follow-up e assistenza alla gravidanza in centri qualificati;
- attendibilità del soggetto a seguire il follow-up.

I tumori borderline dell'ovaio sono neoplasie rare che costituiscono circa il 10 – 20 % dei tumori epiteliali dell'ovaio, con una incidenza che varia fra l'1.8% e il 5% ogni 100.000 donne. Si distinguono dalle forme invasive sia per le caratteristiche istologiche che per l'andamento clinico, sia per la prognosi. La sopravvivenza a 5 anni nelle forme iniziali si aggira intorno al 98% e per gli stadi avanzati supera il 90% dei casi ⁴⁴⁰.

Vengono diagnosticati in età peri menopausale e in circa 30% delle pazienti il riscontro di questa neoplasia avviene in età fertile. Nell' 80% dei casi la diagnosi è formulata quando la malattia è limitata alle gonadi (stadio I) e solo nel 20% delle pazienti sono evidenziati localizzazioni extragonadiche sotto forma di impianti simili al tumore primitivo (impianti non invasivi). Il trattamento standard di queste forme è chirurgico e prevede nelle donne in perimenopausa o in menopausa, la rimozione dell'apparato genitale associato alla stadiazione peritoneale. Nelle pazienti in età fertile, che non hanno completato il desiderio riproduttivo, la chirurgia conservativa può essere proposta per preservare la funzione endocrino-riproduttiva ⁴⁴¹.

La chirurgia conservativa però è gravata da un maggior tasso di recidive rispetto alla chirurgia radicale anche se la sopravvivenza globale non si modifica in presenza di recidive anche multiple della malattia ⁴⁴².

L'annessiectomia monolaterale è l'intervento chirurgico conservativo più utilizzato rispetto all' enucleazione della lesione neoplastica anche se negli anni questa procedura chirurgica ultraconservativa viene sempre più

proposta. Dati pubblicati hanno evidenziato come la chirurgia ultraconservativa possa esporre la paziente ad un tasso di relapse maggiore rendendo necessari più interventi chirurgici, ma salvaguardia la fertilità ⁴⁴³. Recentemente questo dato non è stato confermato; da uno studio retrospettivo che ha incluso più di 500 pazienti con un follow - up mediano superiore ai 10 anni il tasso di recidive è stato del 23% dopo annessiectomia monolaterale e del 31% dopo enucleazione (p=0.10) ⁴⁴⁴.

I tumori sierosi borderline possono essere bilaterali. In questo caso è possibile eseguire una chirurgia conservativa su entrambe le ovaie. Recentemente è stato pubblicato uno studio che ha analizzato 94 donne affette da tumore sieroso borderline bilaterale. Il 65% delle pazienti ha recidivato. I fattori prognostici individuati, mediante l'analisi multivariata, hanno evidenziato come la chirurgia conservativa, il riscontro di un valore di CA125 >300ml\dl ed il pattern istologico micropapillare peggiorano il DFS. Il pattern micropapillare era anche associato ad un maggior tasso di recidive con caratteristiche invasive (15%) ed un aumentata mortalità (3%). Una stadiazione completa era stata eseguita solo nel 43% dei casi. Il 47% delle pazienti ha ottenuto una gravidanza (3 dopo IVF-ET) ⁴⁴⁵.

Avere una recidiva di tumore borderline non impatta sulla sopravvivenza, ma aumenta il tasso di interventi chirurgici necessari. Circa l' 85% delle recidive sono a carico dell' ovaio e una ulteriore terapia chirurgica conservativa è proponibile anche in caso di recidiva ⁴⁴³, Il reintervento può determinare la perdita della fertilità in caso di rimozione completa delle gonadi o, se è nuovamente conservativo è destinato comunque a ridurre la riserva ovarica e quindi il potenziale riproduttivo. E' possibile proporre alla paziente di sottoporsi a crioconservazione ovocitaria dopo la diagnosi di tumore borderline o prima di un re-intervento per recidiva. I dati a disposizione sono ancora pochi, ma promettenti ⁴⁴⁶. E' stato riportato un tasso di recidiva del 19.4 % in 62 pazienti sottoposte a cicli di stimolazione ovarica per IVF dopo tumore borderline ⁴⁴⁷, tasso che sembra simile nelle pazienti non sottoposte a questa tecnica. In caso di sospetto di una neoplasia borderline la crioconservazione ovocitaria non dovrebbe essere effettuata prima dell'intervento chirurgico primario per il rischio di rottura della capsula della neoplasia. In caso di neoplasia invasiva la procedura potrebbe avere un impatto prognostico negativo. L'utero non deve essere rimosso anche in caso di malattia che richieda la rimozione delle gonadi. In questo caso la paziente potrebbe ricorrere ad una fecondazione eterologa. La

crioconservazione del tessuto ovarico in questo momento non ha indicazione per la possibile reintroduzione di cellule neoplastiche al momento del reimpianto ⁴⁴⁸.

Dopo l'intervento chirurgico le pazienti affette da tumore borderline dell'ovaio dovrebbero ricevere un consulto di oncofertilità nel quale discutere le possibilità di recidiva della malattia, la possibilità di gravidanze future e la possibilità di accedere ad un programma di crioconservazione ovocitaria.

Se la gravidanza è possibile e desiderata la paziente dovrebbe essere incoraggiata a non ritardare la ricerca anche perché i tumori borderline possono recidivare anche tardivamente. In caso di non desiderio è possibile considerare la possibilità di crioconservare gli ovociti. E' necessaria una valutazione della riserva ovarica che non deve essere effettuata prima che siano trascorsi sei mesi dall' intervento primario. I dati in letteratura non sono ancora sufficienti per escludere che il trattamento dell'infertilità sia legato ad un aumentato rischio di recidive, e la paziente dovrebbe essere informata di questa possibilità ma anche rassicurata ad eseguire la procedura per mantenere la possibilità di avere una gravidanza. Per evitare il picco estrogenico potrebbe essere utile utilizzare, come nel tumore della mammella, il letrozolo durante la stimolazione ⁴⁴⁹. Il carcinoma epiteliale invasivo dell'ovaio viene diagnosticato nella maggior parte dei casi stadi avanzati di malattia e, solo nel 20%, lo stadio al momento della diagnosi è iniziale. E' un malattia che si sviluppa prevalentemente dopo la menopausa e in meno del 10% dei casi si manifesta durante il periodo riproduttivo ^{398,450}. La "fertility-sparing surgery" può essere indicata per le pazienti in età fertile che desiderano conservare la fertilità, quando la malattia è diagnostica al primo stadio. Per poter eseguire la chirurgia conservativa è necessario eseguire una accurata stadiazione chirurgica come indicato dalle linee guida ⁴⁵¹; l'ovaio controlaterale non deve essere biopsiato, se macroscopicamente indenne da lesioni neoplastiche, per il rischio di creare danni iatrogeni che potrebbero compromettere la fertilità sia per la formazione di aderenze postoperatorie sia per un danno diretto sul parenchima ovarico che potrebbe ridurre la riserva ovarica. In caso di malattia che coinvolge entrambe le gonadi è possibile preservare l'utero per permettere una gravidanza ricorrendo alla fecondazione eterologa, anche se mancano dati in letteratura che confermino la fattibilità di questo approccio terapeutico. La sopravvivenza delle pazienti diagnosticate al primo stadio di malattia dipende dallo stadio, dal grado di differenziazione e dall'istotipo. Il tasso di recidiva di malattia dopo chirurgia conservativa nei tumori epiteliali dell'ovaio varia nei lavori pubblicati fra il 4% e il 15% ed è

significativamente correlata ai fattori di rischio. Nei tumori dell'ovaio allo stadio I la maggior incidenza di recidive si registra nei tumori scarsamente (G3) differenziati e non è correlata al tipo di chirurgia effettuata (demolitiva vs conservativa), ma dalla biologia della malattia stessa. In una revisione che valutata 240 casi di tumore epiteliale al primo stadio, 60 casi erano tumori scarsamente differenziati. Il tasso di recidive a distanza riportato era del 24% simile a quello che si rileva nei tumore G3 dopo trattamento demolitivo⁴⁵²⁻⁴⁵⁴. Il grado di differenziazione sembra influenzare la sede della recidiva. Le pazienti con tumore ben differenziato tendono ad avere ripresa della malattia sull' ovaio residuo; in circa la metà dei casi si tratta di localizzazioni uniche che possono essere rimosse chirurgicamente garantendo alla paziente una buona prognosi⁴⁵⁵.

La chirurgia conservativa nei tumori epiteliali al primo stadio è stata indicata solo nei casi di tumore allo stadio IAG1. Attualmente la fertility sparing surgery ha ampliato le indicazioni grazie alla pubblicazioni di lavori, seppur retrospettivi, che hanno evidenziato come possono giovare di questa modalità terapeutica le pazienti con neoplasia diagnosticata allo stadio IA ed in particolare gli istotipi sierosi (sia ad alto che basso grado), endometrioidi, mucinoso di tipo espansivo e a cellule chiare. Anche le pazienti allo stadio IC1 possono accedere ad un programma di fertility sparing surgery.

I tassi di recidiva sono maggiori nelle pazienti allo stadio IC2-3 e grado G3 e l'overall survival è minore⁴⁵⁶. La maggior parte delle recidive in queste pazienti avviene nella cavità addominale. La chirurgia conservativa, pur non aumentando il rischio di recidiva anche in questo gruppo di pazienti può essere proposta dopo solo un adeguato counselling⁴⁵⁷. Per le pazienti con stadi più avanzati non dovrebbe essere proposta anche se non è chiaro quale sia il reale impatto della modalità del trattamento chirurgico in questo gruppo di pazienti a peggior prognosi.

In caso di trattamento conservativo è necessario valutare che non vi sia un tumore sincrono dell'endometrio che, per alcuni istotipi come l' endometriode, ha una frequenza che può aggirarsi intorno il 10-30% dei casi⁴⁵⁸. Al termine del programma riproduttivo, soprattutto per le forme più aggressive, è consigliato completare il trattamento chirurgico, tenuto conto che sono possibili ricadute oltre i 10 anni e che comunque sono pazienti ad elevato rischio⁴⁵³.

La terapia adiuvante necessaria, come riportato nelle recenti linee guida AIOM sui tumori epiteliali dell'ovaio in alcuni istotipi e stadi, può essere responsabile di una riduzione della riserva ovarica e della fertilità post-trattamento ⁴⁵⁹. I dati riportati in letteratura di stimolazione ovarica e riproduzione assistita in pazienti trattate per carcinoma epiteliale dell'ovaio sono molto pochi e da questi non è possibile delineare linee guida certe.

I tumori germinali maligni dell'ovaio (MOGCT) sono neoplasie rare che rappresentano circa il 5% di tutti i tumori che colpiscono gli annessi. Sono un gruppo eterogeneo di neoplasie che comprendono istotipi differenti. Le forme più frequenti sono il disgerminoma, il teratoma immaturo il tumore del seno endodermico e i tumori germinali misti. Differentemente dai tumori epiteliali insorgono in età giovanile con un picco di incidenza intorno ai 20 anni. Nel 70% la malattia è diagnosticata agli stadi iniziali ⁴⁶⁰.

La prognosi dei MOGCT è ottima grazie all' integrazione fra chirurgia e chemioterapia con PEB (cisplatino, etoposide e bleomicina). L'introduzione della chemioterapia in base platino all' inizio degli anni 80 ha drammaticamente modificato la prognosi determinando tassi di guarigione superiori al 90-95% in relazione allo stadio e all' istotipo. Il trattamento standard chirurgico prevede l'annessiectomia monolaterale e la stadiazione chirurgica o in caso di malattia avanzata, l'eventuale citoriduzione. Vari studi, hanno valutato quasi 2000 pazienti hanno dimostrato come non vi sia differenza nell' outcome oncologico nelle pazienti sottoposte ad un trattamento conservativo rispetto ad uno radicale sia quando la malattia coinvolge solo un annesso, sia quando è diffusa in tutto l'addome ⁴⁶¹⁻⁴⁶⁶.

Biopsie random dell'ovaio controlaterale non devono essere eseguite per il rischio di aderenze postoperatorie ⁴⁶⁷. La maggior parte dei tumori germinali è monolaterale, solo il disgerminoma si presenta bilaterale nel 10-15 % dei casi. In caso di malattia bilaterale se è possibile, si dovrebbe procedere all' enucleazione del tumore. Se questo, per il massivo coinvolgimento della gonade non fosse possibile vi è la possibilità in alcuni casi di non rimuovere l'ovaio, ma procedere al trattamento antiblastico come è stato recentemente evidenziato. La chemioterapia è in grado di produrre risposte complete e preservare la funzione endocrino-riproduttiva anche in queste situazioni ⁴⁶⁸.

Nel 5% dei casi sia al momento della diagnosi che durante il follow up può essere diagnosticato invece nell' ovaio residuo un teratoma maturo, quindi non una malattia maligna. In questa situazione si deve procedere

all' enucleazione della lesione conservando la porzione di ovaio sano. I tumori germinali insorgono anche nelle gonadi disgenetiche tipicamente in presenza di cariotipi XY; in questo gruppo di pazienti la rimozione profilattica delle gonadi riduce il rischio di sviluppare la neoplasia. L' utero deve essere conservato per permettere, se la paziente lo desiderasse, di aderire ad un programma di fecondazione eterologa. La percentuale di gravidanze ottenute dopo trattamento conservativo si aggira intorno all' 80%.

Tumori ovarici stromali

I tumori stromali dei cordoni sessuali sono neoplasie rare e rappresentano meno del 5% di tutti tumori maligni che insorgono dall' ovaio. Si tratta di un gruppo di tumori eterogenei che derivano dallo stroma ovarico. Le forme maligne, sono poco frequenti, sono diagnosticate in circa l'80% dei casi agli stadi iniziali, raramente coinvolgono entrambe le gonadi. I principali tumori stromali sono il tumore della granulosa sia nella forma adulta che giovanile e i tumori di Sertoli-Leydig; altre forme come il tumore dei cordoni sessuali con tubuli anulari sono estremamente rare.

I tumori a cellule della granulosa rappresentano la neoplasia più frequente fra i tumori maligni che originano dalle cellule dello stroma ovarico. Si calcola un'incidenza di circa 0.9 casi ogni 100.000 donne. La chirurgia è il trattamento di elezione nella cura di questo tumore. Prevede l'isterectomia con annessiectomia bilaterale e lo staging addominale ⁴⁶². L' annessiectomia monolaterale con la conservazione dell'annessio controlaterale e dell'utero è possibile nelle donne in età fertile. Recentemente è stato evidenziato come l'enucleazione della lesione aumenti il rischio di recidiva rispetto all' asportazione dell'annessio possibilmente integro. Sono state analizzate 229 pazienti affette da tumore a cellule della granulosa. I dati riportati dimostrano come non vi sia differenza fra un trattamento demolitivo e l'annessiectomia monolaterale (10 yr DFS 75% vs 70%, $p = 0.5$) mentre l'enucleazione della neoplasia rispetto all' annessiectomia peggiora significativamente il DFS (10 years DFS 16% vs 70%, $p < 0.001$) ⁴⁶⁹. Nel caso di malattia avanzata è necessario eseguire un debulking chirurgico al fine di asportare tutte le masse neoplastiche e la chirurgia conservativa non è indicata. E' necessaria la valutazione dell'endometrio per escludere la presenza di neoplasia uterina concomitante che è riportata nel 5% dei casi di tumore a cellule della granulosa.

I tumori a cellule del Sertoli Leydig rappresentano solo lo 0,2% dei tumori ovarici. Insorgono nella seconda e terza decade di età. Il grading è uno dei fattori prognostici più importanti per la sopravvivenza. Le pazienti con tumori scarsamente differenziati (G3) o con componente eterologa hanno un rischio di recidiva peritoneale, linfonodale o a distanza e di mortalità entro i due anni molto elevata⁴⁷⁰. Il trattamento d'elezione è la chirurgia; nelle pazienti in età fertile l'annessiectomia monolaterale associata allo staging chirurgico appare essere il trattamento più appropriato, mentre nelle donne in età postmenopausale è indicata l'asportazione dell'apparato genitale.

Limiti: le indicazioni ai trattamenti di fertility sparing surgery derivano da studi osservazionali nella maggior parte retrospettivi di casistiche non numerose, non vi sono dati ricavati da trial clinici randomizzati.

Bilancio beneficio/danno: la chirurgia demolitiva rappresenta lo standard nella maggior parte dei tumori ovarici. Non sono stati dimostrati rischi aumentati di mortalità nelle pazienti che optano un trattamento di fertility sparing surgery chirurgia conservativa. E' possibile invece la necessità di ulteriori trattamenti chirurgici in caso di recidive. Attuare trattamenti conservativi permette la salvaguardia della funzione endocrino - riproduttiva con la possibilità per le pazienti di avere gravidanza e ritardare gli effetti negativi della menopausa iatrogena.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	<p>Possono essere candidate a trattamento chirurgico conservativo tutte le pazienti con tumore borderline confinato alle ovaie o con impianti extraovarici non invasivi, anche in caso di recidiva⁴⁷¹.</p> <p>Può essere proposta una chirurgia ovarica conservativa alle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio stadio FIGO IA, stadiazione chirurgica ottimale e istologia favorevole (mucinoso, endometriode), alle pazienti con carcinoma ovarico in stadio Ia e istologia a cellule chiare, e alle pazienti in stadio IC con interessamento ovarico unilaterale e istologia favorevole: negli ultimi due casi l'intervento deve essere seguito da un trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino^{472,473}.</p> <p>I tumori germinali e quelli dei cordoni sessuali possono essere trattati conservativamente.</p>	Positiva debole

CARCINOMA ENDOMETRIALE

Quesito 11: *Alle pazienti in età fertile con diagnosi di tumore dell'endometrio può essere proposta una terapia conservativa ormonale?*

Possono essere sottoposte a trattamento progestinico per una preservazione temporanea della fertilità le pazienti affette da adenocarcinoma endometriale:

- istotipo endometriode
- ben differenziato G1
- malattia limitata all' endometrio
- assenza di metastasi a distanza e alle ovaie
- non controindicazioni ad eseguire trattamenti ormonali
- non controindicazioni alla gravidanza
- follow-up e assistenza alla gravidanza in centri qualificati;
- attendibilità del soggetto a seguire il follow-up.
- pazienti informate che la preservazione della fertilità è temporanea e che dovranno essere sottoposte ad isterectomia dopo la gravidanza o in caso di non risposta alla terapia medica o progressione

L'incidenza di carcinoma dell'endometrio in età riproduttiva è piuttosto bassa poiché solo il 20% dei tumori endometriali colpisce donne in premenopausa e di questi non più del 5% interessa donne al di sotto dei 40 anni. In queste pazienti, se desiderose di una gravidanza, può essere proposto un trattamento conservativo con progestinici in modo da ottenere un regressione della malattia e permettere alla paziente di complementare il proprio desiderio di maternità: questo terapeutico può essere proposto solo in caso molto selezionati: adenocarcinomi ben differenziati (G1) non infiltranti e senza invasione degli spazi linfovaskolari e nei casi di iperplasia atipica ⁴⁷⁴.

Tomeo e colleghi hanno riportato 16 studi con oltre 400 casi ⁴⁷⁵. Il trattamento conservativo non è un trattamento definitivo, e nonostante si tratti di un tumore a buona prognosi, è necessario eseguire successivamente l'isterectomia per l'alto tasso di recidive che si hanno anche in caso di risposte complete ⁴⁷⁵. Simpson e colleghi hanno valutato retrospettivamente 44 pazienti con iperplasia atipica complessa o con neoplasia endometriale di grado 1 che sono state sottoposte a trattamento con progestinici per via orale: il 55% delle pazienti ottiene una risposta completa al trattamento ormonale ⁴⁷⁶. Recentemente è stato

evidenziato come un trattamento progestinico di durata maggior possa migliorare l'outcome. L'assunzione della terapia per 6 mesi, 9 mesi o per tempo superiore ai 9 mesi ha permesso un tasso di risposte rispettivamente del 58%, 76%, e 95.5%, quindi un trattamento ormonale più lungo potrebbe migliorare il numero di pazienti che ottengono una regressione della neoplasia ⁴⁷⁷.

Una metanalisi comprendente 34 studi osservazionali ha rilevato un tasso di regressione, ricaduta e gravidanze sono risultati rispettivamente pari a 76.2%, 40.6% e 28% per il carcinoma endometriale, e pari a 85.6%, 26% e 26.3% nell'iperplasia atipica complessa ⁴⁷⁴. Il trattamento prevede l'uso di progestinici ad alte dosi per via sistemica o topica (o combinati).

La diagnosi e la stadiazione devono essere accurate. Il campionamento endometriale deve essere sufficiente per eseguire una diagnosi corretta e deve essere formulata da un patologo esperto di gineco-patologia per migliorare l'accuratezza diagnostica nel definire il grado di differenziazione e la diagnosi differenziale fra adenocarcinoma endometrioide ben differenziato ed iperplasia atipica complessa. Alcuni autori segnalano infatti un up grade del grado di differenziazione nel 15-18% ⁴⁷⁸. Nei casi di iperplasia complessa atipica si ha una risposta patologica completa pari all'85% e un minor tasso di recidiva che si attesta intorno al 26%. L'iperplasia atipica per definizione non presenta atteggiamenti infiltrativi e, pur giovandosi dei medesimi trattamenti, non presenta i problemi relativi alla valutazione oggettiva del reale stadio della malattia. Nei casi di adenocarcinoma è stimata una sottostadiazione ne circa il 2% e circa il 21-33% dei tumori presentano una infiltrazione miometriale ⁴⁷⁸. Per migliorare l'accuratezza ed il tasso di risposte alcuni autori hanno suggerito di eseguire una mappatura della cavità uterina mediante resectoscopia. Tale tecnica non sembra aumentare il tasso di sequele aderenziali all'interno della cavità uterina ⁴⁷⁹.

In caso di tumore endometriale ben differenziato prima di intraprendere un percorso conservativo deve essere predisposto un work up preoperatorio che prevede una valutazione dell'utero mediante tecniche di imaging per valutare l'infiltrazione miometriale. La risonanza Magnetica (RNM) e l'ecografia TV sono le tecniche più utilizzate anche se l'accuratezza diagnostica non è del 100%. Inoltre, le tecniche di imaging sono importanti per escludere patologie ovariche primitive concomitanti o metastatiche che sono presenti in circa il 4-5% dei casi ⁴⁸⁰. Per escludere comunque una patologia ovarica neoplastica è indicato eseguire una laparoscopia diagnostica.

Il tasso complessivo di risposte al trattamento con progestenici è del 55-76.2% e si realizza entro 12 mesi dall'inizio della terapia. È stimato un tasso di recidive del 41-54% che è diagnostico in periodo compreso durante il follow-up fra 11 e 76.5 mesi)^{474,476,481,482}. Il tempo necessario per una risposta completa nei vari studi varia da 1 a 15 mesi (mediana 3 mesi) e le recidive sono state osservate fra il 6° e il 44° mese di terapia (mediana 19 mesi)⁴⁸³. Alcuni autori, in caso di recidiva, hanno proposto prima di procedere all'isterectomia, un nuovo ciclo di terapia e hanno riportato una risposta completa nell'85% dei casi con un tasso di seconda ricaduta pari al 20% e comunque con nessun caso di mortalità dovuta a progressione. I dati sono ancora pochi e non sono ancora sufficienti per definire questa procedura come standard. In questi casi il counseling assume ancora più valore⁴⁸⁴.

La terapia progestinica continua rappresenta la scelta terapeutica più utilizzata, i farmaci più utilizzati sono il megestrolo acetato e il medrossiprogesterone acetato. La dose terapeutica non è ancora stata del tutto definita. I dosaggi più utilizzati variano tra 250 e 600 mg / die per medrossiprogesterone acetato e 160-480 mg / die megestrolo acetato. Per il megestrolo acetato il dosaggio più utilizzato è di 160mg/die. Inoltre, non è ancora definita la durata del trattamento ottimale. È stato impiegato anche lo IUD medicato al levonorgestrel da solo con risultati inferiori in termini di remissione mentre utilizzato in associazione a progestinici orali a dosi più basse e in mantenimento nel follow-up i risultati sembrano essere sovrapponibili⁴⁸⁵. La durata del trattamento prima di ricercare la gravidanza dopo la verifica della remissione potrebbe essere di 6-9 mesi. Il follow up prevede la diagnosi istologica su campionamento adeguato con isteroscopia ogni 3 mesi.

Le pazienti giovani con tumore dell'endometrio hanno spesso patologie associate (obesità, PCOS e anovularietà) che spesso sono associate ad infertilità. In questi casi è necessario un tempestivo riferimento a specialisti della riproduzione per poter abbreviare i tempi del concepimento. Gli effetti dell'applicazione delle Tecniche di Riproduzione Assistita in queste pazienti soprattutto per quel che riguarda la stimolazione ovarica non sembra avere particolari controindicazioni in questo gruppo di donne⁴⁸⁶.

In pazienti giovani con tumore dell'endometrio, prima di iniziare una stimolazione ovarica, dovrebbe essere presa in considerazione una valutazione genetica: infatti, nelle giovani pazienti senza fattori di rischio

(PCOS, obesità ecc) la presenza di sindromi genetiche è elevata e le pazienti affette necessitano di follow-up specifico (es. sindrome di Lynch associata nel 3-5% dei casi^{483,487}).

In conclusione, il trattamento conservativo dell'iperplasia complessa atipica e dell'adenocarcinoma endometriale G1 può essere proposto a donne motivate che prevedano una gravidanza in un tempo relativamente breve, disponibili ad accurati controlli (anche invasivi) e all'eventuale ricorso a tecniche di riproduzione assistita. Il colloquio informativo deve evidenziare tutte le problematiche inerenti alla procedura, dalla diagnosi al follow-up,

Al completamento del programma riproduttivo è obbligatoria la rimozione dell'utero.

Dati recenti suggeriscono come la conservazione degli annessi sia possibile in questo gruppo di pazienti per ridurre le sequele determinate dalla menopausa chirurgica. Varie evidenze cliniche mostrano come negli stadi precoci il coinvolgimento ovarico è raro e queste possono essere lasciate in situ; le pazienti dovranno essere attentamente monitorate^{488,481}.

Limiti: Dati derivanti da serie di casi. Non è ancora definita quale sia la terapia progestinica ottimale, né la dose, né la durata del trattamento

Bilancio beneficio/danno: Una terapia progestinica può permettere alla paziente di ottenere una o più gravidanze prima della rimozione dell'utero. La neoplasia endometriale può durante il trattamento progredire e quindi è necessario un attento follow up.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Un trattamento conservativo ormonale può essere proposto a donne fortemente desiderose di gravidanza dopo adeguato counselling, ma solo in casi selezionati (tipo 1 ben differenziato, senza segni di invasione degli spazi linfovaskolari al curettage, con RM o ECO TV apparentemente negative per invasione miometriale e dopo esclusione di patologia ovarica e/o metastatica) ⁴⁷⁴ .	Positiva debole

E' possibile consultare on-line all'indirizzo <http://www.iss.it/rpma/index.php?lang=1> l'elenco di tutti i centri italiani autorizzati che applicano le tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita divisi per regione, con i relativi referenti e contatti.

Tabella 10: Riassunto dei trattamenti conservativi per tumori ginecologici

TUMORE	ISTOTIPO	STADIO	ALTRI PARAMETRI	INTERVENTO	DATI DISPONIBILI
CERVICE	Carcinoma squamoso o adenocarcinoma o carcinoma adenosquamoso	IA1	-invasione stromale < 3 mm; -spazi linfovaskolari non coinvolti; -margini negativi; -curettaggio negativo.	Conizzazione	Ampia e dettagliata
		-IA1 con LVSI -IA2-IB1 (<2cm)	-diametro < 2 cm; -invasione stromale < 10 mm; -diametri superficie maggiori con invasione minore e LVSI negativo	Trachelectomia radicale	> 2000 casi
				Trachelectomia semplice	> 500 casi
		IB1	> 2cm	Chemioconizzazione	294 casi
OVAIO BORDERLINE	Borderline	Tutti gli stadi	-impianti non invasivi completamente resecabili; -parte di ovaio sano.	Tumorectomia o salpingo-ovariectomia monolaterale	Ampie casistiche
OVAIO INVASIVO	Tumori non epiteliali	Tutti gli stadi	Monolaterale	Ovariectomia monolaterale + staging	
	Tumori epiteliali	Ia	G1 (G2)	Salpingoovariectomia monolaterale + staging	> 1000 casi
		Ic	Interessamento ovarico unilaterale e istologia favorevole G1	Salpingoovariectomia monolaterale + staging + trattamento chemioterapico adiuvante a base di platino	
ENDOMETRIO	Tipo 1 ben differenziato Iperplasia atipica	Assenza di invasione miometriale. Assenza di lesioni ovariche. Assenza di coinvolgimento linfovaskolare nel campione del curettaggio.	Recettori positivi per estrogeni e progesterone all'immunoistochimica Proponibile anche in caso di recidiva se fattori di rischio sempre assenti o modesti Completare trattamento una volta raggiunto il risultato o per rinuncia dell'obiettivo	Elevati dosaggi di progesterone (+ resezione isteroscopica di lesioni focali)	≥ 400 casi

LVSI: invasione spazi linfovaskolari

7. Bibliografia

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica. I numeri del cancro in Italia 2019. Rapporto AIOM – AIRTUM. 2019th ed. 2019.
2. I tumori in Italia [Internet]. [cited 2014 Mar 13]. Available from: <http://www.tumori.net/it3/>
3. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Hagerly K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2917–31.
4. Schover LR. Patient attitudes toward fertility preservation. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Aug;53(2):281–4.
5. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2013 May 28;31(19):2500–10.
6. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi160-170.
7. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Jul 1;36(19):1994–2001.
8. Balasch J, Gratacós E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(4):263–73.
9. Johnson J-A, Tough S, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2012 Jan;34(1):80–93.
10. ISTAT. Natalità e Fecondità Della Popolazione Residente, Anno 2018, Istat. 2019.
11. Astolfi P, Zonta LA. Delayed maternity and risk at delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002 Jan;16(1):67–72.
12. Penrose R, Beatty L, Mattiske J, Koczwara B. Fertility and cancer--a qualitative study of Australian cancer survivors. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2012 Jun;20(6):1259–65.
13. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer*. 2005 Aug 1;104(3):521–4.
14. Girasole CR, Cookson MS, Smith JA Jr, Ivey BS, Roth BJ, Chang SS. Sperm banking: use and outcomes in patients treated for testicular cancer. *BJU Int*. 2007 Jan;99(1):33–6.
15. Machen GL, Harris SE, Bird ET, Brown ML, Ingalsbe DA, East MM, et al. Utilization of cryopreserved sperm cells based on the indication for storage. *Investig Clin Urol*. 2018 May;59(3):177–81.
16. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Apr 1;20(7):1880–9.
17. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. *Cancer*. 1999 Aug 15;86(4):697–709.
18. Fosså SD, Magelssen H, Melve K, Jacobsen AB, Langmark F, Skjaerven R. Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offspring: a preliminary report. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):77–82.
19. Reinmuth S, Liebeskind A-K, Wickmann L, Bockelbrink A, Keil T, Henze G, et al. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence - results of a Berlin survey. *Klin Pädiatr*. 2008 Jun;220(3):159–65.
20. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. *Psychooncology*. 2004 Oct;13(10):689–99.
21. Wenzel L, Dogan-Ates A, Habbal R, Berkowitz R, Goldstein DP, Bernstein M, et al. Defining and measuring reproductive concerns of female cancer survivors. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):94–8.
22. King RB. Subfecundity and anxiety in a nationally representative sample. *Soc Sci Med* 1982. 2003 Feb;56(4):739–51.
23. Carter J, Raviv L, Applegarth L, Ford JS, Josephs L, Grill E, et al. A cross-sectional study of the psychosexual impact of cancer-related infertility in women: third-party reproductive assistance. *J Cancer Surviv Res Pract*. 2010 Sep;4(3):236–46.
24. Carter J, Rowland K, Chi D, Brown C, Abu-Rustum N, Castiel M, et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecol Oncol*. 2005 Apr;97(1):90–5.
25. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Oct 15;22(20):4174–83.
26. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Apr 10;32(11):1151–6.

27. Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs*. 2009 Nov;25(4):268–77.
28. Kelvin JF, Kroon L, Ogle SK. Fertility preservation for patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs*. 2012 Apr;16(2):205–10.
29. Vadaparampil ST, Hutchins NM, Quinn GP. Reproductive health in the adolescent and young adult cancer patient: an innovative training program for oncology nurses. *J Cancer Educ Off J Am Assoc Cancer Educ*. 2013 Mar;28(1):197–208.
30. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Apr 1;20(7):1890–7.
31. Duffy CM, Allen SM, Clark MA. Discussions regarding reproductive health for young women with breast cancer undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):766–73.
32. Bonduelle M, Wennerholm U-B, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005 Feb;20(2):413–9.
33. Quinn GP, Vadaparampil ST, Gwede CK, Reinecke JD, Mason TM, Silva C. Developing a referral system for fertility preservation among patients with newly diagnosed cancer. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2011 Nov;9(11):1219–25.
34. Wang Y, Anazodo A, Logan S. Systematic review of fertility preservation patient decision aids for cancer patients. *Psychooncology*. 2019 Mar;28(3):459–67.
35. Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Holzhausen S, Willich SN, et al. Patient counselling on the risk of infertility and its impact on childhood cancer survivors: results from a national survey. *J Psychosoc Oncol*. 2011;29(3):274–85.
36. Adams E, Hill E, Watson E. Fertility preservation in cancer survivors: a national survey of oncologists' current knowledge, practice and attitudes. *Br J Cancer*. 2013 Apr 30;108(8):1602–15.
37. Quinn GP, Vadaparampil ST. More research, more responsibility: the expansion of duty to warn in cancer patients considering fertility preservation. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Aug;209(2):98–102.
38. Johnson RH, Kroon L. Optimizing fertility preservation practices for adolescent and young adult cancer patients. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2013 Jan 1;11(1):71–7.
39. Martínez F, Devesa M, Coroleu B, Tur R, González C, Boada M, et al. Cancer and fertility preservation: Barcelona consensus meeting. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2013 Apr;29(4):285–91.
40. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Nov;100(5):1214–23.
41. Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013 Nov;100(5):1224–31.
42. Dolmans M-M, Lambertini M, Macklon KT, Almeida Santos T, Ruiz-Casado A, Borini A, et al. European REcommendations for female FERTility preservation (EU-REFER): A joint collaboration between oncologists and fertility specialists. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jun;138:233–40.
43. Quinn GP, Vadaparampil ST, Gwede CK, Miree C, King LM, Clayton HB, et al. Discussion of fertility preservation with newly diagnosed patients: oncologists' views. *J Cancer Surviv Res Pract*. 2007 Jun;1(2):146–55.
44. Köhler TS, Kondapalli LA, Shah A, Chan S, Woodruff TK, Brannigan RE. Results from the survey for preservation of adolescent reproduction (SPARE) study: gender disparity in delivery of fertility preservation message to adolescents with cancer. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Mar;28(3):269–77.
45. Biglia N, Torrìs R, D'Alonzo M, Codacci Pisanelli G, Rota S, Peccatori FA. Attitudes on fertility issues in breast cancer patients: an Italian survey. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2015 Jun;31(6):458–64.
46. Lambertini M, Di Maio M, Pagani O, Curigliano G, Poggio F, Del Mastro L, et al. The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients. *Breast Edinb Scotl*. 2018 Aug 22;42:41–9.
47. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee J-H, Jacobsen PB, Bepler G, Lancaster J, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):5952–7.
48. Rieker PP, Fitzgerald EM, Kalish LA. Adaptive behavioral responses to potential infertility among survivors of testis cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1990 Feb;8(2):347–55.
49. Shimizu C, Bando H, Kato T, Mizota Y, Yamamoto S, Fujiwara Y. Physicians' knowledge, attitude, and behavior regarding fertility issues for young breast cancer patients: a national survey for breast care specialists. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2013 Jul;20(3):230–40.
50. Quinn GP, Knapp CA, Malo TL, McIntyre J, Jacobsen PB, Vadaparampil ST. Physicians' undecided attitudes toward posthumous reproduction: fertility preservation in cancer patients with a poor prognosis. *J Support Oncol*. 2012 Aug;10(4):160–5.

51. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, Ahlgren J, Enblad G, Höglund M, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2147–53.
52. Yeomanson DJ, Morgan S, Pacey AA. Discussing fertility preservation at the time of cancer diagnosis: dissatisfaction of young females. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Dec;60(12):1996–2000.
53. Sait KH. Conservative treatment of ovarian cancer. Safety, ovarian function preservation, reproductive ability, and emotional attitude of the patients in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2011 Sep;32(9):913–8.
54. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, Leisenring WM, Stovall M, Weathers RE, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol*. 2013 Aug;14(9):873–81.
55. Rosner F. Medical research in children: ethical issues. *Cancer Invest*. 2006 Mar;24(2):218–20.
56. Burns JP. Research in children. *Crit Care Med*. 2003 Mar;31(3 Suppl):S131–136.
57. Klapouszczak D, Bertozzi-Salamon AI, Grandjean H, Arnaud C. [Fertility preservation in adolescent cancer patients]. *Bull Cancer (Paris)*. 2007 Jul;94(7):636–46.
58. Poirot C, Schubert B. [Fertility preservation in prepubertal children]. *Bull Cancer (Paris)*. 2011 May;98(5):489–99.
59. Bahadur G. Ethics of testicular stem cell medicine. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2004 Dec;19(12):2702–10.
60. Grundy R, Gosden RG, Hewitt M, Larcher V, Leiper A, Spoudeas HA, et al. Fertility preservation for children treated for cancer (1): scientific advances and research dilemmas. *Arch Dis Child*. 2001 Apr;84(4):355–9.
61. Jahnukainen K, Stukenborg J-B. Clinical review: Present and future prospects of male fertility preservation for children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4341–51.
62. Donnez J, Dolmans M-M. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med*. 2017 Oct 26;377(17):1657–65.
63. Vadaparampil S, Quinn G, King L, Wilson C, Nieder M. Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists. *Patient Educ Couns*. 2008 Sep;72(3):402–10.
64. Overbeek A, van den Berg M, Louwé L, Wendel E, ter Kuile M, Kaspers G, et al. Practice, attitude and knowledge of Dutch paediatric oncologists regarding female fertility. *Neth J Med*. 2014 Jun;72(5):264–70.
65. Somigliana E, Terenziani M, Filippi F, Bergamini A, Martinelli F, Mangili G, et al. Chemotherapy-related damage to ovarian reserve in childhood cancer survivors: interpreting the evidence. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Feb;36(2):341–8.
66. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012 Mar 15;118(6):1710–7.
67. Peate M, Meiser B, Friedlander M, Zorbas H, Rovelli S, Sansom-Daly U, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1670–7.
68. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Nov 10;28(32):4831–41.
69. Trost LW, Brannigan RE. Oncofertility and the male cancer patient. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Jun;13(2):146–60.
70. Niemasik EE, Letourneau J, Dohan D, Katz A, Melisko M, Rugo H, et al. Patient perceptions of reproductive health counseling at the time of cancer diagnosis: a qualitative study of female California cancer survivors. *J Cancer Surviv Res Pract*. 2012 Sep;6(3):324–32.
71. de Pedro M, Otero B, Martín B. Fertility preservation and breast cancer: a review. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:503.
72. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: An overview. *J Hum Reprod Sci*. 2015 Mar;8(1):3–13.
73. Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. [Fertility preservation in breast cancer patients: The state of art in 2014?]. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 Mar 1;
74. Hill KA, Nadler T, Mandel R, Burlein-Hall S, Librach C, Glass K, et al. Experience of young women diagnosed with breast cancer who undergo fertility preservation consultation. *Clin Breast Cancer*. 2012 Apr;12(2):127–32.
75. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Katz PP, Cedars MI, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer*. 2012 Sep 15;118(18):4579–88.
76. González C, Boada M, Devesa M, Veiga A. Concise review: fertility preservation: an update. *Stem Cells Transl Med*. 2012 Sep;1(9):668–72.
77. Garvelink MM, Ter Kuile MM, Louwé LA, Hilders CGJM, Stiggelbout AM. A Delphi consensus study among patients and clinicians in the Netherlands on the procedure of informing young breast cancer patients about Fertility

- Preservation. *Acta Oncol Stockh Swed.* 2012 Nov;51(8):1062–9.
78. Robinson RD, Knudtson JF. Fertility preservation in patients receiving chemotherapy or radiotherapy. *Mo Med.* 2014 Oct;111(5):434–8.
79. Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):381–6.
80. Hudson MM. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol.* 2010 Nov;116(5):1171–83.
81. van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser LC, et al. Parenthood in survivors of Hodgkin lymphoma: an EORTC-GELA general population case-control study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3854–63.
82. Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, Nelson DR, Evenson DP, Toma H, et al. DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril.* 2001 Mar;75(3):469–75.
83. O'Donovan M. An evaluation of chromatin condensation and DNA integrity in the spermatozoa of men with cancer before and after therapy. *Andrologia.* 2005 Jun;37(2–3):83–90.
84. van der Kaaij MAE, Heutte N, van Echten-Arends J, Raemaekers JMM, Carde P, Noordijk EM, et al. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. *Haematologica.* 2009 Dec;94(12):1691–7.
85. Arnon J, Meirow D, Lewis-Roness H, Ornoy A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Hum Reprod Update.* 2001 Aug;7(4):394–403.
86. Frias S, Van Hummelen P, Meistrich ML, Lowe XR, Hagemester FB, Shelby MD, et al. NOVP chemotherapy for Hodgkin's disease transiently induces sperm aneuploidies associated with the major clinical aneuploidy syndromes involving chromosomes X, Y, 18, and 21. *Cancer Res.* 2003 Jan 1;63(1):44–51.
87. Kamiguchi Y, Tateno H. Radiation- and chemical-induced structural chromosome aberrations in human spermatozoa. *Mutat Res.* 2002 Jul 25;504(1–2):183–91.
88. Tempest HG, Ko E, Chan P, Robaire B, Rademaker A, Martin RH. Sperm aneuploidy frequencies analysed before and after chemotherapy in testicular cancer and Hodgkin's lymphoma patients. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2008 Feb;23(2):251–8.
89. Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DC, Anderson RA, Kelnar CJH, Wallace WHB. Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study. *Lancet.* 2002 Aug 3;360(9330):361–7.
90. Boyle KE, Vlahos N, Jarow JP. Assisted reproductive technology in the new millennium: part II. *Urology.* 2004 Feb;63(2):217–24.
91. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2002 Mar 7;346(10):725–30.
92. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AET, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril.* 2005 Nov;84(5):1308–15.
93. Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M, Liebaers I, Ponjaert-Kristoffersen I. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2008 Jan;23(1):105–11.
94. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, Nekkebroeck J, Loft A, Wennerholm U-B, et al. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics.* 2005 Mar;115(3):e283–289.
95. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998 Dec;27(4):927–43.
96. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Marini G, Lindtner J, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1671–5.
97. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer.* 2004 Feb 1;100(3):465–9.
98. Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffler E, Fehm T, Huebner S, Kanz L, et al. Pregnancy after successful cancer treatment: what needs to be considered? *Onkologie.* 2012;35(3):128–32.
99. Córdoba O, Bellet M, Vidal X, Cortés J, Llurba E, Rubio IT, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. *Breast Edinb Scotl.* 2012 Jun;21(3):272–5.
100. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, Nørgård B, Lash TL, Rothman KJ, et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Jan 16;94(1):142–6.
101. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer—a population-based cohort study from Sweden. *PLoS Med.* 2006 Sep;3(9):e336.
102. Winther JF, Olsen JH, Wu H, Shyr Y, Mulvihill JJ, Stovall M, et al. Genetic disease in the children of Danish

- survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jan 1;30(1):27–33.
103. Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):28–34.
104. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2011 Jan;47(1):74–83.
105. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, Gelber S, Rotmensz N, Ameye L, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jan 1;31(1):73–9.
106. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, Cordoba O, Pinto A, Benedetti G, et al. Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Apr 1;110(4):426–9.
107. Lambertini M, Ameye L, Hamy AS, Zingarello A, Poorvu PD, Carrasco E, et al. Safety of pregnancy following breast cancer (BC) in patients (pts) carrying a BRCA mutation (mBRCA): results of an international cohort study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl 15):abstract 11506.
108. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med*. 2016;14(1):1.
109. Litton JK. Breast cancer and fertility. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Jun;13(2):137–45.
110. Lawrenz B, Banyas M, Henes M, Neunhoffer E, Grischke E-M, Fehm T. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Apr;283(4):837–43.
111. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, Saunders C, Peccatori F, Cardoso F, et al. Pregnancy after breast cancer: Are young patients willing to participate in clinical studies? *Breast Edinb Scotl*. 2015 Jun;24(3):201–7.
112. Del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat Rev*. 2006 Oct;32(6):417–22.
113. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*. 2007 Jan 27;334(7586):194.
114. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer*. 2003 Sep 15;98(6):1131–40.
115. Cvancarova M, Samuelsen SO, Magelssen H, Fosså SD. Reproduction rates after cancer treatment: experience from the Norwegian radium hospital. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jan 20;27(3):334–43.
116. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2011 Sep 1;129(5):1225–36.
117. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012 May;125(2):477–82.
118. Fortin A, Morice P, Thoury A, Camatte S, Dhainaut C, Madelenat P. Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study. *Fertil Steril*. 2007 Mar;87(3):591–6.
119. Barnabei A, Strigari L, Marchetti P, Sini V, De Vecchis L, Corsello SM, et al. Predicting Ovarian Activity in Women Affected by Early Breast Cancer: A Meta-Analysis-Based Nomogram. *The Oncologist*. 2015 Oct;20(10):1111–8.
120. Ginsberg JP. Educational paper: the effect of cancer therapy on fertility, the assessment of fertility and fertility preservation options for pediatric patients. *Eur J Pediatr*. 2011 Jun;170(6):703–8.
121. Lambertini M, Anserini P, Fontana V, Poggio F, Iacono G, Abate A, et al. The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2017 May 19;17(1):346.
122. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jun 1;27(16):2677–85.
123. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):332–9.
124. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):12–7.
125. Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WHB. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):727–39.
126. Yarbro CH, Perry MC. The effect of cancer therapy on gonadal function. *Semin Oncol Nurs*. 1985 Feb;1(1):3–8.
127. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first report of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and

- fluorouracil. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Jul;14(7):1982–92.
128. Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, Bacci G. Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Apr;25(4):292–6.
129. Hoshi M, Takami M, Ieguchi M, Aono M, Takada J, Oebisu N, et al. Fertility following treatment of high-grade malignant bone and soft tissue tumors in young adults. *Mol Clin Oncol*. 2015 Mar;3(2):367–74.
130. Simon B, Lee SJ, Partridge AH, Runowicz CD. Preserving fertility after cancer. *CA Cancer J Clin*. 2005 Aug;55(4):211–28; quiz 263–4.
131. Fornier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer*. 2005 Oct 15;104(8):1575–9.
132. Okanami Y, Ito Y, Watanabe C, Iijima K, Iwase T, Tokudome N, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane. *Breast Cancer Tokyo Jpn*. 2011 Jul;18(3):182–8.
133. Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2016 Jun;55(6):664–70.
134. Lambertini M, Campbell C, Bines J, Korde LA, Izquierdo M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Anti-HER2 Therapy, Treatment-Related Amenorrhea, and Survival in Premenopausal HER2-Positive Early Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Jan 1;111(1):86–94.
135. Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2012 Jul;23(7):1818–25.
136. van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, Abeillard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):291–9.
137. Kiserud CE, Fosså A, Bjørø T, Holte H, Cvancarova M, Fosså SD. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. *Br J Cancer*. 2009 Feb 10;100(3):455–63.
138. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, et al. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):231–9.
139. Falorio S, Biasoli I, Luminari S, Quintana G, Musso M, Dell'olio M, et al. Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from Italian and Brazilian Institutions. *Hematol Oncol*. 2013 Jun;31(2):72–8.
140. Chaudhary UB, Haldas JR. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours. *Drugs*. 2003;63(15):1565–77.
141. DeSantis M, Albrecht W, Höltl W, Pont J. Impact of cytotoxic treatment on long-term fertility in patients with germ-cell cancer. *Int J Cancer J Int Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):864–5.
142. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2365–70.
143. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Dec 15;20(24):4628–35.
144. Abusief ME, Missmer SA, Ginsburg ES, Weeks JC, Partridge AH. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Cancer*. 2010 Feb 15;116(4):791–8.
145. Ruddy KJ, Guo H, Barry W, Dang CT, Yardley DA, Moy B, et al. Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel–trastuzumab (APT trial). *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jun;151(3):589–96.
146. Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, Paoli D, Culasso F, Toselli L, et al. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2006 Nov;21(11):2882–9.
147. Soloway CT, Soloway MS, Kim SS, Kava BR. Sexual, psychological and dyadic qualities of the prostate cancer “couple.” *BJU Int*. 2005 Apr;95(6):780–5.
148. Felicetti F, Manicone R, Corrias A, Manieri C, Biasin E, Bini I, et al. Endocrine late effects after total body irradiation in patients who received hematopoietic cell transplantation during childhood: a retrospective study from a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 Sep;137(9):1343–8.
149. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, Hohmann C, Keil T, Schuster FR, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Feb;47(2):271–6.
150. Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, et al. Nonmalignant late effects after

- allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2003 May 1;101(9):3373–85.
151. Gradishar WJ, Schilsky RL. Effects of cancer treatment on the reproductive system. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1988;8(2):153–71.
 152. Donnez J, Bassil S. Indications for cryopreservation of ovarian tissue. *Hum Reprod Update*. 1998 Jun;4(3):248–59.
 153. Fleischer RT, Vollenhoven BJ, Weston GC. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 Apr;66(4):248–54.
 154. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, Hosoi Y, Oshima K, Ohtomo K, et al. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Mar;37(6):583–7.
 155. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2003 Jan;18(1):117–21.
 156. Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jul 1;62(3):738–44.
 157. Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, Gilleece M, Halter J, Joshi S, et al. Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2011 Feb;17(2):157–66.
 158. Sudour H, Chastagner P, Claude L, Desandes E, Klein M, Carrie C, et al. Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 1;76(3):867–73.
 159. Wallace WH, Shalet SM, Crowne EC, Morris-Jones PH, Gattamaneni HR. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood: natural history and prognosis. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1989 Nov;1(2):75–9.
 160. Green DM, Nolan VG, Kawashima T, Stovall M, Donaldson SS, Srivastava D, et al. Decreased fertility among female childhood cancer survivors who received 22-27 Gy hypothalamic/pituitary irradiation: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):1922–7, 1927.e1.
 161. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer*. 2012 Apr 1;118(7):1933–9.
 162. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):64–73.
 163. Brougham MFH, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WHB. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;97(6):2059–67.
 164. Bozza C, Puglisi F, Lambertini M, Osa E-O, Manno M, Del Mastro L. Anti-Mullerian Hormone: determination of ovarian reserve in early breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Nov 29;
 165. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, Manley PE, Ginsburg ES, Laufer MR, et al. Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI Cancer Spectr*. 2019 Mar;3(1):pkz008.
 166. Logan S, Anazodo A. The psychological importance of fertility preservation counseling and support for cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(5):583–97.
 167. Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, Smith E, Skull J, Ledger W. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update*. 2017 01;23(4):433–57.
 168. Massarotti C, Scaruffi P, Lambertini M, Sozzi F, Remorgida V, Anserini P. Beyond fertility preservation: role of the oncofertility unit in the reproductive and gynecological follow-up of young cancer patients. *Hum Reprod*. 2019 Aug 1;34(8):1462–9.
 169. Young K, Shliakhtsitsava K, Natarajan L, Myers E, Dietz AC, Gorman JR, et al. Fertility counseling before cancer treatment and subsequent reproductive concerns among female adolescent and young adult cancer survivors. *Cancer*. 2019 Mar 15;125(6):980–9.
 170. Zarandi NP, Galdon G, Kogan S, Atala A, Sadri-Ardekani H. Cryostorage of immature and mature human testis tissue to preserve spermatogonial stem cells (SSCs): a systematic review of current experiences toward clinical applications. *Stem Cells Cloning Adv Appl*. 2018;11:23–38.
 171. Valipour A, Osowski S, Rey J, Ochsendorf F, Weberschock T. Semen cryopreservation in adolescent and adult men undergoing fertility compromising cancer treatment: A systematic review. *Andrologia [Internet]*. 2019 Dec [cited 2020 Jul 28];51(11). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/and.13392>
 172. Font-Gonzalez A, Mulder RL, Loeffen EAH, Byrne J, van Dulmen-den Broeder E, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Fertility preservation in children, adolescents, and young adults with cancer: Quality of clinical practice guidelines and variations in recommendations: Fertility Preservation Guidelines. *Cancer*. 2016 Jul 15;122(14):2216–23.
 173. Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliesch S, et al. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Hum Reprod*. 2015

Nov;30(11):2463–75.

174. Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol*. 2009 Feb;181(2):736–40.
175. Moody JA, Ahmed K, Yap T, Minhas S, Shabbir M. Fertility management in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. *BJU Int*. 2019;123(1):160–72.
176. Grin L, Girsh E, Harlev A. Male fertility preservation—Methods, indications and challenges. *Andrologia* [Internet]. 2020 May 11 [cited 2020 Jul 28]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/and.13635>
177. Loren AW, Senapati S. Fertility preservation in patients with hematologic malignancies and recipients of hematopoietic cell transplants. *Blood*. 2019 Aug 29;134(9):746–60.
178. Sineath RC, Mehta A. Preservation of Fertility in Testis Cancer Management. *Urol Clin North Am*. 2019 Aug;46(3):341–51.
179. Ghezzi M, Berretta M, Bottacin A, Palego P, Sartini B, Cosci I, et al. Impact of Bep or Carboplatin Chemotherapy on Testicular Function and Sperm Nucleus of Subjects with Testicular Germ Cell Tumor. *Front Pharmacol* [Internet]. 2016 May 13 [cited 2020 Jul 28];7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2016.00122/abstract>
180. Wyrobek AJ, Schmid TE, Marchetti F. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;(34):31–5.
181. Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, Hagemester FB, Weier HU, Cassel MJ, et al. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nat Genet*. 1997 May;16(1):74–8.
182. Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients. *Cancer*. 2003 Apr 1;97(7):1624–9.
183. Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Miller K. “Onco-tese”: testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy—new guidelines? *Urology*. 2003 Feb;61(2):421–5.
184. Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, Busnelli A, Vegetti W, Somigliana E. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2016 Jul;33(1):29–38.
185. Feldschuh J, Brassel J, Durso N, Levine A. Successful sperm storage for 28 years. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):1017.
186. Szell AZ, Bierbaum RC, Hazelrigg WB, Chetkowski RJ. Live births from frozen human semen stored for 40 years. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Jun;30(6):743–4.
187. Kelleher S, Wishart SM, Liu PY, Turner L, Di Piero I, Conway AJ, et al. Long-term outcomes of elective human sperm cryostorage. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2001 Dec;16(12):2632–9.
188. Schmidt KLT, Larsen E, Bangsbøll S, Meinertz H, Carlsen E, Andersen AN. Assisted reproduction in male cancer survivors: fertility treatment and outcome in 67 couples. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2004 Dec;19(12):2806–10.
189. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, Pasqualotto F, Hallak J, Khayal S, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril*. 2004 Feb;81(2):342–8.
190. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, Palermo GD, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2008 Sep;90(3):557–63.
191. van Casteren NJ, van Santbrink EJP, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril*. 2008 Dec;90(6):2245–50.
192. Freour T, Mirallie S, Jean M, Barriere P. Sperm banking and assisted reproductive outcome in men with cancer: a 10 years’ experience. *Int J Clin Oncol*. 2012 Dec;17(6):598–603.
193. Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, Grillo JM, Karsenty G, Metzler-Guillemain C, et al. Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. *Reprod Biomed Online*. 2012 Mar;24(3):321–30.
194. Revel A, Haimov-Kochman R, Porat A, Lewin A, Simon A, Laufer N, et al. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection success rates with cryopreserved sperm from patients with malignant disease. *Fertil Steril*. 2005 Jul;84(1):118–22.
195. Meseguer M, Molina N, García-Velasco JA, Remohí J, Pellicer A, Garrido N. Sperm cryopreservation in oncological patients: a 14-year follow-up study. *Fertil Steril*. 2006 Mar;85(3):640–5.
196. Crha I, Ventruba P, Zakova J, Huser M, Kubsova B, Hudecek R, et al. Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. *Fertil Steril*. 2009 Jun;91(6):2344–8.
197. Botchan A, Karpol S, Lehavi O, Paz G, Kleiman SE, Yogev L, et al. Preservation of sperm of cancer patients: extent of use and pregnancy outcome in a tertiary infertility center. *Asian J Androl*. 2013 May;15(3):382–6.
198. García A, Herrero MB, Holzer H, Tulandi T, Chan P. Assisted reproductive outcomes of male cancer survivors. *J Cancer Surviv Res Pract*. 2015 Jun;9(2):208–14.
199. Dearing C, Breen D, Bradshaw A, Ramsay J, Lindsay K. Trends and usage in a London National Health Service Sperm Bank for cancer patients. *Hum Fertil Camb Engl*. 2014 Dec;17(4):289–96.

200. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, Drouineaud V, Szerman E, Koscinski I, et al. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). *Fertil Steril*. 2015 Feb;103(2):478-486.e1.
201. Berookhim BM, Mulhall JP. Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101(3):805-11.
202. Johnson DH, Linde R, Hainsworth JD, Vale W, Rivier J, Stein R, et al. Effect of a luteinizing hormone releasing hormone agonist given during combination chemotherapy on posttherapy fertility in male patients with lymphoma: preliminary observations. *Blood*. 1985 Apr;65(4):832-6.
203. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PF, Gregory W, Shalet S, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987;19(2):159-62.
204. Brennemann W, Brensing KA, Leipner N, Boldt I, Klingmüller D. Attempted protection of spermatogenesis from irradiation in patients with seminoma by D-Tryptophan-6 luteinizing hormone releasing hormone. *Clin Investig*. 1994 Nov;72(11):838-42.
205. Kreuser ED, Hetzel WD, Hautmann R, Pfeiffer EF. Reproductive toxicity with and without LHRHA administration during adjuvant chemotherapy in patients with germ cell tumors. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme*. 1990 Sep;22(9):494-8.
206. Thomson AB, Anderson RA, Irvine DS, Kelnar CJH, Sharpe RM, Wallace WHB. Investigation of suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis to restore spermatogenesis in azoospermic men treated for childhood cancer. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2002 Jul;17(7):1715-23.
207. Masala A, Faedda R, Alagna S, Satta A, Chiarelli G, Rovasio PP, et al. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. *Ann Intern Med*. 1997 Feb 15;126(4):292-5.
208. Stukenborg J-B, Wyns C. Fertility sparing strategies for pre- and peripubertal male cancer patients. *ecancermedicinescience* [Internet]. 2020 Feb 27 [cited 2020 Jul 28];14. Available from: <https://ecancer.org/en/journal/article/1016-fertility-sparing-strategies-for-pre-and-peripubertal-male-cancer-patients>
209. Goossens E, Van Saen D, Tournaye H. Spermatogonial stem cell preservation and transplantation: from research to clinic. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2013 Apr;28(4):897-907.
210. Nassau DE, Chu KY, Blachman-Braun R, Castellan M, Ramasamy R. The pediatric patient and future fertility: optimizing long-term male reproductive health outcomes. *Fertil Steril*. 2020 Mar;113(3):489-99.
211. Yu RN. Fertility preservation in the pediatric cancer patient. *Curr Opin Urol*. 2019;29(5):477-80.
212. Anderson RA, Mitchell RT, Kelsey TW, Spears N, Telfer EE, Wallace WHB. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Jul;3(7):556-67.
213. Valli H, Phillips BT, Shetty G, Byrne JA, Clark AT, Meistrich ML, et al. Germline stem cells: toward the regeneration of spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2014 Jan;101(1):3-13.
214. Sadri-Ardekani H, Atala A. Testicular tissue cryopreservation and spermatogonial stem cell transplantation to restore fertility: from bench to bedside. *Stem Cell Res Ther*. 2014 May 28;5(3):68.
215. Di Pietro ML, Telean AA. Cryopreservation of testicular tissue in pediatrics: practical and ethical issues. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2013 Oct;26(15):1524-7.
216. Goossens E, Tournaye H. Male fertility preservation, where are we in 2014? *Ann Endocrinol*. 2014 May;75(2):115-7.
217. Dovey SL, Valli H, Hermann BP, Sukhwani M, Donohue J, Castro CA, et al. Eliminating malignant contamination from therapeutic human spermatogonial stem cells. *J Clin Invest*. 2013 Apr;123(4):1833-43.
218. Garolla A, Pizzato C, Ferlin A, Carli MO, Selice R, Foresta C. Progress in the development of childhood cancer therapy. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2006 Aug;22(2):126-32.
219. Nagano M, Patrizio P, Brinster RL. Long-term survival of human spermatogonial stem cells in mouse testes. *Fertil Steril*. 2002 Dec;78(6):1225-33.
220. Schlatt S, Honaramooz A, Ehmcke J, Goebell PJ, Rübber H, Dhir R, et al. Limited survival of adult human testicular tissue as ectopic xenograft. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2006 Feb;21(2):384-9.
221. Hoekman EJ, Broeders EABJ, Louwe LA, Nout RA, Jansen FW, de Kroon CD. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: A systematic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2019 Aug;45(8):1328-40.
222. Turkgeldi L, Cutner A, Turkgeldi E, Al Chami A, Cassoni A, Macdonald N, et al. Laparoscopic Ovarian Transposition and Ovariopexy for Fertility Preservation in Patients Treated with Pelvic Radiotherapy with or without Chemotherapy. *Facts Views Vis ObGyn*. 2019 Sep;11(3):235-42.
223. Yin L, Lu S, Zhu J, Zhang W, Ke G. Ovarian transposition before radiotherapy in cervical cancer patients: functional outcome and the adequate dose constraint. *Radiat Oncol Lond Engl*. 2019 Jun 10;14(1):100.
224. Lv X, Cheng X, Tu Y, Yan D, Tang Q. Association between the location of transposed ovary and ovarian dose in patients with cervical cancer treated with postoperative pelvic radiotherapy. *Radiat Oncol* [Internet]. 2019 Dec [cited

- 2020 Jul 27];14(1). Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-019-1437-3>
225. Hoekman EJ, Knoester D, Peters AAW, Jansen FW, de Kroon CD, Hilders CGJM. Ovarian survival after pelvic radiation: transposition until the age of 35 years. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Nov;298(5):1001–7.
226. Selter J, Grossman Becht LC, Huang Y, Ananth CV, Neugut AI, Hershman DL, et al. Utilization of ovarian transposition for fertility preservation among young women with pelvic malignancies who undergo radiotherapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):415–7.
227. Swift BE, Leung E, Vicus D, Covens A. Laparoscopic ovarian transposition prior to pelvic radiation for gynecologic cancer. *Gynecol Oncol Rep.* 2018 May;24:78–82.
228. Hwang JH, Yoo HJ, Park SH, Lim MC, Seo S-S, Kang S, et al. Association between the location of transposed ovary and ovarian function in patients with uterine cervical cancer treated with (postoperative or primary) pelvic radiotherapy. *Fertil Steril.* 2012 Jun;97(6):1387-1393.e1-2.
229. Moawad NS, Santamaria E, Rhoton-Vlasak A, Lightsey JL. Laparoscopic Ovarian Transposition Before Pelvic Cancer Treatment: Ovarian Function and Fertility Preservation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Jan 1;24(1):28–35.
230. Martin JR, Kodaman P, Oktay K, Taylor HS. Ovarian cryopreservation with transposition of a contralateral ovary: a combined approach for fertility preservation in women receiving pelvic radiation. *Fertil Steril.* 2007 Jan;87(1):189.e5-7.
231. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. *Cancer.* 1999 Nov 15;86(10):2138–42.
232. Terenziani M, Piva L, Meazza C, Gandola L, Cefalo G, Merola M. Oophoropexy: a relevant role in preservation of ovarian function after pelvic irradiation. *Fertil Steril.* 2009 Mar;91(3):935.e15-16.
233. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. *Lancet Oncol.* 2013 Dec;14(13):e601-608.
234. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015 Sep;19(18):3418–25.
235. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Halder K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers; a systematic review and meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2014;7:69.
236. Donnez J, Dolmans M-M. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Dec;53(4):787–96.
237. Poirot C, Fortin A, Lacorte JM, Akakpo JP, Genestie C, Vernant JP, et al. Impact of cancer chemotherapy before ovarian cortex cryopreservation on ovarian tissue transplantation. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2019 Jun 4;34(6):1083–94.
238. Shapira M, Dolmans M-M, Silber S, Meirou D. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. *Fertil Steril [Internet].* 2020 Jun [cited 2020 Jul 27]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0015028220303228>
239. Oktay K. Evidence for limiting ovarian tissue harvesting for the purpose of transplantation to women younger than 40 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1907–8.
240. Shapira M, Raanani H, Barshack I, Amariglio N, Derech-Haim S, Marciano MN, et al. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination. *Fertil Steril.* 2018 Jan;109(1):48–53.
241. Sonmezer M, Ozkavukcu S, Sukur YE, Kankaya D, Arslan O. First pregnancy and live birth in Turkey following frozen-thawed ovarian tissue transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia who underwent cord blood transplantation. *J Assist Reprod Genet [Internet].* 2020 Jun 16 [cited 2020 Jul 27]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10815-020-01850-2>
242. Meirou D, Hardan I, Dor J, Fridman E, Elizur S, Ra'anani H, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2008 May;23(5):1007–13.
243. Dolmans M-M, Masciangelo R. Risk of transplanting malignant cells in cryopreserved ovarian tissue. *Minerva Ginecol.* 2018 Aug;70(4):436–43.
244. Dolmans M-M, Jadoul P, Gilliaux S, Amorim CA, Luyckx V, Squifflet J, et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Mar;30(3):305–14.
245. Sánchez-Serrano M, Novella-Maestre E, Roselló-Sastre E, Camarasa N, Teruel J, Pellicer A. Malignant cells are not found in ovarian cortex from breast cancer patients undergoing ovarian cortex cryopreservation. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2009 Sep;24(9):2238–43.
246. Azem F, Hasson J, Ben-Yosef D, Kossoy N, Cohen T, Almog B, et al. Histologic evaluation of fresh human ovarian tissue before cryopreservation. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 2010 Jan;29(1):19–23.
247. Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, Kristensen SG, Ernst E, Rasmussen PE, et al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation: no evidence of malignant cell contamination in ovarian tissue from patients with breast cancer. *Fertil Steril.* 2011 May;95(6):2158–61.
248. Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, Massuger LFAG, Kaal SEJ, van Leeuwen FE, et al.

- Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013 Oct;19(5):483–506.
249. Hoekman EJ, Smit VTHBM, Fleming TP, Louwe LA, Fleuren GJ, Hilders CGJM. Searching for metastases in ovarian tissue before autotransplantation: a tailor-made approach. *Fertil Steril*. 2015 Feb;103(2):469–77.
250. Telfer EE, Zelinski MB. Ovarian follicle culture: advances and challenges for human and nonhuman primates. *Fertil Steril*. 2013 May;99(6):1523–33.
251. Yin H, Jiang H, Kristensen SG, Andersen CY. Vitrification of in vitro matured oocytes collected from surplus ovarian medulla tissue resulting from fertility preservation of ovarian cortex tissue. *J Assist Reprod Genet*. 2016 Jun;33(6):741–6.
252. Silvestris E, De Palma G, Canosa S, Palini S, Dellino M, Revelli A, et al. Human Ovarian Cortex biobanking: A Fascinating Resource for Fertility Preservation in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 May 4;21(9):3245.
253. Donnez J, Manavella DD, Dolmans M-M. Techniques for ovarian tissue transplantation and results. *Minerva Ginecol*. 2018 Aug;70(4):424–31.
254. Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, van der Ven K, van der Ven HH, Liebenthron J, et al. Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. *Reprod Biomed Online*. 2018 Feb;36(2):188–96.
255. Gavish Z, Spector I, Peer G, Schlatt S, Wistuba J, Roness H, et al. Follicle activation is a significant and immediate cause of follicle loss after ovarian tissue transplantation. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Jan;35(1):61–9.
256. Andersen CY, Bollerup AC, Kristensen SG. Defining quality assurance and quality control measures in connection with ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a call to action. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2018 Jul 1;33(7):1201–4.
257. Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, Mueller A, Beckmann MW, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. *Fertil Steril*. 2012 Feb;97(2):387–90.
258. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1919.
259. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjørn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Apr;35(4):561–70.
260. Dolmans M-M, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Feb;45(2):266–79.
261. Revelli A, Marchino G, Dolfino E, Molinari E, Delle Piane L, Salvagno F, et al. Live birth after orthotopic grafting of autologous cryopreserved ovarian tissue and spontaneous conception in Italy. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):227–30.
262. Fabbri R, Macciocca M, Vicenti R, Paradisi R, Rossi S, Sabbatini E, et al. First Italian birth after cryopreserved ovarian tissue transplantation in a patient affected by non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol Oncol*. 2018 Dec;7(4):IJH08.
263. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I, et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2018 Mar;109(3):478-485.e2.
264. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, Toth B, Korell M, Krüssel J, et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod*. 2016 Sep;31(9):2031–41.
265. Hoekman EJ, Louwe LA, Rooijers M, Westerlaken LAJ, Klijn NF, Pilgram GSK, et al. Ovarian tissue cryopreservation: Low usage rates and high live-birth rate after transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020 Feb;99(2):213–21.
266. Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P, Andersen CY. 86 successful births and 9 ongoing pregnancies worldwide in women transplanted with frozen-thawed ovarian tissue: focus on birth and perinatal outcome in 40 of these children. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Mar;34(3):325–36.
267. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013 Jan;99(1):37–43.
268. Rodriguez-Wallberg KA, Marklund A, Lundberg F, Wikander I, Milenkovic M, Anastacio A, et al. A prospective study of women and girls undergoing fertility preservation due to oncologic and non-oncologic indications in Sweden—Trends in patients' choices and benefit of the chosen methods after long-term follow up. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 May;98(5):604–15.
269. Dolmans MM, Hollanders de Ouderaen S, Demylle D, Pirard C. Utilization rates and results of long-term embryo cryopreservation before gonadotoxic treatment. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Aug;32(8):1233–7.
270. Massarotti C, Scaruffi P, Lambertini M, Remorgida V, Del Mastro L, Anserini P. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2017 Jun;57:50–7.
271. Specchia C, Baggiani A, Immediata V, Ronchetti C, Cesana A, Smeraldi A, et al. Oocyte Cryopreservation in

- Oncological Patients: Eighteen Years Experience of a Tertiary Care Referral Center. *Front Endocrinol* [Internet]. 2019 Sep 3 [cited 2020 Jul 27];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00600/full>
272. Relazione del Ministro della salute al Parlamento sullo stato di attuazione della legge contenente norme in materia di Procreazione Medicalmente Assistita (Legge 19 Febbraio 2004, N40 articolo 15) Attività anno 2013 Centri Procreazione Medicalmente Assistita. Roma 26 Giugno 2015
http://www.iss.it/binary/rpma/cont/relazione_del_ministro_della_salute_legge_40_anno_2012.pdf.
273. Chang C-C, Elliott TA, Wright G, Shapiro DB, Toledo AA, Nagy ZP. Prospective controlled study to evaluate laboratory and clinical outcomes of oocyte vitrification obtained in in vitro fertilization patients aged 30 to 39 years. *Fertil Steril*. 2013 Jun;99(7):1891–7.
274. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, Scarduelli C, Capalbo A, Vajta G, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Jun;27(6):1606–12.
275. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. *Reprod Biomed Online*. 2009 Jun;18(6):769–76.
276. Chian R-C, Huang JYJ, Tan SL, Lucena E, Saa A, Rojas A, et al. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2008 May;16(5):608–10.
277. Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P, Vigiliano V, de Luca R, d'Aloja P, et al. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007–2011. *Fertil Steril*. 2014 Jul;102(1):90–95.e2.
278. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1673–80.
279. von Wolff M, Capp E, Jauckus J, Strowitzki T, Germeyer A, FertiPROTEKT study group. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Apr;199:146–9.
280. Vaiarelli A, Venturella R, Vizziello D, Bulletti F, Ubaldi FM. Dual ovarian stimulation and random start in assisted reproductive technologies: from ovarian biology to clinical application. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Jun;29(3):153–9.
281. Marklund A, Eloranta S, Wikander I, Kitlinski ML, Lood M, Nedstrand E, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer—a prospective nationwide Swedish multicenter study. *Hum Reprod*. 2020 Apr 28;35(4):929–38.
282. Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3858–9.
283. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4347–53.
284. Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertil Steril*. 2014 Jun 13;
285. Revelli A, Porcu E, Levi Setti PE, Delle Piane L, Merlo DF, Anserini P. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2013 Nov;29(11):993–6.
286. Biljan MM, Hemmings R, Brassard N. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins. *Fertil Steril* 2005; 84 (supp.1); O-231 (Abstract 1033). - Cerca con Google [Internet]. [cited 2014 Mar 17]. Available from:
[https://www.google.it/search?q=Biljan+MM%2C+Hemmings+R%2C+Brassard+N.+The+outcome+of+150+babies+following+the+treatment+with+letrozole+or+letrozole+and+gonadotropins.+Fertil+Steril+2005%3B+84+\(supp.1\)%3B+O-231+\(Abstract+1033\).&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:en-US:official&client=firefox-a&channel=sb&gfe_rd=cr&ei=qqQmU_mMHNDW8gfqyYHQcW](https://www.google.it/search?q=Biljan+MM%2C+Hemmings+R%2C+Brassard+N.+The+outcome+of+150+babies+following+the+treatment+with+letrozole+or+letrozole+and+gonadotropins.+Fertil+Steril+2005%3B+84+(supp.1)%3B+O-231+(Abstract+1033).&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org.mozilla:en-US:official&client=firefox-a&channel=sb&gfe_rd=cr&ei=qqQmU_mMHNDW8gfqyYHQcW)
287. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2006 Jun;85(6):1761–5.
288. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1681–1685.e1.
289. Wald K, Cakmak H, Mok-Lin E, Cedars M, Rosen M, Letourneau J. Back-to-back random-start ovarian stimulation prior to chemotherapy to maximize oocyte yield. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Jun;36(6):1161–8.
290. Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziell A, Ron-El R. Ovarian response to stimulation for fertility preservation in women with malignant disease: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):125–33.
291. Das M, Shehata F, Moria A, Holzer H, Son W-Y, Tulandi T. Ovarian reserve, response to gonadotropins, and

- oocyte maturity in women with malignancy. *Fertil Steril.* 2011 Jul;96(1):122–5.
292. Almog B, Azem F, Gordon D, Pauzner D, Amit A, Barkan G, et al. Effects of cancer on ovarian response in controlled ovarian stimulation for fertility preservation. *Fertil Steril.* 2012 Oct;98(4):957–60.
293. Devesa M, Martínez F, Coroleu B, Rodríguez I, González C, Barri PN. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in women with cancer is as expected according to an age-specific nomogram. *J Assist Reprod Genet.* 2014 May;31(5):583–8.
294. Quinn MM, Cakmak H, Letourneau JM, Cedars MI, Rosen MP. Response to ovarian stimulation is not impacted by a breast cancer diagnosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2017 Mar 1;32(3):568–74.
295. Tsampras N, Roberts SA, Gould D, Fitzgerald CT. Ovarian response to controlled ovarian stimulation for fertility preservation before oncology treatment: A retrospective cohort of 157 patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018 Mar;27(2):e12797.
296. Moraes CC de, Marinho VFW, Campos ALM, Guedes J de S, Xavier ÉB de S, Caetano JPJ, et al. Oocyte cryopreservation for future fertility: comparison of ovarian response between cancer and non-cancer patients. *JBRA Assist Reprod.* 2019 Apr 30;23(2):91–8.
297. Decanter C, Robin G, Mailliez A, Sigala J, Morschhauser F, Ramdane N, et al. Prospective assessment of follicular growth and the oocyte cohort after ovarian stimulation for fertility preservation in 90 cancer patients versus 180 matched controls. *Reprod Biomed Online.* 2018 May;36(5):543–51.
298. Alvarez RM, Ramanathan P. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2018 Nov 1;33(11):2051–9.
299. von Wolff M, Bruckner T, Strowitzki T, Germeyer A. Fertility preservation: ovarian response to freeze oocytes is not affected by different malignant diseases-an analysis of 992 stimulations. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Jun 5;
300. Volodarsky-Perel A, Cohen Y, Arab S, Son W-Y, Suarhana E, Dahan MH, et al. Effects of cancer stage and grade on fertility preservation outcome and ovarian stimulation response. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2019 Mar 1;34(3):530–8.
301. Kawwass JF, Shandley LM, Boulet SL, Hipp HS. Oncologic oocyte cryopreservation: national comparison of fertility preservation between women with and without cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2020 Apr;37(4):883–90.
302. Lambertini M, Goldrat O, Toss A, Azim HA, Peccatori FA, Ignatiadis M, et al. Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2017 Sep;59:61–70.
303. Titus S, Li F, Stobezki R, Akula K, Unsal E, Jeong K, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2013 Feb 13;5(172):172ra21.
304. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, Dechene J, Azim HA, Desir J, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):237–43.
305. Son K-A, Lee D-Y, Choi D. Association of BRCA Mutations and Anti-müllerian Hormone Level in Young Breast Cancer Patients. *Front Endocrinol.* 2019;10:235.
306. Gunnala V, Fields J, Irani M, D'Angelo D, Xu K, Schattman G, et al. BRCA carriers have similar reproductive potential at baseline to noncarriers: comparisons in cancer and cancer-free cohorts undergoing fertility preservation. *Fertil Steril.* 2019 Feb;111(2):363–71.
307. Lambertini M, Olympios N, Lequesne J, Calbrix C, Fontanilles M, Loeb A, et al. Impact of Taxanes, Endocrine Therapy, and Deleterious Germline BRCA Mutations on Anti-müllerian Hormone Levels in Early Breast Cancer Patients Treated With Anthracycline- and Cyclophosphamide-Based Chemotherapy. *Front Oncol.* 2019;9:575.
308. Turan V, Bedoschi G, Emirdar V, Moy F, Oktay K. Ovarian Stimulation in Patients With Cancer: Impact of Letrozole and BRCA Mutations on Fertility Preservation Cycle Outcomes. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* 2018 Jan;25(1):26–32.
309. Shapira M, Raanani H, Feldman B, Srebnik N, Dereck-Haim S, Manela D, et al. BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2015 Nov;104(5):1162–7.
310. Grynberg M, Dagher Hayeck B, Papanikolaou EG, Sifer C, Sermondade N, Sonigo C. BRCA1/2 gene mutations do not affect the capacity of oocytes from breast cancer candidates for fertility preservation to mature in vitro. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2019 Feb 1;34(2):374–9.
311. Justice HM, Counselman FL. Ovarian hyperstimulation syndrome: an important complication of in vitro fertilization. *Am J Emerg Med.* 2008 Jan;26(1):115.e3-4.
312. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010 Jul;94(2):389–400.
313. Oktay K, Türkçüoğlu I, Rodriguez-Wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor/FSH stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2010 Jun;20(6):783–8.
314. Somigliana E, Peccatori FA, Filippi F, Martinelli F, Raspagliesi F, Martinelli I. Risk of thrombosis in women with malignancies undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. *Hum Reprod Update.* 2014 Dec;20(6):944–51.

315. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, LaBarbera AR, Kaser DJ, Ubaldi FM, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017 Mar 1;23(2):139–55.
316. Bianchi V, Lappi M, Bonu MA, Borini A. Oocyte slow freezing using a 0.2-0.3 M sucrose concentration protocol: is it really the time to trash the cryopreservation machine? *Fertil Steril*. 2012 May;97(5):1101–7.
317. Vriens IJH, ter Welle-Butalid EM, de Boer M, de Die-Smulders CEM, Derhaag JG, Geurts SME, et al. Preserving fertility in young women undergoing chemotherapy for early breast cancer; the Maastricht experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 May;181(1):77–86.
318. 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 Apr;101(4):1364–71.
319. Rodriguez-Wallberg KA, Eloranta S, Krawiec K, Lissmats A, Bergh J, Liljegren A. Safety of fertility preservation in breast cancer patients in a register-based matched cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Feb;167(3):761–9.
320. Chien AJ, Chambers J, Mcauley F, Kaplan T, Letourneau J, Hwang J, et al. Fertility preservation with ovarian stimulation and time to treatment in women with stage II-III breast cancer receiving neoadjuvant therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 May 13;
321. Son W-Y, Henderson S, Cohen Y, Dahan M, Buckett W. Immature Oocyte for Fertility Preservation. *Front Endocrinol [Internet]*. 2019 Jul 17 [cited 2020 Jul 27];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2019.00464/full>
322. Creux H, Monnier P, Son W-Y, Buckett W. Thirteen years' experience in fertility preservation for cancer patients after in vitro fertilization and in vitro maturation treatments. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Apr;35(4):583–92.
323. Cotichio G, Dal-Canto M, Guglielmo M-C, Mignini-Renzini M, Fadini R. Human oocyte maturation in vitro. *Int J Dev Biol*. 2012;56(10–12):909–18.
324. Fadini R, Mignini R, Guarnieri T, Dal Canto M, De Ponti E, Sutcliffe A, et al. Comparison of the obstetric and perinatal outcomes of children conceived from in vitro or in vivo matured oocytes in in vitro maturation treatments with births from conventional ICSI cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Dec;27(12):3601–8.
325. Melin J, Madanat-Harjuoja L, Hirvonen E, Seppä K, Malila N, Pitkaniemi J, et al. Use of fertility drugs in early-onset female cancer survivors-A Finnish register-based study on 8,929 survivors. *Int J Cancer*. 2019 Apr 16;
326. Azim HA Jr, Peccatori FA, de Azambuja E, Piccart MJ. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011 Feb;11(2):287–98.
327. Iwase A, Nakamura T, Nakahara T, Goto M, Kikkawa F. Anti-müllerian hormone and assessment of ovarian reserve after ovarian toxic treatment: a systematic narrative review. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2015 May;22(5):519–26.
328. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, Schapira L, Abusief M, Meyer M, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril*. 2010 Jul;94(2):638–44.
329. Igarashi H, Takahashi T, Nagase S. Oocyte aging underlies female reproductive aging: biological mechanisms and therapeutic strategies. *Reprod Med Biol*. 2015;14(4):159–69.
330. Das M, Shehata F, Son W-Y, Tulandi T, Holzer H. Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Aug;27(8):2509–14.
331. Chan JL, Johnson LNC, Efymow BL, Sammel MD, Gracia CR. Outcomes of ovarian stimulation after treatment with chemotherapy. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Oct;32(10):1537–45.
332. Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, Cordoba O, Pistilli B, Lidegaard O, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015 Aug;51(12):1490–6.
333. Luke B, Brown MB, Missmer SA, Spector LG, Leach RE, Williams M, et al. Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2016 Jan;31(1):183–9.
334. Marklund A, Nasiell J, Berger A-S, Fagerberg A, Rodriguez-Wallberg KA. Pregnancy Achieved Using Donor Eggs in Cancer Survivors with Treatment-Induced Ovarian Failure: Obstetric and Perinatal Outcome. *J Womens Health* 2002. 2018;27(7):939–45.
335. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulhair O, Cardoso M-J, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast Edinb Scotl*. 2017 Oct;35:203–17.
336. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, Peccatori FA, Anserini P, Valenzano Menada M, 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 Jan;71:25–33.
337. Lambertini M, Richard F, Nguyen B, Viglietti G, Villarreal-Garza C. Ovarian Function and Fertility Preservation in Breast Cancer: Should Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist be administered to All Premenopausal Patients Receiving Chemotherapy? *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Jan;13:117955811982839.
338. Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, Partridge AH, Demeestere I. Ovarian protection with gonadotropin-

- releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: From biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev.* 2019 Jan;72:65–77.
339. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. *JAMA J Am Med Assoc.* 1988 Apr 8;259(14):2123–5.
340. Bokser L, Szende B, Schally AV. Protective effects of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats. *Br J Cancer.* 1990 Jun;61(6):861–5.
341. Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, Clark MR, LeMaire WJ. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res.* 1985 Aug;45(8):3651–6.
342. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod.* 1995 Feb;52(2):365–72.
343. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. *The oncologist.* 2007 Sep;12(9):1044–54.
344. Kitajima Y, Endo T, Nagasawa K, Manase K, Honnma H, Baba T, et al. Hyperstimulation and a gonadotropin-releasing hormone agonist modulate ovarian vascular permeability by altering expression of the tight junction protein claudin-5. *Endocrinology.* 2006 Feb;147(2):694–9.
345. Imai A, Sugiyama M, Furui T, Tamaya T, Ohno T. Direct protection by a gonadotropin-releasing hormone analog from doxorubicin-induced granulosa cell damage. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;63(2):102–6.
346. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PFM, Gregory W, Shalet S, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol [Internet].* 1987 Apr [cited 2020 Jul 26];19(2). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00254570>
347. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Gaillard I, Zachee P, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist for the Prevention of Chemotherapy-Induced Ovarian Failure in Patients With Lymphoma: 1-Year Follow-Up of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 1;31(7):903–9.
348. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Aug 1;34(22):2568–74.
349. Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematol Amst Neth.* 2007 Apr;12(2):141–7.
350. Behringer K, Wildt L, Mueller H, Mattle V, Ganitis P, van den Hoonaard B, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2010 Oct;21(10):2052–60.
351. Behringer K, Thielen I, Mueller H, Goergen H, Eibl AD, Rosenbrock J, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol.* 2012 Jul;23(7):1818–25.
352. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril.* 2008 Jan;89(1):166–73.
353. Blumenfeld Z, Patel B, Leiba R, Zuckerman T. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril.* 2012 Nov;98(5):1266–1270.e1.
354. Huser M, Smarkova L, Janku P, Crha I, Zakova J, Stourac P, et al. Fertility status of Hodgkin lymphoma patients treated with chemotherapy and adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Aug;32(8):1187–93.
355. Blumenfeld Z, Zur H, Dann EJ. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Cotreatment During Chemotherapy May Increase Pregnancy Rate in Survivors. *The Oncologist.* 2015 Nov;20(11):1283–9.
356. Gini G, Annibali O, Lupasco D, Bocci C, Tomarchio V, Sampaolo M, et al. Gonadal Function Recovery and Fertility in Women Treated with Chemo- and/or Radiotherapy for Hodgkin's and Non-Hodgkin Lymphoma. *Chemotherapy.* 2019;64(1):36–41.
357. Sinha N, Letourneau JM, Wald K, Xiong P, Imbar T, Li B, et al. Antral follicle count recovery in women with menses after treatment with and without gonadotropin-releasing hormone agonist use during chemotherapy for breast cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Oct;35(10):1861–8.
358. Leonard RCF, Adamson DJA, Bertelli G, Mansi J, Yellowlees A, Dunlop J, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann Oncol.* 2017 Aug;28(8):1811–6.
359. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist on Ovarian Function After Modern Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy: The GBG 37 ZORO Study. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2334–41.

360. Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, et al. Gonadotrophin Suppression to Prevent Chemotherapy-Induced Ovarian Damage: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2013 Jan;121(1):78–86.
361. Bozza C, Puglisi F, Lambertini M, Osa E-O, Manno M, Del Mastro L. Anti-Müllerian hormone: determination of ovarian reserve in early breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer.* 2014 Feb;21(1):R51–65.
362. Fréour T, Barrière P, Masson D. Anti-müllerian hormone levels and evolution in women of reproductive age with breast cancer treated with chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2017 Mar;74:1–8.
363. Dezellus A, Barriere P, Campone M, Lemanski C, Vanlemmens L, Mignot L, et al. Prospective evaluation of serum anti-Müllerian hormone dynamics in 250 women of reproductive age treated with chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2017 Jul;79:72–80.
364. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, Adamson DJA, Leonard RCF. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2017 Dec;87:58–64.
365. Zhong Y, Lin Y, Cheng X, Huang X, Zhou Y, Mao F, et al. GnRH α for Ovarian Protection and the Association between AMH and Ovarian Function during Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Cancer.* 2019;10(18):4278–85.
366. Lambertini M, Anserini P, Fontana V, Poggio F, Iacono G, Abate A, et al. The PREgnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2017 19;17(1):346.
367. Lambertini M, Fontana V, Massarotti C, Poggio F, Dellepiane C, Iacono G, et al. Prospective study to optimize care and improve knowledge on ovarian function and/or fertility preservation in young breast cancer patients: Results of the pilot phase of the PREgnancy and FERtility (PREFER) study. *Breast Edinb Scotl.* 2018 Oct;41:51–6.
368. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2015 Mar 5;372(10):923–32.
369. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA, Ugolini D, 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 Dec;26(12):2408–19.
370. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, et al. 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. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018 Jul 1;36(19):1981–90.
371. Gilani MM, Hasanzadeh M, Ghaemmaghami F, Ramazanzadeh F. Ovarian preservation with gonadotropin-releasing hormone analog during chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2007 Jun;3(2):79–83.
372. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril.* 2009 Mar;91(3):694–7.
373. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Oct;117(3):561–7.
374. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA J Am Med Assoc.* 2011 Jul 20;306(3):269–76.
375. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Scotto T, Gori S, 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 Dec 22;314(24):2632–40.
376. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Jun 10;29(17):2334–41.
377. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Gaillard I, Zachee P, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Mar 1;31(7):903–9.
378. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016 Aug 1;34(22):2568–74.
379. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, Cox CE, Lacevic M, Gross-King M, et al. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012 Feb 10;30(5):533–8.
380. Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, Ismail EI, Abdelgawad M, Sallam HN, et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013

Jan;121(1):78–86.

381. Song G, Gao H, Yuan Z. Effect of leuprolide acetate on ovarian function after cyclophosphamide-doxorubicin-based chemotherapy in premenopausal patients with breast cancer: results from a phase II randomized trial. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2013;30(3):667.
382. Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaenasab MR, Nakhaie-Moghadam M, Miratashi-Yazdi A, Teimoori S, et al. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2014;35(1):59–61.
383. Moore HCF, Unger JM, Phillips K-A, Boyle F, Hitre E, Porter D, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Mar 5;372(10):923–32.
384. Leonard R, Adamson D, Bertelli G, Mansi J, Yellowlees A, Dunlop J, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 May 2;
385. Clowse MEB, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health* 2002. 2009 Mar;18(3):311–9.
386. Ben-Aharon I, Gafer-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Aug;122(3):803–11.
387. Kim SS, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Ting A, et al. Use of hormonal protection for chemotherapy-induced gonadotoxicity. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Dec;53(4):740–52.
388. Bedaiwy MA, Abou-Setta AM, Desai N, Hurd W, Starks D, El-Nashar SA, et al. Gonadotropin-releasing hormone analog cotreatment for preservation of ovarian function during gonadotoxic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):906-914.e1-4.
389. Chen H, Li J, Cui T, Hu L. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(11):CD008018.
390. Yang B, Shi W, Yang J, Liu H, Zhao H, Li X, et al. Concurrent treatment with gonadotropin-releasing hormone agonists for chemotherapy-induced ovarian damage in premenopausal women with breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast Edinb Scotl*. 2013 Apr;22(2):150–7.
391. Wang C, Chen M, Fu F, Huang M. Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Cotreatment for the Preservation of Ovarian Function during Gonadotoxic Chemotherapy for Breast Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2013;8(6):e66360.
392. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2014 Jun;40(5):675–83.
393. Vitek WS, Shayne M, Hoeger K, Han Y, Messing S, Fung C. Gonadotropin-releasing hormone agonists for the preservation of ovarian function among women with breast cancer who did not use tamoxifen after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014 Sep;102(3):808-815.e1.
394. Sun X, Dongol S, Jiang J, Kong B. Protection of ovarian function by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Oncol*. 2014 Apr;44(4):1335–40.
395. Lambertini M, Ceppi M, Poggio F, Peccatori FA, Azim HA, Ugolini D, 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 Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2015 Dec;26(12):2408–19.
396. Munhoz RR, Pereira AAL, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Jan;2(1):65–73.
397. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Abulkhair O, Cardoso M-J, Dent RA, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). *Breast Edinb Scotl*. 2017 Oct;35:203–17.
398. Tomao F, Peccatori F, Pup L del, Franchi D, Zanagnolo V, Panici PB, et al. Special issues in fertility preservation for gynecologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Jan;97:206–19.
399. Morice P, Thiam-Ba R, Castaigne D, Haie-Meder C, Gerbaulet A, Pautier P, et al. Fertility results after ovarian transposition for pelvic malignancies treated by external irradiation or brachytherapy. *Hum Reprod*. 1998 Mar 1;13(3):660–3.
400. Gottschalk E, Mangler M, Schneider A, Koehler C, Lanowska M. Pregnancy after lymphadenectomy and neoadjuvant chemotherapy followed by radical vaginal trachelectomy in FIGO stage IB1 cervical cancer. *Fertil Steril*. 2011 Jun;95(7):2431.e5-2431.e7.
401. Wong M, O'Neill S, Walsh G, Smith IE. Goserelin with chemotherapy to preserve ovarian function in premenopausal women with early breast cancer: menstruation and pregnancy outcomes. *Ann Oncol*. 2013 Jan;24(1):133–8.
402. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, Peccatori FA, Anserini P, Valenzano Menada M, 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 Oxf Engl* 1990. 2017 Jan;71:25–33.
403. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer*. 2000 Apr 15;88(8):1877–82.
404. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Chargari C, Leary A, Morice P. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):e240-253.
405. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, Reed N, Morice P, Rodolakis A, et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2012 May;22(4):659–66.
406. Kim MK, Seong SJ, Kim YS, Song T, Kim M-L, Yoon BS, et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel–intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Oct;209(4):358.e1-358.e4.
407. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2018;28(4):641–55.
408. Smith B, McCann GA, Phillips G, Backes FJ, O'Malley DM, Cohn DE, et al. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: Can conization specimens help identify patients at low risk for parametrial involvement? *Gynecol Oncol*. 2017 Feb;144(2):290–3.
409. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28:iv72–83.
410. Vercellino GF, Erdemoglu E, Lichtenberg P, Muallem MZ, Richter R, Abu-Rustum NR, et al. A GCIG international survey: clinical practice patterns of sentinel lymph node biopsies in cervical cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jul;300(1):191–9.
411. Beiner ME, Covens A. Surgery Insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007 Jun;4(6):353–61.
412. Ismiil N, Ghorab Z, Covens A, Nofech-Mozes S, Saad R, Dubé V, et al. Intraoperative margin assessment of the radical trachelectomy specimen. *Gynecol Oncol*. 2009 Apr;113(1):42–6.
413. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer*. 2000 Apr 15;88(8):1877–82.
414. Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, Alektiar KM, Tew WP, Chi DS, et al. Expanding the Indications for Radical Trachelectomy: A Report on 29 Patients With Stage IB1 Tumors Measuring 2 to 4 Centimeters. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Jul;23(6):1092–8.
415. Ebisawa K, Takano M, Fukuda M, Fujiwara K, Hada T, Ota Y, et al. Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Oct;131(1):83–6.
416. Johansen G, Lönnerfors C, Falconer H, Persson J. Reproductive and oncologic outcome following robot-assisted laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2016 Apr;141(1):160–5.
417. Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2013 Jul;23(6):982–9.
418. Feng Y, Zhang Z, Lou T, Wang S, Bai H, Zhang Z. The security of radical trachelectomy in the treatment of IA–IIA cervical carcinoma requires further evaluation: updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jun;299(6):1525–36.
419. Covens A, Shaw P, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Laframboise S, et al. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? *Cancer*. 1999 Dec 1;86(11):2273–9.
420. Morice P, Dargent D, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. First case of a centropelvic recurrence after radical trachelectomy: literature review and implications for the preoperative selection of patients. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):1002–5.
421. Cao DY, Yang JX, Wu XH, Chen YL, Li L, Liu KJ, et al. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer*. 2013 Nov 26;109(11):2778–82.
422. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Chargari C, Leary A, Morice P. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):e240–53.
423. Speiser D, Mangler M, Köhler C, Hasenbein K, Hertel H, Chiantera V, et al. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2011 Dec;21(9):1635–9.

424. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol.* 2007 Oct;24(9):531–9.
425. Kim CH, Abu-Rustum NR, Chi DS, Gardner GJ, Leitao MM Jr, Carter J, et al. Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun;125(3):585–8.
426. Speiser D, Mangler M, Köhler C, Hasenbein K, Hertel H, Chiantera V, et al. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2011 Dec;21(9):1635–9.
427. Jolley J, Battista L, Wing D. Management of Pregnancy after Radical Trachelectomy: Case Reports and Systematic Review of the Literature. *Am J Perinatol.* 2007 Sep;24(9):531–9.
428. Kim CH, Abu-Rustum NR, Chi DS, Gardner GJ, Leitao MM, Carter J, et al. Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun;125(3):585–8.
429. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, Zivanovic O, Brown CL, Chi DS, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2008 Nov;111(2):255–60.
430. Landoni F, Parma G, Peiretti M, Zanagnolo V, Sideri M, Colombo N, et al. Chemo-conization in early cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2007 Oct;107(1):S125–6.
431. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, Chargari C, Gouy S, Morice P. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril.* 2016 Oct;106(5):1195–1211.e5.
432. Boss EA, van Golde RJT, Beerendonk CCM, Massuger LFAG. Pregnancy after radical trachelectomy: A real option? *Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3):S152–6.
433. Smith AL, Frumovitz M, Schmeler KM, Reis R dos, Nick AM, Coleman RL, et al. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: What percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? *Gynecol Oncol.* 2010 Nov;119(2):183–6.
434. Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynecol Oncol Res Pract [Internet].* 2016 Dec [cited 2020 Jul 24];3(1). Available from: <http://gynoncrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40661-016-0030-9>
435. Plante M, Renaud M-C, François H, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: an oncologically safe fertility-preserving surgery. An updated series of 72 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2004 Sep;94(3):614–23.
436. Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertil Steril.* 2020 Apr;113(4):685–703.
437. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 15;379(20):1895–904.
438. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Dec;111(3):438–43.
439. McKenzie ND, Kennard JA, Ahmad S. Fertility preserving options for gynecologic malignancies: A review of current understanding and future directions. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Dec;132:116–24.
440. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of Borderline Ovarian Tumors. *The Oncologist.* 2012 Dec;17(12):1515–33.
441. du Bois A, Trillsch F, Mahner S, Heitz F, Harter P. Management of borderline ovarian tumors. *Ann Oncol.* 2016 Apr;27:i20–2.
442. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: A meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer.* 2015 Mar;51(5):620–31.
443. Helpman L, Beiner ME, Aviel-Ronen S, Perri T, Hogen L, Jakobson-Setton A, et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors. *Fertil Steril.* 2015 Jul;104(1):138–44.
444. Delle Marchette M, Ceppi L, Andreano A, Bonazzi CM, Buda A, Grassi T, et al. Oncologic and fertility impact of surgical approach for borderline ovarian tumours treated with fertility sparing surgery. *Eur J Cancer.* 2019 Apr;111:61–8.
445. Jia S-Z, Xiang Y, Yang J-J, Shi J, Jia C-W, Leng J-H. Oncofertility outcomes after fertility-sparing treatment of bilateral serous borderline ovarian tumors: results of a large retrospective study. *Hum Reprod.* 2020 Feb 29;35(2):328–39.
446. Fortin A, Morice P, Thoury A, Camatte S, Dhainaut C, Madelenat P. Impact of infertility drugs after treatment of borderline ovarian tumors: results of a retrospective multicenter study. *Fertil Steril.* 2007 Mar;87(3):591–6.
447. Denschlag D, von Wolff M, Amant F, Kesic V, Reed N, Schneider A, et al. Clinical Recommendation on Fertility Preservation in Borderline Ovarian Neoplasm: Ovarian Stimulation and Oocyte Retrieval after Conservative Surgery. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;70(3):160–5.
448. Masciangelo R, Bosisio C, Donnez J, Amorim CA, Dolmans M-M. Safety of ovarian tissue transplantation in patients with borderline ovarian tumors. *Hum Reprod.* 2018 Feb 1;33(2):212–9.
449. Mangili G, Somigliana E, Giorgione V, Martinelli F, Filippi F, Petrella MC, et al. Fertility preservation in

- women with borderline ovarian tumours. *Cancer Treat Rev.* 2016 Sep;49:13–24.
450. Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):782–787.e5.
451. AIOM. Linee guida TUMORI DELL'OVAIO.
452. Ghezzi F, Cromi A, Fanfani F, Malzoni M, Ditto A, De Iaco P, et al. Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: A multi-institutional experience. *Gynecol Oncol.* 2016 Jun;141(3):461–5.
453. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, Reed N, Schneider A, Kesic V, et al. Recommendations of the Fertility Task Force of the European Society of Gynecologic Oncology About the Conservative Management of Ovarian Malignant Tumors: *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Jul;21(5):951–63.
454. Fruscio R, Corso S, Ceppi L, Garavaglia D, Garbi A, Floriani I, et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):138–44.
455. Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, Ceppi L, Satoh T, Kajiyama H, et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. *Fertil Steril.* 2015 Nov;104(5):1319–24.
456. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol.* 2019 May;30(5):672–705.
457. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Ann Oncol.* 2016 Nov;27(11):1994–2004.
458. Mangili G, Bergamini A, Taccagni G, Gentile C, Panina P, Viganò P, et al. Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cancer: A single center clinical experience. *Gynecol Oncol.* 2012 Sep;126(3):403–7.
459. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of Fertility-Sparing Surgery for Stage I Epithelial Ovarian Cancer: A Proposal for Patient Selection. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1727–32.
460. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors: Update on Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. *Cancer.* 1993 Feb 15;71(S4):1581–90.
461. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, Cormio G, Scollo P, Tateo S, et al. Outcome and Risk Factors for Recurrence in Malignant Ovarian Germ Cell Tumors: A MITO-9 Retrospective Study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011 Nov;21(8):1414–21.
462. Gershenson DM. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun;125(3):515–7.
463. Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, Caputo TA, Holcomb K. Fertility-preserving surgery for advanced stage ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2017 Dec;147(3):493–6.
464. Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F, Colombo N, Mangioni C. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol.* 1995 Sep;86(3):367–72.
465. Chan JK, Tewari KS, Waller S, Cheung MK, Shin JY, Osann K, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors: Ovarian Germ Cell Tumors. *J Surg Oncol.* 2008 Aug 1;98(2):111–6.
466. Park J-Y, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, et al. Analysis of outcomes and prognostic factors after fertility-sparing surgery in malignant ovarian germ cell tumors. *Gynecol Oncol.* 2017 Jun;145(3):513–8.
467. Buttram VC, Vaquero C. Post-Ovarian Wedge Resection Adhesive Disease. *Fertil Steril.* 1975 Sep;26(9):874–6.
468. Sigismondi C, Scollo P, Ferrandina G, Candiani M, Angioli R, Viganò R, et al. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2015 Feb;25(2):203–7.
469. Bergamini A, Cormio G, Ferrandina G, Lorusso D, Giorda G, Scarfone G, et al. Conservative surgery in stage I adult type granulosa cells tumors of the ovary: Results from the MITO-9 study. *Gynecol Oncol.* 2019 Aug;154(2):323–7.
470. Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, Candiani M, Breda E, Raspagliesi F, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A retrospective MITO study. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun;125(3):673–6.
471. Darai E, Fauvet R, Uzan C, Gouy S, Duvillard P, Morice P. Fertility and borderline ovarian tumor: a systematic review of conservative management, risk of recurrence and alternative options. *Hum Reprod Update.* 2013 Apr;19(2):151–66.
472. Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querleu D, Blanchot J, et al. Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicentre study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod Oxf Engl.* 2005 May;20(5):1379–85.
473. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, Yaegashi N, Ishiko O, Kodama S, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010 Apr 1;28(10):1727–32.
474. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic

- review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Oct;207(4):266.e1-12.
475. Tomao F, Peccatori F, Del Pup L, Franchi D, Zanagnolo V, Panici PB, et al. Special issues in fertility preservation for gynecologic malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Jan;97:206–19.
476. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, Gien LT, Ismiil N, Laframboise S, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol.* 2014 May;133(2):229–33.
477. Wang Y, Zhou R, Wang H, Liu H, Wang J. Impact of treatment duration in fertility-preserving management of endometrial cancer or atypical endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 May;29(4):699–704.
478. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Daraï E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril.* 2012 Nov;98(5):1229–35.
479. De Marzi P, Bergamini A, Luchini S, Petrone M, Taccagni GL, Mangili G, et al. Hysteroscopic Resection in Fertility-Sparing Surgery for Atypical Hyperplasia and Endometrial Cancer: Safety and Efficacy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015 Nov;22(7):1178–82.
480. Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013 Sep;100(3):782–7.
481. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2014 Mar;101(3):785–94.
482. Park J-Y, Seong SJ, Kim T-J, Kim JW, Kim SM, Bae D-S, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2013 Jan;121(1):136–42.
483. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):133–8.
484. Park J-Y, Lee S-H, Seong SJ, Kim D-Y, Kim T-J, Kim JW, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. *Gynecol Oncol.* 2013 Apr;129(1):7–11.
485. Kim MK, Seong SJ, Kim YS, Song T, Kim M-L, Yoon BS, et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Oct;209(4):358.e1-4.
486. Park J-Y, Seong SJ, Kim T-J, Kim JW, Kim SM, Bae D-S, et al. Pregnancy Outcomes After Fertility-Sparing Management in Young Women With Early Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2013 Jan;121(1):136–42.
487. Han AR, Kwon Y-S, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. Pregnancy outcomes using assisted reproductive technology after fertility-preserving therapy in patients with endometrial adenocarcinoma or atypical complex hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2009 Jan;19(1):147–51.
488. Gotlieb WH. Fertility preserving treatments for endometrial cancer: the unanswered questions. *Gynecol Oncol.* 2013 Apr;129(1):1–2.



Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: Nei pazienti oncologici in età fertile, è raccomandato il counselling per la preservazione della fertilità prima dell'inizio dei trattamenti antitumorali?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 10 marzo 2020)

("Neoplasms"[Mesh]) OR (("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma AND Title/Abstract OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract])) AND (("Fertility Preservation"[Mesh]) OR 'fertility preservation'[Title/Abstract])) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Records: 386

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj
#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer' OR 'metastatic cancer' OR tumor OR tumour OR cancer OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplasia* OR neoplasm OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'fertility preservation'/exp/mj
#5 'fertility preservation':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
#9 #7 AND #8

Records: 592

selezionati 8 records

Q2: E' raccomandata la criopreservazione del seme nei pazienti desiderosi di preservare la fertilità prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 10 marzo 2020)

((((((((((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma AND Title/Abstract OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract])))))))))))) AND (((("Cryopreservation"[Mesh]) OR "Semen Preservation"[Mesh]) OR ('Embryo Cryopreservation'[Title/Abstract] OR 'Sperm Cryopreservation'[Title/Abstract] OR 'Cryopreservation of sperm'[Title/Abstract] OR 'Cryopreservation of embryo'[Title/Abstract] OR Cryofixation[Title/Abstract] OR 'Cryonic Suspension'[Title/Abstract] OR

'Cryonic Suspensions'[Title/Abstract] OR Cryopreservation[Title/Abstract] OR 'semen preservation'[Title/Abstract] OR 'Sperm Preservation'[Title/Abstract] OR 'Frozen Semen'[Title/Abstract] OR 'egg-freezing'[Title/Abstract] OR 'oocyte Cryopreservation'[Title/Abstract] OR 'oocyte preservation'[Title/Abstract])))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Records: 919

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj

#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer' OR 'metastatic cancer' OR tumor OR tumour OR cancer OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplasia* OR neoplasm OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'cryopreservation'/exp/mj OR 'sperm preservation'/exp/mj

#5 'embryo cryopreservation' OR 'sperm cryopreservation' OR 'cryopreservation of sperm' OR 'cryopreservation of embryo' OR cryofixation OR 'cryonic suspension' OR 'cryonic suspensions' OR cryopreservation OR 'semen preservation' OR 'sperm preservation' OR 'frozen semen' OR 'egg-freezing' OR 'oocyte cryopreservation' OR 'oocyte preservation':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doub* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#8 #3 AND #6 AND #7

#9 #3 AND #6

#10 #3 AND #6 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

Records: 830

selezionati 1 record

Q3: E' raccomandata la soppressione gonadica con LHRH analoghi nei pazienti di sesso maschile in età fertile prima e durante i trattamenti oncologici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 10 marzo 2020)

((((((((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR (("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma AND Title/Abstract OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract])))))))))))))))))))))))) AND (((("Gonadotropin-Releasing Hormone"[Mesh]) OR (GnRH[Title/Abstract] OR 'gonadotropin-releasing hormone'[Title/Abstract] OR 'luteinizing hormone-releasing hormon'[Title/Abstract] OR 'Gonadotropin Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'Gn-RH'[Title/Abstract] OR Gonadoliberin [Title/Abstract] OR 'LHFSH Releasing Hormone' OE 'Releasing Hormone, LHFSH'[Title/Abstract] OR 'LH-RH'[Title/Abstract] OR LFRH[Title/Abstract] OR 'LH-Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'LH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'LH-FSH

Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'LH FSH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR LHFShRH[Title/Abstract] OR LHRH[Title/Abstract] OR Luliberin[Title/Abstract] OR Gonadorelin[Title/Abstract] OR 'Luteinizing Hormone-Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'Luteinizing Hormone Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'FSH-Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'FSH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR GnRH[Title/Abstract] OR Factrel[Title/Abstract] OR Cystorelin[Title/Abstract] OR 'Gonadorelin Hydrochloride'[Title/Abstract] OR Kryptocur[Title/Abstract] OR Dirigestran[Title/Abstract] OR 'Gonadorelin Acetate'[Title/Abstract])) OR ('AY-24031'[Title/Abstract] OR 'D-His-6-Pro-8-NEt-LHRH'[Title/Abstract] OR 'follicle stimulating hormone-releasing factor'[Title/Abstract] OR 'GnRH analogue'[Title/Abstract] OR 'GN-RH analogue'[Title/Abstract] OR gonadoliberin[Title/Abstract] OR gonadorelin[Title/Abstract] OR gonadorelinum[Title/Abstract] OR 'Hoe- 471'[Title/Abstract] OR 'LH/FSH-RF analogue'[Title/Abstract] OR 'LH/FSH-RH analogue'[Title/Abstract] OR 'LH-RF analogue'[Title/Abstract] OR 'LH-RH analogs'[Title/Abstract] OR 'LHRH analogue'[Title/Abstract] OR luliberin[Title/Abstract] OR 'luteinising hormone-releasing factor analogue'[Title/Abstract])))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Records: 3555

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj

#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer' OR 'metastatic cancer' OR tumor OR tumour OR cancer OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplasia* OR neoplasm OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'gonadorelin derivative'/exp/mj

#5 (gnrh OR 'gonadotropin-releasing hormone' OR 'luteinizing hormone-releasing hormon' OR 'gonadotropin releasing hormone' OR 'gn-rh' OR gonadoliberin OR 'lhfsH releasing hormone') AND oe AND 'releasing hormone, lhfsH' OR 'lh-rh' OR lfrh OR 'lh-releasing hormone' OR 'lh releasing hormone' OR 'lh-fsh releasing hormone' OR 'lh fsh releasing hormone' OR lhfsHrh OR lhrh OR 'luteinizing hormone-releasing hormone' OR 'luteinizing hormone releasing hormone' OR 'fsh-releasing hormone' OR 'fsh releasing hormone' OR gnrh OR factrel OR cystorelin OR 'gonadorelin hydrochloride' OR kryptocur OR dirigestran OR 'gonadorelin acetate' OR 'ay-24031' OR 'd-his-6-pro-8-net-lhrh' OR 'follicle stimulating hormone-releasing factor' OR 'gnrh analogue' OR 'gn-rh analogue' OR gonadoliberin OR gonadorelin OR gonadorelinum OR 'hoe- 471' OR 'lh/fsh-rf analogue' OR 'lh/fsh-rh analogue' OR 'lh-rf analogue' OR 'lh-rh analogs' OR 'lhrh analogue' OR luliberin OR 'luteinising hormone-releasing factor analogue':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#9 #7 AND #8

Records: 1890

selezionati 5 record

Opinione espressa dal panel

Q4: La trasposizione ovarica per la preservazione della funzionalità ovarica deve essere proposta a tutte le pazienti in età fertile candidate ad irradiazione pelvica?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 10 marzo 2020)

((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma AND Title/Abstract OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract])))))) AND ("Fertility Preservation/methods"[Mesh]) OR (ovarian transposition[Title/Abstract] OR oophoropexy[Title/Abstract] OR 'transposed ovary'[Title/Abstract] OR 'Ovarian protection'[Title/Abstract]))) AND (((("Radiation Injuries"[Mesh]) OR 'Radiation/radiotherapy'[Mesh])) OR ('pelvic radiation'[Title/Abstract] OR 'pelvic radiotherapy'[Title/Abstract]))

Records: 49

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj
#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer' OR 'metastatic cancer' OR tumor OR tumour OR cancer OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplasia* OR neoplasm OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'fertility preservation'/exp/mj
#5 'ovarian transposition'/exp/mj
#6 'ovarian transposition' OR oophoropexy OR 'transposed ovary' OR 'ovarian protection':ti,ab
#7 #4 OR #5 OR #6
#8 'radiation injury'/exp/mj OR 'radiation'/exp/mj
#9 'pelvic radiation' OR 'pelvic radiotherapy':ti,ab
#10 #8 OR #9
#11 #3 AND #7 AND #10

Records: 107

selezionati 1 record

Q5: A quali pazienti deve essere proposta la crioconservazione del tessuto ovarico per la preservazione della funzionalità ovarica prima dell'inizio dei trattamenti oncologici?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 10 marzo 2020)

((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma AND Title/Abstract OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract])))))) AND ("Fertility Preservation/methods"[Mesh]) OR (ovarian transposition[Title/Abstract] OR oophoropexy[Title/Abstract] OR 'transposed ovary'[Title/Abstract] OR 'Ovarian protection'[Title/Abstract])))

Records: 1076

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj
#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer' OR 'metastatic cancer' OR tumor OR tumour OR cancer OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplasia* OR neoplasm OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms':ti,ab
#3 #1 OR #2

#4 'fertility preservation'/exp/mj
#5 'ovarian transposition'/exp/mj
#6 'ovarian transposition' OR oophoropexy OR 'transposed ovary' OR 'ovarian protection':ti,ab
#7 #4 OR #5 OR #6
#8 #3 AND #7
Records: 2007

selezionati 1 record

Q6: La crioconservazione degli ovociti deve essere proposta a tutte le pazienti in età fertile per la preservazione della fertilità prima dell'inizio dei trattamenti oncologici?

((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma AND Title/Abstract OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract])))))) AND ("Fertility Preservation/methods"[Mesh]) OR (ovarian transposition[Title/Abstract] OR oophoropexy[Title/Abstract] OR 'transposed ovary'[Title/Abstract] OR 'Ovarian protection'[Title/Abstract])))

Records: 1076

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj
#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer' OR 'metastatic cancer' OR tumor OR tumour OR cancer OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplasia* OR neoplasm OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'fertility preservation'/exp/mj
#5 'ovarian transposition'/exp/mj
#6 'ovarian transposition' OR oophoropexy OR 'transposed ovary' OR 'ovarian protection':ti,ab
#7 #4 OR #5 OR #6
Records: 2007

selezionati 2 records

Q7: La stimolazione ovarica può essere eseguita con sicurezza nelle pazienti con tumori ormono-sensibili?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 10 marzo 2020)

((((((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma AND Title/Abstract OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract])))))) AND "Ovulation Induction"[Mesh]) OR ('ovary stimulation'[Title/Abstract] OR 'ovarian stimulation'[Title/Abstract] OR 'Ovulation Induction'[Title/Abstract])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR

trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Records: 1249

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj

#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer' OR 'metastatic cancer' OR tumor OR tumour OR cancer OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplasia* OR neoplasm OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'ovulation induction'/exp/mj

#5 'ovary stimulation' OR 'ovarian stimulation' OR 'ovulation induction':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#9 #7 AND #8

Records: 220

selezionati 9 record

Q8: Nelle pazienti in pre-menopausa candidate ad un trattamento chemioterapico, è raccomandato l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti a scopo di preservazione della funzionalità ovarica?

((((((((((((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Mesh]) OR ("late stage cancer"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR "advanced cancer"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma AND Title/Abstract OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplasia*[Title/Abstract] OR Neoplasm[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract])))))))))))))))))))) AND (((("Gonadotropin-Releasing Hormone"[Mesh]) OR (GnRH[Title/Abstract] OR 'gonadotropin-releasing hormone'[Title/Abstract] OR 'luteinizing hormone-releasing hormon'[Title/Abstract] OR 'Gonadotropin Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'Gn-RH'[Title/Abstract] OR Gonadoliberin [Title/Abstract] OR 'LHFSH Releasing Hormone' OE 'Releasing Hormone, LHFSH'[Title/Abstract] OR 'LH-RH'[Title/Abstract] OR LFRH[Title/Abstract] OR 'LH-Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'LH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'LH-FSH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'LH FSH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR LHFSHRH[Title/Abstract] OR LHRH[Title/Abstract] OR Luliberin[Title/Abstract] OR Gonadorelin[Title/Abstract] OR 'Luteinizing Hormone-Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'Luteinizing Hormone Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'FSH-Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'FSH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR GnRH[Title/Abstract] OR Factrel[Title/Abstract] OR Cystorelin[Title/Abstract] OR 'Gonadorelin Hydrochloride'[Title/Abstract] OR Kryptocur[Title/Abstract] OR Dirigestran[Title/Abstract] OR 'Gonadorelin Acetate'[Title/Abstract])))) OR ('AY-24031'[Title/Abstract] OR 'D-His-6-Pro-8-NEt-LHRH'[Title/Abstract] OR 'follicle stimulating hormone-releasing factor'[Title/Abstract] OR 'GnRH analogue'[Title/Abstract] OR 'GN-RH analogue'[Title/Abstract] OR gonadoliberin[Title/Abstract] OR gonadorelin[Title/Abstract] OR gonadorelinum[Title/Abstract] OR 'Hoe- 471'[Title/Abstract] OR 'LH/FSH-RF analogue'[Title/Abstract] OR 'LH/FSH-RH analogue'[Title/Abstract] OR 'LH-RF analogue'[Title/Abstract] OR 'LH-RH analogs'[Title/Abstract] OR 'LHRH analogue'[Title/Abstract] OR luliberin[Title/Abstract] OR 'luteinising hormone-releasing factor analogue'[Title/Abstract])))) AND (((((((("Randomized Controlled

Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Records: 3555

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj OR 'carcinoma'/exp/mj

#2 'late stage cancer' OR 'stage iv' OR 'advanced cancer' OR 'metastatic cancer' OR tumor OR tumour OR cancer OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplasia* OR neoplasm OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'gonadorelin derivative'/exp/mj

#5 (gnrh OR 'gonadotropin-releasing hormone' OR 'luteinizing hormone-releasing hormon' OR 'gonadotropin releasing hormone' OR 'gn-rh' OR gonadoliberin OR 'lh-fsh releasing hormone') AND (releasing hormone, lh-fsh' OR 'lh-rh' OR lfrh OR 'lh-releasing hormone' OR 'lh releasing hormone' OR 'lh-fsh releasing hormone' OR 'lh fsh releasing hormone' OR lh-fshrh OR lhrh OR 'luteinizing hormone-releasing hormone' OR 'luteinizing hormone releasing hormone' OR 'fsh-releasing hormone' OR 'fsh releasing hormone' OR gnrh OR factrel OR cystorelin OR 'gonadorelin hydrochloride' OR kryptocur OR dirigestran OR 'gonadorelin acetate' OR 'ay-24031' OR 'd-his-6-pro-8-net-lhrh' OR 'follicle stimulating hormone-releasing factor' OR 'gnrh analogue' OR 'gn-rh analogue' OR gonadoliberin OR gonadorelin OR gonadorelinum OR 'hoe- 471' OR 'lh/fsh-rf analogue' OR 'lh/fsh-rh analogue' OR 'lh-rf analogue' OR 'lh-rh analogs' OR 'lhrh analogue' OR luliberin OR 'luteinising hormone-releasing factor analogue':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

#9 #7 AND #8

Records: 1890

selezionati 6 records

Q9: Quali pazienti in età fertile con carcinoma della cervice uterina possono essere candidate a tecniche di chirurgia “fertility-sparing”?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 10 marzo 2020)

(((((("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]) OR ('Uterine Cervical Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cervical Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Cervical Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cervix Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Cervix Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Uterine Cervix'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Cervix'[Title/Abstract] OR 'Cervical Cancer'[Title/Abstract] OR 'Uterine Cervical Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cervical Cancer, Uterine'[Title/Abstract] OR 'Uterine Cervical Cancers'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Cervix'[Title/Abstract] OR 'Cervix Cancer'[Title/Abstract]))) OR ((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ('Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancers'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Ovary'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Ovary'[Title/Abstract]))) AND (((("Fertility Preservation"[Mesh]) OR fertility-sparing[Title/Abstract]))

OR fertility sparing[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 269

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'uterine cervix tumor'/exp/mj OR 'ovary tumor'/exp/m

#2 'uterine cervical neoplasm' OR 'cervical neoplasms' OR 'cervical neoplasm' OR 'cervix neoplasms' OR 'cervix neoplasm' OR 'cancer of the uterine cervix' OR 'cancer of the cervix' OR 'cervical cancer' OR 'uterine cervical cancer' OR 'cervical cancer, uterine' OR 'uterine cervical cancers' OR 'cancer of cervix' OR 'cervix cancer' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovary neoplasms' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary cancer' OR 'ovary cancers' OR 'ovarian cancer' OR 'ovarian cancers' OR 'cancer of ovary' OR 'cancer of the ovary':ti,ab

#3 #10 OR #11

#4 'fertility preservation'/exp/mj

#5 'fertility-sparing' OR 'fertility sparing':ti,ab

#6 #13 OR #14

#7 #12 AND #15

#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

Records: 63

selezionati record

Q10: Quali pazienti in età fertile con carcinoma dell'ovaio possono essere candidate a tecniche di chirurgia "fertility-sparing"?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 10 marzo 2020)

((((("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh]) OR ('Uterine Cervical Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cervical Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Cervical Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cervix Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Cervix Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Uterine Cervix'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Cervix'[Title/Abstract] OR 'Cervical Cancer'[Title/Abstract] OR 'Uterine Cervical Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cervical Cancer, Uterine'[Title/Abstract] OR 'Uterine Cervical Cancers'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Cervix'[Title/Abstract] OR 'Cervix Cancer'[Title/Abstract]))) OR (('Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ('Ovarian Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Ovary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Ovary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancer'[Title/Abstract] OR 'Ovarian Cancers'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Ovary'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Ovary'[Title/Abstract]))) AND (((("Fertility Preservation"[Mesh]) OR fertility-sparing[Title/Abstract]) OR fertility sparing[Title/Abstract]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trial"[Publication Type] OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Records: 269

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'uterine cervix tumor'/exp/mj OR 'ovary tumor'/exp/m

#2 'uterine cervical neoplasm' OR 'cervical neoplasms' OR 'cervical neoplasm' OR 'cervix neoplasms' OR 'cervix neoplasm' OR 'cancer of the uterine cervix' OR 'cancer of the cervix' OR 'cervical cancer' OR 'uterine cervical cancer' OR 'cervical cancer, uterine' OR 'uterine cervical cancers' OR 'cancer of cervix' OR 'cervix cancer' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovary neoplasms' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary cancer' OR 'ovary cancers' OR 'ovarian cancer' OR 'ovarian cancers' OR 'cancer of ovary' OR 'cancer of the ovary':ti,ab

#3 #10 OR #11

#4 'fertility preservation'/exp/mj

#5 'fertility-sparing' OR 'fertility sparing':ti,ab

#6 #13 OR #14

#7 #12 AND #15

#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti

Records: 63

selezionati 3 record

Q11: A quali pazienti in età fertile con diagnosi di tumore dell'endometrio può essere proposta una terapia conservativa ormonale?

MEDLINE (PubMed) (1966 a 10 marzo 2020)

(((((("Endometrial Neoplasms"[Mesh]) OR ('Endometrial Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Endometrial Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Endometrial Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Endometrial Cancer'[Title/Abstract] OR 'Endometrial Cancers'[Title/Abstract] OR 'Endometrium Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Endometrium'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma of Endometrium'[Title/Abstract] OR 'Endometrium Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Endometrium Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Endometrium'[Title/Abstract] OR 'Endometrium Cancers'[Title/Abstract]))) AND (((((((((((("Medroxyprogesterone Acetate"[Mesh]) OR "Megestrol Acetate"[Mesh]) OR "Progestins"[Mesh]) OR "Tamoxifen"[Mesh]) OR "Luteinizing Hormone"[Mesh]) OR "Goserelin"[Mesh]) OR "Leuprolide"[Mesh]) OR "Gonadotropin-Releasing Hormone"[Mesh]) OR "Letrozole"[Mesh]) OR "Anastrozole"[Mesh]) OR "exemestane" [Supplementary Concept])) OR ('Medroxyprogesterone acetate'[Title/Abstract] OR 'Medroxyprogesterone 17-Acetate'[Title/Abstract] OR 'Medroxyprogesterone 17 Acetate'[Title/Abstract] OR 'Depo-Provera'[Title/Abstract] OR 'Depo Provera'[Title/Abstract] OR 'DepoProvera'[Title/Abstract] OR Farlutal[Title/Abstract] OR Gestapuran[Title/Abstract] OR Curretab[Title/Abstract] OR medroxyprogesterone 17-acetate, (6 beta) -Isomer'[Title/Abstract] OR Perlutex[Title/Abstract] OR Provera[Title/Abstract] OR Veramix[Title/Abstract] OR Cycrin[Title/Abstract] OR 'Megestrol acetate'[Title/Abstract] OR 'Lin-Megestrol'[Title/Abstract] OR 'Lin Megestrol'[Title/Abstract] OR 'LinMegestrol'[Title/Abstract] OR Maygace[Title/Abstract] OR Megace[Title/Abstract] OR Megostat[Title/Abstract] OR Megestat[Title/Abstract] OR Megefren[Title/Abstract] OR Mestrel[Title/Abstract] OR 'Nu-Megestrol'[Title/Abstract] OR 'Nu Megestrol'[Title/Abstract] OR 'NuMegestrol'[Title/Abstract] OR Borea[Title/Abstract] OR 'Apo-Megestrol'[Title/Abstract] OR 'Apo Megestrol'[Title/Abstract] OR 'ApoMegestrol'[Title/Abstract] OR Tamoxifen[Title/Abstract] OR progestins[Title/Abstract] OR Nolvadex[Title/Abstract] OR Novaldex[Title/Abstract] OR 'Tamoxifen Citrate'[Title/Abstract] OR Tomaxithen[Title/Abstract] OR Zitazonium[Title/Abstract] OR Soltamox[Title/Abstract] OR 'Luteinizing hormone-releasing hormone agonists'[Title/Abstract] OR 'LHRH agonists'[Title/Abstract] OR 'Hormone, Luteinizing'[Title/Abstract] OR Lutropin[Title/Abstract] OR 'LH (luteinizing hormone) '[Title/Abstract] OR icsh (interstitial cell stimulating hormone) '[Title/Abstract] OR 'Interstitial Cell-Stimulating Hormone'[Title/Abstract] OR 'Interstitial Cell Stimulating Hormone'[Title/Abstract] OR Luteozyman[Title/Abstract] OR Zoladex[Title/Abstract] OR 'Goserelin Acetate'[Title/Abstract] OR Leuprorelin[Title/Abstract] OR Enantone[Title/Abstract] OR 'Leuprolide Acetate'[Title/Abstract] OR

'Leuprolide Monoacetate'[Title/Abstract] OR leuprolide, (l-leu) -isomer'[Title/Abstract] OR Lupron[Title/Abstract] OR 'gonadotropin-releasing hormone agonists'[Title/Abstract] OR 'Gonadotropin Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'Gn-RH'[Title/Abstract] OR Gonadoliberin LHFHSH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'LH-RH'[Title/Abstract] OR LFRH[Title/Abstract] OR 'LH-Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'LH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'LH-FSH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'LH FSH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR LHFSHRH[Title/Abstract] OR LHRH[Title/Abstract] OR Luliberin[Title/Abstract] OR Gonadorelin[Title/Abstract] OR 'Luteinizing Hormone-Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'Luteinizing Hormone Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'FSH-Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR 'FSH Releasing Hormone'[Title/Abstract] OR GnRH[Title/Abstract] OR Factrel[Title/Abstract] OR Cystorelin[Title/Abstract] OR 'Gonadorelin Hydrochloride'[Title/Abstract] OR Kryptocur[Title/Abstract] OR Dirigestran[Title/Abstract] OR 'Gonadorelin Acetate'[Title/Abstract] OR 'aromatase inhibitors' letrozole[Title/Abstract] OR Femara[Title/Abstract] OR Femara[Title/Abstract] OR anastrozole[Title/Abstract] OR Arimidex[Title/Abstract] OR Anastrozole[Title/Abstract] OR Arimidex[Title/Abstract] OR exemestane[Title/Abstract] OR Aromasin[Title/Abstract] OR Aromasil[Title/Abstract] OR Aromasine[Title/Abstract])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Records: 623

Embase (Embase.com) (1974 a 10 marzo 2020)

#1 'endometrium tumor'/exp/mj

#2 'endometrial neoplasm' OR 'endometrial carcinoma' OR 'endometrial carcinomas' OR 'endometrial cancer' OR 'endometrial cancers' OR 'endometrium cancer' OR 'cancer of the endometrium' OR 'carcinoma of endometrium' OR 'endometrium carcinoma' OR 'endometrium carcinomas' OR 'cancer of endometrium' OR 'endometrium cancers':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'medroxyprogesterone acetate'/exp/mj OR 'megestrol acetate'/exp/mj OR 'gestagen'/exp/mj OR 'tamoxifen'/exp/mj OR 'goserelin'/exp/mj OR 'leuprorelin'/exp/mj OR 'gonadorelin derivative'/exp/mj OR 'letrozole'/exp/mj OR 'anastrozole'/exp/mj OR 'exemestane'/exp/mj

#5 ('medroxyprogesterone acetate' OR 'medroxyprogesterone 17-acetate' OR 'medroxyprogesterone 17 acetate' OR 'depo-provera' OR 'depo provera' OR 'depoprovera' OR farlutal OR gestapuran OR curretab OR 'medroxyprogesterone 17-acetate, (6 beta)-isomer' OR perlutex OR provera OR veramix OR cycrin OR 'megestrol acetate' OR 'lin-megestrol' OR 'lin megestrol' OR 'linmegestrol' OR maygace OR megace OR megostat OR megestat OR megefren OR mestrel OR 'nu-megestrol' OR 'nu megestrol' OR 'numegestrol' OR borea OR 'apo-megestrol' OR 'apo megestrol' OR 'apomegestrol' OR tamoxifen OR progestins OR nolvadex OR novaldex OR 'tamoxifen citrate' OR tomaxithen OR zitazonium OR soltamox OR 'luteinizing hormone-releasing hormone agonists' OR 'lhrh agonists' OR 'hormone luteinizing' OR lutropin OR 'lh luteinizing hormone' OR 'icsh interstitial cell stimulating hormone' OR 'interstitial cell-stimulating hormone' OR 'interstitial cell stimulating hormone' OR luteozyman OR zoladex OR 'goserelin acetate' OR leuprorelin OR enantone OR 'leuprolide acetate' OR 'leuprolide monoacetate' OR 'leuprolide l-leu-isomer' OR lupron OR 'gonadotropin releasing hormone' OR 'gn-rh' OR 'gonadoliberin lhfsH releasing hormone' OR 'lh-rh' OR lfrh OR 'lh-releasing hormone' OR 'lh releasing hormone' OR 'lh-fsh releasing hormone' OR 'lh fsh releasing hormone' OR lhfsHrh OR 'lhrh' OR luliberin OR gonadorelin OR 'luteinizing hormone-releasing hormone' OR 'luteinizing hormone releasing hormone' OR 'fsh-releasing hormone' OR 'fsh releasing hormone' OR gnRH OR factrel OR cystorelin OR 'gonadorelin hydrochloride' OR kryptocur OR dirigestran OR 'gonadorelin acetate' OR 'aromatase inhibitors') AND letrozole OR femara OR fémara OR anastrozole OR anastrozole OR arimidex OR exemestane OR aromasin OR aromasil OR aromasine:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

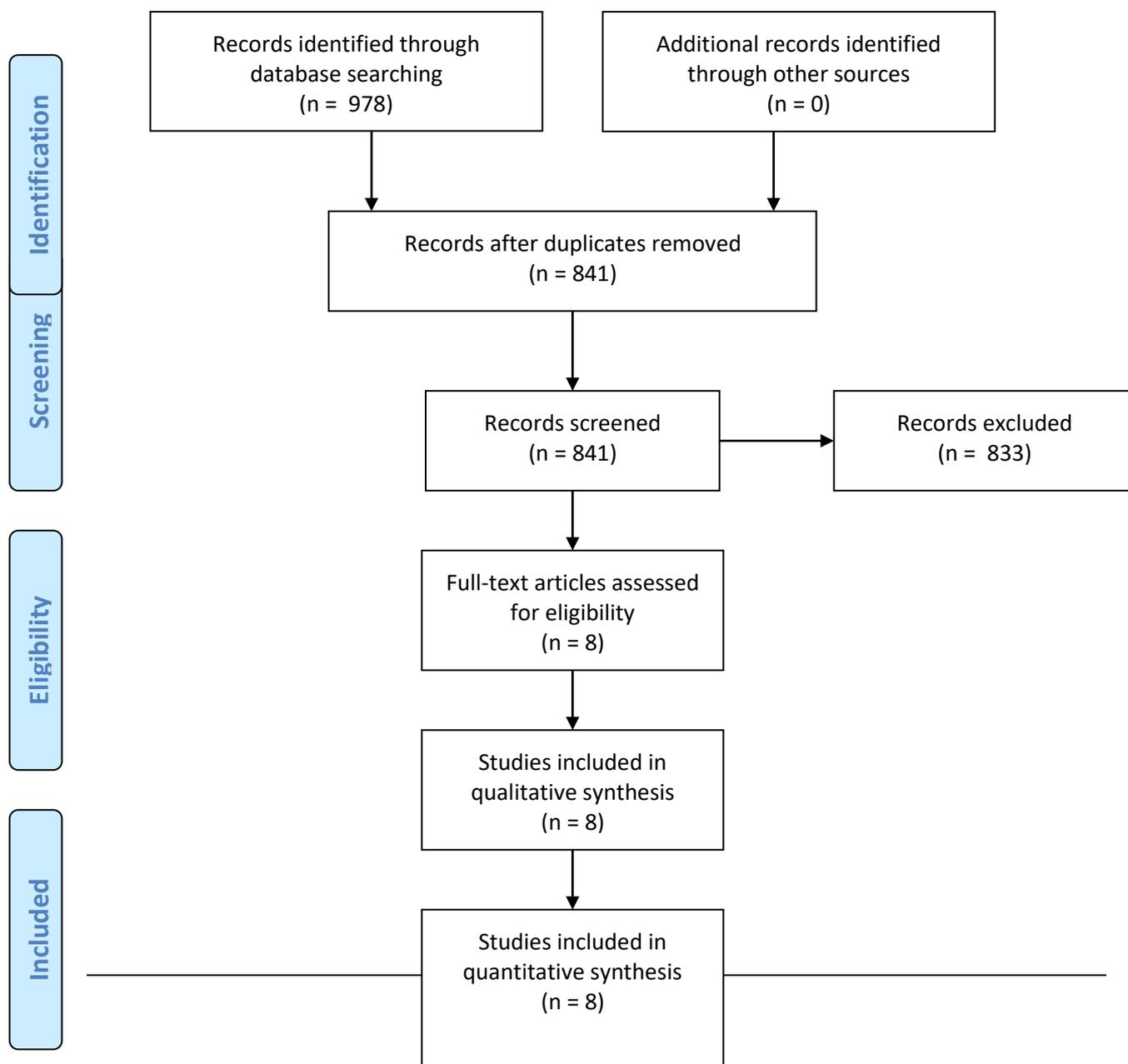
#8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random*:de,ab,ti OR factorial*:de,ab,ti OR crossover*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over*):de,ab,ti) OR placebo*:de,ab,ti OR ((doubl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR ((singl* NEAR/1 blind*):de,ab,ti) OR assign*:de,ab,ti OR allocat*:de,ab,ti OR volunteer*:de,ab,ti
#9 #76 AND #8 17 AND ([adolescent]/lim OR [young adult]/lim OR [adult]/lim OR [middle aged]/lim) AND [embase]/lim

Records: 269

selezionati 1 record

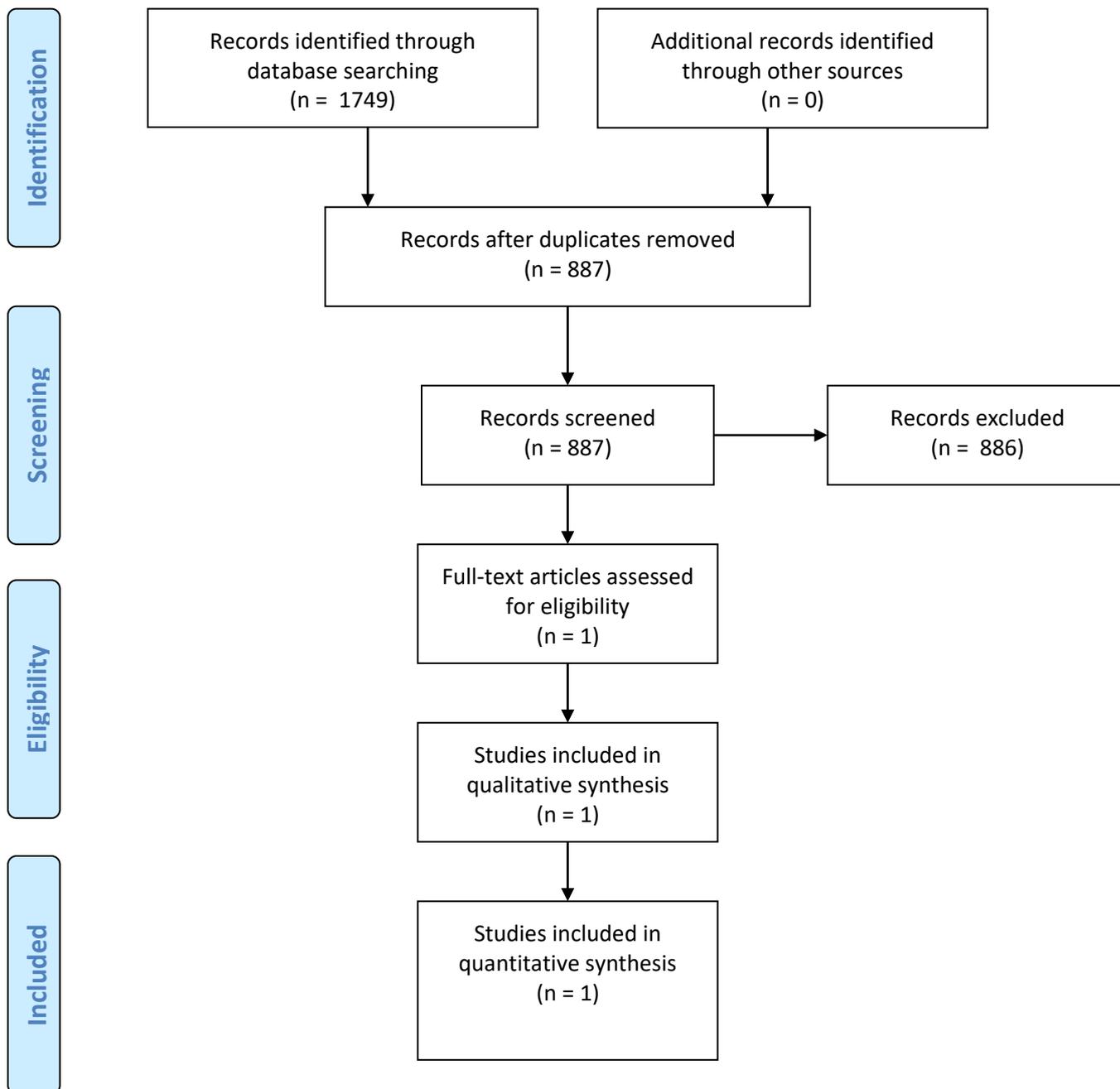


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: Nei pazienti oncologici in età fertile, è raccomandato il counselling per la preservazione della fertilità prima dell'inizio dei trattamenti antitumorali?



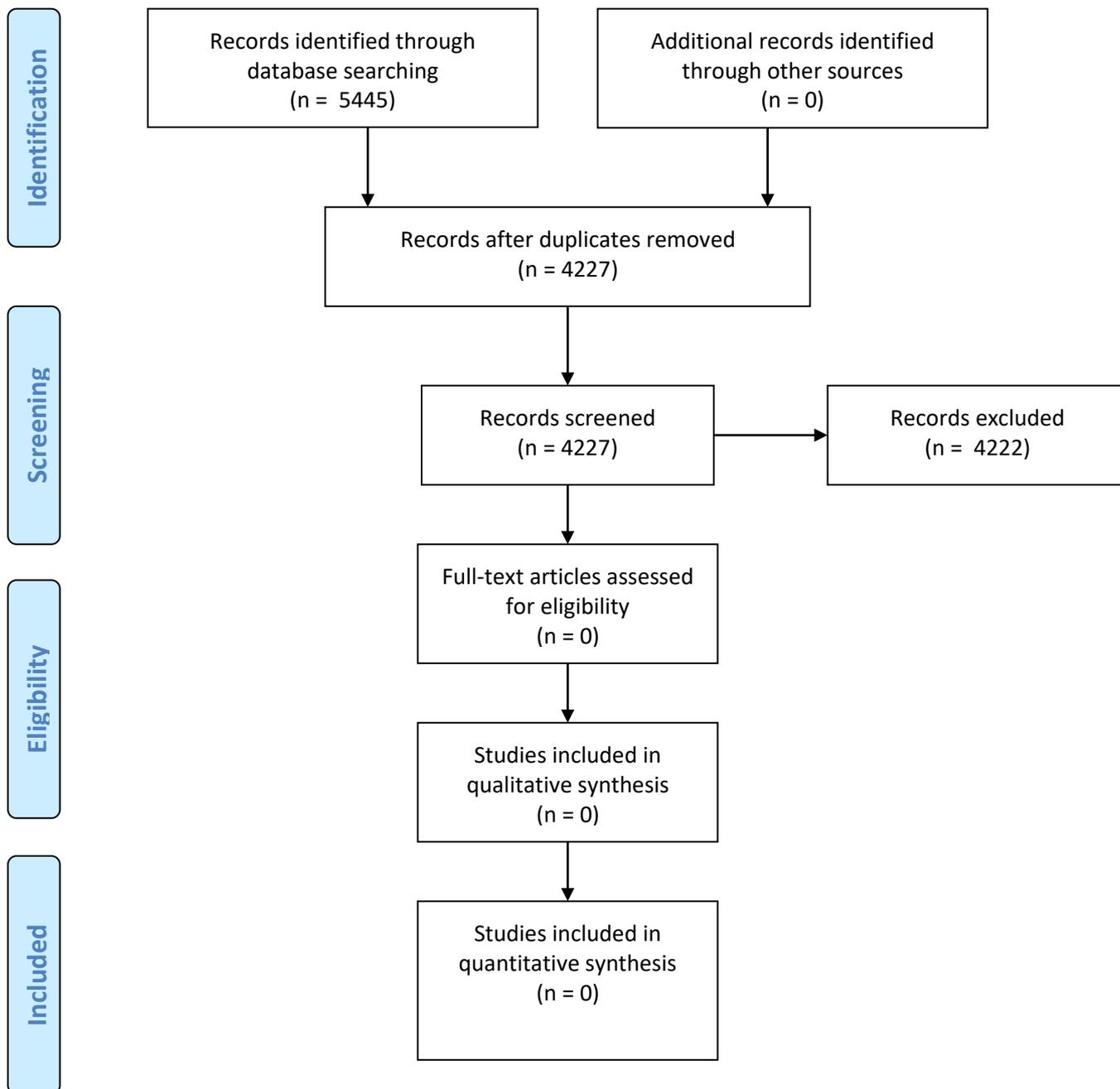


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: E' raccomandata la criopreservazione del seme nei pazienti desiderosi di preservare la fertilità prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici?



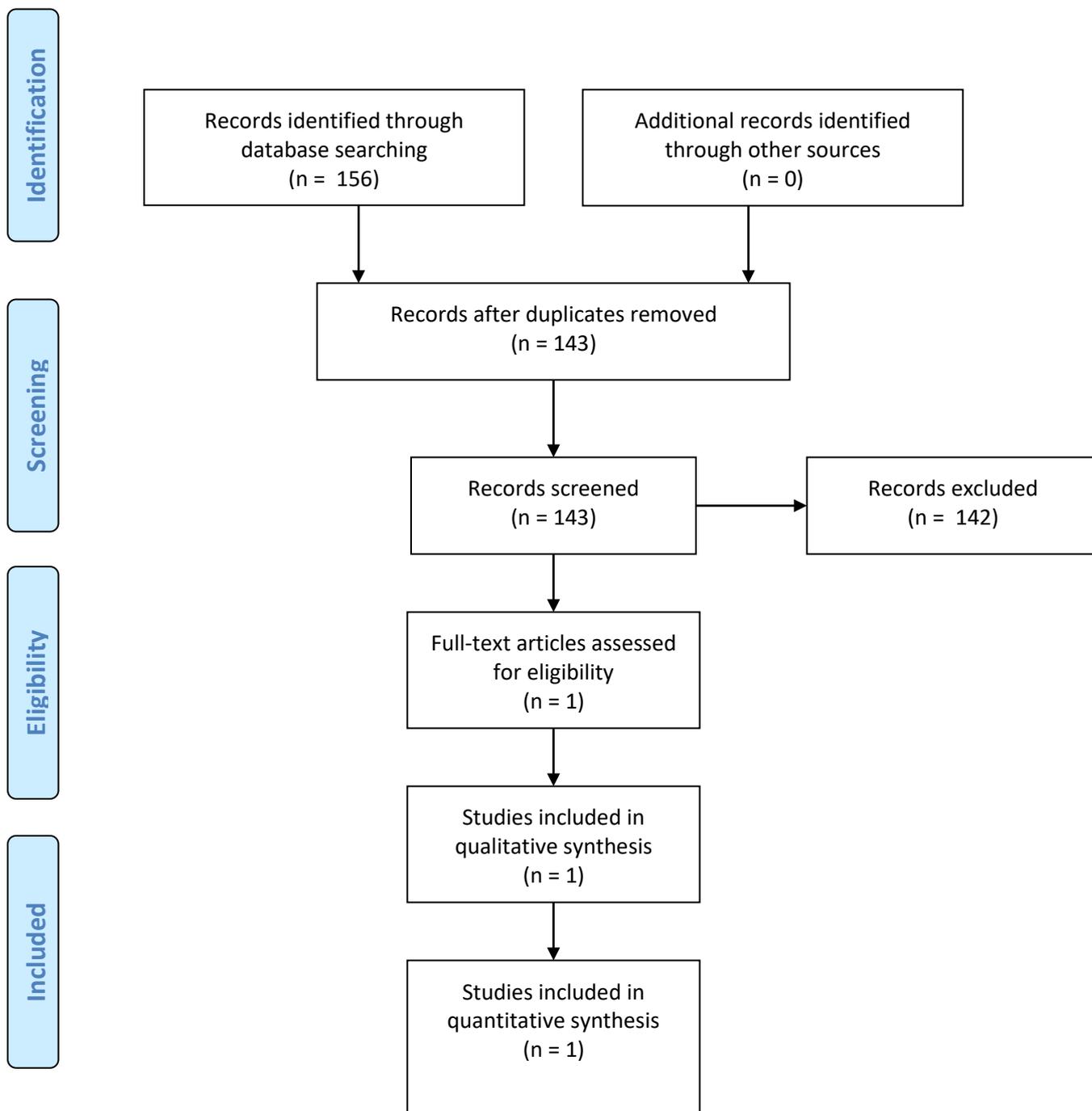


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: E' raccomandata la soppressione gonadica con LHRH analoghi nei pazienti di sesso maschile in età fertile prima e durante i trattamenti oncologici?



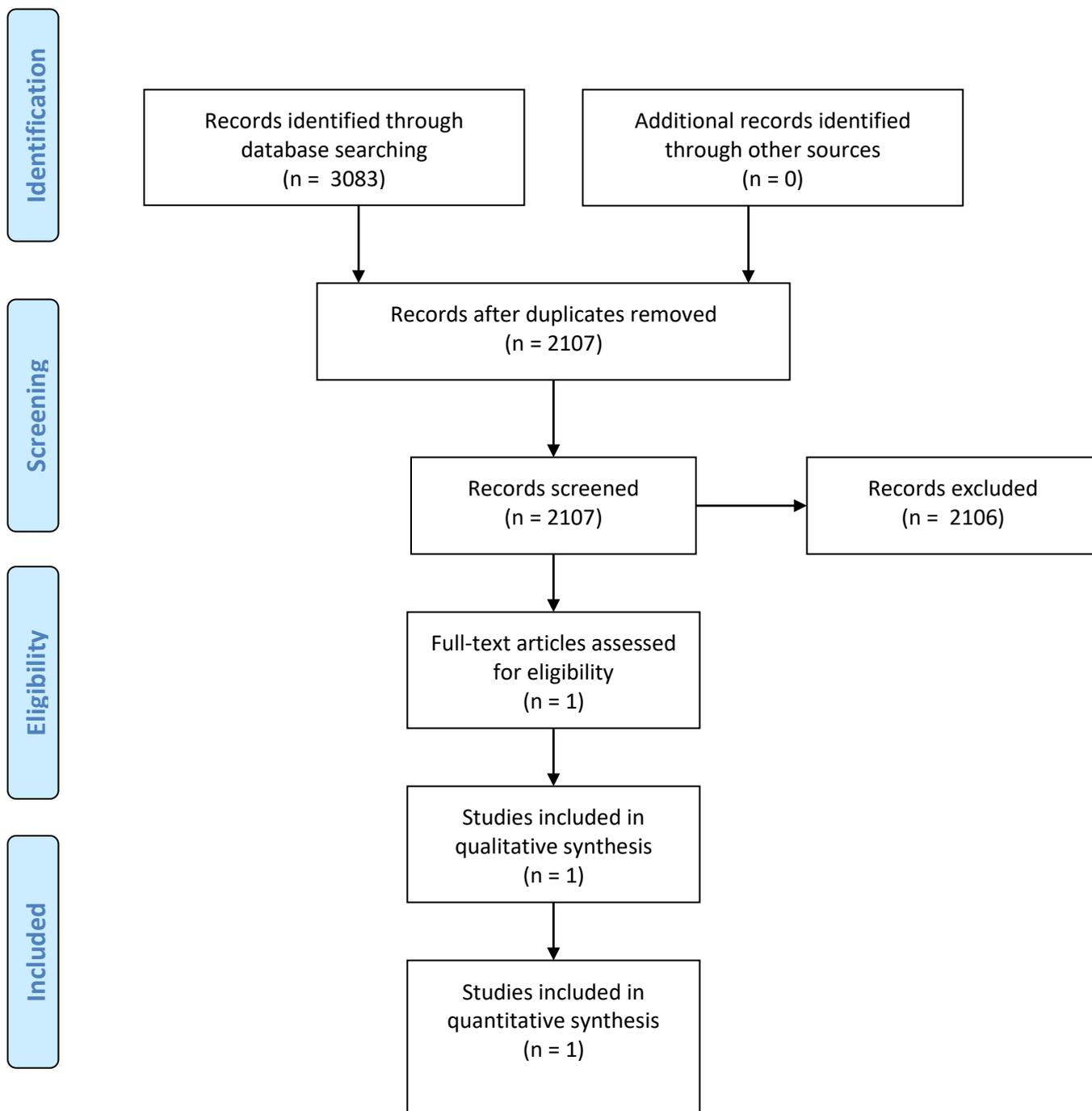


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4: La trasposizione ovarica per la preservazione della funzionalità ovarica deve essere proposta a tutte le pazienti in età fertile candidate ad irradiazione pelvica?



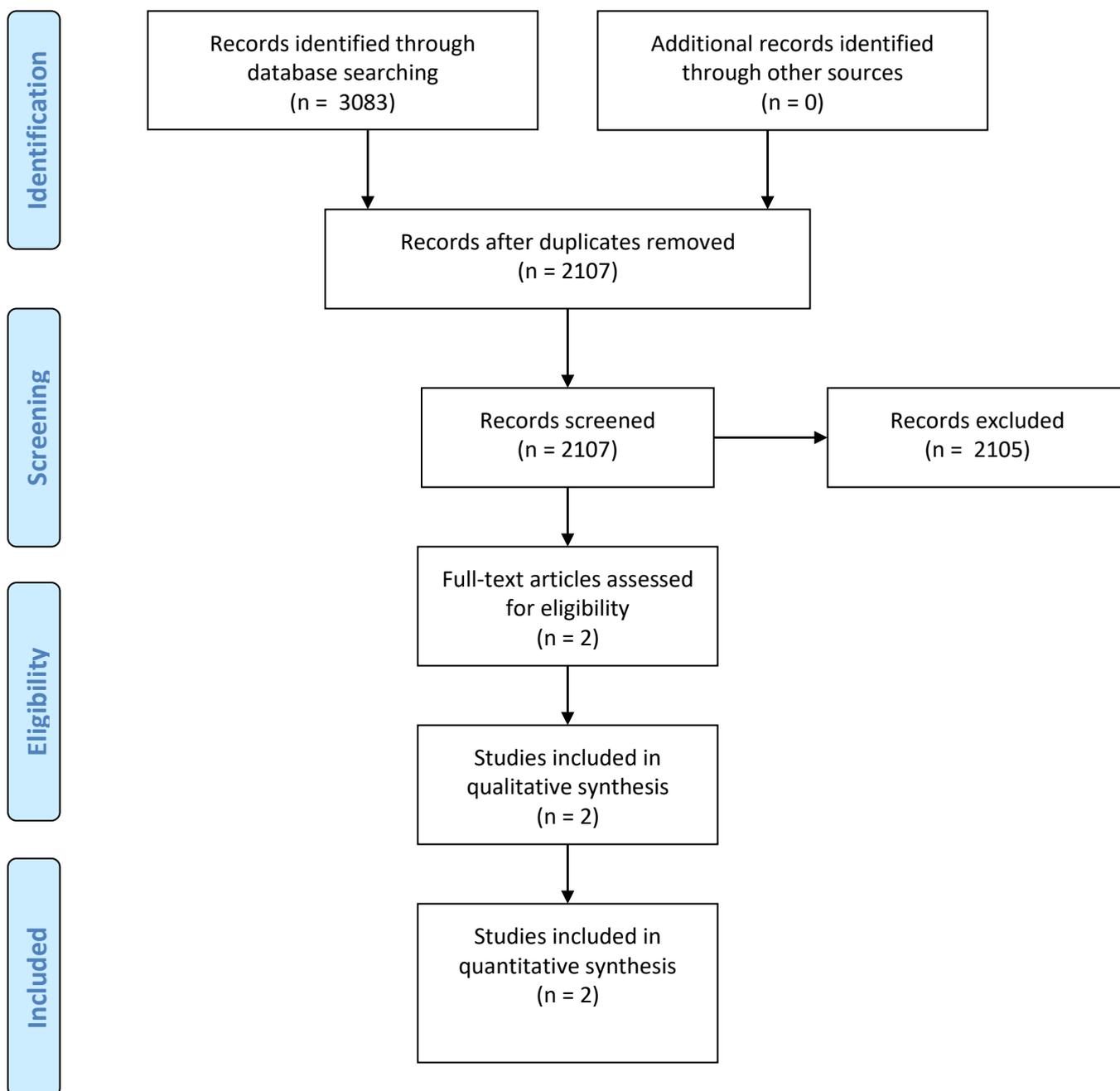


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5: A quali pazienti deve essere proposta la crioconservazione del tessuto ovarico per la preservazione della funzionalità ovarica prima dell'inizio dei trattamenti oncologici?



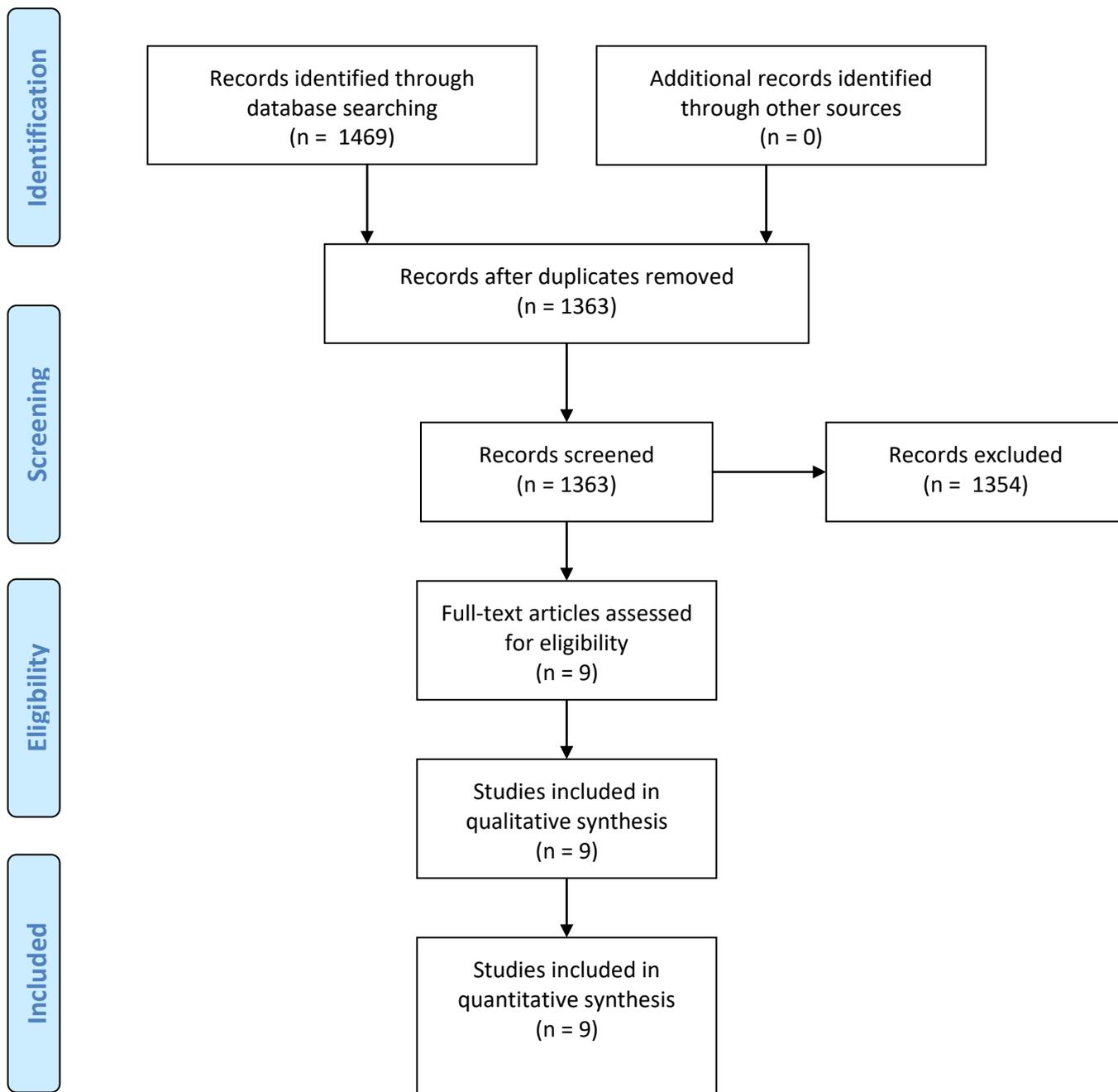


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q6: La crioconservazione degli ovociti deve essere proposta a tutte le pazienti in età fertile per la preservazione della fertilità prima dell'inizio dei trattamenti oncologici?



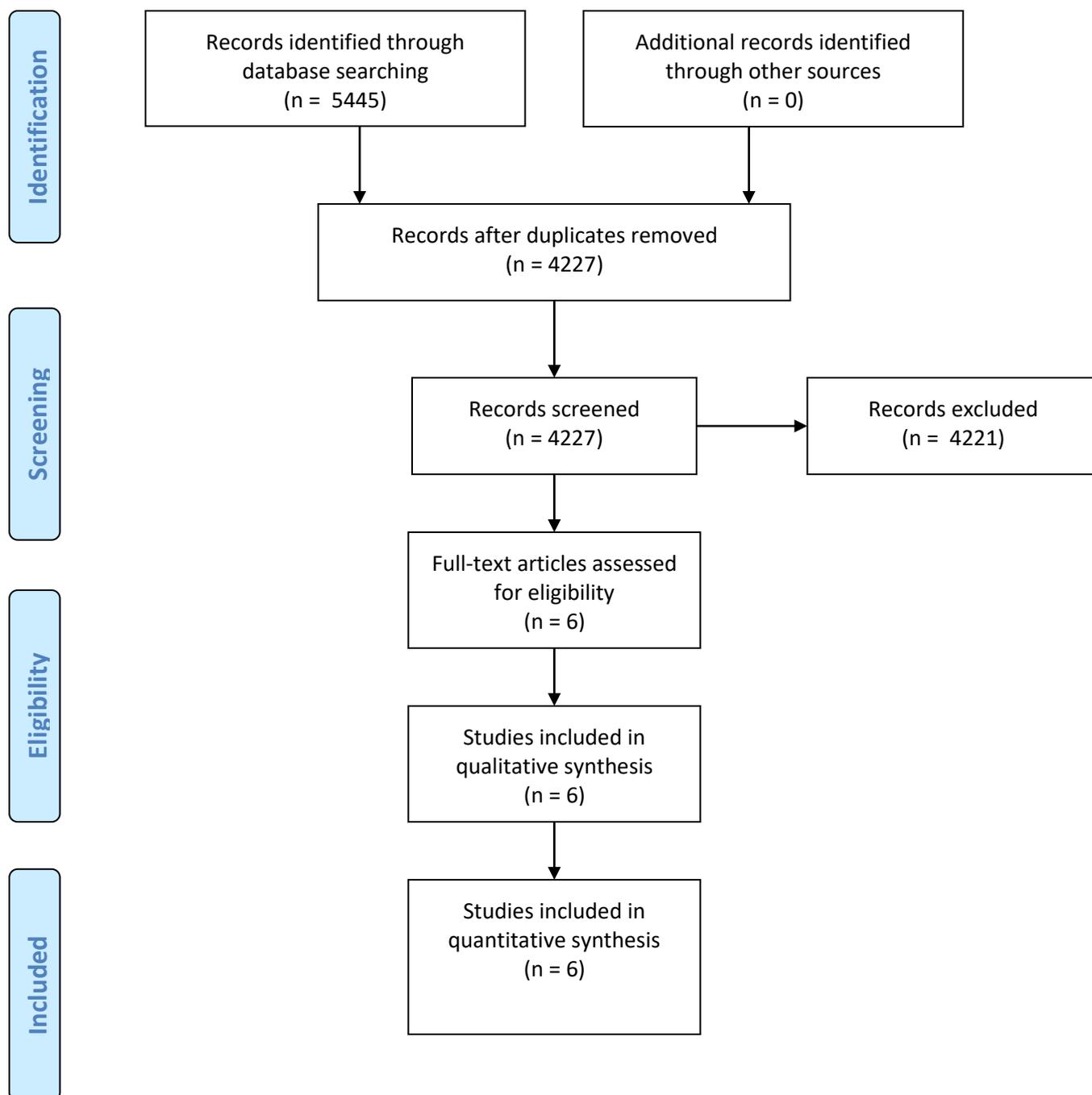


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7: La stimolazione ovarica può essere eseguita con sicurezza nelle pazienti con tumori ormono-sensibili?



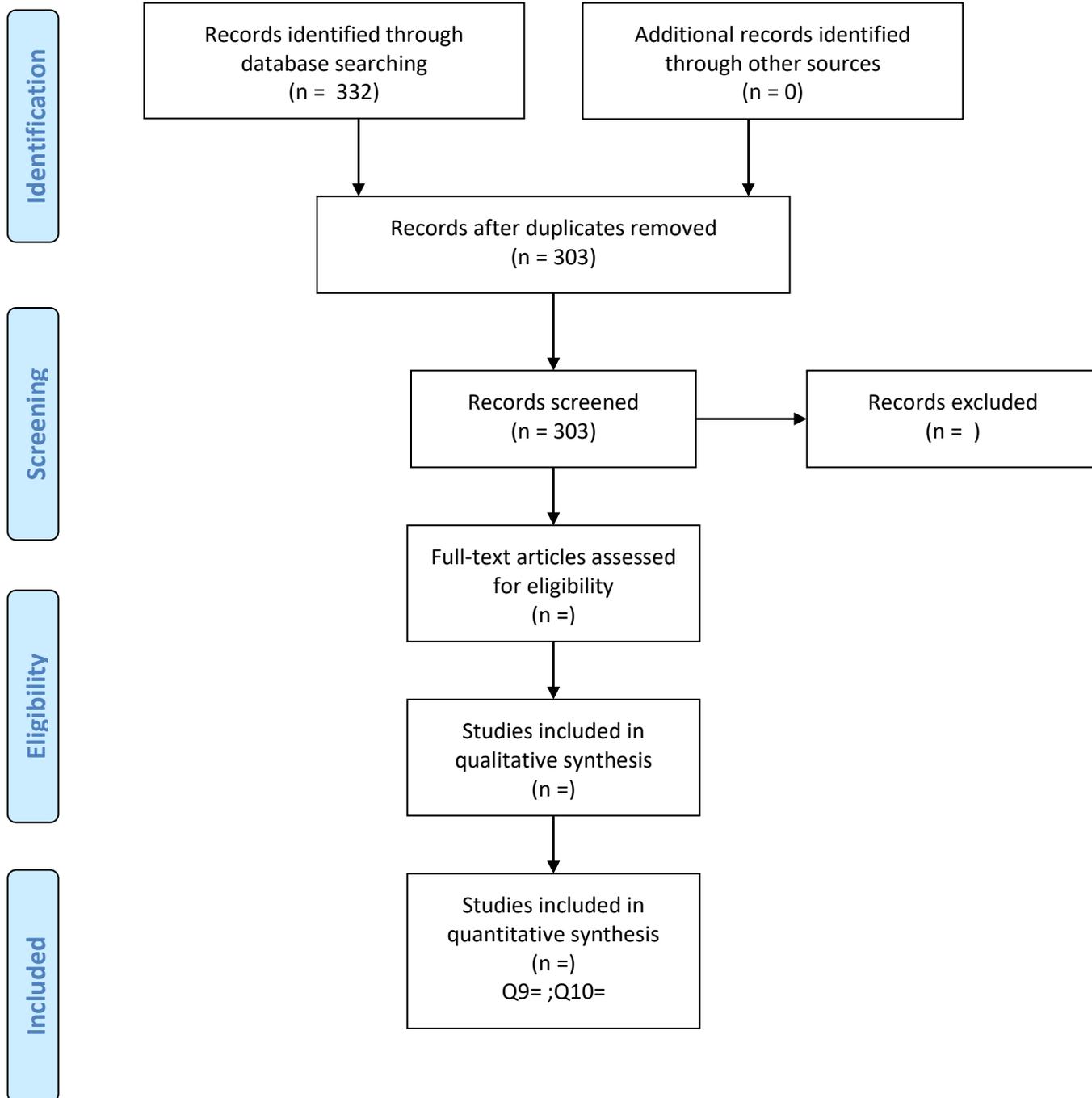


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8: Nelle pazienti in pre-menopausa candidate ad un trattamento chemioterapico, è raccomandato l' utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti a scopo di preservazione della funzionalità ovarica?



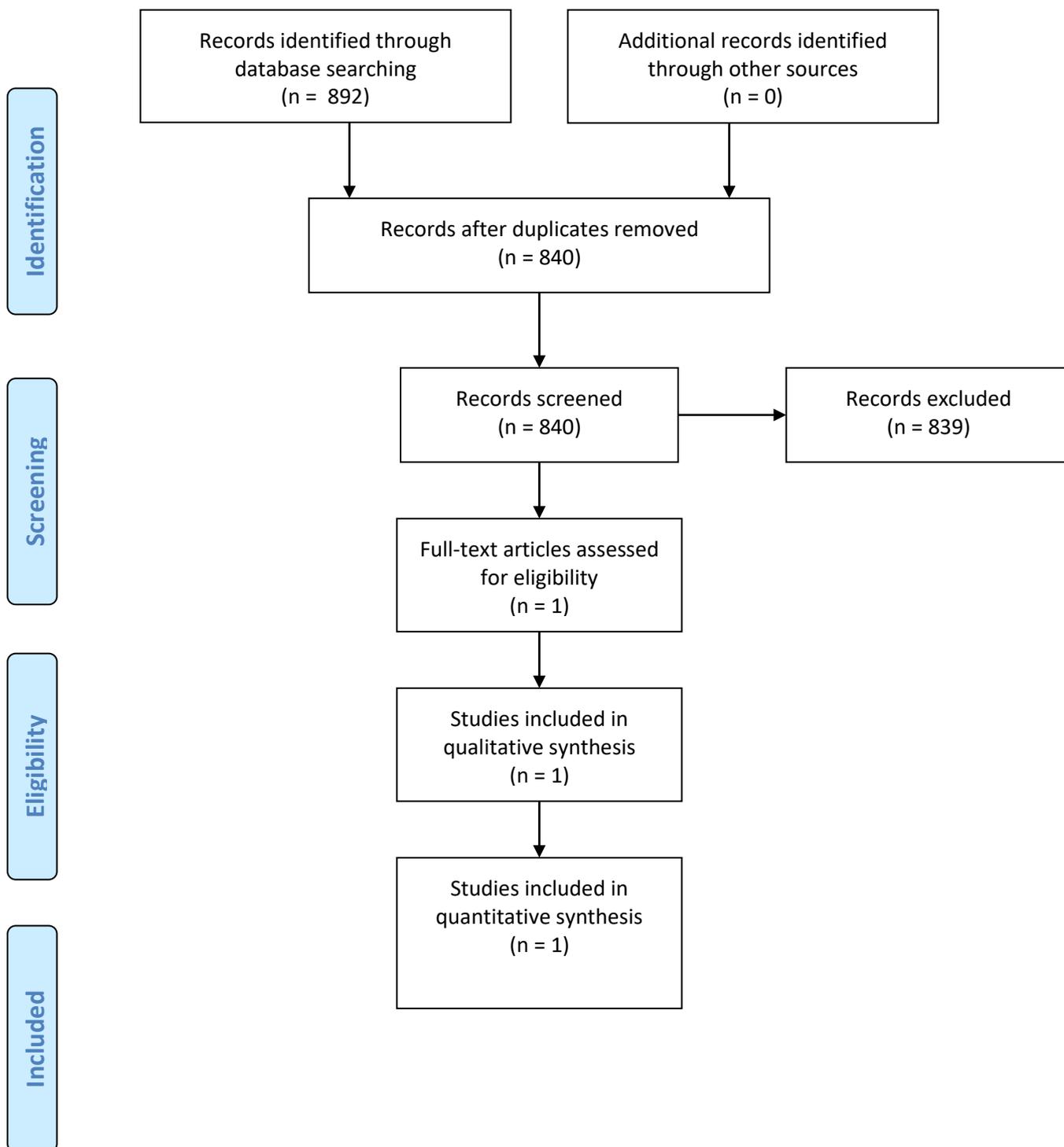


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9 & Q10





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11: A quali pazienti in età fertile con diagnosi di tumore dell'endometrio può essere proposta una terapia conservativa ormonale?





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2019.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

17 gennaio 2019

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE.....	131
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET	131
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....	131
A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA	131
B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG.....	132
C. METODOLOGIA	132
D. REVISIONE DEI DOCUMENTI.....	135
E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE	135
F. AGGIORNAMENTO PERIODICO	135
G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM	135
H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE.....	135
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI	136
4. BIBLIOGRAFIA.....	138
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	139
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	139
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	139
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	139
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	140
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	141
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso.....	141
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015	142
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	144
2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE).....	145
2.4.1. Bilancio tra benefici e danni.....	148
3. Raccomandazioni cliniche	149
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche.....	150
3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno.....	152
4. CRITICAL APPRAISAL.....	153
5. Voci bibliografiche.....	156

LINEE GUIDA AIOM 2019: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Stefania Gori, Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti, Valter Torri

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza e rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

E' inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 39 e la maggior parte è ancora composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In 6 Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2017, www.aiom.it) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del").

Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:

P: Nei pazienti con (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

I: il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

C: è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

O: con riferimento agli **outcome** di beneficio e di danno (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)"

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di un bibliometrista esperto.

- **Il panel indipendentemente dal Gruppo Metodologico** identifica gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 5/7 della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basa su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui manchino evidenze o una raccomandazione fosse per lo più basata sulle opinioni del panel, anche questo verrà esplicitato nel box della raccomandazione come di seguito: “* giudizio espresso dal panel” e la qualità delle evidenze sarà indicata con un asterisco (*).
- Inoltre alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

<p>Negativa Debole</p>	<p>“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”</p>	<p>l’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)</p>
<p>Negativa Forte</p>	<p>“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”</p>	<p>l’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)</p>

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc) e alle sue preferenze/attese/valori.
L’opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l’uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l’EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I panelisti si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM (www.aiom.it) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

E' inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

E' prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Linee Guida AIOM
Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica

RIGHT-1

RIGHT-2

RIGHT-3



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfettibili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		“SIGN”	“GRADE”	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso		√	Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili		√	Per GRADE: Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze		√	Per GRADE: criteri di inclusione/esclusione evidenze esplicitati in corso d'opera; quasi mai a priori (quesiti a volte poco chiari)
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	Escludendo i quesiti risolti con GRADE, poche LG si attengono alla valutazione metodologica del corpo delle evidenze come espresso nel manuale operativo
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione		√	Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze)
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√	√	Escludendo il GRADE, le raccomandazioni espresse raramente rispecchiano quanto descritto nel testo
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto		√	
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione		√	
14	Procedure di aggiornamento continuo		√	
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue		√	
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione		√	Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili			Richiesto ma non implementato dalla quasi totalità delle LG
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica			
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG		√	Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG		√	
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile		√	Disponibile

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√	√	√	√	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	√*	√		√	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	NR	NR	NR	√	NR

4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	√*	NR	√	√	√
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa	√*	NR	NR	√	NR
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati	NR	NR	NR	√	NR
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√*	NR	NR	√	NR
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√*	NR	NR	√	NR
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√*	NR	NO	√	NO
10	Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione	√*	√	√	√	NR
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√*	NR	√	√	NA
12	Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto	√	NR	√	√	NA
13	LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione	√	NR	NR	√	NR
14	Procedure di aggiornamento continuo	√	√	√	√	√
15	Raccomandazioni specifiche e non ambigue	√	√	√	√	NA
16	Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione	√	√	√	√	NA
17	Raccomandazioni chiave facilmente identificabili	√	√	√	√	NA
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG	NR	NR	NR	√	NR
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	NR	NR	√	√	NR
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG	NR	NR	NR	√	NR
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√	NR	√	√	NR
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√	NR	NR	NR	NR
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√	√	√	√	√

*Solo per il processo GRADE; *solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo, Valter Torri

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing. Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

– **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)

il trattamento con (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

è suscettibile di impiego in alternativa a (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?

(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno) (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (panelisti) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei panelisti, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

Rating (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
7 8 9	<i>outcome</i> importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	<i>outcome</i> importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	<i>outcome</i> non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Tab.1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

I panelisti che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc, seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca deve essere esplicitata, disponibile (in appendice o *on demand*) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni con il **metodo GRADE**, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

E' auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)¹. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti che ancora non saranno affrontati con metodologia GRADE, rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

¹ descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

Importante: indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⁻) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⁻) si intendono “risultati non affidabili”. In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (**) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*) (⁻), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

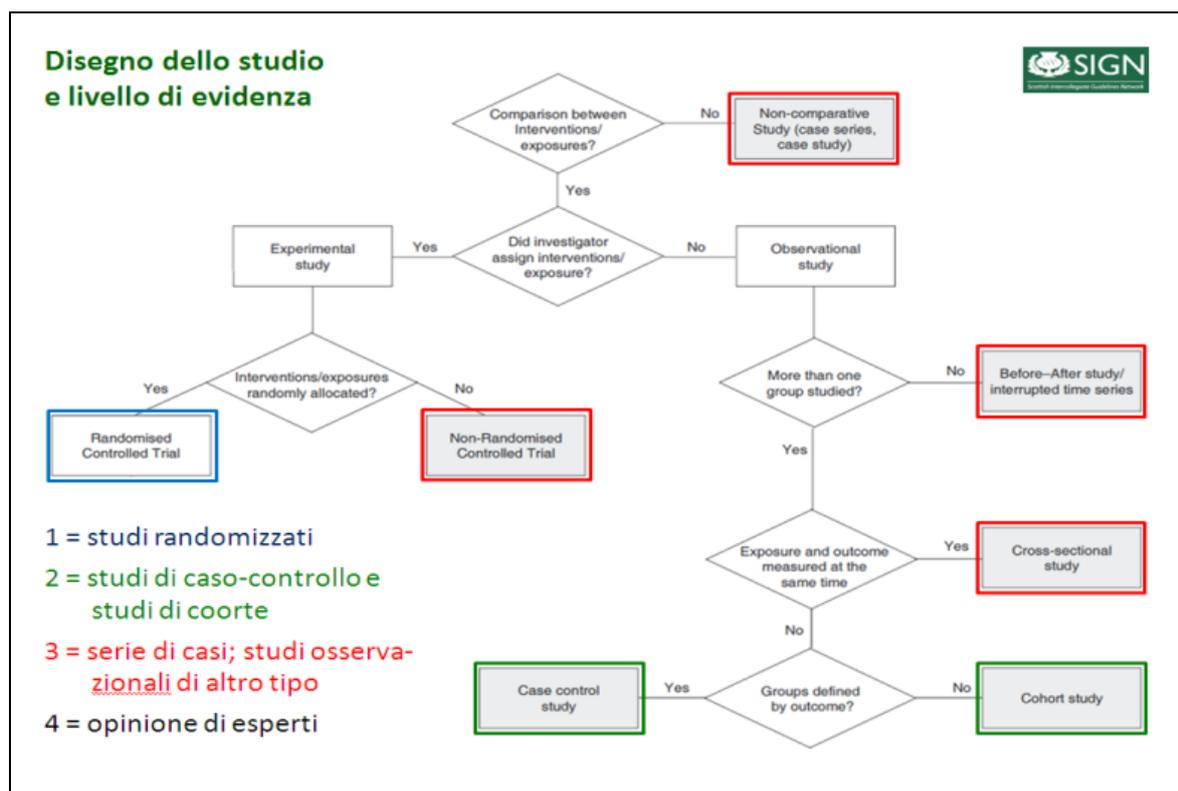


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure
----------	--

	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

2.3.2.1. *Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"*

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A**² a **B**³.

² RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

³ RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

2.4. Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design - errori nella pianificazione e conduzione dello studio:** sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
 - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
 - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
 - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
 - .i. esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
 - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
 - .i. altri bias outcome specifici: *crossover*.
 - 2. *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
-
- ✓ **Precision – valuta la *precisione delle stime*:**
 - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
 - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.

 - ✓ **Directness – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)***
 - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
 - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
 - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti la

indirectness dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere

- Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

- ✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
 - a. Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l'aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.

Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle

Tipo di prove	Studio controllato e randomizzato = alta
	Studio osservazionale = bassa
	Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso
A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio 2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli) 3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	<ol style="list-style-type: none"> 1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

prove

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

Livello qualità	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto
Bassa	I risultati sono poco credibili	È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

2.4.1. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti

negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni “forti” (a favore o contro l’uso dell’intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell’intervento)
- ✓ sfavorevole

2.4.2. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell’ EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell’EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

3. Raccomandazioni cliniche⁴

Esprimono l’importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all’importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	l’intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l’intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell’esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento

⁴ A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

Negativa Debole	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica	l’intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l’intervento xxx non deve essere preso in considerazione	l’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
 - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l’intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “debole”.
 - le raccomandazioni “deboli” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni negative) ma c’è ancora una non trascurabile incertezza.
 - una raccomandazione “debole” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione debole, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d’intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
----------------------------	-------------------------	-------------------------------------

B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) ⁵	Positiva debole
----------	--	------------------------

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione.	Positiva forte

Nel caso delle raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è arancione (**Tab.9**).

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
MOLTO BASSA	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preso in considerazione, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	Positiva debole

A fine capitolo verrà inserita la tabella sinottica delle decisioni del panel nel merito della forza della raccomandazione e del rapporto tra benefici e danni.

⁵ A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

3.2. Sintesi della raccomandazione e del rapporto beneficio/danno GRADE

1

QUESITO 1: Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare, pretrattati con inibitori di VEGF/VEGFr, il trattamento con **Nivolumab** può essere preso in considerazione in alternativa a un ritrattamento con inibitore di VEGF/VEGFr o un inibitore di mTOR?

RACCOMANDAZIONE:

Nei pazienti affetti da carcinoma renale metastatico variante istologica a cellule chiare pretrattati con un VEGFr-TKi, il trattamento con Nivolumab dovrebbe essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima scelta.

Forza della raccomandazione: **Positiva Forte**

Qualità delle Evidenze (confronto vs Everolimus): **Bassa.**

Outcome di beneficio: Bassa; *Outcome* di danno: Bassa

Motivazioni/Commenti al rapporto Beneficio/Danno (Confronto vs Everolimus):

Outcome di beneficio: 27% riduzione relativa del rischio di decesso, 22% riduzione relativa del rischio di progressione, miglioramento dei parametri di qualità della vita, della stomatite, della nausea e della anemia rispetto ad Everolimus.

Outcome di danno: maggiore incidenza di prurito (14%) rispetto ad everolimus (9.8%). Fatigue sovrapponibile

Votazione rapporto Beneficio/Danno

Favorevole	Incerto (favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
8	0	0	0

Votazione Forza della Raccomandazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
8	0	0	0

Implicazioni per le ricerche future:

Necessità di uno studio randomizzato vs Axitinib a progressione da una prima linea di trattamento con VEGFr-TKi; verifica dell'esistenza di marcatori predittivi di efficacia.

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio $\geq 70\%$ dello strumento AGREE II e un punteggio $\geq 0\%$ nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)

RECLUTAMENTO: rappresentatività dei pazienti	
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi
ALLOCAZIONE: allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento	

<p>E' presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione? Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta? La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.</p>
<p>CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?</p>	
<p>Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.</p>
<p>FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.</p>	
<p>Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat. Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.</p>	<p>Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.</p>
<p>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?</p>	
<p>Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.</p>	<p>Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc). Tuttavia queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo.</p>
<p>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</p>	
<p>QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?</p>	
<p>Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.</p>
<p>SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?</p>	
<p>Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati</p>	<p>Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in</p>

come un “forest plot” (figura tipica delle meta-analisi)	particolare nelle figure
ETERogeneità DEI RISULTATI: I risultati degli studi sono simili tra loro?	
Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I ²), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

STUDI DI COORTE	STUDI CASO-CONTROLLO
I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? Cercare le informazioni nella sezione dei metodi	
RECLUTAMENTO	
Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)	I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli
MANTENIMENTO	
Adeguate percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati	Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili
MISURAZIONE	
Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell’outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)	Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione (in cieco rispetto al fattore di esposizione)
FOLLOW-UP	
Contenimento dei drop-out	
CONFONDIMENTO	
Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell’effetto osservato	Identificazione dei possibili fattori di confondimento Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell’effetto osservato
ASSOCIAZIONE	

Probabile nesso di causalità	Probabile nesso di causalità
------------------------------	------------------------------

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

PRISMA: Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

CONSORT 2010: Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati. Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

NEWCASTLE-OTTAWA SCALE: per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali

STARD: linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

QUADAS-2: per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

EQUATOR network: Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

E' preferibile utilizzare il metodo "Vancouver" (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

Esempio

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell

carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.