ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Linee guida

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Edizione 2025

AIRO Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica
LA CURA DI PRECISIONE

Italian Germ cell cancer Group

siams Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità

SIGO SOCIETA' ITALIANA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA

Società di Riproduzione Umana

Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 21 maggio 2021

Aggiornamento 10 gennaio 2022

Aggiornamento 25 novembre 2026

Coordinatore	Lucia Del Mastro		Oncologo – Clinica di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova
Segretario	Matteo Lambertini		Oncologo – UOC Clinica di Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova
Membri del panel di esperti	Carlo Alviggi		Professore in Ginecologia e Ostetricia – Medicina della Riproduzione, Università di Napoli Federico II
	Paola Anserini		Dottore in Ginecologia e Ostetricia – SS Fisiopatologia della Riproduzione Umana, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
	Eva Blondeaux		Oncologo – UO Epidemiologia Clinica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova
	Ugo De Giorgi		Oncologo – Oncologia Clinica e Sperimentale, IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST), Meldola
	Gianluca Ingrosso		Oncologo Radioterapista – Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia
	Giorgia Mangili		Dottore in Ginecologia e Ostetricia – Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, IRCCS San Raffaele, Milano
	Fedro Alessandro Peccatori		Dottore in Ginecologia e Ostetricia – Fertilità e Procreazione, Div. Oncologia Ginecologica, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano
	Valentina Sini		Oncologo – UO Centro Oncologico Santo Spirito – Nuovo Regina Margherita, ASL Roma 1
Revisori	Saverio Cinieri	AIOM	Oncologo – Oncologia, ASL Brindisi
	Gabriella Macchia	AIRO	Oncologo Radioterapista – Radioterapia, Responsible Research Hospital, Campobasso
	Enrico Vizza	SIGO	Dottore in Ginecologia e Ostetricia – Ginecologia Oncologica, Istituto Regina Elena IRCCS, Roma
	Andrea Garolla	IGG	Professore Associato di Endocrinologia, Università di Padova; UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione, Azienda Ospedale Università di Padova

	Alberto Ferlin	SIAMS	Professore Ordinario di Endocrinologia, Università di Padova; Direttore UOC Andrologia e Medicina della Riproduzione, Azienda Ospedale Università di Padova
	Francesca Parissone	SIRU	Ginecologo – Centro PMA Tethys, Verona; Coordinatore Gruppo di Interesse Speciale SIRU Donazione e Preservazione della Fertilità
	Gianluca Gennarelli	SIFES	Dottore in Ginecologia e Ostetricia – Centro di Fisiopatologia della Riproduzione e PMA, Ospedale Universitario Sant'Anna, Città della Salute e della Scienza di Torino
	Chiara Martin		Paziente
	Vincenza Aleo		Infermiera – IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Università degli Studi di Genova
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
	Marta Monteforte		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Valutazione e sintesi delle prove
	Antonino Carmelo Tralongo		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

Indice

Come leggere le raccomandazioni 5
Scopo e obiettivi della Linea guida 7
Algoritmi 12
1. Introduzione 14
2. Diventare genitori dopo il cancro 19
3. Rischio di infertilità correlato ai trattamenti antitumorali 26
3.1 Chemio-immunoterapia e terapia endocrina 29
3.2 Radioterapia 33
4. Tecniche di preservazione della fertilità 37
4.1 Il quadro legislativo italiano 39
4.2 Tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo 40
4.2.1 Crioconservazione del seme 41
4.2.2 Protezione gonadica con trattamenti ormonali 45
4.2.3 Crioconservazione di tessuto testicolare nei pre-puberi 47
4.3 Tecniche di preservazione della fertilità nella donna 48
4.3.1 Trasposizione ovarica (ooforopessi) 50
4.3.2 Crioconservazione di tessuto ovarico 54
4.3.3 Crioconservazione ovocitaria 59
4.3.4 Crioconservazione dell'embrione 69
4.3.5 Utilizzo di tecniche di PMA e preservazione della fertilità dopo trattamento di neoplasia maligna 71
4.3.6 Utilizzo di LHRH analoghi in concomitanza a chemioterapia 75
5. Trattamenti conservativi per tumori ginecologici 83
Bibliografia 105
Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE) 125
Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi 158
Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM 177
Appendice 4: Commenti dei revisori esterni 204
Appendice 5: Conflitti di interesse 206

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze 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 (vedi capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

Qualità globale delle prove (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione (3)
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)	**Forte a favore**

(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) RACCOMANDAZIONE CLINICA
Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del PICO* 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: *Sono state rilevate le seguenti limitazioni:* *Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:*
Implicazioni per le ricerche future:
Qualità delle prove La qualità delle prove è stata giudicata ……. per i seguenti motivi:
Qualità globale delle prove: …….

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA
La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su quattro livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"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)
Condizionata a favore	"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)
Condizionata a sfavore	"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)
Forte a sfavore	"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)

CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale metodologico LG AIOM 2021, 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	**Forte a favore**
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 qualità delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

Nei casi in cui non sono state reperite prove di efficacia e ci si è dovuti basare solo su raccomandazioni o indicazioni contenute in Linee guida e protocolli, e nei casi in cui ricorrevano le condizioni adeguate (messaggio necessario, indicazione realizzabile, esistenza di evidenza indiretta a favore del beneficio netto, uso poco efficiente delle risorse a disposizione per raccogliere e sintetizzare tutta l'evidenza indiretta), il panel non ha formulato raccomandazioni ma ha espresso unicamente "Good practice statement".

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

Inoltre, come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione "forte" a fronte di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa".

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 rivolgono è rappresentata da soggetti con qualsiasi diagnosi oncologica in età riproduttiva senza distinzione di sesso.

Gli studi considerati a supporto delle singole raccomandazioni non riportano dati stratificati per sesso alla nascita o identità di genere, per questo non sarà possibile formulare raccomandazioni specifiche e dedicate ai diversi sottogruppi di popolazione.

APPLICABILITÀ

Implementazione

La diffusione e l'implementazione della presente Linea guida trarranno vantaggio dalla partecipazione multidisciplinare di Società scientifiche, Associazioni di pazienti e reti oncologiche nazionali coinvolte nella preservazione della fertilità in pazienti oncologici. La Linea guida sarà diffusa tramite i principali canali istituzionali e scientifici, pubblicata sui siti web delle Società scientifiche partecipanti e presentata nei principali congressi nazionali e internazionali di oncologia, medicina della riproduzione, ginecologia, andrologia, ematologia, pediatria e infermieristica oncologica.

Saranno promosse iniziative formative rivolte ai professionisti sanitari coinvolti nel percorso oncologico e riproduttivo, anche mediante corsi ECM, webinar e attività di formazione interdisciplinare. Particolare attenzione sarà dedicata alla sensibilizzazione degli oncologi, dei medici di medicina generale, degli specialisti della fertilità e delle équipe multidisciplinari sull'importanza del counselling precoce relativo al rischio di infertilità correlato ai trattamenti antitumorali.

Potranno inoltre essere promossi percorsi di Alta Formazione Universitaria e programmi di aggiornamento dedicati all'oncofertilità, con l'obiettivo di uniformare le competenze professionali e favorire l'accesso tempestivo ai percorsi di preservazione della fertilità.

Sarà predisposto materiale divulgativo rivolto ai pazienti e ai caregiver, al fine di rendere le raccomandazioni accessibili e comprensibili anche alla popolazione generale. In particolare, saranno prodotti documenti informativi, articoli scientifici e materiali divulgativi riguardanti le opzioni disponibili per la preservazione della fertilità, i percorsi assistenziali e gli aspetti etici, organizzativi e psicologici correlati.

Fattori facilitanti e possibili ostacoli

Il panel ritiene che uno dei principali fattori facilitanti per l'implementazione della presente Linea guida sia la crescente attenzione verso la qualità di vita dei pazienti oncologici e dei lungosopravviventi, inclusa la tutela della salute riproduttiva e sessuale. Negli ultimi anni si è progressivamente consolidata, nella comunità scientifica e clinica, la consapevolezza che la preservazione della fertilità rappresenti parte integrante della presa in carico globale del paziente oncologico in età fertile.

Ulteriore elemento facilitante è rappresentato dallo sviluppo di reti oncologiche e percorsi multidisciplinari dedicati all'oncofertilità, che consentono una più rapida identificazione dei pazienti candidabili alle procedure di preservazione della fertilità e un più efficace coordinamento tra oncologi, specialisti della riproduzione, chirurghi, radioterapisti, psicologi e personale infermieristico.

Tra i principali ostacoli all'applicazione della Linea guida permangono tuttavia la disomogeneità territoriale nell'accesso ai servizi di preservazione della fertilità, la limitata disponibilità di Centri specializzati in alcune aree geografiche e la variabilità regionale dei percorsi organizzativi e delle modalità di rimborso delle procedure. Ulteriore criticità è rappresentata dalla necessità di garantire una tempestiva valutazione specialistica senza ritardare l'avvio dei trattamenti oncologici.

Potranno inoltre costituire fattori limitanti la non uniforme conoscenza delle procedure di oncofertilità da parte dei professionisti sanitari, le difficoltà organizzative nella gestione dei percorsi multidisciplinari urgenti e, in alcuni casi, le problematiche etiche, psicologiche o culturali associate alle tecniche di preservazione della fertilità.

L'implementazione di programmi formativi dedicati, la definizione di PDTA condivisi e il rafforzamento delle reti regionali e nazionali di oncofertilità potranno favorire una progressiva estensione dell'applicazione della presente Linea guida.

Monitoraggio

Verrà condotto un audit periodico, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti assistenziali, al fine di verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente Linea guida.

Indicatori di processo per l'aderenza alla Linea guida potranno includere:

- percentuale di pazienti in età fertile che ricevono counselling sul rischio di infertilità correlato ai trattamenti oncologici;
- tempo intercorrente tra diagnosi oncologica e consulenza specialistica di oncofertilità;
- numero di pazienti inviati ai Centri di medicina della riproduzione;
- percentuale di pazienti sottoposti a procedure di preservazione della fertilità;
- attivazione di PDTA multidisciplinari dedicati all'oncofertilità nei diversi setting assistenziali.

Indicatori di esito potranno comprendere:

- accesso effettivo alle procedure di preservazione della fertilità;
- esiti riproduttivi a lungo termine;
- soddisfazione del paziente rispetto al counselling ricevuto;
- impatto sulla qualità di vita;
- monitoraggio degli eventuali ritardi nell'avvio dei trattamenti oncologici correlati all'attivazione dei percorsi di preservazione della fertilità.

Utilizzo delle risorse

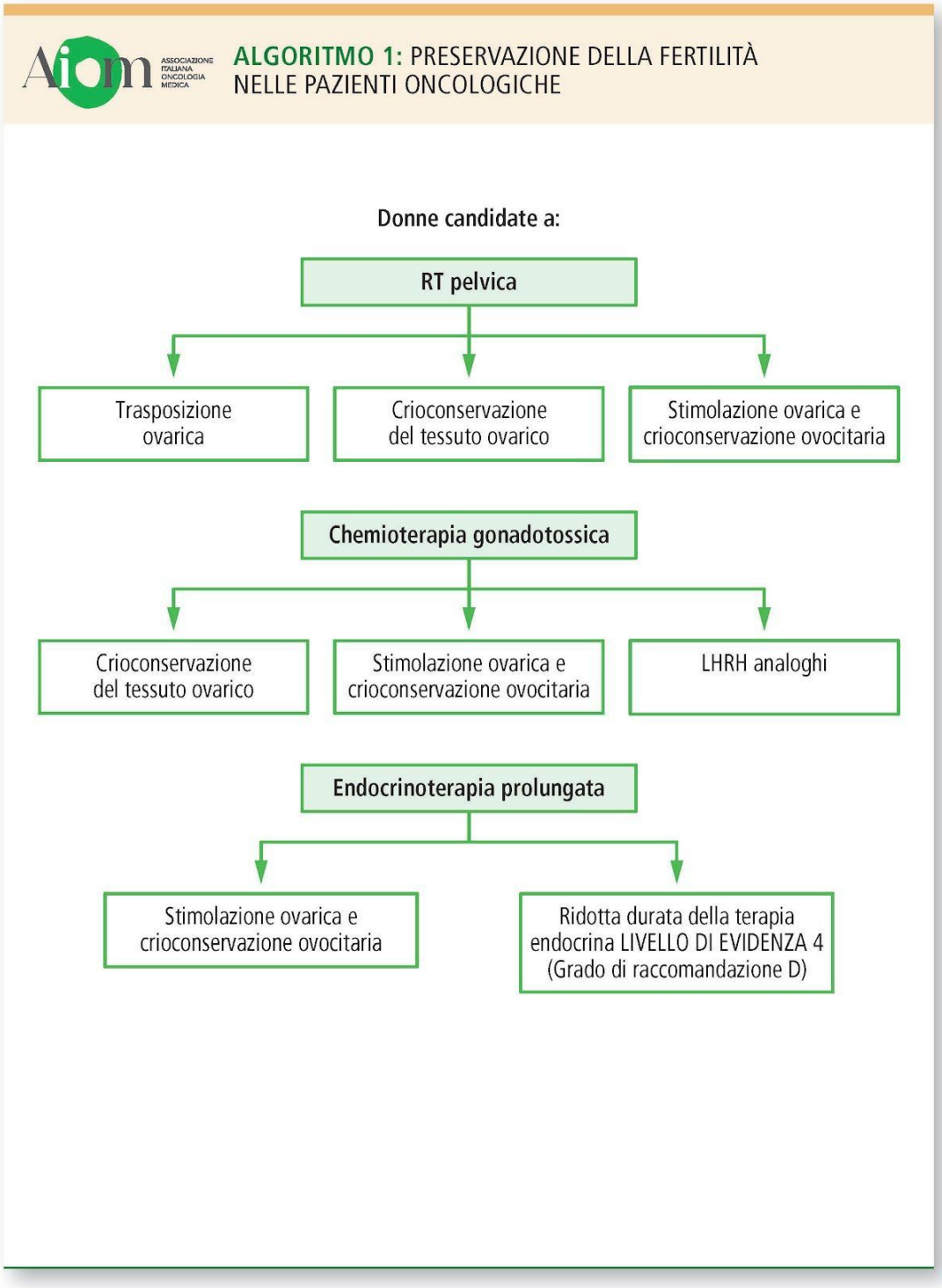
Le procedure di preservazione della fertilità comprendono interventi differenti per complessità, costi e necessità organizzative, tra cui crioconservazione di seme, ovociti, tessuto ovarico e tessuto testicolare, oltre alle eventuali strategie farmacologiche di protezione gonadica.

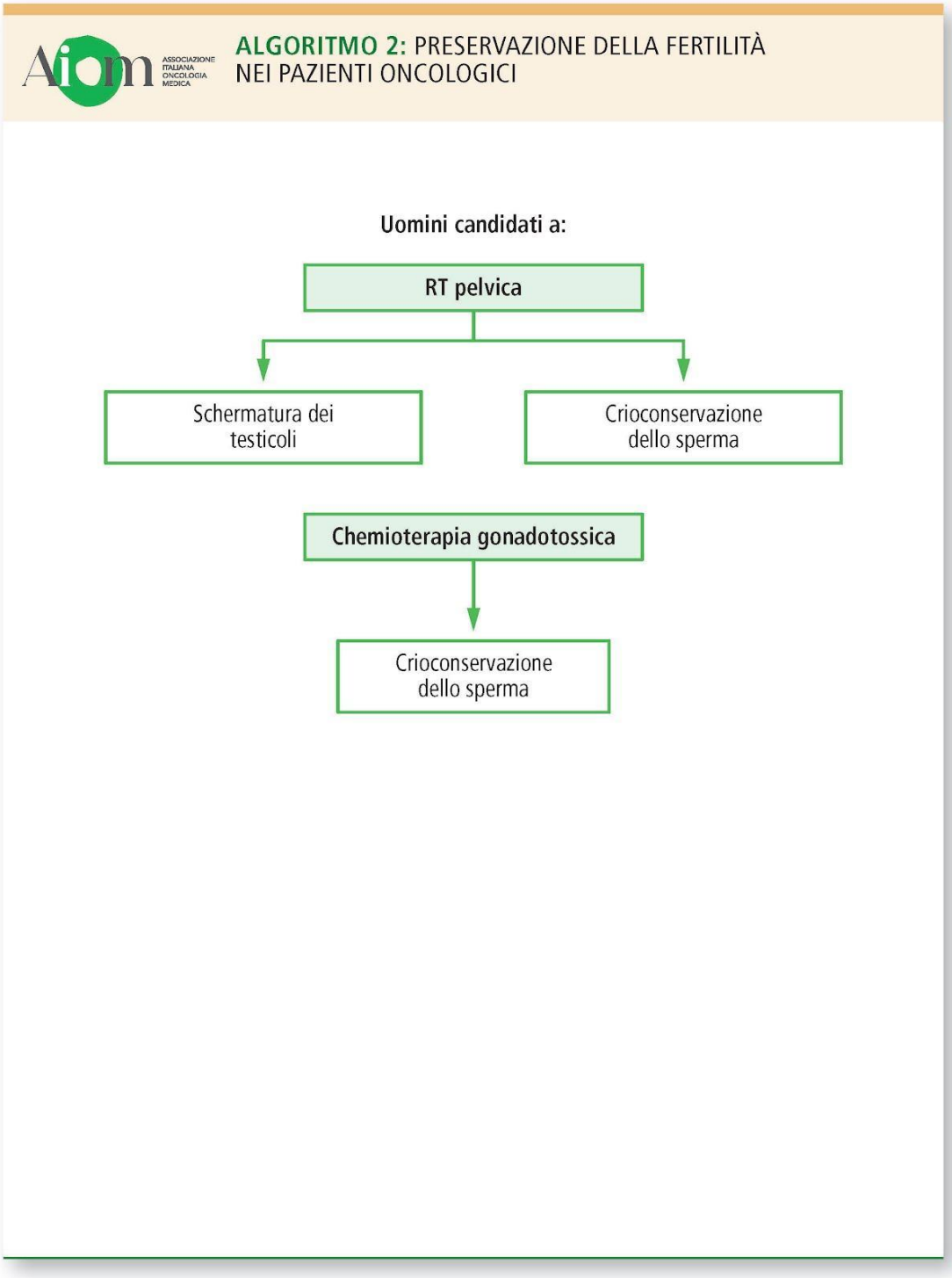
Le tecniche di crioconservazione di seme presentano generalmente un limitato utilizzo di risorse e risultano ampiamente disponibili sul territorio nazionale. Al contrario, le procedure di stimolazione ovarica e crioconservazione ovocitaria richiedono maggiore impiego di risorse professionali, tecnologiche e organizzative, inclusa la necessità di coordinamento rapido con i percorsi oncologici.

La crioconservazione di tessuto ovarico o di tessuto testicolare, pur rappresentando opzioni fondamentali in specifiche popolazioni di pazienti, richiede elevata specializzazione tecnica, disponibilità di Centri qualificati e percorsi multidisciplinari dedicati.

Ulteriori costi sono associati al follow-up clinico, alla conservazione a lungo termine dei tessuti o dei gameti crioconservati e agli eventuali successivi percorsi di procreazione medicalmente assistita.

ALGORITMI


ALGORITMO 1: PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE
Donne candidate a:
RT pelvica
Trasposizione ovarica
Crioconservazione del tessuto ovarico
Stimolazione ovarica e crioconservazione ovocitaria
Chemioterapia gonadotossica
Crioconservazione del tessuto ovarico
Stimolazione ovarica e crioconservazione ovocitaria
LHRH analoghi
Endocrinoterapia prolungata
Stimolazione ovarica e crioconservazione ovocitaria
Ridotta durata della terapia endocrina LIVELLO DI EVIDENZA 4 (Grado di raccomandazione D)


ALGORITMO 2: PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ
NEI PAZIENTI ONCOLOGICI
Uomini candidati a:
RT pelvica
Schermatura dei testicoli
Crioconservazione dello sperma
Chemioterapia gonadotossica
Crioconservazione dello sperma

1. Introduzione

Ogni anno in Italia circa 11.000 persone di età compresa tra i 15 e i 39 anni (50 ogni 100.000 persone della stessa età) si ammalano di tumore (1), escludendo i tumori della cute non melanoma, su una stima totale pari a 395.000 nuovi casi annui (208.000 uomini e 187.000 donne) per l'anno 2023. Tali stime evidenziano un incremento dei casi rispetto agli anni precedenti, pur con i limiti interpretativi legati all'impossibilità di tenere pienamente in conto gli effetti a medio e lungo termine dell'impatto avuto dalla pandemia da COVID-19 (2). Comuni tipi di cancro in questo sottogruppo di pazienti sono rappresentati nell'uomo dal tumore del testicolo, dal linfoma non Hodgkin, dalle leucemie, dal linfoma di Hodgkin e dai tumori dell'encefalo, mentre nella donna dal carcinoma mammario e, a seguire, dai tumori della cervice uterina, della tiroide, dal linfoma non Hodgkin e di Hodgkin (1).

Le strategie terapeutiche prevedono spesso il ricorso a trattamenti citotossici. La possibile comparsa di sterilità o di 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 2022 i 31,6 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). Questo comporta numerose implicazioni nel percorso di cura. Il timore di sterilità secondaria non è peraltro solo strettamente legato a un progetto concreto di procreazione, ma sembra avere più ampiamente a che fare con la sfera profonda dell'identità sessuale nel suo complesso. La criopreservazione del seme sembra avere un impatto positivo nell'affrontare emotivamente la diagnosi di cancro e il suo trattamento, anche se i campioni di seme saranno poi effettivamente utilizzati solo da una minoranza dei pazienti (<10%) (12-14). Il desiderio di avere un figlio naturale prevale nettamente su alternative percorribili (adozione) o sulla possibilità, là dove la normativa lo consente (in Italia vietata dalla legge 40/2004), di ricorrere a forme di procreazione che prevedano l'intervento di terzi (maternità surrogata) (15-16). 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 (17-18).

Attualmente la maggior anticipazione diagnostica delle neoplasie, nonché l'aumentata efficacia dei relativi trattamenti chemio- radio- immuno- 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 (15-16, 19).

Alcuni dati evidenziano che i pazienti infertili con pregressa diagnosi di cancro presentano, rispetto a pazienti infertili per altri motivi, qualità di vita (depressione [20], ansia [21]) e funzione sessuale meno soddisfacenti (22-24).

Sebbene evidenze suggeriscano che alcuni pazienti preferirebbero ricevere trattamenti anche meno efficaci pur di prevenire complicanze a lungo termine (24-25), 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, sin dalla diagnosi, avvalendosi della collaborazione con le figure infermieristiche il cui ruolo in questo ambito è ampiamente riconosciuto anche in letteratura (26-28).

Studi anche recenti indicano che il tema della fertilità non sempre viene trattato in maniera adeguata (4, 19, 29-34) 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% ($p < 0{,}001$) (35), ma siamo ancora lontani (36-41) da un'applicazione sistematica di un counselling adeguato e tempestivo secondo le raccomandazioni di Barcellona (42) e le indicazioni dei Comitati Etici della Società Americana di Medicina Riproduttiva (ASRM) (43-44). A questo proposito le Linee guida internazionali raccomandano che la discussione degli aspetti legati alla preservazione della fertilità sia 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 (45). 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 tematica (46).

D'altro canto anche la Federazione Internazionale dei Ginecologi ed Ostetrici (FIGO) ha riconosciuto la preservazione della fertilità quale un'area cruciale della medicina riproduttiva e raccomanda che i giovani pazienti oncologici (sia di sesso maschile che femminile) siano adeguatamente informati circa le procedure di preservazione della fertilità, circa l'applicazione di trattamenti "fertility sparing" e delle loro probabilità di successo, relativamente al loro impatto in termini di outcome oncologico, raccomandandone peraltro la gestione nell'ambito di un team multidisciplinare dedicato (47).

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 aggiornamento (48-51); altri studi segnalano l'effetto negativo della mancanza di team multidisciplinari ad hoc (30, 52). Rieker et al. descrivevano già trent'anni fa che gli oncologi sono più propensi a discutere la possibilità di criopreservare il seme con i pazienti di livello di istruzione più elevato (53). Elementi favorenti il dialogo sono l'interesse scientifico o il sesso (femminile > maschile) del medico, la consuetudine ad operare all'interno di équipe multidisciplinari (54), la richiesta diretta dei pazienti (52). Fattori in grado di influenzare il livello di comunicazione sono la prognosi del paziente stesso (12, 30, 48), il sesso (48-49), lo stato genitoriale (48), lo stato civile (30), l'età e lo stato puberale (49), le possibilità economiche (30), l'eventuale omosessualità o l'infezione da HIV (30, 49). 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 un'opinione in proposito (55). Per quanto attiene alle differenze di genere, va rilevato come la comunicazione sia rivolta agli uomini in percentuale maggiore (80%) rispetto alle donne (48%) (56-57). Tale dato è stato ulteriormente confermato da uno studio più recente (58). Inoltre, le donne più adulte, l'età avanzata (>35 anni), la non eterosessualità e l'essere già genitori sono stati ulteriori fattori che hanno influenzato negativamente la ricezione di informazioni sulla preservazione della fertilità.

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 fertilità (59).

Accenniamo solamente in questa sede all'ambito del tutto peculiare dei trattamenti oncologici in età pediatrica, tema che meriterà una trattazione a parte (19). Uno studio, condotto su oltre 3500 giovani donne sopravvissute a tumori infantili, documenta come esista un rischio di infertilità significativamente più alto rispetto al gruppo di controllo (RR 1,48) (60). Tuttora, per i pazienti in età pre-puberale, le modalità a disposizione per preservare la fertilità sono limitate e sostanzialmente sperimentali sia sul versante tecnico (61-64), sia sul versante del consenso (65-66). I giovani pazienti pre-puberi potrebbero essere sottoposti al prelievo di tessuto testicolare e alla sua criopreservazione. Tecniche di trapianto autologo di tessuto testicolare immaturo potrebbero in questo ambito aprire nuove prospettive (67). Ad oggi, però, la tecnica è ancora sperimentale e non risultano in letteratura nascite imputabili a tale metodica (68). Nelle pazienti pre-puberi, 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 (69). La probabilità di successo di gravidanze a termine dopo trapianto di tessuto ovarico precedentemente criopreservato è in costante aumento, seppur con dati ancora limitati nelle pre-puberi (68).

L'insufficienza ovarica prematura, oltre a determinare infertilità, nelle pazienti pre-puberi o peri-puberali può inoltre compromettere l'accrescimento, ritardare la progressione puberale e determinare perdita di autostima (70). Tali peculiarità impongono un adeguato counselling sui potenziali eventi avversi dei trattamenti antiblastici sulla funzione riproduttiva in età evolutiva.

Ad oggi, la futura pianificazione familiare e la preservazione della fertilità sono ancora affrontati in maniera limitata nella popolazione pediatrica per una varietà di ragioni. Meno della metà dei Centri pediatrici discute routinariamente il tema della fertilità. Uno studio multicentrico americano ha preso in considerazione la comunicazione della preservazione della fertilità tra oncologi e pazienti pediatrici (71). 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). La disponibilità in

sede di servizi deputati alla medicina della riproduzione costituisce uno dei fattori favorenti l'adeguata discussione del tema della fertilità (72). Comincia peraltro, specie tra i pediatri oncologi del Nord Europa, a farsi strada una sempre maggiore sensibilità e competenza sull'argomento (73-74) e maggiore è la letteratura disponibile volta a facilitare la comunicazione tra professionisti e pazienti affetti da neoplasia in età pediatrica, adolescenziale o giovane adulta a rischio di compromissione della fertilità, nonché con le loro famiglie (75).

Lo scopo di queste raccomandazioni è favorire un buon counselling come momento chiave nel percorso decisionale del paziente. È importante che tutti i pazienti con diagnosi di tumore in età riproduttiva vengano adeguatamente e tempestivamente informati del rischio di riduzione della fertilità in seguito ai trattamenti antitumorali e, al tempo stesso, delle strategie oggi disponibili per ridurre tale rischio (39, 76-83). È 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, 84). È 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 (85).

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 (86-88).

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 di infertilità secondaria ai trattamenti antitumorali e dal disagio psico-sociale ad essa legato. Tutti i pazienti con diagnosi di tumore in età riproduttiva devono essere adeguatamente informati del rischio di riduzione/perdita della fertilità come conseguenza dei trattamenti antitumorali e, al tempo stesso, delle strategie oggi disponibili per ridurre tale rischio.

2. 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 (89).

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 anormalità congenite o di cancro nella loro prole (90-91). È stato segnalato che il seme di pazienti oncologici ancora non trattati potrebbe presentare un'integrità ridotta del DNA rispetto all'atteso (92-93); tuttavia, uno studio europeo su 2362 pazienti affetti da malattia di Hodgkin ha evidenziato che, nel 90% dei pazienti, il seme era di qualità idonea (94). Una serie di piccoli studi ha messo poi in evidenza un transitorio aumento del rischio di aneuploidia dopo trattamento chemioterapico e radiante (95-98), benché l'integrità del DNA seminale in una coorte di pazienti oncologici pediatrici sia risultata simile a quella dei controlli sani della stessa età (99). 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 criopreservato piuttosto che fresco, almeno nella popolazione non oncologica. L'iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo (intra cytoplasmatic sperm injection, ICSI), applicabile anche in presenza di pochissimi spermatozoi, permette di ottenere una gravidanza sebbene non siano ancora state del tutto fugate le preoccupazioni circa la salute della prole ottenuta con tale tecnica da padri in precedenza chemiotrattati (98, 100). Le evidenze esistenti sulla relazione tra ICSI e anomalie cromosomiche nella prole sono limitate e, in molti casi, viziate da livelli critici di bias (101). 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 [102-103]).

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 (104). La tecnica ICSI è tuttavia ancora relativamente nuova ed è opportuno un follow-up più lungo della progenie (32, 105-106).

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 potrebbe avere sulla paziente stessa in particolare se si tratta di neoplasie endocrino-sensibili.

Riguardo al primo punto, i dati disponibili non dimostrano un aumento del rischio di difetti genetici o di altro tipo nei nati da donne precedentemente sottoposte a terapie antineoplastiche (100, 107). La maggior parte dei dati disponibili proviene 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 (108-111). In verità, 2 studi di coorte su un'ampia popolazione di donne precedentemente trattate per una neoplasia mammaria sono rassicuranti (112-113). Una metanalisi condotta su 112.840 pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma mammario, di cui 7505 con gravidanza dopo la diagnosi, ha evidenziato che il rischio di taglio cesareo (OR 1,14; IC95% 1,04-1,25), basso peso alla nascita (OR 1,50; IC95% 1,31-1,73), parto pretermine (OR 1,45; IC95% 1,11-1,88) e parametri bassi per età gestazionale (OR 1,16; IC95% 1,01-1,33) era significativamente più alto nelle donne sopravvissute al carcinoma mammario, in particolare in coloro che erano state precedentemente esposte alla chemioterapia, rispetto alla popolazione generale (114). È quindi consigliabile un monitoraggio più attento della gravidanza in donne precedentemente trattate rispetto a quanto si faccia nella popolazione generale. 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 premenopausale circa il 60% dei tumori mammari esprime i recettori ormonali [115]). 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

1244 donne e 18.145 controlli avrebbero addirittura riportato un effetto protettivo della gravidanza, con una significativa riduzione del rischio di morte (HR 0,59; IC95% 0,50-0,70) (116). 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; IC95% 0,53-1,35) (116). 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 ormono-sensibile, 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; IC95% 0,67-1,24), sia nel gruppo di pazienti con malattia senza espressione dei recettori ormonali (HR 0,75; IC95% 0,51-1,08) (117). Tuttavia, le pazienti che hanno avuto una gravidanza hanno dimostrato una migliore sopravvivenza globale (HR 0,72; IC95% 0,54-0,97) senza nessuna differenza in base allo stato recettoriale (117). L'aggiornamento 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; IC95% 0,70-1,26; p=0,68) o negativi (HR 0,75; IC95% 0,53-1,06; p=0,10) che hanno o non hanno avuto una successiva gravidanza (118). Inoltre, nessuna differenza in sopravvivenza globale (OS) (HR 0,84; IC95% 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; IC95% 0,36-0,90; p=0,01) (118).

Una recente metanalisi su 8 studi, per un totale di 3805 giovani pazienti, ha dimostrato che la gravidanza nelle donne con pregressa diagnosi e trattamento per neoplasia mammaria con recettori ormonali positivi può essere considerata sicura. In particolare, in questa coorte di pazienti, tutte con recettori ormonali positivi, non è stato evidenziato alcun effetto detrimentale in termini di DFS (HR 0,96; IC95% 0,75-1,24; p=0,781) e l'OS è risultata migliore in pazienti con una successiva gravidanza rispetto a coloro che non hanno concepito (HR 0,46; IC95% 0,27-0,77; p <0,005) (119).

Sono stati inoltre recentemente pubblicati i risultati di uno studio internazionale, multicentrico, retrospettivo, che ha coinvolto 78 Centri in tutto il mondo, volto a valutare la sicurezza di una gravidanza in pazienti con pregressa storia di carcinoma mammario diagnosticato fino ai 40 anni di età e portatrici di varianti patogene germinali in *BRCA1* e/o *BRCA2*. Delle 4732 pazienti incluse, 659 hanno avuto una successiva gravidanza, con un'incidenza cumulativa di gravidanza a 10 anni del 22% (IC95% 21-24) e un tempo mediano dalla diagnosi di cancro al seno al concepimento di 3,5 anni (IQR 2,2-5,3). Come atteso, le pazienti estrogeno-positive hanno riportato una minore incidenza cumulativa di gravidanza (18% vs 26% delle estrogeno-negative) e un più lungo intervallo tra la diagnosi ed il concepimento (4,3 anni). La gravidanza è risultata sicura e non è stato osservato alcun effetto detrimentale sia negli outcome fetali, sia nella prognosi materna (DFS = HR 0,99; IC95% 0,81-1,20; p=0,90). Le pazienti che hanno avuto una gravidanza hanno inoltre riportato una sopravvivenza specifica per il cancro al seno (BCSS = HR 0,60; IC95% 0,40-0,88; p=0,009) e una sopravvivenza globale (OS = HR 0,58; IC95% 0,40-0,85; p=0,005) significativamente migliori rispetto ai controlli (120).

È 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 antiblastici e il concepimento (121). È consuetudine diffusa suggerire di attendere almeno un anno (114, 122): 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 paziente (109). Una revisione della letteratura suggerisce, nelle pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante, un periodo "di sicurezza" minimo di 6 mesi prima del concepimento (123).

Uno dei principali aspetti da considerare nel counselling di oncofertilità nelle pazienti con carcinoma mammario con recettori ormonali positivi riguarda la gestione dell'endocrinoterapia adiuvante e il relativo *timing* della gravidanza. Sono stati recentemente pubblicati i risultati del primo studio prospettico su 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 2 anni per tentare una gravidanza (lo studio "POSITIVE"). Lo studio ha arruolato 518 giovani pazienti trattate per un carcinoma mammario precoce, positivo ai recettori ormonali, di età inferiore ai 42 anni. Le pazienti avevano ricevuto almeno 18-30 mesi di

terapia endocrina adiuvante prima di tentare la gravidanza. Da questa prima analisi, l'intervallo libero da carcinoma mammario (BCFI) non ha evidenziato differenze statisticamente significative rispetto ad una coorte storica di pazienti derivante dagli studi SOFT e TEXT (HR 0,81; IC95% 0,57-1,15) (124). L'incidenza a 3 anni di eventi correlati al carcinoma mammario è stata dell'8,9% (IC95% 6,3-11,6) e del 9,2% (IC95% 7,6-0,8) nel gruppo di interruzione del trattamento e nella coorte di controllo, rispettivamente. Tali dati sono rassicuranti ma preliminari. La durata del follow-up dello studio, con una mediana di 41 mesi, è infatti relativamente breve per fornirci informazioni circa le recidive tardive.

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) (109, 125-126). Uno studio norvegese effettuato confrontando 6070 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 generale (127). 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 fertilità (127). In ambito femminile, uno studio retrospettivo statunitense ha evidenziato come donne lungosopravviventi dopo chemioterapia o radioterapia abbiano una percentuale più elevata di insuccessi quando sottoposte a tecniche di riproduzione assistita (89).

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 precedenti (128). In particolare, relativamente alle donne trattate per neoplasia mammaria la probabilità di avere una gravidanza successiva è significativamente inferiore rispetto alla popolazione generale (RR 0,40; IC95% 0,32-0,49) (114).

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) (129).

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 (130). Le aderenze post-operatorie potrebbero inoltre interferire con l'adeguata funzione delle tube di Falloppio (131). 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 (132). Sono stati più recentemente descritti 2 casi di pazienti affette da recidiva di tumore borderline dell'ovaio sottoposte a stimolazione con gonadotropine e somministrazione concomitante di letrozolo, senza che questo abbia apparentemente comportato un aumento del volume del tumore portando gli autori a definire che la crioconservazione degli ovociti al momento della recidiva del tumore borderline è fattibile e può essere presa in considerazione (133).

In conclusione, non è controindicata la gravidanza dopo diagnosi di neoplasia, anche nelle pazienti con carcinoma mammario con 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.
A tal proposito il Servizio di Oncofertilità deve essere considerato parte integrante del *management* dei giovani pazienti oncologici non soltanto al momento della diagnosi ma anche nel corso del follow-up oncologico, durante e dopo il completamento delle cure, e anche qualora non si desiderasse una gravidanza futura, in virtù degli effetti a lungo termine indotti dalla tossicità gonadica (134).

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 pretermine o basso peso alla nascita), né di un possibile effetto sfavorevole della gravidanza sulla prognosi di pazienti precedentemente trattate per tumori ormono-responsivi.

3. 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 paziente, anamnesi di pregressi trattamenti per infertilità (3).

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 germinali (3). 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 vettori (3). 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 sessuali (114).

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 assistita (3).

È importante sottolineare come la fertilità femminile possa essere compromessa anche in presenza di un'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 abbreviata (3).

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 trattamento (135).

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 un'attenta discussione sui temi riproduttivi (136).

È 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, considerate la maggiore complessità delle tecniche di preservazione della fertilità in questo ambito e la 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 (137).

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 tabelle 3.1 e 3.2 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 paziente, anamnesi di pregressi trattamenti per infertilità.

Tabella 3.1: Effetto dei differenti agenti antitumorali sulla produzione di sperma nell'uomo (modificata 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) - Melfalan (140 mg/m^2) - Cisplatino (500 mg/m^2)	Azoospermia prolungata Frammentazione del DNA spermatico Aneuploidie
- BCNU (carmustina) (1 g/m^2) - CCNU (lomustina) (500 mg/m^2)	Azoospermia nell'età adulta dopo trattamento in età pre-puberale
- 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 del DNA spermatico Aneuploidie
- Carboplatino (2 g/m^2)	Azoospermia prolungata non sempre osservata a questa dose
- Radioterapia encefalica ≥22 Gy	Azoospermia da ipogonadismo ipogonadotropo da deficit di LH/FSH
- 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 sopramenzionati nel determinare una azoospermia prolungata; se non combinati con i farmaci sopramenzionati, 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 tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib), taxani	Rischi sconosciuti sulla produzione spermatica

Tabella 3.2: Rischio di amenorrea permanente nelle donne trattate con chemioterapia e radioterapia (modificata 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 (ciclofosfamide/doxorubicina/vincristina/prednisone) - CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone) - AML (antracicline/citarabina) - ALL (poli-chemioterapia) - 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, pertuzumab, bevacizumab, cetuximab) - Inibitori delle tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib, neratinib) - Anticorpi farmaco-coniugati - CDK 4/6-inibitori - Immuno-checkpoint inibitori

3.1 Chemio-immunoterapia e terapia endocrina

Predire quale sia l'effetto del singolo trattamento sulla fertilità del singolo paziente comporta ampie aree di incertezza dovute a un'elevata variabilità individuale (107). Recenti dati provenienti da revisioni di grandi casistiche su lungosopravviventi possono essere di ausilio agli oncologi nella pianificazione del programma di cura (138-139).

L'epitelio germinale del testicolo dell'adulto è più sensibile al danno da chemioterapia rispetto all'epoca pre-puberale e, in caso di danno, la possibilità di una ripresa dell'attività gonadica aumenta con il tempo intercorso dalla fine del trattamento (107, 140). 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 (141-142).

In entrambi i sessi, il maggior rischio è associato alla chemioterapia e in particolare agli agenti alchilanti (ifosfamide, nitrosouree, clorambucil, melfalan, busulfano, procarbazina, carmustina, lomustina) (107, 143-144) ed è probabilmente dose-dipendente (145); altrettanto noto è l'effetto negativo di carboplatino e cisplatino (146). 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 (147). Tuttavia, i dati relativi al rischio da taxani non sono ancora conclusivi (148). Una metanalisi di 8 studi su 2124 pazienti non ha dimostrato un incremento statisticamente significativo del rischio di sviluppare amenorrea correlata al trattamento derivante dall'aggiunta dei taxani (OR 1,45; IC95% 0,94-2,23) (149). 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 (150).

I regimi utilizzati per il trattamento del linfoma non Hodgkin sono generalmente ritenuti meno gonadotossici di quelli usati nella malattia di Hodgkin (107). Nello studio di Behringer et al., 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 (151). 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) (151). A conferma di quanto già da tempo noto, uno 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 (152). Nei maschi lungosopravviventi 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 (153). 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 (154-155). È riportato un rischio incrementato di infertilità dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Tale rischio è risultato indipendente da quanto già conferito dall'utilizzo di alchilanti e/o radioterapici (156).

Più della metà dei pazienti con tumori germinali del testicolo presenta 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-up di 2-5 anni (157). Il tasso di infertilità permanente sembra prevedibile sulla base della dose cumulativa di cisplatino somministrata: a dosi inferiori a 400 mg/m^2 gli effetti a lungo termine sono improbabili, mentre dosi maggiori sono associate a una disfunzione endocrino-gonadica permanente (158).

Riguardo alla terapia endocrina adiuvante, è noto che il tamoxifene comporta un rischio di menopausa precoce basso e correlato all'età: oltre i 45 anni il rischio è del 10% superiore ai controlli (159). L'impiego di tamoxifene sequenziale alla chemioterapia provoca un aumento statisticamente significativo del rischio di menopausa rispetto alla sola chemioterapia (149-150).

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 anni, rispetto al 70% delle pazienti di età superiore (125, 160).

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 (150, 161-162). 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% con lapatinib, 72,1% con trastuzumab seguito da lapatinib e 74,8% con il doppio blocco anti-HER2 di trastuzumab e lapatinib (150). 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; IC95% 0,94-1,51; p=0,14) suggerendo una verosimile sicurezza gonadica di questi agenti (150). Questi risultati sono

in linea con quelli di piccoli studi precedenti (161-162). 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.

Relativamente agli altri trattamenti anti-HER2 non abbiamo evidenze circa il possibile impatto sulla fertilità dell'anticorpo monoclonale pertuzumab e dell'inibitore di tirosin-chinasi neratinib, farmaco anti-HER2 assunto per via orale in ambito adiuvante dopo terapia a base di trastuzumab (163).

Relativamente all'anticorpo farmaco-coniugato T-DM1, dati derivanti dall'ATEMPT trial hanno evidenziato a 18 mesi un'amenorrea indotta da chemioterapia, intesa come assenza di mestruazioni nei 6 mesi precedenti, nel 50% delle pazienti trattate con paclitaxel-trastuzumab rispetto al 24% con T-DM1 (p=0,045) (164). Tali dati suggeriscono un potenziale profilo di sicurezza gonadico per T-DM1. Sono però necessari studi futuri per una migliore comprensione della sua potenziale gonadotossicità, soprattutto nelle donne precedentemente esposte alla chemioterapia come attualmente raccomandato in contesti precoci.

Infine, di recente introduzione nella pratica clinica, gli agenti immunoterapici (immuno-checkpoint inibitori, ICI), quali anti-PD-1, anti-PD-L1 e anti-CTLA-4, possono potenzialmente impattare negativamente sulla fertilità attraverso due principali meccanismi: un ipogonadismo primario per un danno diretto, immuno-relato, alle gonadi o, più frequentemente, un ipogonadismo secondario ad un danno a carico della ghiandola ipofisi, con conseguente compromissione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (165).

Studi preclinici con ipilimumab condotti nelle scimmie hanno dimostrato il legame del composto al tessuto connettivo dell'ovaio, sebbene non siano mai state osservate variazioni istopatologiche dell'ovaio stesso. È stata inoltre rilevata una diminuzione del peso testicolare nei maschi senza variazioni istopatologiche documentabili (166).

In generale, gli ICI aumentano l'infiltrato di cellule immunitarie, determinano un aumento dell'espressione del tumor necrosis factor α all'interno dell'ovaio, determinando una riduzione della riserva ovarica e compromettendo la capacità di maturazione ovocitaria e di ovulazione (167).

Ipofisiti e panipopituitarismi sono ampiamente descritti quali eventi avversi correlati all'utilizzo di ICI. Anti-PD-1, anti-CTLA-4 e le loro combinazioni possono determinare ipofisiti con differente frequenza, variando dal 5,6% per gli anti-CTLA-4 allo 0,5-1,1% per gli anti-PD1 e all'8,8-10% per la loro combinazione.

Tassi più elevati di eventi avversi endocrini immunocorrelati sono stati segnalati in donne premenopausali, esponendole al rischio di infertilità dopo aver ricevuto regimi contenenti anti-PD-1 e anti-PD-L1 (166, 168-169).

Tali dati indicano un potenziale impatto degli ICI sulla funzione gonadica. La preservazione della fertilità deve essere quindi ampiamente considerata in pazienti candidati a immunoterapia e tutte le strategie volte a preservarla devono essere messe in atto.

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.

3.2 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) (142). 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 (158). In effetti, durante la radioterapia il testicolo riceve esclusivamente la dose di radiazione diffusa, corrispondente a circa lo 0,3% della dose totale (per una dose totale di 30 Gy pari a 0,09 Gy). In una recente metanalisi di 30 studi su 13.718 pazienti sottoposti a orchiectomia e radioterapia post-operatoria sulla barra lombo-aortica e/o chemioterapia la prevalenza di azoospermia in tutta la popolazione era pari all'8% (IC95% 6-12), mentre era più alta (11%) nel sottogruppo che aveva ricevuto chemioterapia (IC95% 6-17) (170). Dopo radioterapia, la conta spermatica è più bassa a 4-6 mesi, per poi tornare tipicamente ai livelli pretrattamento in 10-24 mesi (146); solo il 3-6% rimane azoospermico a 2 anni (171). A differenza dell'epitelio germinale, le cellule di Leydig sono meno suscettibili al danno radioindotto, soprattutto in età adulta (107, 172). 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 (173), ma il danno sulla linea germinale è molto rilevante, fino all'80% dei pazienti (174-175).

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 (176).

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 (177-178). 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 (179), con un'incidenza di gravidanza post-trattamento inferiore al 3% (146, 180-182). Uno studio francese su donne lungosopravviventi 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 (183). L'esposizione a radioterapia può influenzare negativamente anche lo sviluppo uterino cui possono seguire, in caso di gravidanza, un maggior rischio di aborto spontaneo o un ritardo di crescita intrauterina del feto (178, 184). Un recupero della funzione ovarica per trattamenti ricevuti prima della pubertà è più frequente in caso di maggior frazionamento della dose (175).

In merito all'irradiazione gonadica femminile in età pediatrica, la PENTEC (Pediatric Normal Tissue Effects in the Clinic) task force ha recentemente cercato di valutare gli effetti a breve (acute ovarian failure, AOF) e a lungo termine (insufficienza ovarica prematura [POI], ossia la perdita di funzione ovarica prima dei 40 anni) della radioterapia sulle strutture anatomiche deputate alla riproduzione nelle pazienti pediatriche. Il rischio di AOF aumenta in misura direttamente proporzionale alla dose totale di radiazione ionizzante ricevuta a livello ovarico, così come all'aumentare della dose totale di agenti chemioterapici alchilanti, ed infine all'aumentare dell'età a cui si riceve la radioterapia. Anche nelle pazienti lungosopravviventi il rischio di POI è direttamente proporzionale alla dose totale di radiazioni ionizzanti ricevuta a livello ovarico e alla dose totale di agenti

alchilanti. Per quanto riguarda lo sviluppo dell'utero con la pubertà, i dati dello studio PENTEC suggeriscono che per una dose totale maggiore di 12 Gy l'organo va incontro a danno permanente (185). 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 (138), dato confermato anche da studi più recenti per dosi di 22-27 Gy (186).

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) (187). 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, dall'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 inibina B) possono essere d'aiuto (188-190).

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.

4. 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 psico-sociale, 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 dell'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 legati sia alla patologia oncologica, sia alla potenzialità riproduttiva del singolo individuo, per cui nei pazienti giovani sarebbe opportuno nel corso dei primi accertamenti oncologici il dosaggio di FSH negli uomini e di AMH nelle donne, parametri utili per la successiva valutazione del rischio riproduttivo (191). 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 step 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 (192).

Un'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 ormono-sensibili, 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; (vi) i costi (193).

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 (194).

Il consulto oncoriproduttivo non si esaurisce con l'illustrazione e l'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 (195).

Alle pazienti in cui le tecniche di crioconservazione non sono indicate per riserva ovarica inadeguata deve essere prospettata la possibilità di avere un figlio con tecniche di ovodonazione dopo la guarigione.

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 4.1 sono riportati alcuni spunti utili per affrontare un corretto counselling riproduttivo.

Tabella 4.1: Punti di discussione tra medico e paziente: metodi di preservazione della fertilità nei pazienti oncologici (modificata rispetto all'originale [3])

- 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.
- 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.
- 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.
- I dati disponibili indicano come le tecniche di preservazione della fertilità o una successiva gravidanza non siano associate a un maggior rischio di recidiva di malattia, neanche nel caso di tumori ormono-responsivi.

Segue

- A parte i casi di alcune sindromi ereditarie genetiche o di 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.
- L'infertilità come conseguenza dei trattamenti antitumorali ricevuti può essere associata a un importante distress psico-sociale.

Good practice statement:

- *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.*

4.1 Il quadro legislativo italiano

La crioconservazione di embrioni è vietata in Italia dall'art. 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 sopranumerari derivanti dall'applicazione delle tecniche riproduttive, non hanno abolito il comma 1 dell'art. 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 è consentita la fertilizzazione in vitro in una coppia che non ha un'accertata infertilità, ad eccezione delle coppie fertili portatrici di malattie genetiche che necessitino di diagnosi preimpianto (Corte Costituzionale n. 96 del 2015), e non è consentito l'utilizzo di gameti da donatore per i pazienti "single" cioè senza un partner stabile.

Il 9 aprile 2014 la Corte Costituzionale ha dichiarato incostituzionale il divieto di fecondazione assistita eterologa (l'art. 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 pazienti che hanno subito un irreversibile danno gonadico dopo terapie oncologiche, non rientra propriamente nelle tecniche di "preservazione della fertilità".

4.2 Tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo

Dai dati oggi disponibili, la criopreservazione 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 criopreservazione del tessuto testicolare o degli spermatogoni con reimpianto e lo xenotrapianto testicolare sono in fase di sperimentazione e non sono ancora stati testati con successo nell'uomo (196).

La raccolta di spermatozoi per la crioconservazione è semplice e, se adeguatamente programmata, non comporta un ritardo nell'inizio del trattamento antitumorale. La tabella 4.2 riassume le tecniche di preservazione della fertilità nell'uomo oggi disponibili.

Tabella 4.2: Riassunto delle strategie di preservazione della fertilità nell'uomo (modificata rispetto all'originale [3])

TECNICA	DEFINIZIONE	COMMENTI
Criopreservazione 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
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. Utilizzo di moderne tecniche di radioterapia come IMRT e VMAT	Serie di casi
Criopreservazione di tessuto testicolare; xenotrapianto testicolare; isolamento degli spermatogoni (Sp)	Congelamento di tessuto testicolare o cellule della linea germinale e successivo reimpianto dopo i trattamenti antitumorali o maturazione in animali	Non ancora testata nell'uomo; testata 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.

4.2.1 Crioconservazione del seme

Quesito 2. È raccomandata la criopreservazione del seme nei pazienti desiderosi di preservare la fertilità prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici?

Effetti desiderabili e indesiderabili

Per identificare gli studi che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 841 record dopo eliminazione dei duplicati. Sono stati esclusi da pdf 8 record: revisioni narrative della letteratura, case report, studi di fase I, abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 1 studio è stato considerato di interesse per il quesito clinico.

La revisione sistematica della letteratura di Ferrari et al. del 2016 valuta l'efficacia della crioconservazione di spermatozoi come strategia per preservare la fertilità nei pazienti che devono sottoporsi a terapie gonadotossiche. La maggior parte degli studi includeva pazienti affetti da tumore del testicolo, prostatico, ematologico e linfoma di Hodgkin. La percentuale di pazienti che hanno usato il seme crioconservato precedentemente è stata riportata in 19 lavori con un tasso aggregato di gravidanza pari al 49% (IC95% 44-53) con l'utilizzo del seme scongelato in cicli di riproduzione assistita ("intrauterine insemination/in vitro fertilization" [IUI/IVF] e ICSI) (210). La crioconservazione riduce la qualità del liquido seminale.

Limiti: Gli studi inclusi nella revisione sistematica sono studi osservazionali a singolo braccio. La certezza delle prove è stata quindi giudicata molto bassa per problemi di rischio di bias, imprecisione dovuta al campione ridotto e indirectness (mancanza del braccio di controllo).

Bilancio beneficio/danno: Dati i trascurabili effetti indesiderabili attesi della criopreservazione del seme, il rapporto beneficio/danno della criopreservazione del seme nei pazienti desiderosi di preservare la fertilità prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici è sempre positivo.

Equità

Esistono problemi di equità nell'accesso alla crioconservazione del seme.

Differenze regionali: la disponibilità dei Centri di preservazione della fertilità non è uniforme. Alcune regioni hanno reti oncologia-PMA ben organizzate, altre meno. Questo può causare ritardi o obbligare il paziente a spostarsi.

Fattibilità

Nei pazienti oncologici con tumore testicolare in stadi iniziali con basse possibilità di ricaduta (<10%) e possibilità di cura prossime al 99-100%, quali quelli sottoposti a 1 solo ciclo chemioterapico adiuvante (ad es. carboplatino AUC 7 per 1 ciclo oppure regime PEB per 1 ciclo), l'impatto clinico della criopreservazione del seme è più discusso, in particolare il singolo ciclo di carboplatino non sembra avere un impatto significativo sulla qualità del seme (205).

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 compromesse anche dopo 1 solo ciclo di trattamento (97, 206-208). 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 dell'orchiectomia. Tuttavia, nei pazienti oncologici che si rivolgono alle banche del seme è stata riportata una percentuale di azoospermia variabile fra il 4% e il 13% in cui la criopreservazione di sperma non è stata possibile (201, 208). Nei pazienti azoospermici già prima di iniziare le terapie gonadotossiche è possibile effettuare un prelievo chirurgico di spermatozoi dai testicoli (testicular sperm extraction, TESE) che richiede una stretta interazione fra urologo e biologo della riproduzione, ma risulta efficace nel 50% dei casi (209).

Il seme per la crioconservazione viene generalmente raccolto con masturbazione. È 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.

Accettabilità

La crioconservazione è generalmente accettata da tutti gli stakeholder. I principali argomenti a favore sono la tutela della qualità di vita futura del paziente, la possibilità di mantenere un progetto genitoriale dopo la guarigione e il rispetto dell'autonomia del paziente nelle decisioni riproduttive.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La criopreservazione del seme può essere presa in considerazione come prima opzione in tutti gli uomini desiderosi di preservare la fertilità prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici (210)	**Condizionata a favore**
√	Questa opportunità andrebbe 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 (199)	
√	La crioconservazione del seme può 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) (200-201) e alle condizioni generali dei pazienti oncologici (201-204)	
COI: nessun conflitto dichiarato		

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 (211-212).

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 4.3) (208, 213-224).

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 4.3) e si calcola che i tassi cumulativi di successo per il 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 trattamenti (210).

Giovane età al momento della criopreservazione e diagnosi di cancro testicolare sono i fattori associati a una minor utilizzazione del seme (208, 215, 218-219, 225).

La criopreservazione del seme dovrebbe essere proposta anche ai pazienti oncologici di età inferiore ai 15 anni (199). Nel 2015 sono stati pubblicati i risultati ottenuti da un network di 23 banche del seme francesi su una 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 (226). 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 (226). Soprattutto per i pazienti più giovani, per i quali 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 (227).

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 4.3: 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 (213)	91	60	11/35 (31,4%)	6/28 (21,4%)	12/28 (42,8%)
Ragni et al. 2003 (208)	88	28	3/40 (7,5%)	0/6 (0%)	11/42 (26,2%)
Schmidt et al. 2004 (214)	151	67	4/24 (16,7%)	-	19/49 (34,7%)
Agarwal et al. 2004 (215)	87	29	7/42 (7%)	5/26 (19%)	4/19 (21%)
Revel et al. 2005 (220)	62	21	5,9%	-	42%
Meseguer et al. 2006 (221)	35	-	1/5 (20%)	-	15/30 (50%)
Hourvitz et al. 2008 (216)	169	118 + 54	-	13/54 (24,1%)	85/169 (50,3%)
Van Casteren et al. 2008 (217)	101	37	1/7 (14%)	8/32 (25%)	16/53 (30%)
Crha et al. 2009 (222)	44	28	-	-	29,5%
Freour et al. 2011 (218)	178	-	8/66 (12%)	-	26/112 (23,2%)
Bizet et al. 2012 (219)	127	-	5/39 (12,8%)	2/7 (12,8%)	23/71 (32,4%)
Botchan et al. 2014 (223)	148	62	9/81 (11,1%)	0/12 (0%)	34/91 (37,6%)
García et al. 2015 (224)	50	29	-	20/50 (40%)	-

IUI: inseminazione intrauterina; IVF: fertilizzazione in vitro ed 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.

4.2.2 Protezione gonadica con trattamenti ormonali

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

Effetti desiderabili

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 è stata studiata nell'uomo come strategia di preservazione della fertilità soprattutto quando usata con chemioterapici altamente gonadotossici (228-231).

Per identificare gli studi che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 4227 record dopo eliminazione dei duplicati. Sono stati esclusi da pdf 10 record: revisioni narrative della letteratura, case report, studi di fase I, abstract non contenenti i dati circa gli outcome di interesse. Complessivamente, solo 1 studio randomizzato e controllato è stato considerato di interesse per il quesito clinico.

Lo studio di Waxman et al., un piccolo studio randomizzato di fase III, ha incluso 30 uomini e 18 donne candidate a ricevere un trattamento chemioterapico per linfoma di Hodgkin e buserelin a 200 ~tg 3 volte al giorno per via intranasale, dando un risultato negativo in base alla conta spermatica nei 20 uomini trattati con l'analogo rispetto ai controlli (229).

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 trattati (232). Al contrario, un piccolo studio che ha valutato l'efficacia del testosterone in pazienti non oncologici trattati con ciclofosfamide per glomerulonefriti ha dimostrato qualche beneficio (233). 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: I limiti sugli esiti di interesse riguardano l'imprecisione delle stime (campione molto piccolo). Non è stato possibile valutare il rischio di bias in quanto le informazioni a riguardo erano completamente mancanti.

Bilancio beneficio/danno: Non vi è nessuna evidenza a supporto della protezione gonadica mediante soppressione gonadica con LHRH analoghi nei pazienti di sesso maschile in età fertile.

Equità

Ridotta in quanto dipende dalla disponibilità del centro, dall'esperienza clinica e dalle risorse locali.

Fattibilità

La fattibilità della protezione gonadica ormonale è relativamente elevata dal punto di vista tecnico perché i farmaci sono già disponibili nella pratica clinica, la somministrazione è semplice e il trattamento può essere avviato rapidamente prima della chemioterapia.

Accettabilità

A causa del bilancio beneficio/danno non valutabile per la scarsità di dati, il possibile calo di libido e alterazioni dell'umore, l'intervento non è giudicato come accettabile.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Al contrario della donna, nell'uomo la protezione gonadica attraverso la manipolazione ormonale non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (200)	**Condizionata a sfavore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

4.2.3 Crioconservazione di tessuto testicolare nei pre-puberi

Nei pazienti pre-puberi è possibile solo il prelievo del tessuto testicolare (234). Questa procedura ancora sperimentale è già in atto in molti Paesi europei per questi pazienti.

In pazienti oncologici pre-puberi candidati a terapie con elevato effetto gonadotossico, prelevare e crioconservare il tessuto testicolare è finalizzato a un successivo utilizzo per recupero della fertilità e della funzione ormonale del testicolo (196, 235-237). 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 avviata 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 (238). Nel paziente pre-pubere le terapie oncologiche possono sopprimere la popolazione di cellule germinali staminali del testicolo e gli spermatogoni che rappresentano le cellule da cui origina la spermatogenesi (239-240). La crioconservazione di tessuto testicolare è in grado di preservare la funzione riproduttiva e ormonale testicolare dei giovani pazienti oncologici (241-242). Ad oggi sono state proposte diverse modalità di reimpianto del materiale testicolare prelevato, tra queste 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 (243). 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 (244).

È importante precisare che queste metodiche di criopreservazione di tessuto testicolare con reimpianto (196,

235), così come l'innesto di tessuto testicolare umano in topi SCID per facilitare la spermatogenesi (245-246), rimangono ad oggi del tutto sperimentali e devono essere utilizzate nell'uomo all'interno di protocolli clinici sperimentali.

4.3 Tecniche di preservazione della fertilità nella donna

Le strategie di preservazione della fertilità nelle giovani donne che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali sono condizionate 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 (69). Le principali tecniche di preservazione della fertilità nelle giovani pazienti oncologiche sono: criopreservazione di embrioni o ovociti, criopreservazione di tessuto ovarico, soppressione gonadica con LHRH analoghi, trasposizione ovarica e chirurgia conservativa (tabella 4.4).

Tra le tecniche di crioconservazione, la crioconservazione di embrioni, vietata in Italia dalla Legge 40/2004, e quella di ovociti maturi sono da tempo considerate tecniche standard. Dal 2019 la Società Americana di Medicina della Riproduzione (ASRM) (247) non considera più sperimentale la crioconservazione di tessuto ovarico e, secondo le Linee guida dell'ESHRE, dovrebbe essere offerta alle pazienti che devono fare trattamenti di medio-alto grado di gonadotossicità, qualora la preferiscano. La tecnica ha dato negli ultimi anni risultati riproducibili in diversi Centri e dovrebbe essere disponibile nei Centri di riferimento per l'oncofertilità come alternativa quando non fosse possibile effettuare la stimolazione ovarica e, in alcuni casi, anche dopo una prima linea di trattamento chemioterapico. La crioconservazione di ovociti immaturi o quella di ovociti maturati in vitro rappresentano tecniche che al momento hanno ancora una ridotta efficacia e sono offerte solo in pochi Centri con esperienza specifica. Rispetto a quanto succede nell'uomo, bisogna sottolineare che 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 nelle giovani pazienti che devono sottoporsi a trattamenti antitumorali sono: criopreservazione di embrioni o ovociti, criopreservazione di tessuto ovarico, soppressione gonadica con analogo LHRH, trasposizione ovarica e chirurgia conservativa.

Tabella 4.4: 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)
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	- 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 antiblastico	Con questa metodica la letteratura riporta la nascita di più di 200 bambini. Indicata quando sono previste terapie a medio-alto rischio gonadotossico	- 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. Utilizzo di moderne tecniche di radioterapia come IMRT e VMAT	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.

4.3.1 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?

Effetti desiderabili e indesiderabili

Per identificare gli studi che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 143 record dopo eliminazione dei duplicati. Complessivamente, 2 revisioni sistematiche sono state prese in considerazione per il quesito clinico.

Sebbene l'intervento di trasposizione ovarica sia praticato da molto tempo (primo caso riportato nel 1952), solo nel marzo 2019 Hoekman et al. hanno pubblicato una revisione sistematica della letteratura con l'obiettivo di valutare l'efficacia di questa tecnica nella preservazione della funzione ovarica (248). 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 citata revisione sistematica sono stati valutati i risultati di 38 studi osservazionali prospettici, 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 ed 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) (248). Non è stato possibile effettuare una metanalisi per l'eterogeneità degli studi eleggibili. Il tasso di successo della tecnica, valutato come preservazione della funzione mestruale, variava dal 20% al 100% nelle differenti casistiche, con i migliori risultati nelle pazienti sottoposte a sola brachiterapia (248).

Una revisione sistematica successiva a quella di Hoekman et al. ha valutato la preservazione della funzionalità endocrina e gli esiti riproduttivi in relazione al tipo di tecnica chirurgica utilizzata per la trasposizione ovarica. Complessivamente sono stati selezionati 9 studi per un totale di 323 pazienti di cui 71 (22%) con trasposizione mediale e 252 (78%) con trasposizione laterale. La preservazione della funzione endocrina non è risultata differente con le due tecniche (60% vs 70,2%), mentre la percentuale di gravidanza è risultata significativamente più elevata nelle pazienti sottoposte a trasposizione ovarica mediana (49,2% vs 6,5%) (249).

La trasposizione ovarica può avere delle complicanze che interessano il 12,8% delle procedure (112 casi su 872 procedure), con necessità di re-intervento in 40 casi su 112 complicanze (34,7%) (248). La formazione di cisti ovariche è la complicanza più frequente (5-16% dei casi) (250-251). La presenza di metastasi ovarica è stata identificata nello 0,9% dei casi di cancro della cervice (5 casi su 538) (248).

Limiti: Gli studi inclusi nella revisione del 2019 sono molto eterogenei 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). Inoltre, i risultati soffrono di imprecisione dovuta alla scarsa numerosità della casistica (da 6 a 87 pazienti).

Bilancio beneficio/danno: 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'ovaio (252).

Equità

Dal punto di vista dell'equità di accesso persistono rilevanti criticità legate alla disponibilità della procedura, alla tempestività dell'invio ai Centri specialistici e alla variabilità organizzativa. Non tutte le pazienti ricevono infatti un counseling adeguato sulle opzioni di preservazione ovarica prima dell'inizio del trattamento oncologico con il rischio di disparità correlate all'età e al livello socio-economico, al tipo di neoplasia o alla presenza di Centri di oncofertilità dedicati. Garantire un accesso equo implica quindi l'implementazione di percorsi multidisciplinari standardizzati che coinvolgano ginecologi, oncologi, radioterapisti, chirurghi e specialisti della medicina della riproduzione sin dal momento della diagnosi.

Fattibilità

Uno studio che ha valutato la dose di radiazioni su 214 ovaie trasposte in relazione alla loro posizione suggerisce di fissare le ovaie trasposte a una distanza minima di 1,12 cm al di sopra della cresta iliaca (253). Altro fattore cruciale che influenza il successo della metodica è l'età della paziente: le donne oltre i 35 anni devono essere informate delle elevate possibilità di fallimento (254).

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. È possibile trasporre un solo ovaio, ma i risultati migliori si ottengono con una procedura bilaterale. È eventualmente possibile anche optare per la trasposizione ovarica nel tessuto sottocutaneo. Tuttavia, questo approccio è gravato da un maggior rischio di sviluppo di cisti ovariche (45). I principali tumori che richiedono la trasposizione ovarica nelle pazienti adulte sono il tumore della cervice e quello del retto; pertanto, nella maggior parte dei casi le ovaie devono essere spostate lateralmente e in alto (255-256). Tuttavia, anche i tumori anali, vaginali, i linfomi di Hodgkin e non Hodgkin a localizzazione pelvica e il sarcoma di Ewing pelvico possono rappresentare delle indicazioni (45). 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 un'associazione fra la sede della trasposizione delle ovaie e la ripresa della funzione ovarica (257-258). 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 3 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 (259). Altro limite della tecnica è l'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 valutabili con ecografia trans-vaginale (259). 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 (260).

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 (261). In questo studio, però, le ovaie erano state spostate medialmente, dietro l'utero prima di un'irradiazione a Y invertita per linfoma di 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 (261).

Più recentemente uno studio francese ha riportato gli esiti riproduttivi di 32 pazienti che per vari tipi di tumore sono state sottoposte a trasposizione ovarica; l'intervento era stato eseguito prima dei 26 anni e la maggior parte delle pazienti era post-pubere. Nel 74% dei casi si è osservata una ripresa della ciclicità mestruale, laddove il 60% (6/10) delle pazienti che hanno cercato una gravidanza ha concepito spontaneamente (262). 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 (263). 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 trans-vaginale perché il prelievo ovocitario è più complicato per via percutanea trans-addominale, sebbene sia possibile.

In conclusione, il bilancio beneficio/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 e le tecniche di radioterapia.

Accettabilità

Dal punto di vista del paziente, l'accettabilità può essere influenzata dalla necessità di un ulteriore intervento chirurgico, dall'incertezza circa l'efficacia della procedura e dal timore di ritardare il trattamento oncologico. Per i clinici, la procedura è generalmente considerata appropriata quando eseguita in pazienti accuratamente selezionate ma possono emergere differenze di atteggiamenti in relazione all'esperienza del centro, alla prognosi oncologica e alla percezione del rapporto rischio-beneficio. Dal punto di vista del servizio sanitario

la trasposizione ovarica è generalmente considerata una procedura sostenibile soprattutto se confrontata con i costi e le conseguenze a lungo termine dell'insufficienza ovarica precoce indotta da radiazioni.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La trasposizione ovarica dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione in tutte le giovani donne candidate a irradiazione pelvica (248-249, 251)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

4.3.2 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 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 nel 2000 (264). Secondo una revisione sistematica dei casi di trapianto di tessuto ovarico, fino al 2022 erano state segnalate più di 189 nascite dopo autotrapianto di tessuto ovarico (265-266). In Italia la prima nascita è stata segnalata nel 2013 e in una recente casistica su 30 reimpianti eseguiti dal 2012 al 2023 in uno dei Centri con maggiore esperienza, a 1 anno di follow-up si è registrata una percentuale di gravidanze del 38,5% fra le pazienti che hanno cercato di concepire (267).

Il tasso di successo di questa tecnica in termini di percentuale di bambini nati per reimpianti effettuati nelle casistiche riportate dai Centri più attivi varia dal 23% al 41,6% (265, 268-270). Nella valutazione dell'efficacia della tecnica bisogna tenere presente il ridotto tasso di utilizzo del tessuto ovarico crioconservato con conseguente limitato numero di casi di reimpianto rispetto alle procedure di crioconservazione effettuate.

Un recente studio retrospettivo, condotto in Danimarca, ha incluso 1186 donne che hanno effettuato crioconservazione del tessuto ovarico dal 1999 al 2020 per analizzare il tasso di utilizzo in relazione alla durata del follow-up e all'età della paziente. Dai risultati di questo studio emerge come la frequenza delle procedure di reimpianto del tessuto ovarico fosse maggiore nelle donne con età superiore ai 30 anni rispetto alle donne con età compresa tra i 18 e i 29 anni e nelle donne con follow-up superiore a 5 anni. Il 19% delle pazienti con più di 30 anni e solo il 4% delle donne con età inferiore ai 18 anni è stato sottoposto a reimpianto di tessuto ovarico (271).

Effetti desiderabili e indesiderabili

Per identificare gli studi che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 2107 record dopo eliminazione dei duplicati. Sono state considerate di interesse per il quesito clinico 2 revisioni sistematiche e metanalisi della letteratura. La prima del 2022 riporta un tasso di nati vivi per trapianto del 28%; la seconda, del 2023, include 15 studi prevalentemente retrospettivi e riporta i tassi di natalità dopo IVF (21%; IC95% 15-26) e in seguito a concepimento spontaneo (33%; IC95% 25-42) (272). Nel 2018, il gruppo danese di Andersen et al. ha effettuato una revisione dei risultati del trapianto di tessuto ovarico pubblicati in letteratura (265). 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 è derivato da un concepimento spontaneo. I bambini nati (93) erano tutti sani, ad eccezione di uno che ha presentato un'anomalia cromosomica (265).

La seconda casistica più ampia riportata in letteratura descrive il follow-up riproduttivo in 60 pazienti sottoposte a 70 reimpianti dal 2004 al 2018; il 50% delle 60 pazienti trapiantate ha avuto almeno una gravidanza e il 41,6% almeno un figlio nato. Circa il 50% dei bambini nati dopo autotrapianto ortotopico di tessuto ovarico è stato concepito 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 (273).

La crioconservazione di tessuto ovarico può essere effettuata anche nei casi in cui l'inizio del trattamento oncologico non possa essere posticipato, in quanto 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 (274). 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) (275). 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'espianto rispetto al gruppo di 36 pazienti non esposte (270).

Limiti: Il principale limite è il ridotto numero di pazienti (imprecisione) 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. Inoltre, gli studi inclusi si riferiscono a casistiche di singoli Centri, senza braccio di controllo e ad alto rischio di bias.

Bilancio beneficio/danno: Negli oltre 20 anni dalla prima nascita riportata dopo trapianto di tessuto, la riproducibilità della tecnica nel ripristinare sia la funzione endocrina che la capacità riproduttiva in pazienti con insufficienza ovarica post-terapia e il ridotto tasso di complicanze sono stati confermati in alcune revisioni sistematiche delle casistiche disponibili. Pertanto, il rapporto beneficio/danno della crioconservazione di corticale ovarica come tecnica di preservazione della fertilità nelle pazienti che devono effettuare terapie gonadotossiche è favorevole.

Fattibilità

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 residui (276). Un'altra limitazione all'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 2 gravidanze dopo trapianto in pazienti in cui la crioconservazione era stata effettuata per leucemia in gruppi che eseguono questa tecnica anche per questa indicazione (277-278).

I risultati della ricerca di cellule cancerose nel tessuto ovarico prelevato sono riportati in vari studi (279-280). 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%) (281). 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 mammario (282-284). Sono state riportate due ricorrenze di malattia in una paziente con cancro della cervice e in una con cancro della mammella che hanno ricevuto un reimpianto autologo di tessuto (285). Sebbene queste recidive potrebbero non essere dovute al trapianto è indispensabile prevedere un adeguato screening pre-operatorio per escludere un possibile coinvolgimento ovarico e un'attenta analisi istologica con tutte le metodiche disponibili sui frammenti prima del reimpianto (285-286).

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 clinicamente efficaci 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 (287-289).

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 1/3 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, 1/4 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 (290). 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 FertiPROTEKT sono state riportate complessivamente 3 complicanze (0,2%) (291). 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 (292).

Equità

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 (293). 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. È 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 un trapianto di tessuto ovarico che era stato espiantato in una città e trasportato per essere crioconservato in un'altra (294). Per questi motivi, nelle pazienti oncologiche la criopreservazione di tessuto ovarico andrebbe limitata a pochi Centri di riferimento.

Accettabilità

Dalle pazienti e dalle loro famiglie la procedura è spesso percepita come un'opportunità di tutela della futura qualità di vita e della progettualità riproduttiva contribuendo a ridurre il carico psicologico associato alla diagnosi e ai trattamenti oncologici. Può essere tuttavia influenzata dall'incertezza relativa ai tassi di successo, dalla necessità di un intervento chirurgico e dalle implicazioni etiche legate alla conservazione a lungo termine

del tessuto. Dal punto di vista dei clinici la crioconservazione del tessuto ovarico è sempre più riconosciuta come una strategia valida che è appropriata soprattutto nelle pazienti che non dispongono del tempo necessario per la stimolazione ovarica o nelle bambine pre-puberi. La presenza di team multidisciplinari dedicati all'infertilità favorisce inoltre una maggiore integrazione della procedura nei percorsi terapeutici.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La crioconservazione di tessuto ovarico può essere presa in considerazione nelle pazienti giovani che non possono effettuare la criopreservazione di ovociti (265, 272)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

4.3.3 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?

Dal gennaio 2013 la crioconservazione di ovociti non è più considerata una tecnica sperimentale (295). Questo approccio rappresenta un'importante strategia di preservazione della fertilità nei Paesi come l'Italia, dove la criopreservazione dell'embrione è vietata, ma è anche la tecnica di scelta per le pazienti che non hanno un partner, che desiderano mantenere un'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 (296).

Effetti desiderabili e indesiderabili

Per identificare gli studi che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 2107 record dopo eliminazione dei duplicati. Complessivamente, solo 3 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

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%) (268, 296-297).

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 (268). In questo studio solo il 4,8% delle pazienti che aveva crioconservato ovociti è ritornato per utilizzarli dopo la guarigione. Delle 49 pazienti che hanno riutilizzato gli ovociti, 16 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% (268). 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 (298). Solo 2 studi italiani riportano i risultati della crioconservazione di ovociti in pazienti oncologiche. Nel primo studio, che includeva una casistica raccolta in 18 anni di attività, solo 11 delle 244 pazienti (4,5%) che avevano criopreservato 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) (299). Nel secondo studio, con una casistica raccolta in 25 anni di attività, solo 44 delle 508 pazienti (8,6%) che avevano crioconservato sono ritornate per utilizzare gli ovociti. Di queste, 13 (29,9%) hanno partorito un totale di 15 bambini (300). È presumibile che, sia per la sporadicità dell'evento che 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 2021 e descrive un totale di 278 gravidanze ottenute e 196 nati vivi su 1254 pazienti (301).

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 (302). Un'altra analisi più recente

ha stimato che nelle donne con età di 34, 37 o 42 anni, la crioconservazione di 20 ovociti maturi offrirebbe la possibilità di avere almeno un nato vivo nel 90%, nel 75% e nel 37% dei casi, rispettivamente (303).

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 (304). Nei programmi di ovodonazione, 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 un'efficacia ridotta.

L'esito ostetrico e l'incidenza di malformazioni valutati nei bambini nati da ovociti scongelati non sono diversi rispetto a quelli nei bambini nati "con tecniche a fresco" (305-306). 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 (307).

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 (indirectness).

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

Fattibilità

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 (o trans-addominali quando la via trans-vaginale non è praticabile) seriate (circa ogni 2-3 giorni) e possibilmente con dosaggi seriati 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 un'iniezione di hCG e programmare il prelievo eco-guidato degli ovociti a 34-38 ore di distanza. Rispetto alla classica induzione dell'ovulazione con hCG, il *triggering* dell'ovulazione con GnRH agonisti si associa ad un minore rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica (308-309). Per quanto concerne l'efficacia, alcuni studi suggeriscono che l'induzione dell'ovulazione con GnRH si associa a un aumento statisticamente significativo del numero di ovociti maturi (310-311). Infine, alcuni dati preliminari dimostrano come l'utilizzo di agonisti del GnRH a lunga durata d'azione per l'induzione dell'ovulazione risulti ugualmente efficace rispetto ai protocolli standard, basati sulla somministrazione di formulazione "daily". In altre parole, qualora questi dati trovassero conferma, si potrebbe trarre vantaggio da un'unica somministrazione di formulazione *depot* per ottenere, allo stesso tempo, il *triggering* finalizzato al completamento della maturazione ovocitaria e l'inizio del protocollo farmacologico di protezione gonadica (312). Tuttavia, è opportuno evidenziare che in letteratura sono stati riportati casi sporadici di sindrome da iperstimolazione precoce in donne che hanno ricevuto la prima dose di agonista del GnRH in formulazione *depot*, con finalità di gonadoprotezione, nei giorni successivi al pick-up ovocitario.

In relazione alla prevenzione dei picchi prematuri di LH in corso di stimolazione ovarica è oggi disponibile un'ampia letteratura che evidenzia come l'utilizzo degli antagonisti del GnRH presenti il maggiore profilo di maneggevolezza. Più specificamente, rispetto al classico *long protocol* con agonisti del GnRH, si osservano una durata della stimolazione più breve e un maggiore profilo di sicurezza in termini di rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica (313). L'utilizzo degli antagonisti del GnRH consente inoltre l'esecuzione del *triggering* con agonisti del GnRH che, come sopra menzionato, si traduce in una drammatica riduzione del rischio di insorgenza di quest'ultima.

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. È stato dimostrato che il recupero ovocitario è adeguato anche nei cicli in cui la stimolazione inizia lontano dalla fase post-mestruale (314-317).

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 (318-321). 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 all'ASRM nel 2005 (322) ma non confermato da più ampie casistiche (incidenza di malformazioni in 514 bambini nati dopo letrozolo vs 297 bambini nati dopo CC 2,4% vs 4,8% [323]). 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 ormono-sensibili sottoposte a stimolazione sono stati fatti utilizzando protocolli con letrozolo, attualmente l'uso di questo farmaco è molto più diffuso. Per quanto concerne sempre i tumori ormono-sensibili, tra i protocolli più innovativi emersi negli ultimi anni ricordiamo la possibilità di stimolazione ovarica con dispositivi intrauterini medicati in caso di lesioni precancerose endometriali o carcinomi endometriali *in situ*. Dati preliminari attualmente disponibili suggeriscono che tale procedura si associa a un buon profilo di sicurezza e di efficacia (324).

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 2 cicli di stimolazione consecutivi prima di iniziare la chemioterapia è stata riportata in piccole serie di casi, sia con l'utilizzo di protocolli standard (325) 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 (326).

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 metanalisi (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 utilizzata fra i due gruppi era significativamente differente (327). Fra i lavori successivi alla metanalisi alcuni non hanno osservato differenze significative (328-333), mentre altri riportano un ridotto numero di ovociti MII nelle pazienti oncologiche rispetto ai controlli (334). 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 (335). Questo studio tuttavia non aveva un gruppo di controllo di pazienti non oncologiche e non ha corretto i risultati per età (335). Uno studio retrospettivo del network FertiPROTEKT (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 (336). 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 (337). 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 Stati Uniti. Il confronto degli endpoint di stimolazione fra il gruppo di pazienti oncologiche e le pazienti che hanno effettuato la crioconservazione per altri motivi (infertilità, motivi social, patologie non tumorali) ha mostrato risultati sovrapponibili (338).

Un altro argomento controverso riguarda la possibile associazione fra le mutazioni *BRCA* e la riduzione della riserva ovarica e della risposta alle stimolazioni (339). Alcuni lavori riportano una diminuzione dei livelli di AMH nelle pazienti portatrici di mutazione *BRCA* (340-342), mentre altri non confermano questo dato (343-

344). Analogamente, alcuni studi segnalano una minore risposta alle stimolazioni nelle pazienti *BRCA* mutate (341, 345); risultato non confermato in altri studi (343, 346). 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 significative (347).

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 metanalisi degli studi randomizzati disponibili (352). 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) (352). 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.

Equità

Non tutte le pazienti hanno la stessa possibilità di essere indirizzate tempestivamente a tali percorsi, con conseguenti disuguaglianze legate alla regione di residenza, al livello di informazione ricevuta, all'età e al tipo di struttura sanitaria.

Accettabilità

Dalle pazienti è generalmente accettata, tuttavia possono emergere preoccupazioni legate allo stress del percorso, alla necessità di stimolazione ormonale, al carico emotivo e all'incertezza del successo riproduttivo.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	La crioconservazione ovocitaria dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione in tutte le pazienti che hanno la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico di 2-3 settimane e che hanno una riserva ovarica adeguata (268, 296-297)	**Forte a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Stimolazione nelle pazienti con tumori ormono-sensibili

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

Effetti desiderabili e indesiderabili

Per identificare gli studi che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 1363 record dopo eliminazione dei duplicati. Complessivamente, solo 2 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

Nel maggio 2022 è stata pubblicata la prima metanalisi con l'obiettivo di valutare la sicurezza delle stimolazioni ovariche nelle pazienti con tumore della mammella (353). La metanalisi ha incluso 15 studi per un totale di 4643 casi. Il rischio di recidiva (RR 0,58; IC95% 0,46-0,73) e di mortalità (RR 0,54; IC95% 0,38-0,76) è risultato inferiore nelle pazienti (n=1594) che si erano sottoposte a tecniche di preservazione della fertilità prima dei trattamenti oncologici vs le pazienti (n=2386) che non erano state esposte alle tecniche. Un riscontro analogo è stato osservato anche nel sottogruppo di pazienti con recettori ormonali positivi (HR 0,36;

IC95% 0,20-0,65). Inoltre il rischio è risultato ridotto anche per quelle pazienti che si sono sottoposte alle tecniche prima di chemioterapia neoadiuvante (RR 0,22; IC95% 0,06-0,80).

Un risultato tranquillizzante emerge anche nel follow-up delle pazienti arruolate nello studio POSITIVE sebbene la durata dell'osservazione sia ancora limitata (3 anni). Questo, che è il più ampio studio prospettico che analizza l'impatto della stimolazione ovarica sulla prognosi delle pazienti con tumore della mammella con recettori ormonali positivi (179 pazienti esposte vs 318 non esposte, follow-up medio 41 mesi), non ha evidenziato alcun effetto negativo (354).

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

Bilancio beneficio/danno: Sulla base dei dati disponibili, il rapporto beneficio/danno è favorevole all'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. 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 sull'evoluzione della malattia. Pertanto, sebbene siano necessari più dati per stabilire in modo conclusivo la sicurezza della stimolazione ovarica nelle pazienti con tumori ormono-sensibili, 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.

Equità

Richiede percorsi rapidi e uniformi, che consentono l'uso di protocolli modificati sicuri.

Fattibilità

Una perplessità circa l'applicazione di strategie che prevedono una stimolazione ovarica nelle pazienti oncologiche, in particolare quelle con tumori ormono-sensibili, oltre all'incremento degli estrogeni, riguarda 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 in 48 controlli (355). In questo lavoro, il tempo intercorso tra il giorno della diagnosi bioptica e l'inizio della chemioterapia è stato di 40 giorni in entrambi i gruppi. 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".

Accettabilità

Dipende dal bilancio tra beneficio riproduttivo e timore di un'eventuale stimolazione estrogenica.

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

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 (353-354)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

Criopreservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro

Sebbene il primo bambino da ovocita maturato in vitro sia nato nel 1991, la crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro (IVM) è ancora una tecnica con ridotta efficienza e poco riproducibile. 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 dell'inseminazione. Il prelievo di ovociti immaturi riduce il tempo necessario per la preservazione e non comporta la fase di iperestrogenismo indotta dalla stimolazione (356). 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 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) (357). 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 da 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% e 7% nel gruppo IVM-FP.

Solo pochi Centri hanno sviluppato la metodica della maturazione in vitro di ovociti nella pratica clinica della riproduzione assistita (358-359).

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.

4.3.4 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 fecondazione in vitro al fine di congelare embrioni. 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 (318-319). L'impianto normativo vigente in Italia (Legge 40/2004 e successive Linee guida) non consente la creazione di embrioni in vitro con la finalità di congelamento "a priori". Il congelamento embrionario è altresì consentito in circostanze specifiche e in relazione a indicazioni ben definite, quali stati di rischio per la salute materna insorti in corso di procedura di PMA (ad es. sindrome da iperstimolazione ovarica e complicanze chirurgiche), disponibilità di embrioni sovrannumerari dopo esecuzione di transfer a fresco e richiesta di esecuzione di diagnosi genetica preimpianto. Nella pratica clinica, tuttavia, non sono infrequenti i casi in cui la diagnosi di

neoplasia si delinei a valle dell'esecuzione di una tecnica di PMA effettuata per indicazioni diverse dalla patologia oncologica. In tali circostanze, qualora la coppia già disponga di embrioni criopreservati per una o più indicazioni tra quelle sopra elencate, il transfer potrà essere eseguito, nei tempi e nei modi eventualmente concordati tra oncologi e specialisti di medicina della riproduzione. Un'ulteriore considerazione relativa alle norme vigenti in Italia riguarda la possibilità di utilizzo futuro da parte della donna dei propri gameti o embrioni. In tale contesto va precisato che gli ovociti ottenuti con una stimolazione ovarica, a differenza di quanto normato in altri Paesi, non possono essere impiegati in un progetto di maternità da "single" con spermatozoi di donatore anonimo, ma esclusivamente fecondati in un contesto di coppia coniugata o convivente, ossia col seme di un partner consenziente. Questa informazione è fondamentale ai fini di un counselling adeguato e alla maturazione di scelte consapevoli da parte della donna. Sapere di disporre di maggiore autonomia nella gestione dei propri ovociti rispetto agli embrioni potrebbe, anche nell'ipotesi di un clima legislativo più aperto rispetto alla criopreservazione degli embrioni, orientare la decisione tra le varie opzioni e rendere di fatto il congelamento degli embrioni più adatto a coppie stabili già in cerca di prole al momento della diagnosi di tumore.

In Italia la Legge 40/2004 limita l'accesso alle tecniche di fecondazione assistita a coppie di sesso diverso e stabili. La norma non prevede la possibilità di stimolare l'ovaio con l'obiettivo "a priori" di congelare embrioni se non per finalità di diagnosi genetica preimpianto.

Tabella 4.5: Problematiche della crioconservazione di ovociti con possibili soluzioni

PROBLEMA	SITUAZIONE	POSSIBILE SOLUZIONE	NOTE
Stimolazione ormonale di tumori ormono-sensibili	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%) (268, 296-297).

Per l'utilizzo sia degli ovociti che 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. È 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.

4.3.5 Utilizzo di tecniche di PMA e preservazione della fertilità dopo trattamento di neoplasia maligna

L'utilizzo di tecniche di PMA in pazienti guarite dopo diagnosi oncologica è in aumento. Il ricorso a tecniche di PMA dopo le cure oncologiche può essere preso in considerazione per le pazienti che hanno mantenuto o ripreso un'adeguata funzione ovarica, nei casi in cui non ci sia stata l'opportunità di sottoporsi a tecniche di criopreservazione pre-trattamento o nei casi in cui siano stati esauriti gli ovociti crioconservati senza insorgenza di gravidanza. In casi opportunamente selezionati può essere presa in considerazione l'esecuzione di una tecnica di PMA a fresco anche in caso di disponibilità di ovociti precedentemente criopreservati con l'obiettivo di ottimizzare le possibilità di successo. Inoltre, un'indicazione emergente alla stimolazione ovarica per prelievo ovocitario nelle pazienti guarite da tumore è la criopreservazione di ovociti per posporre la gravidanza in giovani donne, non ancora "pronte" per avere un figlio, dotate di riserva ovarica ancora adeguata ma con un'elevata probabilità di menopausa precoce a causa dei trattamenti chemioterapici.

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; IC95% 1,97-2,96). Questo aumento era più marcato a partire dal 2003, a dimostrazione di un approccio maggiormente proattivo nei confronti dell'infertilità successiva ad una diagnosi oncologica (360).

Purtroppo però l'efficacia delle tecniche di PMA in donne precedentemente sottoposte a chemioterapia è limitata dal danno gonadico indotto dal precedente trattamento e dall'età della paziente al momento della ricerca di prole (361). I valori dell'AMH si riducono dopo chemioterapia e spesso la stimolazione ovarica non è efficace, con raccolta insufficiente di gameti (362). Anche nel caso in cui il ciclo mestruale sia ancora presente normalmente, la riserva ovarica è comunque ridotta (363) 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 neoplasia (364).

Un lavoro retrospettivo di coorte riporta i dati di 23 donne che hanno eseguito FIVET o IVM dopo chemioterapia (365). Tutte le pazienti avevano livelli di estradiolo dopo stimolazione ovarica inferiori ai controlli con numero di ovociti raccolti inferiori rispetto all'atteso (4,5 vs 12, rispettivamente) e una sola gravidanza a termine nel gruppo FIVET (365). Chan et al. hanno riportato i risultati della stimolazione in 35 pazienti già sottoposte a chemioterapia confrontandoli con quelli di 95 pazienti pre-trattamento, tutte affette da patologie oncologiche o autoimmuni (366). 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 cancellati (366). 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 chemiotrattate (366).

Una piccola casistica sui risultati delle tecniche di PMA dopo tumore è stata pubblicata recentemente (367). Sei Centri spagnoli e tedeschi hanno raccolto gli esiti riproduttivi di 49 cicli di stimolazione con recupero ovocitario eseguiti su 31 donne mediamente 7 anni dopo la fine dei trattamenti oncologici. Il tasso di

fertilizzazione degli ovociti inseminati è stato del 73,2% e sono nati 9 bambini con un tasso di parti per paziente del 36% senza particolari problemi ostetrici o di salute. Sette pazienti hanno congelato ovociti per un utilizzo successivo. I dati sui nati da ovociti o embrioni crioconservati dopo una chemioterapia sono ancora molto limitati 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.

L'analisi degli esiti riproduttivi in 497 pazienti con tumore della mammella incluse nello studio POSITIVE ha evidenziato che il 74% ha avuto almeno una gravidanza spontanea o dopo tecnica di riproduzione assistita. Di queste, 179 pazienti erano state sottoposte a stimolazione ovarica alla diagnosi e 80 (16%) dopo i trattamenti, rispettivamente per crioconservare ovociti o embrioni e per cicli di IVF. Il trasferimento di ovociti e/o embrioni crioconservati prima dei trattamenti è risultata la tecnica di riproduzione assistita con la maggior possibilità di successo (OR 2,41; IC95% 1,75-4,95) (354).

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 del 2015 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 (368). 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 (368). 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 (369). Il tasso di gravidanze con nati vivi utilizzando ovociti autologhi era statisticamente diverso a seconda della pregressa diagnosi oncologica (47,7% senza pregresso cancro vs 24,7% con pregresso cancro; p=0,0001) e tipo di diagnosi (53,5% per tumori cutanei non melanoma vs 14,3% per tumore mammario; p=0,0001) (368). Il tasso di nati vivi tra donne che invece avevano utilizzato ovociti donati non era diverso nei due gruppi (60,4% per donne con pregressa

neoplasia vs 64,5% per donne senza pregressa neoplasia) o per tipo di tumore (da 57,9% per il tumore mammario a 63,6% per i tumori endocrini) (369).

Un recente lavoro pubblicato da un gruppo svedese suggerisce però cautela nella gestione delle gravidanze ottenute con ovodonazione dopo una diagnosi oncologica (370). 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; IC95% 1,07-7,34), con il 36% di bambini nati prematuri (OR 5,54; IC95% 2,01-15,31) soprattutto a causa di rottura prematura delle membrane verificatasi nel 17% delle gravidanze (OR 3,85; IC95% 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 (370).

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) (371): 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.

4.3.6 Utilizzo di LHRH analoghi in concomitanza a chemioterapia

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 chemioindotta ed il conseguente rischio di insufficienza ovarica prematura (POI) (372-374).

I meccanismi attraverso cui gli LHRH analoghi estrinsecano il proprio effetto gonadoprotettivo non sono stati completamente compresi (375). 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 antiblastica potrebbe proteggere le ovaie stesse dall'effetto della chemioterapia (376). 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 ovarico (377-379).

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 gonadico (380). 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, aumenteranno i livelli di FSH (380). 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 FSH (380).

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-dipendente (381). La ridotta perfusione ovarica può pertanto risultare in un'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 (382).

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 era affetta da neoplasia della mammella, ma sono stati pubblicati studi anche in pazienti con linfoma e in pazienti con neoplasia ovarica (tabella 4.6). In questi studi, pazienti con normale funzione ovarica sono state randomizzate a ricevere chemioterapia in combinazione con LHRH analoghi oppure chemioterapia da sola. Gli endpoint 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.

Tabella 4.6: Principali caratteristiche degli studi di fase II-III che hanno valutato l'efficacia di LHRH analoghi nel prevenire la tossicità gonadica indotta da chemioterapia

Autore (disegno dello studio)	N. 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 et al. 2007 (383) (Fase III)	30 (carcinoma ovarico)	21 vs 22	CT + diferelina vs CT	Assenza delle mestruazioni e livelli di FSH >20 mIU/ml	0% vs 33%	6 mesi dopo la CT
Sverrisdottir et al. 2009 (384) (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 et al. (385) (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 et al. 2011; Lambertini et al. 2015 (386-387) (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 et al. 2011(388) (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 somministrazione di goserelina
Demeestere et al. 2013; 2016 (389-390) (Fase III)	84 (linfoma di Hodgkin e linfoma non Hodgkin)	25,6 vs 27,3*	CT+ contraccettivi orali[2*] + triptorelina vs CT + contraccettivi orali[2*]	FSH ≥40 IU/l	20% vs 18%	12 mesi dopo la CT
Munster et al. 2012 (391) (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 et al. 2013 (392) (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 et al. 2013 (393) (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 et al. 2014 (394) (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 et al. 2015 (395) (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 et al. 2017 (396) (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
Zhang et al. 2018 (397) (Fase III)	360 (carcinoma mammario - ER+)	NR	LHRHa (goserelina o leuprorelina) concomitante o sequenziale alla CT	Nessuna ripresa dell'attività mestruale e livelli post-menopausali di FSH ed E2	22,8% vs 23,1%	12 mesi dopo la fine di LHRHa

Abbreviazioni: CT = chemioterapia; ER = recettore estrogenico; NR = not reported; LHRHa = Luteinizing Hormone Releasing Hormone analogue.
[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 3 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 negativi (395). L'aggiunta dell'analogo ha determinato una riduzione assoluta del 14% nell'incidenza di menopausa precoce

chemioindotta (22% vs 8%; OR 0,30; IC95% 0,09-0,97; p=0,04) e un aumento significativo nel numero di gravidanze (12 vs 22; OR 2,45; p=0,03) (395).

Lo studio italiano PROMISE-GIM6 ha arruolato 281 pazienti con neoplasia mammaria, sia con recettori positivi (80%) che negativi (20%) (386). Dopo un follow-up mediano di 7,3 anni si sono osservati una maggiore incidenza cumulativa di ripresa dell'attività mestruale a 5 anni dal termine della chemioterapia (HR aggiustato 1,48; IC95% 1,12-1,95; p=0,006) e un numero maggiore di gravidanze (8 vs 3; HR aggiustato 2,40; IC95% 0,62-9,22; p=0,20) per le pazienti randomizzate nel braccio sperimentale (chemioterapia + LHRH analogo) (387). Inoltre non è stata osservata nessuna differenza in termini di sopravvivenza libera da malattia tra i due bracci di trattamento (HR 1,17; IC95% 0,72-1,92; p=0,52), confermando la sicurezza della procedura anche nelle pazienti con neoplasia endocrino-sensibile (387).

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 chemioterapia (396). 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%. Un'analisi per sottogruppo in base all'età ha mostrato una differenza meno marcata e non significativa nel gruppo di pazienti con età >40 anni. Per quanto riguarda il tasso di gravidanze nelle pazienti trattate con LHRH analogo durante la chemioterapia i dati sono meno robusti e in quasi tutti i lavori manca l'informazione relativa all'attuale desiderio di prole. Si riportano comunque nella tabella 4.7 le evidenze a disposizione.

Tabella 4.7: Gravidanze dopo trattamento con LHRH analogo concomitante alla chemioterapia

Autore	Anno di pubblicazione	N. di pazienti	Gravidanze (LHRH analogo vs controlli)
Gerber et al. (388)	2011	60	1 vs 1
Del Mastro et al.; Lambertini et al. (386-387)	2011, 2016	281	8 vs 3
Munster et al. (391)	2012	49	0 vs 2
Elgindy et al. (392)	2013	100	2 vs 1
Moore et al. (395)	2015	218	23 vs 13
Leonard et al. (396)	2017	221	7 vs 5

Infine, un dato "real world" sull'accettazione da parte delle pazienti della proposta di utilizzo di LHRH analogo. Nello studio PREFER (398) il 91,8% delle donne tra 41 e 45 anni con tumore mammario endocrino-responsivo e l'86,7% di quelle con tumore mammario non endocrino-responsivo hanno utilizzato LHRH analogo per ridurre la tossicità ovarica da chemioterapia. Anche nelle donne con età inferiore a 40 anni l'accettazione era molto alta, con il 96% e il 91,4% per tumori endocrino-responsivi e non endocrino-responsivi, rispettivamente.

Quesito 8a GRADE. Nelle pazienti in premenopausa candidate ad un trattamento chemioterapico per tumore mammario è raccomandato l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti a scopo di preservazione della funzionalità ovarica?
Raccomandazione clinica: Nelle pazienti in premenopausa candidate a chemioterapia per tumore mammario dovrebbe essere preso in considerazione l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici con l'obiettivo di preservare la funzionalità ovarica.
Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Dalla ricerca sistematica della letteratura sono stati inclusi 14 studi randomizzati che hanno arruolato in totale 2530 pazienti in premenopausa con tumore mammario candidate a ricevere il trattamento chemioterapico da solo oppure in associazione a LHRH analoghi. Il panel ha valutato come di interesse i seguenti outcome di beneficio: ripresa mestruale/"Premature Ovarian Failure", preservazione della fertilità, OS e DFS. In termini di ripresa mestruale/"Premature Ovarian Failure" bisogna notare che questa definizione era diversa nei vari studi inclusi. Le pazienti trattate con LHRH analoghi in corso di chemioterapia hanno dimostrato di avere una ripresa del ciclo mestruale dopo la chemioterapia più frequentemente (RR 1,24; IC95% 1,04-1,48) e di avere un rischio inferiore di sviluppare la "Premature Ovarian Failure" (RR 0,31; IC95% 0,19-0,50). Un solo studio aveva come endpoint prespecificato il tasso di gravidanze post-chemioterapia. Questo studio ha mostrato che le pazienti trattate con LHRH analoghi hanno inoltre un più alto tasso di gravidanze post-chemioterapia (23% vs 11%; OR 2,45; IC95% 1,09-5,51). La somministrazione di LHRH analoghi in corso di chemioterapia non ha mostrato un effetto sugli altri endpoint di sicurezza. In particolare non si sono osservate differenze in DFS e OS a 5 anni (HR 0,94 [IC95% 0,70-1,27] e HR 0,93 [IC95% 0,61-1,40] per DFS e OS, rispettivamente). Per quanto riguarda gli outcome di danno, il panel ha valutato come di interesse i seguenti outcome: vampate di calore, secchezza vaginale e depressione. Le vampate di calore sono più frequenti nelle pazienti che ricevono LHRH analoghi (27% vs 16%; RR 1,74 [IC95% 1,21-2,49]), mentre non sembra esservi una differenza statisticamente significativa per la secchezza vaginale e la depressione (RR 1,18; IC95% 0,68-2,04 e RR 3,23 [IC95% 0,90-11,61, rispettivamente]). Da notare, però, come tali effetti collaterali siano reversibili con la sospensione del trattamento. 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 mammario. L'incidenza cumulativa di ripresa dell'attività mestruale a 2 anni dal termine della chemioterapia era maggiore nel gruppo trattato con LHRH analoghi (82%) vs i controlli (70%) (OR aggiustato 0,51 [IC95% 0,31-0,85; p=0,009]) ma non ad 1 anno (OR aggiustato 0,92 [IC95% 0,66-1,28; p=0,623]). Inoltre, era riportato un numero maggiore di gravidanze (37 vs 20; IRR 1,83 [IC95% 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. È 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 del 79,5% (IC95% 74,7-83,5) nel gruppo che aveva ricevuto LHRH analogo e dell'80% (IC95% 75,2-83,9) nel gruppo di controllo (HR aggiustato 1,01 [IC95% 0,72-1,42; p=0,999]). Anche l'OS a 5 anni non era statisticamente diversa, con un HR aggiustato di 0,67 (IC95% 0,42-1,06; p=0,083) nel gruppo che aveva ricevuto LHRH analoghi.
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 di una stimolazione ovarica né di 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".
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.

Implicazioni per le ricerche future: Le Linee guida internazionali, ASCO, NCCN, ESMO, ESHRE e BCY3, hanno incluso l'uso di LHRH analoghi quale terapia gonadoprotettrice nelle pazienti con tumore mammario interessate a preservare la funzione ovarica dopo chemioterapia. Tuttavia sono disponibili pochi dati sulla sicurezza di questa tecnica nelle pazienti con mutazione *BRCA*. Inoltre non vi sono evidenze sufficienti per indicare l'uso di tale strategia come tecnica di preservazione della fertilità.

Qualità delle prove: Complessivamente la fiducia nelle prove è **BASSA**, prevalentemente a causa del rischio di distorsione (assenza di informazioni relative ai possibili rischi di bias) e di eterogeneità tra gli studi.

Qualità globale delle prove: BASSA

COI: nessun conflitto d'interesse dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

Quesito 8b GRADE. Nelle pazienti in premenopausa candidate ad un trattamento chemioterapico per tumore non mammario è raccomandato l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti a scopo di preservazione della funzionalità ovarica?

Raccomandazione clinica: Nelle pazienti in premenopausa candidate a chemioterapia per tumore non mammario può essere preso in considerazione l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici con l'obiettivo di preservare la funzionalità ovarica.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:
Dalla ricerca sistematica della letteratura sono stati inclusi 3 studi randomizzati di cui 1 ha arruolato pazienti con tumori ovarici e 2 hanno arruolato pazienti con neoplasie ematologiche (linfomi) (tabella 4.6) (383, 385, 389). Le pazienti con tumore ovarico venivano randomizzate a ricevere chemioterapia da sola o in associazione a LHRH analoghi, mentre le pazienti con linfoma ricevevano contraccettivi orali in associazione alla chemioterapia con o senza aggiunta di LHRH analoghi.
Il panel ha valutato come di interesse i seguenti outcome di beneficio: la preservazione della funzionalità ovarica. Per le pazienti che hanno ricevuto LHRH analoghi non è stata evidenziata una riduzione statisticamente significativa del rischio di sviluppare insufficienza ovarica prematura (RR 0,44; IC95% 0,04-5,05) (383, 389).

L'ormone antimulleriano (AMH) è un promettente marcatore di danno ovarico indotto da chemioterapia. Lo studio 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=0,040) (399) ma nessuna differenza a 5 anni (p=0,520) (400) in donne affette da neoplasie ematologiche trattate con LHRH analoghi. Per quanto riguarda gli outcome di danno, il panel ha valutato come di interesse l'aumento delle vampate di calore e la secchezza vaginale. Non sembra esservi una differenza statisticamente significativa in termini di aumento delle vampate di calore e della secchezza vaginale (RR 1,41 [IC95% 0,85-2,33] e RR 1,19 [IC95% 0,73-1,93], rispettivamente) (399). Nel complesso, i trial randomizzati condotti in donne con neoplasie ematologiche non hanno mostrato effetti gonadoprotettivi della soppressione ovarica temporanea durante chemioterapia (385, 399-402). Tuttavia, va sottolineato che si tratta di studi con una scarsa numerosità campionaria. Pertanto, considerati i potenziali benefici clinici tra cui il controllo del ciclo mestruale e la riduzione del rischio di menometrorragia, l'impiego di LHRH analoghi può essere discusso.
Implicazioni per le ricerche future: L'evidenza dell'uso di LHRH analoghi nelle pazienti con neoplasie non mammarie è scarsa. Sono pertanto necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo della somministrazione di LHRH analoghi in corso di chemioterapia nel preservare la funzionalità ovarica in queste pazienti.
Qualità delle prove: Complessivamente la fiducia nelle prove è **BASSA**, prevalentemente a causa del rischio di distorsione (completa assenza di informazioni relative ai possibili rischi di bias) e per stime con intervalli di confidenza molto ampi.
Qualità globale delle prove: BASSA
COI: nessun conflitto dichiarato

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice 1.

5. 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 (vedi tabella 5.1):

1. possibilità di eseguire un'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"?

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 un'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 fino allo stadio IB (403), dopo una valutazione dei fattori di prognosi (404). 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'esito oncologico e quello riproduttivo.

Nel definire quali pazienti possono essere inviate ad un programma di chirurgia conservativa è necessaria una valutazione pre-operatoria che preveda, oltre ad escludere la presenza di malattia metastatica (TC 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.

Sono possibili differenti approcci chirurgici conservativi: la trachelectomia vaginale radicale o con tecnica di Dargent (403), la trachelectomia addominale (405), la trachelectomia laparoscopica o roboticamente assistita (406-407), la trachelectomia semplice, la conizzazione (408). In casi selezionati il trattamento chirurgico può essere preceduto da un trattamento chemioterapico neoadiuvante.

Effetti desiderabili e indesiderabili

Per identificare gli studi che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 303 record dopo eliminazione dei duplicati. Complessivamente, 8 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

Lo studio caso-controllo pubblicato da Diaz et al. nel 2008 su un campione di 150 pazienti con carcinoma della cervice in stadio IB1, di cui 40 sottoposte a trachelectomia radicale (casi) e 110 sottoposte a isterectomia radicale (controlli), non ha evidenziato differenze tra i due gruppi in termini di RFS (la 5-year RFS è stata del 96% per le pazienti sottoposte a trachelectomia radicale e dell'86% per le pazienti sottoposte a isterectomia radicale) (409).

Lo studio caso-controllo pubblicato da Beiner et al. nel 2008 su un campione di 180 pazienti con carcinoma della cervice in stadio IA-IB, di cui 90 sottoposte a trachelectomia radicale (casi) e 90 sottoposte a isterectomia radicale (controlli), non ha evidenziato differenze tra i due gruppi in termini di recidive, RFS e OS (la 5-year RFS è stata del 95% per le pazienti sottoposte a trachelectomia radicale e 100% per le pazienti sottoposte a isterectomia radicale, mentre la 5-year OS è stata del 99% e del 100% rispettivamente) (410).

Lo studio di coorte retrospettivo pubblicato da Marchiole et al. nel 2007 su un campione di 257 pazienti con carcinoma della cervice in stadio I-IIA, di cui 118 sottoposte a trachelectomia radicale e 139 sottoposte a isterectomia radicale, non ha evidenziato differenze tra i due gruppi in termini di complicanze intra- e post-operatorie e in termini di rischio di recidiva. Sono state osservate 7 recidive (5,2%) tra le pazienti sottoposte a trachelectomia radicale e 9 recidive (8,5%) tra le pazienti sottoposte a isterectomia radicale (411).

Lo studio caso-controllo pubblicato da van Gent et al. nel 2014 su un campione di 105 pazienti con carcinoma della cervice in stadio IA2-IB, di cui 28 sottoposte a trachelectomia radicale e 77 sottoposte a isterectomia radicale, non ha evidenziato differenze tra i due gruppi in termini di recidive locali, DFS e OS. I tassi di recidiva

locale sono stati del 3,6% e del 7,8% rispettivamente per le pazienti sottoposte a trachelectomia radicale e a isterectomia radicale (p=0,91) (412).

Lo studio prospettico di coorte pubblicato da Zhang et al. nel 2014 non ha mostrato alcuna recidiva ad un follow-up mediano di 12 mesi su un campione di 129 pazienti con carcinoma della cervice in stadio IB1, di cui 39 sottoposte a trachelectomia radicale e 90 a isterectomia radicale (413).

Una recente metanalisi degli studi sopracitati mostra come la trachelectomia radicale sia una tecnica valida nel trattamento delle neoplasie della cervice uterina quando confrontata alla chirurgica radicale (414) 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% e 3,2% vs 2,2%). Il tasso di recidiva dopo trachelectomia sembra essere quindi sovrapponibile a quello dopo isterectomia radicale (415-416), anche se non esistono studi randomizzati di confronto. Viene però riportato un maggior tasso di recidive nelle pazienti trattate per via vaginale (417), 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%) (417). 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 vengono preferite alla trachelectomia radicale (TR) la trachelectomia semplice o la conizzazione per i migliori risultati ostetrici e il minor tasso di complicanze a breve e lungo termine. Le complicanze intraoperatorie della TR sono circa del 4-5% (408), 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% (418). Si è osservato un aumentato rischio di aborti sia nel primo che nel secondo trimestre (rispettivamente, fino a 19% e 9,5%) (419-421) e di parti pretermine anche nelle pazienti sottoposte a cerchiaggio cervicale (409, 422). Più del 60% delle donne partorisce tra la 32ª e la 37ª settimana e solo il 24% supera la 37ª settimana (421). 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 rimane infertile (423-424). 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 (423). 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% (417, 425-427).

L'ultima revisione sistematica 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 tasso di "live birth rate mean" (86,4% ± 16,8) più elevato rispetto alla trachelectomia radicale vaginale (63,4% ± 23,3) e alla 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 (428).

È 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 che i dati pubblicati recentemente da Ramirez et al. 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 (429).

La controindicazione assoluta alla chirurgia di fertility-sparing nel tumore della cervice uterina è rappresentata dalla presenza di metastasi linfonodali (430-431). La presenza di localizzazioni neoplastiche nei linfonodi determina l'abbandono del percorso conservativo in tutte le Linee guida (432). Tutte le pazienti, tranne nel caso del carcinoma della cervice stadio IA1 (senza coinvolgimento degli spazi linfovascolari), dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione dello stato linfonodale mediante linfadenectomia (433). Lo studio del linfonodo sentinella mediante ultrastaging è stato recentemente raccomandato perché aumenta l'accuratezza nell'evidenziare micrometastasi linfonodali (434-435). La valutazione dello stato linfonodale è fondamentale in presenza di invasione stromale superiore ai 3 mm o di LVSI positivi alla biopsia. In uno studio retrospettivo su una casistica di 118 pazienti sottoposte a isterectomia radicale (stadi IA2, IIA) che avevano precedentemente subito una conizzazione, Smith et al. hanno ricercato i fattori predittivi per un'invasione parametriale (433). Gli autori riportano come né lo stadio, né il volume tumorale fossero correlati al rischio di invasione

parametriale; il rischio di invasione parametriale correlava 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 (433). La sola presenza di invasione degli spazi linfovascolari tuttavia non preclude un percorso conservativo (436).

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 (437).

La chemio-conizzazione prevede la somministrazione di una chemioterapia neoadiuvante seguita da conizzazione e linfadenectomia pelvica. La maggiore esperienza su questo approccio è di gruppi italiani, ma i casi riportati sono ancora troppo pochi per definire questa modalità di trattamento una tecnica standard (422, 438).

Nella pratica clinica del trattamento del cervicocarcinoma, la chemioterapia neoadiuvante ha dimostrato di essere efficace nel ridurre il volume del tumore, l'infiltrazione parametriale e 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; sono stati inoltre riportati un tasso di recidiva del 6,3% e un tasso di concepimento del 40%; di questi, i nati vivi sono il 72% (426). 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). Le pazienti che durante il follow-up, dopo 6-24 mesi dal trattamento, non riscontrano la presenza di un HPV ad alto rischio e una citologia negativa potrebbero prolungare l'intervallo dei controlli a 6 mesi (440).

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 (426). 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 di donne sottoposte a trapianto d'utero dopo isterectomia; nel futuro bisognerà capire se questa tecnica possa avere un'indicazione nella preservazione della fertilità delle pazienti affette da cervicocarcinoma (441).

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

Bilancio beneficio/danno: Nelle pazienti desiderose di prole 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.

Fattibilità ed equità

In conclusione, 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 (<2 cm);
- 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 su trachelectomia radicale o chemioterapia neoadiuvante);

  - valutazione linfonodale con possibilità di eseguire ricerca del linfonodo sentinella;
- follow-up e assistenza alla gravidanza in Centri qualificati;
- attendibilità del soggetto a seguire il follow-up.

Accettabilità

Dalle pazienti, la possibilità di preservare la fertilità è spesso percepita come un beneficio fondamentale soprattutto in età giovanile, in quanto consente di mantenere la progettualità riproduttiva senza compromettere in modo significativo le prospettive oncologiche. Tuttavia, l'accettabilità può essere influenzata dalla paura di recidiva, dalla necessità di follow-up intensivo e dalla consapevolezza di possibili complicanze ostetriche future come un parto pretermine. Dal punto di vista clinico, l'accettabilità aumenta nei Centri con maggiore esperienza in presenza di team multidisciplinari mentre può essere più cauta in contesti con minore volume chirurgico e minore disponibilità di follow-up strutturato.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Un intervento chirurgico "fertility sparing" può essere preso in considerazione nelle pazienti con carcinoma microinvasivo squamoso o adenocarcinoma (invasione <3 mm estensione <7 mm FIGO IA1, assenza di invasione degli spazi linfovascolari) (409-410)	**Condizionata a favore**
Molto bassa	Nelle 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 linfovascolari e stadio FIGO IA2-IB1 <2 cm), la trachelectomia radicale può essere presa in considerazione 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 (418)	**Condizionata a favore**
√	In tutti i casi i linfonodi devono essere valutati ed è possibile considerare il linfonodo sentinella.	
Molto bassa	Nelle pazienti con carcinoma cervicale stadio IB1 >2 cm - IIA linfonodi negativi può essere presa in considerazione una chemioterapia neoadiuvante seguita da intervento conservativo non radicale in caso di risposta completa e da chirurgia radicale in caso di risposta parziale (426)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

TUMORI DELL'OVAIO

Quesito 10. Le pazienti in età fertile con carcinoma dell'ovaio possono essere candidate a tecniche di chirurgia "fertility-sparing"?

Tumori borderline

I tumori borderline dell'ovaio sono neoplasie rare che costituiscono circa il 10-20% dei tumori epiteliali dell'ovaio, con un'incidenza che varia dall'1,8% al 5% ogni 100.000 donne. Si distinguono dalle forme invasive sia per le caratteristiche istologiche, che per l'andamento clinico e per la prognosi. La sopravvivenza a 5 anni nelle forme iniziali si aggira intorno al 98% e negli stadi avanzati supera il 90% dei casi (442).

Vengono diagnosticati in età peri-menopausale e in circa il 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 evidenziate 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 peri-menopausa 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 (443).

La chirurgia conservativa è però gravata da un maggior tasso di recidive rispetto alla chirurgia radicale, sebbene la sopravvivenza globale non si modifichi in presenza di recidive anche multiple della malattia (444).

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.

Effetti desiderabili e indesiderabili

Per identificare gli studi che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 303 record dopo eliminazione dei duplicati. Complessivamente, 20 studi sono stati considerati di interesse per il quesito clinico.

Uno studio prospettico pubblicato da Barnhill et al. (1995) non ha mostrato alcuna recidiva ad un follow-up mediano di oltre 40 mesi su un campione di 144 pazienti con tumore sieroso borderline in stadio I, di cui 21 pazienti sottoposte ad annessiectomia monolaterale e 123 sottoposte a isterectomia radicale (445).

Lo studio di coorte pubblicato da Leake et al. (1992) su un campione di 135 pazienti con tumore borderline in stadio I, di cui 53 sottoposte a trattamento chirurgico conservativo e 82 sottoposte a isterectomia radicale, non ha evidenziato differenze tra i due gruppi in termini di recidive e di sopravvivenza. I tassi di recidiva locale sono stati del 9,4% e 3,7% rispettivamente per le pazienti sottoposte a trattamento chirurgico conservativo e a isterectomia radicale (p=0,26). La sopravvivenza è stata intorno al 100% in entrambi i gruppi (446).

Lo studio retrospettivo pubblicato da Morice et al. (2003) su un campione di 80 pazienti con tumore borderline e impianti peritoneali, di cui 15 sottoposte a trattamento chirurgico conservativo e 65 sottoposte a chirurgia radicale, non ha evidenziato differenze tra i due gruppi in termini di sopravvivenza. Gli autori hanno osservato una sopravvivenza a 5 anni pari al 100% nelle pazienti trattate con chirurgia conservativa e del 93% nelle pazienti sottoposte a chirurgia radicale (p=0,31) (447).

In un'analisi retrospettiva di 18 casi di pazienti con tumore borderline dell'ovaio, di cui 13 trattate conservativamente, Kane et al. hanno osservato 7 recidive tra le 13 pazienti trattate conservativamente e 1 recidiva tra le 5 trattate con chirurgia radicale (448).

Lo studio retrospettivo pubblicato da Koskas et al. (2011) su un campione di 97 pazienti con tumore mucinoso borderline in stadio I o II, di cui 69 sottoposte a trattamento chirurgico conservativo e 28 sottoposte a chirurgia radicale, ha mostrato un aumentato rischio di recidiva per le pazienti sottoposte all'enucleazione della neoplasia rispetto alle altre tecniche chirurgiche (RR 5,609; p=0,003) e rispetto alla salpingo-ovariectomia monolaterale (RR 5,545; p=0,012) (449).

Una metanalisi, che ha incluso gli studi sopracitati, ha mostrato come la chirurgia ultraconservativa possa esporre la paziente ad un tasso di relapse maggiore rendendo necessari più interventi chirurgici, ma salvaguardi la fertilità (450). Recentemente è stato pubblicato 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) (451).

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 che la chirurgia conservativa, il riscontro di un

valore di CA125 >300 ml/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%) e ad 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) (452).

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 un'ulteriore terapia chirurgica conservativa è proponibile anche in caso di recidiva (450). Il re-intervento 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. È 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 (453). È stato riportato un tasso di recidiva del 19,4% in 62 pazienti sottoposte a cicli di stimolazione ovarica per IVF dopo tumore borderline (454), 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 (455).

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 quella di accedere ad un programma di crioconservazione ovocitaria.

Se la gravidanza fosse possibile e desiderata la paziente dovrebbe essere incoraggiata a non ritardare la ricerca, perché i tumori borderline possono recidivare anche tardivamente. In caso di non desiderio è possibile considerare la possibilità di crioconservare gli ovociti. È necessaria una valutazione della riserva ovarica, che non deve essere effettuata prima che siano trascorsi 6 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 (456).

Tumori epiteliali

Il carcinoma epiteliale invasivo dell'ovaio viene diagnosticato nella maggior parte dei casi in stadi avanzati di malattia e solo nel 20% lo stadio al momento della diagnosi è iniziale. È una malattia che si sviluppa prevalentemente dopo la menopausa e in meno del 10% dei casi si manifesta durante il periodo riproduttivo (441, 457). La "fertility-sparing surgery" può essere indicata per le pazienti in età fertile che desiderano conservare la fertilità, quando la malattia è diagnosticata al primo stadio.

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 correlato 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 alla biologia della malattia stessa. In una revisione che valutava 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 tumori G3 dopo trattamento demolitivo (458-460). In uno studio prospettico pubblicato da Ghezzi et al. (2016) su un campione di 65 donne con tumore epiteliale ovarico trattate con una chirurgia conservativa, ad un follow-up mediano di 38 mesi la sopravvivenza globale è stata del 95,4% e la sopravvivenza senza recidiva dell'84,6% (458). Lo studio retrospettivo pubblicato da Fruscio et al. (2013) ha incluso 240 pazienti con tumore epiteliale ovarico in stadio iniziale trattate con chirurgia conservativa. Ad un follow-up mediano di 9 anni, 27 pazienti (11%) sono recidivate e 11 (5%) sono morte per progressione di malattia (460). 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 prognosi (461).

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 alle pubblicazioni di lavori, seppur retrospettivi, che hanno evidenziato come possano giovarsi di questa modalità terapeutica le pazienti con neoplasia diagnosticata allo stadio IA ed in particolare gli istotipi sierosi (sia ad alto che a 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 minore (130). 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 solo dopo un adeguato counselling (462). 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.

Per poter eseguire la chirurgia conservativa è necessario effettuare un'accurata stadiazione chirurgica come indicato dalle Linee guida (463); 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.

In caso di trattamento conservativo è necessario inoltre valutare che non vi sia un tumore sincrono dell'endometrio che, per alcuni istotipi come l'endometrioide, ha una frequenza che può aggirarsi intorno al 10-30% dei casi (464). 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 rischio (459).

La terapia adiuvante necessaria, come riportato anche nelle 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 (465). I dati riportati in letteratura sulla stimolazione ovarica e la riproduzione assistita in pazienti

trattate per carcinoma epiteliale dell'ovaio sono molto pochi e da questi non è possibile delineare linee guida certe.

Tumori germinali

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% dei casi la malattia è diagnosticata agli stadi iniziali (466).

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 e 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 (467-472). In particolare, lo studio retrospettivo pubblicato da Mangili et al. (2011) su un campione di 123 pazienti, di cui 92 trattate con chirurgia conservativa e 31 con chirurgia radicale, non ha mostrato differenze in termini di recidiva a seconda del tipo di chirurgia, con un tasso di recidiva rispettivamente del 17,4% e 19,3% per le pazienti trattate con chirurgia conservativa e radicale (p=0,805) (467).

Lo studio retrospettivo pubblicato da Nasioudis et al. (2017) su un campione di 526 pazienti con tumore ovarico germinale avanzato (stadi II-IV), di cui il 20,2% sottoposto a chirurgia radicale, non ha mostrato differenze in termini di sopravvivenza globale (HR aggiustato 0,59; IC95% 0,28-1,24; p=0,19) (469).

Uno studio retrospettivo pubblicato da Chan et al. (2017) su un campione di 760 pazienti con tumore ovarico germinale, di cui 313 trattati con una chirurgia conservativa, non ha mostrato differenze in sopravvivenza globale tra le pazienti trattate con chirurgia conservativa o radicale (p=0,26) (471).

Biopsie random dell'ovaio controlaterale non devono essere eseguite per il rischio di aderenze post-operatorie (473). 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 fosse 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 (474).

Nel 5% dei casi, sia al momento della diagnosi che durante il follow-up, può invece essere diagnosticato 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%.

La prognosi dei MOGCT è ottima grazie all'integrazione fra chirurgia e chemioterapia con PEB (cisplatino, etoposide e bleomicina). L'introduzione della chemioterapia a base di 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.

Tumori stromali

I tumori stromali dei cordoni sessuali sono neoplasie rare e rappresentano meno del 5% di tutti i 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 e 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 hanno un'incidenza di circa 0,9 casi ogni 100.000 donne. La chirurgia è il trattamento di elezione nella cura di questo tumore e prevede l'isterectomia con annessiectomia bilaterale e lo staging addominale (468). L'annessiectomia monolaterale con la conservazione dell'annesso 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'annesso 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 years DFS 75% vs 70%; p=0,5), mentre l'enucleazione della neoplasia rispetto all'anessiectomia peggiora significativamente il DFS (10 years DFS 16% vs 70%; p <0,001) (475). 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.

È necessaria la valutazione (strumentale e/o istologica) 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 di 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 2 anni molto elevato (476). 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 post-menopausale è indicata l'asportazione dell'apparato genitale.

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

Bilancio beneficio/danno: Nelle pazienti desiderose di prole 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.

Fattibilità

In conclusione, 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;
- tumori epiteliali allo stadio IA-IC1, per 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.

Equità

Esistono problemi di equità legati alla diffusione di centri specializzati sul territorio.

Accettabilità

Fattori che influenzano l'accettabilità sono il desiderio di fertilità, la paura di recidiva, la fiducia nel follow-up stretto, le informazioni ricevute e l'esperienza del Centro oncologico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Un trattamento chirurgico conservativo può essere preso in considerazione in tutte le pazienti con tumore borderline confinato alle ovaie o con impianti extraovarici non invasivi, anche in caso di recidiva (477)	**Condizionata a favore**
Molto bassa	Una chirurgia ovarica conservativa può essere presa in considerazione nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio stadio FIGO IA, stadiazione chirurgica ottimale e istologia favorevole (mucinoso, endometrioide), nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio IA e istologia a cellule chiare, e nelle 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 (446-448)	**Condizionata a favore**
Molto bassa	Nei tumori germinali e in quelli dei cordoni sessuali può essere preso in considerazione un trattamento conservativo (456-464)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

CARCINOMA ENDOMETRIALE

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

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. A queste pazienti, se desiderose di una gravidanza, può essere proposto un trattamento conservativo con progestinici in modo da ottenere una regressione della malattia e permettere alla paziente di complementare il proprio desiderio di maternità; questo approccio terapeutico può essere proposto solo in casi molto selezionati: adenocarcinomi ben differenziati (G1) non infiltranti e senza invasione degli spazi linfovascolari e casi di iperplasia atipica (478).

Tomao et al. hanno riportano 16 studi con oltre 400 casi (479). 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 (479). Simpson et al. 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 (480). Recentemente è stato evidenziato come un trattamento progestinico di durata maggiore 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 (481).

<u>Effetti desiderabili e indesiderabili</u>

Per identificare gli studi che rispondessero al quesito è stata eseguita una ricerca bibliografica che ha identificato complessivamente 840 record dopo eliminazione dei duplicati. Complessivamente, 1 revisione sistematica è stata considerata di interesse per il quesito clinico.

La metanalisi comprendeva 34 studi osservazionali e i tassi 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 (478). Il trattamento prevede l'uso di progestinici ad alte dosi per via sistemica o topica (o combinati).

Per prevedere un trattamento conservativo, 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 ginecopatologia per migliorare l'accuratezza diagnostica nel definire il grado di differenziazione e la diagnosi differenziale fra adenocarcinoma endometrioide ben differenziato e iperplasia atipica complessa. Alcuni autori segnalano infatti un upgrade del grado di differenziazione nel 15-18% (482). Nei casi di iperplasia complessa atipica si hanno 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 di circa il 2% e circa il 21-33% dei tumori presenta un'infiltrazione miometriale (482). Per migliorare l'accuratezza e il tasso di risposte alcuni autori hanno suggerito di eseguire una mappatura della cavità uterina mediante resettoscopia. Tale tecnica non sembra aumentare il tasso di sequele aderenziali all'interno della cavità uterina (483).

In caso di tumore endometriale ben differenziato, prima di intraprendere un percorso conservativo deve essere predisposto un workup pre-operatorio 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 (484). Per escludere comunque una patologia ovarica neoplastica è indicato eseguire una laparoscopia diagnostica. La presenza di localizzazioni secondarie ovariche o di un tumore sincrono varia fra il 5% ed il 29% dei casi (485). I dati pubblicati recentemente hanno evidenziato che nelle pazienti a basso rischio (assenza di invasione miometriale, tumore ben differenziato e imaging che non mostra annessi patologici) non erano stati riscontrati casi di localizzazioni ovariche. Questi dati consentono di poter omettere di eseguire una laparoscopia diagnostica nel workup pre-trattamento conservativo.

Il tasso complessivo di risposte al trattamento con progestinici 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 diagnosticato in un periodo compreso durante il follow-up fra 11 e 76,5 mesi (478, 480, 486-487). 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) (488). Alcuni autori, in caso di recidiva, hanno proposto un nuovo ciclo di terapia prima di procedere all'isterectomia 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 counselling assume ancora più valore (489).

La terapia progestinica rappresenta la scelta terapeutica più utilizzata; i farmaci più usati 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 per megestrolo acetato. Per il megestrolo acetato il dosaggio più utilizzato è di 160 mg/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 sovrapponibili (490). 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 di frequente 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 sembrano avere particolari controindicazioni in questo gruppo di donne (487).

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 (ad es. sindrome di Lynch associata nel 3-5% dei casi) (488, 491).

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 che negli stadi precoci il coinvolgimento ovarico è raro e queste possono essere lasciate in situ; le pazienti dovranno essere attentamente monitorate (476, 492). In caso di tumore con grado 2 i dati a disposizione sono ancora pochi e l'accesso a tecniche di preservazione della fertilità deve essere valutato caso per caso. La valutazione del profilo molecolare dovrebbe essere incoraggiata.

Limiti: Dati derivanti da serie di casi. Non è ancora definito 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 progredire durante il trattamento e quindi è necessario un attento follow-up.

Fattibilità

In conclusione, possono essere sottoposte a trattamento progestinico per una preservazione temporanea della fertilità le pazienti affette da adenocarcinoma endometriale:

- istotipo endometrioide;
- 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.

Equità

Esistono problemi di equità legati alla diffusione di Centri specializzati sul territorio.

Accettabilità

Fattori che influenzano l'accettabilità sono il desiderio di fertilità, la paura di recidiva, la fiducia nel follow-up stretto, le informazioni ricevute e l'esperienza del centro oncologico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Un trattamento conservativo ormonale può essere preso in considerazione in donne fortemente desiderose di gravidanza dopo adeguato counselling, ma solo in casi selezionati (tipo 1 ben differenziato, senza segni di invasione degli spazi linfovascolari al curettage, con RM o ECO TV apparentemente negative per invasione miometriale e dopo esclusione di patologia ovarica e/o metastatica) (478)	**Condizionata a favore**
COI: nessun conflitto dichiarato		

È possibile consultare online (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 5.1: 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 linfovascolari non coinvolti - Margini negativi - Curettage negativo	Conizzazione	Ampia e dettagliata
		- IA1 con LVSI - IA2-IB1 (<2 cm)	- 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	>2 cm	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 linfovascolare nel campione del curettage	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 linfovascolari

Bibliografia

1. Tumori e cancro. EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica. Istituto Superiore di Sanità.
2. I numeri del cancro in Italia 2023. Rapporto AIOM – AIRTUM. 2023rd ed. 2023.
3. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006; 24(18):2917-31.
4. Schover LR. Patient attitudes toward fertility preservation. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53(2):281-4.
5. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2013; 31(19):2500-10.
6. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013; 24 Suppl 6:vi160-170.
7. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018; 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 JA, Tough S, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Delayed child-bearing. JOGC. 2012; 34(1):80-93.
10. ISTAT. Natalità e fecondità della popolazione residente, Anno 2023, Istat [Internet]. 2023. Available from: https://www.istat.it/it/files//2023/10/Report-natalita-26-ottobre-2023.pdf
11. Astolfi P, Zonta LA. Delayed maternity and risk at delivery. Paediatr Perinat Epidemiol. 2002; 16(1):67-72.
12. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. Cancer. 2005; 104(3):521-4.
13. 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; 99(1):33-6.
14. Machen GL, Harris SE, Bird ET, et al. Utilization of cryopreserved sperm cells based on the indication for storage. Investig Clin Urol. 2018; 59(3):177-81.
15. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. J Clin Oncol. 2002; 20(7):1880-9.
16. Schover LR, Rybicki LA, Martin BA, Bringelsen KA. Having children after cancer. A pilot survey of survivors' attitudes and experiences. Cancer. 1999; 86(4):697-709.
17. Fosså SD, Magelssen H, Melve K, Jacobsen AB, Langmark Frøydis, 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.
18. Reinmuth S, Liebeskind AK, Wickmann L, et al. Having children after surviving cancer in childhood or adolescence. Results of a Berlin survey. Klin Pädiatr. 2008; 220(3):159-65.
19. Zebrack BJ, Casillas J, Nohr L, Adams H, Zeltzer LK. Fertility issues for young adult survivors of childhood cancer. Psychooncology. 2004; 13(10):689-99.
20. Wenzel L, Dogan-Ates A, Habbal R, et al. Defining and measuring reproductive concerns of female cancer survivors. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005; (34):94-8.
21. King RB. Subfecundity and anxiety in a nationally representative sample. Soc Sci Med 1982. 2003; 56(4):739-51.
22. Carter J, Raviv L, Applegarth L, 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; 4(3):236-46.
23. Carter J, Rowland K, Chi D, et al. Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. Gynecol Oncol. 2005; 97(1):90-5.
24. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. J Clin Oncol. 2004; 22(20):4174-83.
25. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. J Clin Oncol. 2014; 32(11):1151-6.
26. Rosen A, Rodriguez-Wallberg KA, Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. Semin Oncol Nurs. 2009; 25(4):268-77.
27. Kelvin JF, Kroon L, Ogle SK. Fertility preservation for patients with cancer. Clin J Oncol Nurs. 2012; 16(2):205-10.
28. 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. 2013; 28(1):197-208.
29. Penrose R, Beatty L, Mattiske J, Koczwara B. Fertility and cancer. A qualitative study of Australian cancer survivors. Support Care Cancer. 2012; 20(6):1259-65.

30. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. J Clin Oncol. 2002; 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. 2005; 23(4):766-73.
32. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, 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; 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. 2011; 9(11):1219-25.
34. Wang Y, Anazodo A, Logan S. Systematic review of fertility preservation patient decision aids for cancer patients. Psychooncology. 2019; 28(3):459-67.
35. Hohmann C, Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, 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; 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; 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. 2013; 11(1):71-7.
39. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2021; 22(2):e57-67.
40. Lambertini M, Martel S, Campbell C, et al. Pregnancies during and after trastuzumab and/or lapatinib in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer: analysis from the NeoALTTO (BIG 1-06) and ALTTO (BIG 2-06) trials. Cancer. 2019; 125(2):307-16.
41. Lee RJ, Wakefield A, Foy S, Howell SJ, Wardley AM, Armstrong AC. Facilitating reproductive choices: the impact of health services on the experiences of young women with breast cancer. Psychooncology. 2011; 20(10):1044-52.
42. Martínez F, Devesa M, Coroleu B, et al. Cancer and fertility preservation: Barcelona consensus meeting. Gynecol Endocrinol. 2013; 29(4):285-91.
43. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril. 2013; 100(5):1214-23.
44. Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. Fertil Steril. 2013; 100(5):1224-31.
45. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020; 31(12):1664-78.
46. Dolmans MM, Lambertini M, Macklon KT, et al. EUropean REcommendations for female FERtility preservation (EU-REFER): a joint collaboration between oncologists and fertility specialists. Crit Rev Oncol Hematol. 2019; 138:233-40.
47. Henry L, Berek JS, Diaz I, et al. FIGO statement: fertility preservation. Int J Gynaecol Obstet. 2023; 163(3):790-4.
48. Quinn GP, Vadaparampil ST, Gwede CK, et al. Discussion of fertility preservation with newly diagnosed patients: oncologists' views. J Cancer Surviv Res Pract. 2007; 1(2):146-55.
49. 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; 28(3):269-77.
50. Biglia N, Torrisi R, D'Alonzo M, Codacci Pisanelli G, Rota S, Peccatori FA. Attitudes on fertility issues in breast cancer patients: an Italian survey. Gynecol Endocrinol. 2015; 31(6):458-64.
51. Lambertini M, Di Maio M, Pagani O, 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; 42:41-9.
52. Quinn GP, Vadaparampil ST, Lee JH, et al. Physician referral for fertility preservation in oncology patients: a national study of practice behaviors. J Clin Oncol. 2009; 27(35):5952-7.
53. Rieker PP, Fitzgerald EM, Kalish LA. Adaptive behavioral responses to potential infertility among survivors of testis cancer. J Clin Oncol. 1990; 8(2):347-55.

54. 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; 20(3):230-40.
55. 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; 10(4):160-5.
56. Armuand GM, Rodriguez-Wallberg KA, Wettergren L, et al. Sex differences in fertility-related information received by young adult cancer survivors. J Clin Oncol. 2012; 30(17):2147-53.
57. Yeomanson DJ, Morgan S, Pacey AA. Discussing fertility preservation at the time of cancer diagnosis: dissatisfaction of young females. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60(12):1996-2000.
58. Wide A, Wettergren L, Ahlgren J, et al. Fertility-related information received by young women and men with cancer. A population-based survey. Acta Oncol Stockh Swed. 2021; 60(8):976-83.
59. 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; 32(9):913-8.
60. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, 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; 14(9):873-81.
61. Rosner F. Medical research in children: ethical issues. Cancer Invest. 2006; 24(2):218-20.
62. Burns JP. Research in children. Crit Care Med. 2003; 31(3 Suppl):S131-136.
63. Klapouszczak D, Bertozzi-Salamon AI, Grandjean H, Arnaud C. Fertility preservation in adolescent cancer patients. Bull Cancer. 2007; 94(7):636-46.
64. Poirot C, Schubert B. Fertility preservation in prepubertal children. Bull Cancer. 2011; 98(5):489-99.
65. Bahadur G. Ethics of testicular stem cell medicine. Hum Reprod Oxf Engl. 2004; 19(12):2702-10.
66. Grundy R, Gosden RG, Hewitt M, et al. Fertility preservation for children treated for cancer (1): scientific advances and research dilemmas. Arch Dis Child. 2001; 84(4):355-9.
67. Jahnukainen K, Stukenborg JB. Clinical review: present and future prospects of male fertility preservation for children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(12):4341-51.
68. Burns K, Loren AW. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer: a case-based review. J Clin Oncol. 2024; 42(6):725-34.
69. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. N Engl J Med. 2017; 377(17):1657-65.
70. De Vos M, Devroey P, Fauser BCJM. Primary ovarian insufficiency. Lancet Lond Engl. 2010; 376(9744):911-21.
71. Vadaparampil S, Quinn G, King L, Wilson C, Nieder M. Barriers to fertility preservation among pediatric oncologists. Patient Educ Couns. 2008; 72(3):402-10.
72. Frederick NN, Klosky JL, Meacham L, et al. Fertility preservation practices at Pediatric Oncology Institutions in the United States: a report from the Children's Oncology Group. JCO Oncol Pract. 2023; 19(4):e550-8.
73. Overbeek A, van den Berg M, Louwé L, et al. Practice, attitude and knowledge of Dutch paediatric oncologists regarding female fertility. Neth J Med. 2014; 72(5):264-70.
74. Somigliana E, Terenziani M, Filippi F, et al. Chemotherapy-related damage to ovarian reserve in childhood cancer survivors: interpreting the evidence. J Assist Reprod Genet. 2019; 36(2):341-8.
75. Mulder RL, Font-Gonzalez A, van Dulmen-den Broeder E, et al. Communication and ethical considerations for fertility preservation for patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2021; 22(2):e68-80.
76. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. Cancer. 2012; 118(6):1710-7.
77. Peate M, Meiser B, Friedlander M, 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. 2011; 29(13):1670-7.
78. Levine J, Canada A, Stern CJ. Fertility preservation in adolescents and young adults with cancer. J Clin Oncol. 2010; 28(32):4831-41.
79. Trost LW, Brannigan RE. Oncofertility and the male cancer patient. Curr Treat Options Oncol. 2012; 13(2):146-60.
80. Niemasik EE, Letourneau J, Dohan D, 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; 6(3):324-32.
81. De Pedro M, Otero B, Martín B. Fertility preservation and breast cancer: a review. Ecancermedicalscience. 2015; 9:503.

82. Mahajan N. Fertility preservation in female cancer patients: an overview. J Hum Reprod Sci. 2015; 8(1):3-13.
83. 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. 2015; 102(5):443-53.
84. Hill KA, Nadler T, Mandel R, et al. Experience of young women diagnosed with breast cancer who undergo fertility preservation consultation. Clin Breast Cancer. 2012; 12(2):127-32.
85. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. Cancer. 2012; 118(18):4579-88.
86. González C, Boada M, Devesa M, Veiga A. Concise review: fertility preservation: an update. Stem Cells Transl Med. 2012; 1(9):668-72.
87. 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; 51(8):1062-9.
88. Robinson RD, Knudtson JF. Fertility preservation in patients receiving chemotherapy or radiotherapy. Mo Med. 2014; 111(5):434-8.
89. 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; 97(2):381-6.
90. Hudson MM. Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. Obstet Gynecol. 2010; 116(5):1171-83.
91. Van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, et al. Parenthood in survivors of Hodgkin lymphoma: an EORTC-GELA general population case-control study. J Clin Oncol. 2012; 30(31):3854-63.
92. Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, et al. DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay. Fertil Steril. 2001; 75(3):469-75.
93. O'Donovan M. An evaluation of chromatin condensation and DNA integrity in the spermatozoa of men with cancer before and after therapy. Andrologia. 2005; 37(2-3):83-90.
94. Van der Kaaij MAE, Heutte N, van Echten-Arends J, et al. Sperm quality before treatment in patients with early stage Hodgkin's lymphoma enrolled in EORTC-GELA Lymphoma Group trials. Haematologica. 2009; 94(12):1691-7.
95. Arnon J, Meirow D, Lewis-Roness H, Ornoy A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. Hum Reprod Update. 2001; 7(4):394-403.
96. Frias S, Van Hummelen P, Meistrich ML, 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; 63(1):44-51.
97. Kamiguchi Y, Tateno H. Radiation- and chemical-induced structural chromosome aberrations in human spermatozoa. Mutat Res. 2002; 504(1-2):183-91.
98. 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; 23(2):251-8.
99. 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; 360(9330):361-7.
100. Boyle KE, Vlahos N, Jarow JP. Assisted reproductive technology in the new millennium: part II. Urology. 2004; 63(2):217-24.
101. Berntsen S, Laivuori H, la Cour Freiesleben N, et al. A systematic review and meta-analysis on the association between ICSI and chromosome abnormalities. Hum Reprod Update. 2021; 27(5):801-47.
102. 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; 346(10):725-30.
103. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. Fertil Steril. 2005; 84(5):1308-15.
104. 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; 23(1):105-11.
105. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, 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; 115(3):e283-289.
106. Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, Halim D, Hanggono Achmad T, Dhamayanti M. Intelligence, motoric and psychological outcomes in children from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis. J Neurodev Disord. 2023; 22;15(1):26.

107. Howell S, Shalet S. Gonadal damage from chemotherapy and radiotherapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998; 27(4):927-43.
108. Gelber S, Coates AS, Goldhirsch A, et al. Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2001; 19(6):1671-5.
109. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. Cancer. 2004; 100(3):465-9.
110. Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffer E, et al. Pregnancy after successful cancer treatment: what needs to be considered? Onkologie. 2012; 35(3):128-32.
111. Córdoba O, Bellet M, Vidal X, et al. Pregnancy after treatment of breast cancer in young women does not adversely affect the prognosis. Breast Edinb Scotl. 2012; 21(3):272-5.
112. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV, et al. Birth outcome in women with breast cancer. Br J Cancer. 2006; 94(1):142-6.
113. 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; 3(9):e336.
114. Lambertini M, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Pregnancy after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2021; 39(29):3293-305.
115. Li CI, Daling JR, Malone KE. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998. J Clin Oncol. 2003; 21(1):28-34.
116. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2011; 47(1):74-83.
117. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M, et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. J Clin Oncol. 2013; 31(1):73-9.
118. Lambertini M, Kroman N, Ameye L, et al. Long-term safety of pregnancy following breast cancer according to estrogen receptor status. J Natl Cancer Inst. 2018; 110(4):426-9.
119. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Safety of pregnancy after breast cancer in young women with hormone receptor-positive disease: a systematic review and meta-analysis. ESMO Open. 2023; 8(6):102031.
120. Lambertini M, Blondeaux E, Agostinetto E, et al. Pregnancy after breast cancer in young BRCA carriers: an International Hospital-Based cohort study. JAMA. 2024; 331(1):49-59.
121. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Med. 2016; 14(1):1.
122. Hartnett KP, Mertens AC, Kramer MR, et al. Pregnancy after cancer: does timing of conception affect infant health? Cancer. 2018; 124(22):4401-7.
123. Lawrenz B, Banys M, Henes M, Neunhoeffer E, Grischke EM, Fehm T. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature. Arch Gynecol Obstet. 2011; 283(4):837-43.
124. Partridge AH, Niman SM, Ruggeri M, et al. Interrupting endocrine therapy to attempt pregnancy after breast cancer. N Engl J Med. 2023; 388(18):1645-56.
125. Del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M. Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. Cancer Treat Rev. 2006; 32(6):417-22.
126. Mueller BA, Simon MS, Deapen D, Kamineni A, Malone KE, Daling JR. Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. Cancer. 2003; 98(6):1131-40.
127. Cvancarova M, Samuelsen SO, Magelssen H, Fosså SD. Reproduction rates after cancer treatment: experience from the Norwegian radium hospital. J Clin Oncol. 2009; 27(3):334-43.
128. Stensheim H, Cvancarova M, Møller B, Fosså SD. Pregnancy after adolescent and adult cancer: a population-based matched cohort study. Int J Cancer. 2011; 129(5):1225-36.
129. 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; 125(2):477-82.
130. Colombo N, Sessa C, du Bois A, 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; 30(5):672-705.
131. Bolnick A, Bolnick J, Diamond MP. Postoperative adhesions as a consequence of pelvic surgery. J Minim Invasive Gynecol. 2015; 22(4):549-63.
132. 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; 87(3):591-6.
133. Filippi F, Martinelli F, Somigliana E, Franchi D, Raspagliesi F, Chiappa V. Oocyte cryopreservation in two women with borderline ovarian tumor recurrence. J Assist Reprod Genet. 2020; 37(5):1213-6.

134. Perachino M, Massarotti C, Razeti MG, et al. Gender-specific aspects related to type of fertility preservation strategies and access to fertility care. ESMO Open. 2020; 5(Suppl 4):e000771.
135. Barnabei A, Strigari L, Marchetti P, et al. Predicting ovarian activity in women affected by early breast cancer: a meta-analysis-based nomogram. Oncologist. 2015; 20(10):1111-8.
136. 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; 170(6):703-8.
137. Lambertini M, Anserini P, Fontana V, 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; 17(1):346.
138. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol. 2009; 27(16):2677-85.
139. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol. 2010; 28(2):332-9.
140. Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. J Natl Cancer Inst Monogr. 2005; (34):12-7.
141. Meirow D, Biederman H, Anderson RA, Wallace WHB. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. Clin Obstet Gynecol. 2010; 53(4):727-39.
142. Yarbro CH, Perry MC. The effect of cancer therapy on gonadal function. Semin Oncol Nurs. 1985; 1(1):3-8.
143. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, 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. 1996; 14(7):1982-92.
144. Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, Bacci G. Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2003; 25(4):292-6.
145. Hoshi M, Takami M, Ieguchi M, et al. Fertility following treatment of high-grade malignant bone and soft tissue tumors in young adults. Mol Clin Oncol. 2015; 3(2):367-74.
146. Simon B, Lee SJ, Partridge AH, Runowicz CD. Preserving fertility after cancer. CA Cancer J Clin. 2005; 55(4):211-28.
147. 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; 104(8):1575-9.
148. Okanami Y, Ito Y, Watanabe C, et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in premenopausal patients with breast cancer following adjuvant anthracycline and taxane. Breast Cancer Tokyo Jpn. 2011; 18(3):182-8.
149. 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; 55(6):664-70.
150. Lambertini M, Campbell C, Bines J, et al. Adjuvant anti-HER2 therapy, treatment-related amenorrhea, and survival in premenopausal HER2-positive early breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 2019; 111(1):86-94.
151. Behringer K, Thielen I, Mueller H, 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; 23(7):1818-25.
152. Van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, 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. 2012; 30(3):291-9.
153. Kiserud CE, Fosså A, Bjøro 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; 100(3):455-63.
154. Behringer K, Mueller H, Goergen H, 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. 2013; 31(2):231-9.
155. Falorio S, Biasoli I, Luminari S, 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; 31(2):72-8.
156. Chow EJ, Stratton KL, Leisenring WM, et al. Pregnancy after chemotherapy in male and female survivors of childhood cancer treated between 1970 and 1999: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet Oncol. 2016; 17(5):567-76.
157. Chaudhary UB, Haldas JR. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours. Drugs. 2003; 63(15):1565-77.

158. 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. 1999; 83(6):864-5.
159. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. J Clin Oncol. 1999; 17(8):2365-70.
160. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, 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. 2002; 20(24):4628-35.
161. 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; 116(4):791-8.
162. Ruddy KJ, Guo H, Barry W, et al. Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial). Breast Cancer Res Treat. 2015; 151(3):589-96.
163. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(12):1688-700.
164. Ruddy KJ, Zheng Y, Tayob N, et al. Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: ATEMPT Trial). Breast Cancer Res Treat. 2021; 189(1):103-10.
165. Silvestris E, D'Oronzo S, Petracca EA, et al. Fertility preservation in the era of immuno-oncology: lights and shadows. J Pers Med. 2024; 14(4):431.
166. Walter JR, Xu S, Paller AS, Choi JN, Woodruff TK. Oncofertility considerations in adolescents and young adults given a diagnosis of melanoma: fertility risk of Food and Drug Administration-approved systemic therapies. J Am Acad Dermatol. 2016; 75(3):528-34.
167. Winship AL, Alesi LR, Sant S, et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. Nat Cancer. 2022; 3(8):1-13.
168. De Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A systematic review and meta-analysis of endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. Horm Metab Res. 2019; 51(3):145-56.
169. Duma N, Abdel-Ghani A, Yadav S, et al. Sex differences in tolerability to anti-programmed cell death protein 1 therapy in patients with metastatic melanoma and non-small cell lung cancer: are we all equal? Oncologist. 2019; 24(11):e1148-55.
170. Pape J, Fernando J, Megaritis D, et al. Oncological treatments have limited effects on the fertility prognosis in testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. Andrology. 2025; 13(4):731-46.
171. Gandini L, Sgrò P, Lombardo F, et al. Effect of chemo- or radiotherapy on sperm parameters of testicular cancer patients. Hum Reprod Oxf Engl. 2006; 21(11):2882-9.
172. Soloway CT, Soloway MS, Kim SS, Kava BR. Sexual, psychological and dyadic qualities of the prostate cancer "couple". BJU Int. 2005; 95(6):780-5.
173. Felicetti F, Manicone R, Corrias A, 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; 137(9):1343-8.
174. Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. Bone Marrow Transplant. 2012; 47(2):271-6.
175. Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. Blood. 2003; 101(9):3373-85.
176. Gradishar WJ, Schilsky RL. Effects of cancer treatment on the reproductive system. Crit Rev Oncol Hematol. 1988; 8(2):153-71.
177. Donnez J, Bassil S. Indications for cryopreservation of ovarian tissue. Hum Reprod Update. 1998; 4(3):248-59.
178. Fleischer RT, Vollenhoven BJ, Weston GC. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. Obstet Gynecol Surv. 2011; 66(4):248-54.
179. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, 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; 37(6):583-7.
180. Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. Hum Reprod Oxf Engl. 2003; 18(1):117-21.
181. 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; 62(3):738-44.

182. Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, 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. 2011; 17(2):157-66.
183. Sudour H, Chastagner P, Claude L, 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; 76(3):867-73.
184. 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). 1989; 1(2):75-9.
185. Hill-Kayser C, Yorke E, Jackson A, et al. Effects of radiation therapy on the female reproductive tract in childhood cancer survivors: a PENTEC Comprehensive Review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2024; 119(2):588-609.
186. Green DM, Nolan VG, Kawashima T, 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; 95(6):1922-7.
187. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. Cancer. 2012; 118(7):1933-9.
188. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. N Engl J Med. 2005; 353(1):64-73.
189. Brougham MFH, Crofton PM, Johnson EJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(6):2059-67.
190. Bozza C, Puglisi F, Lambertini M, Osa EO, Manno M, Del Mastro L. Anti-Mullerian Hormone: determination of ovarian reserve in early breast cancer patients. Endocr Relat Cancer. 2014; 21(1):R51-65.
191. Poorvu PD, Frazier AL, Feraco AM, et al. Cancer treatment-related infertility: a critical review of the evidence. JNCI Cancer Spectr. 2019; 3(1):pkz008.
192. 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.
193. 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; 23(4):433-57.
194. 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; 34(8):1462-9.
195. Young K, Shliakhtsitsava K, Natarajan L, et al. Fertility counseling before cancer treatment and subsequent reproductive concerns among female adolescent and young adult cancer survivors. Cancer. 2019; 15;125(6):980-9.
196. 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.
197. 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. 2019; 51(11).
198. Font-Gonzalez A, Mulder RL, Loeffen EAH, 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; 122(14):2216-23.
199. Picton HM, Wyns C, Anderson RA, et al. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. Hum Reprod. 2015; 30(11):2463-75.
200. Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. J Urol. 2009; 181(2):736-40.
201. 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.
202. Grin L, Girsh E, Harlev A. Male fertility preservation. Methods, indications and challenges. Andrologia. 2021; 53(2):e13635.
203. Loren AW, Senapati S. Fertility preservation in patients with hematologic malignancies and recipients of hematopoietic cell transplants. Blood. 2019; 134(9):746-60.
204. Sineath RC, Mehta A. Preservation of fertility in testis cancer management. Urol Clin North Am. 2019; 46(3):341-51.
205. Ghezzi M, Berretta M, Bottacin A, et al. Impact of Bep or Carboplatin chemotherapy on testicular function and sperm nucleus of subjects with testicular germ cell tumor. Front Pharmacol. 2016; 7:122.
206. 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.

207. Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, et al. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. Nat Genet. 1997; 16(1):74-8.
208. 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; 97(7):1624-9.
209. 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; 61(2):421-5.
210. 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; 33(1):29-38.
211. Feldschuh J, Brassel J, Durso N, Levine A. Successful sperm storage for 28 years. Fertil Steril. 2005; 84(4):1017.
212. Szell AZ, Bierbaum RC, Hazelrigg WB, Chetkowski RJ. Live births from frozen human semen stored for 40 years. J Assist Reprod Genet. 2013; 30(6):743-4.
213. Kelleher S, Wishart SM, Liu PY, et al. Long-term outcomes of elective human sperm cryostorage. Hum Reprod Oxf Engl. 2001; 16(12):2632-9.
214. Schmidt KLT, Larsen E, Bangsbøll S, Meinertz H, Carlsen E, Nyboe Andersen A. Assisted reproduction in male cancer survivors: fertility treatment and outcome in 67 couples. Hum Reprod Oxf Engl. 2004; 19(12):2806-10.
215. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. Fertil Steril. 2004; 81(2):342-8.
216. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Veeck Gosden L, Palermo GD, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. Fertil Steril. 2008; 90(3):557-63.
217. Van Casteren NJ, van Santbrink EJP, van Inzen, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. Fertil Steril. 2008; 90(6):2245-50.
218. 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; 17(6):598-603.
219. Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, et al. Sperm cryopreservation before cancer treatment: a 15-year monocentric experience. Reprod Biomed Online. 2012; 24(3):321-30.
220. Revel A, Haimov-Kochman R, Porat A, et al. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection success rates with cryopreserved sperm from patients with malignant disease. Fertil Steril. 2005; 84(1):118-22.
221. 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; 85(3):640-5.
222. Crha I, Ventruba P, Zakova J, et al. Survival and infertility treatment in male cancer patients after sperm banking. Fertil Steril. 2009; 91(6):2344-8.
223. Botchan A, Karpol S, Lehavi O, et al. Preservation of sperm of cancer patients: extent of use and pregnancy outcome in a tertiary infertility center. Asian J Androl. 2013; 15(3):382-6.
224. García A, Herrero MB, Holzer H, Tulandi T, Chan P. Assisted reproductive outcomes of male cancer survivors. J Cancer Surviv Res Pract. 2015; 9(2):208-14.
225. 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; 17(4):289-96.
226. Daudin M, Rives N, Walschaerts M, et al. Sperm cryopreservation in adolescents and young adults with cancer: results of the French national sperm banking network (CECOS). Fertil Steril. 2015; 103(2):478-486.e1.
227. Berookhim BM, Mulhall JP. Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment. Fertil Steril. 2014; 101(3):805-11.
228. Johnson DH, Linde R, Hainsworth JD, 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; 65(4):832-6.
229. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. Cancer Chemother Pharmacol. 1987; 19(2):159-62.
230. 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; 72(11):838-42.
231. 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. 1990; 22(9):494-8.

232. 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; 17(7):1715-23.
233. Masala A, Faedda R, Alagna S, et al. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. Ann Intern Med. 1997; 126(4):292-5.
234. Stukenborg JB, Wyns C. Fertility sparing strategies for pre- and peripubertal male cancer patients. ecancermedicalscience. 2020; 14.
235. Goossens E, Van Saen D, Tournaye H. Spermatogonial stem cell preservation and transplantation: from research to clinic. Hum Reprod Oxf Engl. 2013; 28(4):897-907.
236. 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; 113(3):489-99.
237. Yu RN. Fertility preservation in the pediatric cancer patient. Curr Opin Urol. 2019; 29(5):477-80.
238. 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; 3(7):556-67.
239. Valli H, Phillips BT, Shetty G, et al. Germline stem cells: toward the regeneration of spermatogenesis. Fertil Steril. 2014; 101(1):3-13.
240. 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; 5(3):68.
241. Di Pietro ML, Teleman AA. Cryopreservation of testicular tissue in pediatrics: practical and ethical issues. J Matern-Fetal Neonatal Med. 2013; 26(15):1524-7.
242. Goossens E, Tournaye H. Male fertility preservation, where are we in 2014? Ann Endocrinol. 2014; 75(2):115-7.
243. Dovey SL, Valli H, Hermann BP, et al. Eliminating malignant contamination from therapeutic human spermatogonial stem cells. J Clin Invest. 2013; 123(4):1833-43.
244. 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; 22(2):126-32.
245. Nagano M, Patrizio P, Brinster RL. Long-term survival of human spermatogonial stem cells in mouse testes. Fertil Steril. 2002; 78(6):1225-33.
246. Schlatt S, Honaramooz A, Ehmcke J, et al. Limited survival of adult human testicular tissue as ectopic xenograft. Hum Reprod Oxf Engl. 2006; 21(2):384-9.
247. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. Fertil Steril. 2019; 112(6):1022-33.
248. 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. 2019; 45(8):1328-40.
249. Genovese F, Zambrotta E, Incognito GG, et al. Techniques and endocrine-reproductive outcomes of ovarian transposition prior to pelvic radiotherapy in both gynecologic and non-gynecologic cancers: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynaecol Obstet. 2024; 165(3):948-58.
250. Mossa B, Schimberni M, Di Benedetto L, Mossa S. Ovarian transposition in young women and fertility sparing. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19(18):3418-25.
251. Gubbala K, Laios A, Gallos I, Pathiraja P, Haldar K, Ind T. Outcomes of ovarian transposition in gynaecological cancers: a systematic review and meta-analysis. J Ovarian Res. 2014; 7:69.
252. 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; 14(1):100.
253. Lv XL, Cheng XL, Tu YQ, Yan DD, Tang Q. Association between the location of transposed ovary and ovarian dose in patients with cervical cancer treated with postoperative pelvic radiotherapy. Radiat Oncol. 2019; 14(1).
254. 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; 298(5):1001-7.
255. Selter J, Grossman Becht LC, Huang Y, 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.
256. Swift BE, Leung E, Vicus D, et al. Laparoscopic ovarian transposition prior to pelvic radiation for gynecologic cancer. Gynecol Oncol Rep. 2018; 24:78-82.
257. Hwang JH, Yoo HJ, Park SH, 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; 97(6):1387-1393.e1-2.
258. 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; 24(1):28-35.

259. 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; 87(1):189.e5-7.
260. Williams RS, Littell RD, Mendenhall NP. Laparoscopic oophoropexy and ovarian function in the treatment of Hodgkin disease. Cancer. 1999; 86(10):2138-42.
261. 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; 91(3):935.e15-16.
262. Valduga J, Desmules G, Claude L, et al. Fertility assessment after ovarian transposition in children and young women treated for a malignant tumor. Curr Oncol. 2024; 31;31(6):3177-88.
263. Irtan S, Orbach D, Helfre S, Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer. Lancet Oncol. 2013; 14(13):e601-608.
264. Oktay K, Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. N Engl J Med. 2000; 342(25):1919.
265. 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; 35(4):561-70.
266. Dolmans MM, Manavella DD. Recent advances in fertility preservation. J Obstet Gynaecol Res. 2019; 45(2):266-79.
267. Revelli A, Marchino G, Dolfin E, et al. Live birth after orthotopic grafting of autologous cryopreserved ovarian tissue and spontaneous conception in Italy. Fertil Steril. 2013; 99(1):227-30.
268. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. Fertil Steril. 2018; 109(3):478-485.e2.
269. Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, 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; 31(9):2031-41.
270. Shapira M, Dolmans MM, Silber S, Meirow D. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers. Fertil Steril. 2020; 114(2):388-97.
271. Kristensen SG, Wakimoto Y, Colmorn LB, et al. Use of cryopreserved ovarian tissue in the Danish fertility preservation cohort. Fertil Steril. 2021; 116(4):1098-106.
272. Fraison E, Huberlant S, Labrune E, et al. Live birth rate after female fertility preservation for cancer or haematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of the three main techniques; embryo, oocyte and ovarian tissue cryopreservation. Hum Reprod. 2023; 38(3):489-502.
273. Jensen AK, Macklon KT, Fedder J, Ernst E, Humaidan P, Yding Andersen C. 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; 34(3):325-36.
274. Donnez J, Dolmans MM. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue. Clin Obstet Gynecol. 2010; 53(4):787-96.
275. Poirot C, Fortin A, Lacorte JM, et al. Impact of cancer chemotherapy before ovarian cortex cryopreservation on ovarian tissue transplantation. Hum Reprod Oxf Engl. 2019; 34(6):1083-94.
276. 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; 87(4):1907-8.
277. Shapira M, Raanani H, Barshack I, et al. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination. Fertil Steril. 2018; 109(1):48-53.
278. 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. 2020; 37(8):2033-43.
279. Meirow D, Hardan I, Dor J, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. Hum Reprod Oxf Engl. 2008; 23(5):1007-13.
280. Dolmans MM, Masciangelo R. Risk of transplanting malignant cells in cryopreserved ovarian tissue. Minerva Ginecol. 2018; 70(4):436-43.
281. Dolmans MM, Jadoul P, Gilliaux S, et al. A review of 15 years of ovarian tissue bank activities. J Assist Reprod Genet. 2013; 30(3):305-14.
282. 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. 2009; 24(9):2238-43.

283. Azem F, Hasson J, Ben-Yosef D, et al. Histologic evaluation of fresh human ovarian tissue before cryopreservation. Int J Gynecol Pathol. 2010; 29(1):19-23.
284. Rosendahl M, Timmermans Wielenga V, Nedergaard L, 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; 95(6):2158-61.
285. Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. Hum Reprod Update. 2013; 19(5):483-506.
286. Hoekman EJ, Smit VTHBM, Fleming TP, Louwe LA, Jan Fleuren G, Hilders CGJM. Searching for metastases in ovarian tissue before autotransplantation: a tailor-made approach. Fertil Steril. 2015; 103(2):469-77.
287. Telfer EE, Zelinski MB. Ovarian follicle culture: advances and challenges for human and nonhuman primates. Fertil Steril. 2013; 99(6):1523-33.
288. 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; 33(6):741-6.
289. Silvestris E, De Palma G, Canosa S, et al. Human ovarian cortex biobanking: a fascinating resource for fertility preservation in cancer. Int J Mol Sci. 2020; 21(9):3245.
290. Donnez J, Manavella DD, Dolmans MM. Techniques for ovarian tissue transplantation and results. Minerva Ginecol. 2018; 70(4):424-31.
291. Beckmann MW, Dittrich R, Lotz L, et al. Fertility protection: complications of surgery and results of removal and transplantation of ovarian tissue. Reprod Biomed Online. 2018; 36(2):188-96.
292. Gavish Z, Spector I, Peer G, et al. Follicle activation is a significant and immediate cause of follicle loss after ovarian tissue transplantation. J Assist Reprod Genet. 2018; 35(1):61-9.
293. 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; 33(7):1201-4.
294. Dittrich R, Lotz L, Keck G, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. Fertil Steril. 2012; 97(2):387-90.
295. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Fertil Steril. 2013; 99(1):37-43.
296. Rodriguez-Wallberg KA, Marklund A, Lundberg F, 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; 98(5):604-15.
297. 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; 32(8):1233-7.
298. 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; 57:50-7.
299. Specchia C, Baggiani A, Immediata V, et al. Oocyte cryopreservation in oncological patients: eighteen years experience of a tertiary care referral center. Front Endocrinol. 2019; 10:600.
300. Porcu E, Cipriani L, Dirodi M, et al. Successful pregnancies, births, and children development following oocyte cryostorage in female cancer patients during 25 years of fertility preservation. Cancers. 2022; 14(6):1429.
301. 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). Dati anno 2022 Registro Nazionale Procreazione Medicalmente Assistita. Disponibile online: https://www.iss.it/rpma-dati-registro
302. Chang CC, 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; 99(7):1891-7.
303. Goldman RH, Racowsky C, Farland LV, Munné S, Ribustello L, Fox JH. Predicting the likelihood of live birth for elective oocyte cryopreservation: a counseling tool for physicians and patients. Hum Reprod. 2017; 32(4):853-9.
304. Rienzi L, Cobo A, Paffoni A, et al. Consistent and predictable delivery rates after oocyte vitrification: an observational longitudinal cohort multicentric study. Hum Reprod. 2012; 27(6):1606-12.
305. Noyes N, Porcu E, Borini A. Over 900 oocyte cryopreservation babies born with no apparent increase in congenital anomalies. Reprod Biomed Online. 2009; 18(6):769-76.
306. Chian RC, Huang JYJ, Tan SL, et al. Obstetric and perinatal outcome in 200 infants conceived from vitrified oocytes. Reprod Biomed Online. 2008; 16(5):608-10.

307. Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P, et al. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. Fertil Steril. 2014; 102(1):90-95.e2.
308. Iorio GG, Rovetto MY, Conforti A, et al. Severe ovarian hyperstimulation syndrome in a woman with breast cancer under letrozole triggered with GnRH agonist: a case report and review of the literature. Front Reprod Health. 2021; 3:704153.
309. Feferkorn I, Santos-Ribeiro S, Ubaldi FM, et al. The HERA (Hyper-response Risk Assessment) Delphi consensus for the management of hyper-responders in in vitro fertilization. J Assist Reprod Genet. 2023; 40(11):2681-95.
310. 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; 20(6):783-8.
311. Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. J Assist Reprod Genet. 2014; 31(7):927-32.
312. Massarotti C, Stigliani S, Gazzo I, Lambertini M, Anserini P. Long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fertility preservation cycles before chemotherapy. ESMO Open. 2023; 8(4):101597.
313. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation; Anderson RA, Amant F, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020; 2020(4):hoaa052.
314. Cakmak H, Katz A, Cedars MI, Rosen MP. Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 2013; 100(6):1673-80.
315. 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; 199:146-9.
316. 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; 29(3):153-9.
317. Marklund A, Eloranta S, Wikander I, 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; 35(4):929-38.
318. 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. 2005; 23(16):3858-9.
319. 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. 2005; 23(19):4347-53.
320. Meirow D, Raanani H, Maman E, 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; 102(2):488-495.e3.
321. 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. 2013; 29(11):993-6.
322. 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.
323. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril. 2006; 85(6):1761-5.
324. Gallo A, Di Spiezio Sardo A, Conforti A, et al. Assessing ovarian stimulation with letrozole and levonorgestrel intrauterine system after combined fertility-sparing approach for atypical endometrial lesions: a retrospective case-control study. Reprod Biomed Online. 2024; 48(5):103750.
325. 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; 100(6):1681-1685.e1.
326. 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; 36(6):1161-8.
327. Friedler S, Koc O, Gidoni Y, Raziel 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; 97(1):125-33.
328. Das M, Shehata F, Moria A, Holzer H, Son WY, Tulandi T. Ovarian reserve, response to gonadotropins, and oocyte maturity in women with malignancy. Fertil Steril. 2011; 96(1):122-5.
329. Almog B, Azem F, Gordon D, et al. Effects of cancer on ovarian response in controlled ovarian stimulation for fertility preservation. Fertil Steril. 2012; 98(4):957-60.

330. Devesa M, Martínez F, Coroleu B, Rodríguez I, González C, Nolasco Barri P. Ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in women with cancer is as expected according to an age-specific nomogram. J Assist Reprod Genet. 2014; 31(5):583-8.
331. 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; 32(3):568-74.
332. 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. 2018; 27(2):e12797.
333. De Moraes CC, Marinho VFW, Campos ALM, et al. Oocyte cryopreservation for future fertility: comparison of ovarian response between cancer and non-cancer patients. JBRA Assist Reprod. 2019; 23(2):91-8.
334. Decanter C, Robin G, Mailliez A, 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; 36(5):543-51.
335. Alvarez RM, Ramanathan P. Fertility preservation in female oncology patients: the influence of the type of cancer on ovarian stimulation response. Hum Reprod. 2018; 33(11):2051-9.
336. 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; 35(9):1713-9.
337. Volodarsky-Perel A, Cohen Y, Arab S, et al. Effects of cancer stage and grade on fertility preservation outcome and ovarian stimulation response. Hum Reprod. 2019; 34(3):530-8.
338. 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; 37(4):883-90.
339. Lambertini M, Goldrat O, Toss A, et al. Fertility and pregnancy issues in BRCA-mutated breast cancer patients. Cancer Treat Rev. 2017; 59:61-70.
340. Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. Sci Transl Med. 2013; 5(172):172ra21.
341. Lambertini M, Goldrat O, Ferreira AR, et al. Reproductive potential and performance of fertility preservation strategies in BRCA-mutated breast cancer patients. Ann Oncol. 2018; 29(1):237-43.
342. Son KA, Lee DY, Choi D. Association of BRCA mutations and anti-müllerian hormone level in young breast cancer patients. Front Endocrinol. 2019; 10:235.
343. Gunnala V, Fields J, Irani M, 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; 111(2):363-71.
344. Lambertini M, Olympios N, Lequesne J, 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.
345. 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. 2018; 25(1):26-32.
346. Shapira M, Raanani H, Feldman B, et al. BRCA mutation carriers show normal ovarian response in in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2015; 104(5):1162-7.
347. 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; 34(2):374-9.
348. Justice HM, Counselman FL. Ovarian hyperstimulation syndrome: an important complication of in vitro fertilization. Am J Emerg Med. 2008; 26(1):115.e3-4.
349. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. Fertil Steril. 2010; 94(2):389-400.
350. 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; 20(6):783-8.
351. 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; 20(6):944-51.
352. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, 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; 23(2):139-55.

353. Arecco L, Blondeaux E, Bruzzone M, et al. Safety of fertility preservation techniques before and after anticancer treatments in young women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2022; 37(5):954-68.
354. Azim HA, Niman SM, Partridge AH, et al. Fertility preservation and assisted reproduction in patients with breast cancer interrupting adjuvant endocrine therapy to attempt pregnancy. J Clin Oncol. 2024; 42(23):2822-32.
355. Chien AJ, Chambers J, Mcauley F, et al. Fertility preservation with ovarian stimulation and tine to treatment in women with stage II-III breast cancer receiving neoadjuvant therapy. Breast Cancer Res Treat. 2017; 165(1):151-9.
356. Das M, Son WY. In vitro maturation (IVM) of human immature oocytes: is it still relevant? Reprod Biol Endocrinol RBE. 2023; 21(1):110.
357. Creux H, Monnier P, Son WY, 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; 35(4):583-92.
358. Coticchio G, Dal-Canto M, Guglielmo MC, Mignini-Renzini M, Fadini R. Human oocyte maturation in vitro. Int J Dev Biol. 2012; 56(10-12):909-18.
359. Fadini R, Mignini Renzini M, Guarnieri T, 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; 27(12):3601-8.
360. Melin J, Madanat-Harjuoja L, Hirvonen E, et al. Use of fertility drugs in early-onset female cancer survivors-A Finnish register-based study on 8,929 survivors. Int J Cancer. 2020; 146(3):829-38.
361. Azim HA Jr, Peccatori FA, de Azambuja E, Piccart MJ. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita. Expert Rev Anticancer Ther. 2011; 11(2):287-98.
362. 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; 22(5):519-26.
363. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. Fertil Steril. 2010; 94(2):638-44.
364. 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.
365. Das M, Shehata F, Son WY, Tulandi T, Holzer H. Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy. Hum Reprod Oxf Engl. 2012; 27(8):2509-14.
366. Chan JL, Johnson LNC, Efymow BL, Sammel MD, Gracia CR. Outcomes of ovarian stimulation after treatment with chemotherapy. J Assist Reprod Genet. 2015; 32(10):1537-45.
367. Fernández-González MJ, Borgmann-Staudt A, Llagostera CG, et al. Oocyte collection and outcome following oncologic treatment: a retrospective multicentre study. Support Care Cancer. 2024; 32(6):390.
368. Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. Eur J Cancer. 2015; 51(12):1490-6.
369. Luke B, Brown MB, Missmer SA, et al. Assisted reproductive technology use and outcomes among women with a history of cancer. Hum Reprod. 2016; 31(1):183-9.
370. Marklund A, Nasiell J, Berger AS, 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.
371. Pagani O, Ruggeri M, Manunta S, et al. Pregnancy after breast cancer: are young patients willing to participate in clinical studies? Breast. 2015; 24(3):201-7.
372. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, et al. ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3). Breast Edinb Scotl. 2017; 35:203-17.
373. Lambertini M, Cinquini M, Moschetti I, et al. Temporary ovarian suppression during chemotherapy to preserve ovarian function and fertility in breast cancer patients: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. Eur J Cancer. 2017; 71:25-33.
374. 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; 13:117955811982839.
375. 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; 72:65-77.
376. Rivkees SA, Crawford JD. The relationship of gonadal activity and chemotherapy-induced gonadal damage. JAMA. 1988; 259(14):2123-5.

377. Bokser L, Szende B, Schally AV. Protective effects of D-Trp6-luteinising hormone-releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female rats. Br J Cancer. 1990; 61(6):861-5.
378. 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; 45(8):3651-6.
379. 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; 52(2):365-72.
380. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embrya, oocytes, or ovaries. Oncologist. 2007; 12(9):1044-54.
381. Kitajima Y, Endo T, Nagasawa K, 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; 147(2):694-9.
382. 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.
383. Gilani MM, Hasanzadeh M, Ghaemmaghami F, Ramazanzadeh F. Ovarian preservation with gonadotropin-releasing hormone analog during chemotherapy. Asia Pac J Clin Oncol. 2007; 3(2):79-83.
384. 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; 117(3):561-7.
385. Behringer K, Wildt L, Mueller H, 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. 2010; 21(10):2052-60.
386. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, 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. 2011; 306(3):269-76.
387. Lambertini M, Boni L, Michelotti A, et al. Ovarian suppression with triptorelin during adjuvant breast cancer chemotherapy and long-term ovarian function, pregnancies, and disease-free survival: a randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314(24):2632-40.
388. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, 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; 29(17):2334-41.
389. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, 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; 31(7):903-9.
390. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, 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; 34(22):2568-74.
391. Munster PN, Moore AP, Ismail-Khan R, 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. 2012; 30(5):533-8.
392. Elgindy EA, El-Haieg DO, Khorshid OM, et al. Gonadatrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2013; 121(1):78-86.
393. 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.
394. Karimi-Zarchi M, Forat-Yazdi M, Vafaeenasab MR, 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.
395. Moore HCF, Unger JM, Phillips KA, et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med. 2015; 372(10):923-32.
396. Leonard R, Adamson D, Bertelli G, et al. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. Ann Oncol. 2017; 28(8):1811-6.
397. Zhang Y, Ji Y, Li J, et al. Sequential versus simultaneous use of chemotherapy and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) among estrogen receptor (ER)-positive premenopausal breast cancer patients: effects on ovarian function, disease-free survival, and overall survival. Breast Cancer Res Treat. 2018; 168(3):679-86.

398. Blondeaux E, Massarotti C, Fontana V, et al. The PREgnancy and FERtility (PREFER) study investigating the need for ovarian function and/or fertility preservation strategies in premenopausal women with early breast cancer. Front Oncol. 2021; 11:690320.
399. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, 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; 31(7):903-9.
400. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, 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; 34(22):2568-74.
401. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. Cancer Chemother Pharmacol. 1987; 19(2):159-62.
402. Loverro G, Guarini A, Di Naro E, Giacomantonio L, Lavopa C, Liso V. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). Hematology. 2007; 12(2):141-7.
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; 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; 17(6):e240-253.
405. Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, 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; 23(6):1092-8.
406. Ebisawa K, Takano M, Fukuda M, et al. Obstetric outcomes of patients undergoing total laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2013; 131(1):83-6.
407. 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; 141(1):160-5.
408. Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2013; 23(6):982-9.
409. Diaz JP, Sonoda Y, Leitao MM, et al. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma. Gynecol Oncol. 2008; 111(2):255-60.
410. Beiner ME, Hauspy J, Rosen B, et al. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: a matched case-control study. Gynecol Oncol. 2008; 110(2):168-71.
411. Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, Lazlo E, Dargent D, Mathevet P. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). Gynecol Oncol. 2007; 106(1):132-41.
412. Van Gent MDJM, van den Haak LW, Gaarenstroom KN, et al. Nerve-sparing radical abdominal trachelectomy versus nerve-sparing radical hysterectomy in early-stage (FIGO IA2-IB) cervical cancer: a comparative study on feasibility and outcome. Int J Gynecol Cancer. 2014; 24(4):735-43.
413. Zhang D, Li J, Ge H, et al. Surgical and pathological outcomes of abdominal radical trachelectomy versus hysterectomy for early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014; 24(7):1312-8.
414. 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; 299(6):1525-36.
415. Covens A, Shaw P, Murphy J, et al. Is radical trachelectomy a safe alternative to radical hysterectomy for patients with stage IA-B carcinoma of the cervix? Cancer. 1999; 86(11):2273-9.
416. 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; 92(3):1002-5.
417. Cao DY, Yang JX, Wu XH, 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; 109(11):2778-82.
418. 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; 17(6):e240-53.
419. Speiser D, Mangler M, Köhler C, et al. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21(9):1635-9.
420. Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. Am J Perinatol. 2007; 24(9):531-9.
421. Kim CH, Abu-Rustum NR, Chi DS, et al. Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. Gynecol Oncol. 2012; 125(3):585-8.

422. Landoni F, Parma G, Peiretti M, et al. Chemo-conization in early cervical cancer. Gynecol Oncol. 2007; 107(1):S125-6.
423. 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; 106(5):1195-1211.e5.
424. Boss EA, van Golde RJT, Beerendonk CCM, Massuger LFAG. Pregnancy after radical trachelectomy: a real option? Gynecol Oncol. 2005; 99(3):S152-6.
425. Smith AL, Frumovitz M, Schmeler KM, et al. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: What percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy? Gynecol Oncol. 2010; 119(2):183-6.
426. Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. Gynecol Oncol Res Pract. 2016; 3(1).
427. Plante M, Renaud MC, 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; 94(3):614-23.
428. 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; 113(4):685-703.
429. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer. N Engl J Med. 2018; 379(20):1895-904.
430. Schneider A, Erdemoglu E, Chiantera V, et al. Clinical recommendation radical trachelectomy for fertility preservation in patients with early-stage cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2012; 22(4):659-66.
431. Kim MK, Seong SJ, Kim YS, et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel–intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(4):358.e1-358.e4.
432. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, 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. 2018; 28(4):641-55.
433. Smith B, McCann GA, Phillips G, 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; 144(2):290-3.
434. Marth C, Landoni F, Mahner S, et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28:iv72-83.
435. Vercellino GF, Erdemoglu E, Lichtenberg P, et al. A GCIG international survey: clinical practice patterns of sentinel lymph node biopsies in cervical cancer. Arch Gynecol Obstet. 2019; 300(1):191-9.
436. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2007; 4(6):353-61.
437. Ismiil N, Ghorab Z, Covens A, et al. Intraoperative margin assessment of the radical trachelectomy specimen. Gynecol Oncol. 2009; 113(1):42-6.
438. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. Gynecol Oncol. 2008; 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; 132:116-24.
440. Schuurman TN, Schaafsma M, To KH, et al. Optimising follow-up strategy based on cytology and human papillomavirus after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a nationwide, population-based, retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2023; 24(12):1349-58.
441. Tomao F, Peccatori F, Del Pup L, et al. Special issues in fertility preservation for gynecologic malignancies. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 97:206-19.
442. Fischerova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. Oncologist. 2012; 17(12):1515-33.
443. Du Bois A, Trillsch F, Mahner S, Heitz F, Harter P. Management of borderline ovarian tumors. Ann Oncol. 2016; 27:i20-2.
444. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. Eur J Cancer. 2015; 51(5):620-31.
445. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 1995; 13(11):2752-6.
446. Leake JF, Currie JL, Rosenshein NB, Woodruff JD. Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. Gynecol Oncol. 1992; 47(2):150-8.

447. Morice P, Camatte S, Rey A, et al. Prognostic factors for patients with advanced stage serous borderline tumours of the ovary. Ann Oncol. 2003; 14(4):592-8.
448. Kane A, Uzan C, Gouy S, Pautier P, Duvillard P, Morice P. Fertility results and outcomes after pure laparoscopic management of advanced-stage serous borderline tumors of the ovary. Fertil Steril. 2010; 94(7):2891-4.
449. Koskas M, Uzan C, Gouy S, et al. Prognostic factors of a large retrospective series of mucinous borderline tumors of the ovary (excluding peritoneal pseudomyxoma). Ann Surg Oncol. 2011; 18(1):40-8.
450. Helpman L, Beiner ME, Aviel-Ronen S, et al. Safety of ovarian conservation and fertility preservation in advanced borderline ovarian tumors. Fertil Steril. 2015; 104(1):138-44.
451. Delle Marchette M, Ceppi L, Andreano A, et al. Oncologic and fertility impact of surgical approach for borderline ovarian tumours treated with fertility sparing surgery. Eur J Cancer. 2019; 111:61-8.
452. Jia SZ, Xiang Y, Yang JJ, Shi JH, Jia CW, Leng JH. Oncofertility outcomes after fertility-sparing treatment of bilateral serous borderline ovarian tumors: results of a large retrospective study. Hum Reprod. 2020; 35(2):328-39.
453. 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; 87(3):591-6.
454. Denschlag D, von Wolff M, Amant F, 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.
455. Masciangelo R, Bosisio C, Donnez J, Amorim CA, Dolmans MM. Safety of ovarian tissue transplantation in patients with borderline ovarian tumors. Hum Reprod. 2018; 33(2):212-9.
456. Mangili G, Somigliana E, Giorgione V, et al. Fertility preservation in women with borderline ovarian tumours. Cancer Treat Rev. 2016; 49:13-24.
457. Sun C, Chen G, Yang Z, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. Fertil Steril. 2013; 100(3):782-787.e5.
458. Ghezzi F, Cromi A, Fanfani F, et al. Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: a multi-institutional experience. Gynecol Oncol. 2016; 141(3):461-5.
459. Morice P, Denschlag D, Rodolakis A, 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; 21(5):951-63.
460. Fruscio R, Corso S, Ceppi L, et al. Conservative management of early-stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. Ann Oncol. 2013; 24(1):138-44.
461. Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, 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; 104(5):1319-24.
462. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. Ann Oncol. 2016; 27(11):1994-2004.
463. AIOM. Linee guida Carcinoma dell'ovaio, Edizione 2021.
464. Mangili G, Bergamini A, Taccagni G, et al. Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cancer: a single center clinical experience. Gynecol Oncol. 2012; 126(3):403-7.
465. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y, et al. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. J Clin Oncol. 2010; 28(10):1727-32.
466. Gershenson DM. Update on malignant ovarian germ cell tumors: update on Malignant Ovarian Germ Cell Tumors. Cancer. 1993; 71(S4):1581-90.
467. Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. Int J Gynecol Cancer. 2011; 21(8):1414-21.
468. Gershenson DM. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. Gynecol Oncol. 2012; 125(3):515-7.
469. Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, Caputo TA, Holcomb K. Fertility-preserving surgery for advanced stage ovarian germ cell tumors. Gynecol Oncol. 2017; 147(3):493-6.
470. 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; 86(3):367-72.
471. Chan JK, Tewari KS, Waller S, et al. The influence of conservative surgical practices for malignant ovarian germ cell tumors: Ovarian Germ Cell Tumors. J Surg Oncol. 2008; 98(2):111-6.
472. Park JY, Kim DY, Suh DS, et al. Analysis of outcomes and prognostic factors after fertility-sparing surgery in malignant ovarian germ cell tumors. Gynecol Oncol. 2017; 145(3):513-8.
473. Buttram VC, Vaquero C. Post-ovarian wedge resection adhesive disease. Fertil Steril. 1975; 26(9):874-6.

474. Sigismondi C, Scollo P, Ferrandina G, et al. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. Int J Gynecol Cancer. 2015; 25(2):203-7.
475. Bergamini A, Cormio G, Ferrandina 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; 154(2):323-7.
476. Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A retrospective MITO study. Gynecol Oncol. 2012; 125(3):673-6.
477. Daraï 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; 19(2):151-66.
478. 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; 207(4):266.e1-12.
479. Tomao F, Peccatori F, Del Pup L, et al. Special issues in fertility preservation for gynecologic malignancies. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 97:206-19.
480. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. Gynecol Oncol. 2014; 133(2):229-33.
481. 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; 29(4):699-704.
482. 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; 98(5):1229-35.
483. De Marzi P, Bergamini A, Luchini S, et al. Hysteroscopic resection in fertility-sparing surgery for atypical hyperplasia and endometrial cancer: safety and efficacy. J Minim Invasive Gynecol. 2015; 22(7):1178-82.
484. Sun C, Chen G, Yang Z, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. Fertil Steril. 2013; 100(3):782-7.
485. Obermair A, Baxter E, Brennan DJ, et al. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: current state and future strategies. Obstet Gynecol Sci. 2020; 63(4):417-31.
486. 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; 101(3):785-94.
487. Park JY, Seong SJ, Kim TJ, et al. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2013; 121(1):136-42.
488. 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; 95(1):133-8.
489. Park JY, Lee SH, Seong SJ, et al. Progestin re-treatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. Gynecol Oncol. 2013; 129(1):7-11.
490. Kim MK, Seong SJ, Kim YS, et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 2013; 209(4):358.e1-4.
491. Han AR, Kwon YS, Kim DY, 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. 2009; 19(1):147-51.
492. Gotlieb WH. Fertility preserving treatments for endometrial cancer: the unanswered questions. Gynecol Oncol. 2013; 129(1):1-2.

Appendice 1: Evidence profile ed evidence to decision framework (EtD)

Autore/i: MM
Domanda: L'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici rispetto alla sola Chemioterapia in Pazienti in premenopausa candidate a chemioterapia per tumore mammario con l'obiettivo di preservare la funzionalità ovarica
Setting: inpatients

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici	la sola Chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Ripresa mestruale (valutato con: da 6 a 12 mesi dalla fine della chemioterapia)												
9[1,2,3,4,5,6,7,8,a]	studi randomizzati	non importante	serio[b]	non importante	non importante	nessuno	380/508 (74.8%)	297/493 (60.2%)	**RR 1.24** (1.04 a 1.48)	**145 più per 1.000** (da 24 più a 289 più)	⨁⨁⨁◯ Moderata	CRITICO
Premature Ovarian Failure												
4[8,9,10,11]	studi randomizzati	serio[c]	non importante	non importante	non importante	nessuno	36/316 (11.4%)	128/329 (38.9%)	**RR 0.31** (0.19 a 0.50)	**268 meno per 1.000** (da 315 meno a 195 meno)	⨁⨁⨁◯ Moderata	IMPORTANTE
Cumulative incidence of pregnancy												
2[10,12,d]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio[e]	nessuno	33/253 (13.0%)	18/246 (7.3%)	**RR 1.88** (1.10 a 3.21)	**64 più per 1.000** (da 7 più a 162 più)	⨁⨁⨁◯ Moderata	IMPORTANTE
Ripresa mestruale ad un anno dal trattamento endocrino												
1[13,f]	studi randomizzati	non importante	non importante	serio[g]	molto serio[h]	nessuno	8/22 (36.4%)	2/22 (9.1%)	**RR 3.34** (0.87 a 15.14)	**21 più per 100** (da 1 meno a 100 più)	⨁◯◯◯ Molto bassa	CRITICO
Sopravvivenza globale a 5 anni												
4[1,9,12,14,d]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	526 partecipanti	519 partecipanti	**HR 0.93** (0.61 a 1.40) [Morte per ogni causa]	**7 più per 1.000** (da 39 meno a 39 più)	⨁⨁⨁⨁ Alta	IMPORTANTE
							-	89.6%		**7 più per 1.000** (da 39 meno a 39 più)		
Disease free survival a 5 anni												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici	la sola Chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
4[1,9,12,14,d]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	526 partecipanti	519 partecipanti	**HR 0.94** (0.70 a 1.27) [progressione o morte per ogni causa]	**11 più per 1.000** (da 46 meno a 54 più)	⨁⨁⨁⨁ Alta	IMPORTANTE
							-	80.5%		**11 più per 1.000** (da 46 meno a 54 più)		
Riduzione delle conseguenze dell'ipoestrogenismo - Not reported- - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE
Vampate di calore in corso di trattamento con LHRHa												
2[10,15]	studi randomizzati	serio[i]	non importante	non importante	serio[e]	nessuno	67/250 (26.8%)	37/238 (15.5%)	**RR 1.74** (1.21 a 2.49)	**12 più per 100** (da 3 più a 23 più)	⨁⨁◯◯ Bassa	IMPORTANTE
Secchezza vaginale in corso di trattamento con LHRHa												
2[10,15]	studi randomizzati	serio[i]	non importante	non importante	serio[e]	nessuno	26/250 (10.4%)	21/238 (8.8%)	**RR 1.18** (0.68 a 2.04)	**2 più per 100** (da 3 meno a 9 più)	⨁⨁◯◯ Bassa	IMPORTANTE
Depressione in corso di trattamento con LHRHa												
1[10]	studi randomizzati	non importante[i]	non importante	non importante	molto serio[h]	nessuno	9/103 (8.7%)	3/111 (2.7%)	**RR 3.23** (0.90 a 11.61)	**6 più per 100** (da 0 meno a 29 più)	⨁⨁◯◯ Bassa	IMPORTANTE
Insonnia in corso di trattamento con LHRHa - Not Reported - - non riportato												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Lo studio di Elgindy 2013 effettua confronti su 4 gruppi (early chemio + LHRH vs only chemio e poi delayed chemio + LHRH vs only chemio). Per tale motivo i dati sono stati inseriti ed elaborati come fossero due studi indipendenti.
b. La certezza nelle prove è stata abbassata di un livello per eterogeneità (I^2>60%)
c. Si segnala che tutti gli studi considerati non hanno riportato informazioni relativamente alla modalità di randomizzazione e allocation concealment
d. Nello studio di Lambertini_2022 l'endpoint è stato misurato a 12 anni dal completamento del trattamento
e. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per OIS non raggiunta

f. 285 pazienti in premenopausa e con breast cancer sono state randomizzate i quattro gruppi di trattamento: 2 years of goserelin, goserelin plus tamoxifen, tamoxifen alone or no endocrine treatment
g. E' stata abbassata la certezza delle prove per indirectness in quanto lo studio prevedeva in entrambi i bracci il trattamento endocrino oltre a chemioterapia
h. E' stata abbassata la certezza delle prove di due livelli per campione molto piccolo e intervallo di confidenza molto ampio
i. La certezza delle prove è stata abbassata per performance e detection bias.
j. Per lo studio di Moore 2015 non è stato possibile effettuare una valutazione sui possibili rischi di Bias per completa assenza di informazioni

References

1.Ying Zhang, Yajie Ji,Jianwei Li,Li Lei,Siyu Wu,Wenjia Zuo,Xiaoqing Jia,Yujie Wan,Miao Mo,Na Zhang,Zhenzhou Shen,Jiong Wu,Zhimin Shao,Guangyu Liu. Sequential versus simultaneous use of chemotherapy and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) among estrogen receptor (ER)-positive premenopausal breast cancer patients: effects on ovarian function, disease-free survival, and overall survival. Breast Cancer Research and Treatment; 2018.
2.Matteo Lambertini, MD, Luca Boni, MD, Andrea Michelotti, MD, Teresa Gamucci, MD, Tiziana Scotto, MD, Stefania Gori, MD, Monica Giordano, MD, Ornella Garrone, MD, Alessia Levaggi, MD, Francesca Poggio, MD, Sara Giraudi, MD, Claudia Bighin, MD, Carlo Vecchio, MD, Mario Roberto Sertoli, MD, Paolo Pronzato, MD, Lucia Del Mastro, MD, Group, for,the,GIM,Study. 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.
3.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; 2013.
4.Munster, P. N., Moore, A. P., Ismail-Khan, R., Cox, C. E., Lacevic, M., Gross-King, M., Xu, P., Carter, W. B., Minton, S. E.. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol; Feb 10 2012.
5.Karimi-Zarchi, M., Forat-Yazdi, M., Vafaeenasab, M. R., Nakhaie-Moghadam, M., Miratashi-Yazdi, A., Teimoori, S., Dehghani-Tafti, A.. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. Eur J Gynaecol Oncol; 2014.
6.Gerber, B., von Minckwitz, G., Stehle, H., Reimer, T., Felberbaum, R., Maass, N., Fischer, D., Sommer, H. L., Conrad, B., Ortmann, O., Fehm, T., Rezai, M., Mehta, K., Loibl, S.. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. J Clin Oncol; Jun 10 2011.
7.Elgindy, E. A., El-Haieg, D. O., Khorshid, O. M., Ismail, E. I., Abdelgawad, M., Sallam, H. N., Abou-Setta, A. M.. Gonadatrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol; Jan 2013.
8.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; Mar 2009.
9.Xiangyun Zong, MD,PhD, Yang Yu, MD, Hongjian Yang, MD, Wenhu Chen, MD, Xiaowen Ding, MD, Sixuan Liu, MD, Xiaolin Li, MD, Xuan Chen, MD, Chuner Jiang, MB, Xianghou Xia, MD, Run Huang, MD, Meizhen Zhu, MD, Jiejie Hu, MD, Chenlu Liang, MD. Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs on Ovarian Function Against Chemotherapy-Induced Gonadotoxic Effects in Premenopausal Women With Breast Cancer in China A Randomized Clinical Trial. JAMA Onco; 2021.
10.Moore, H. C., Unger, J. M., Phillips, K. A., Boyle, F., Hitre, E., Porter, D., Francis, P. A., Goldstein, L. J., Gomez, H. L., Vallejos, C. S., Partridge, A. H., Dakhil, S. R., Garcia, A. A., Gralow, J., Lombard, J. M., Forbes, J. F., Martino, S., Barlow, W. E., Fabian, C. J., Minasian, L., Meyskens, F. L.,Jr., Gelber, R. D., Hortobagyi, G. N., Albain, K. S.. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med; Mar 5 2015.
11.Leonard, R. C. F., Adamson, D. J. A., Bertelli, G., Mansi, J., Yellowlees, A., Dunlop, J., Thomas, G. A., Coleman, R. E., Anderson, R. A.. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. Ann Oncol; Aug 1 2017.
12.Lambertini M, Boni L,Michelotti A,Magnolfi E,Cogoni AA,Mosconi AM,Giordano M,Garrone O,Arpino G,Poggio F,Cinacchi P,Bighin C,Fregatti P,Pronzato P,Blondeaux E,Del Mastro L, group., GIM,study. Long-Term Outcomes With Pharmacological Ovarian Suppression During Chemotherapy in Premenopausal Early Breast Cancer Patients. JNCI J Natl Cancer Inst; 2022.
13.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; Oct 2009.
14.Halle C. F. Moore, Joseph M. Unger,Kelly-Anne Phillips,Frances Boyle,Erika Hitre,Anna Moseley,David J. Porter,Prudence A. Francis,Lori J. Goldstein,Henry L. Gomez,Carlos S. Vallejos,Ann H. Partridge,Shaker R. Dakhil,Agustin A. Garcia,Julie R. Gralow,Janine M. Lombard,John F. Forbes,Silvana Martino,William E. Barlow,Carol J. Fabian,Lori M. Minasian,Frank L. Meyskens Jr,Richard D. Gelber,Gabriel N. Hortobagyi,Kathy S. Albain. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. JNCI J Natl Cancer Inst; 2018.
15.Del Mastro, L., Boni, L., Michelotti, A., Gamucci, T., Olmeo, N., Gori, S., Giordano, M., Garrone, O., Pronzato, P., Bighin, C., Levaggi, A., Giraudi, S., Cresti, N., Magnolfi, E., Scotto, T., Vecchio, C., Venturini, M.. 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; Jul 20 2011.

QUESITO 8A

Dovrebbe l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici vs la sola chemioterapia essere utilizzato per pazienti in premenopausa candidate a chemioterapia per tumore mammario con l'obiettivo di preservare la funzionalità ovarica	
POPULATION:	Pazienti in premenopausa candidate a chemioterapia per tumore mammario con l'obiettivo di preservare la funzionalità ovarica
INTERVENTION:	Utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici
COMPARISON:	Sola chemioterapia
MAIN OUTCOMES:	Ripresa mestruale; Premature Ovarian Failure; Preservazione della fertilità; Overall Survival; Disease free survival; Riduzione delle conseguenze dell'ipoestrogenismo - Not reported-; Vampate di calore in corso di trattamento con LHRHa; Secchezza vaginale in corso di trattamento con LHRHa; Depressione in corso di trattamento con LHRHa; Insonnia in corso di trattamento con LHRHa - Not Reported
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	**POPOLAZIONE**
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem
Is the problem a priority?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		

Desirable effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
o Trivial o Small o Moderate x Large o Varies o Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 148 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 13 studi randomizzati e controllati. E' stato poi effettuato un aggiornamento della letteratura sulle stesse banche dati fino a maggio del 2023. Al termine del processo è stato aggiunto 1 studio (Zong_2021) ed aggiornati i risultati di un altro (Lambertini_2022). In totale, quindi, sono stati inclusi 14 studi randomizzati e controllati. Questi studi hanno arruolato in totale 2530 pazienti in premenopausa candidate al trattamento chemioterapico per Breast cancer. Tutte le pazienti incluse sono state randomizzate a ricevere chemioterapia+ LHRHa oppure solo chemio. Un solo studio (Sverrisdottir del 2009) ha incluso anche un trattamento endocrino con chemioterapia e quindi poi le pazienti sono state randomizzate a ricevere 2 anni di Goserelin, Goserelin+Tamoxifene, solo tamoxifene oppure nessun trattamento endocrino. Un solo studio (Zhang 2018) prevedeva due bracci di trattamento con chemio e LHRH analoghi; un braccio prevedeva i due trattamenti assunti in modo concomitante, l'altro (utilizzato come controllo) prevedeva l'assunzione dei due trattamenti in modo sequenziale. In conclusione, tutte el pazienti hanno assunto LHRH anche se in tempi differenti. Di seguito i risultati:	

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con la sola Chemioterapia	**Rischio con l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici**				
Ripresa mestruale valutato con: da 6 a 12 mesi dalla fine della chemioterapia	Popolazione in studio		**RR 1.24** (1.04 a 1.48)	1001 (9 RCT)[1,2,3,4,5,6,7,8,a]	⨁⨁⨁◯ Moderata[b]	
	602 per 1.000	**747 per 1.000** (627 a 892)				
Premature Ovarian Failure	Popolazione in studio		**RR 0.31** (0.19 a 0.50)	645 (4 RCT)[10,11,8,9]	⨁⨁⨁◯ Moderata[c]	
	389 per 1.000	**121 per 1.000** (74 a 195)				
Cumulative incidence of pregnancy	Popolazione in studio		**RR 1.88** (1.10 a 3.21)	499 (2 RCT)[10,12,d]	⨁⨁⨁◯ Moderata[e]	
	73 per 1.000	**138 per 1.000** (80 a 235)				
Ripresa mestruale ad un anno dal trattamento endocrino	Popolazione in studio		**RR 3.34** (0.87 a 15.14)	44 (1 RCT)[13,f]	⨁◯◯◯ Molto bassa[g,h]	
	9 per 100	**30 per 100** (8 a 100)				
Sopravvivenza globale a 5 anni	High		**HR 0.93** (0.61 a 1.40) [Morte per ogni causa]	1045 (4 RCT)[1,12,14,9,d]	⨁⨁⨁⨁ Alta	
	896 per 1.000	**903 per 1.000** (857 a 935)				
Disease free survival a 5 anni	High		**HR 0.94** (0.70 a 1.27) [progressione	1045 (4 RCT)[1,12,14,9,d]	⨁⨁⨁⨁ Alta	
	805 per 1.000	**816 per 1.000**				

		(759 a 859)	o morte per ogni causa]			

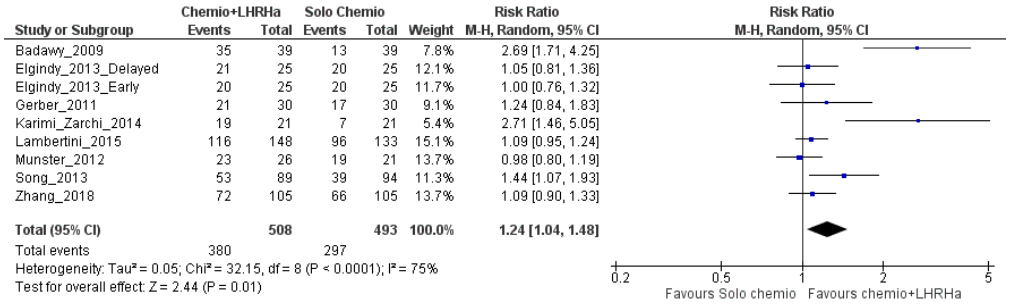
1. Ying Zhang, Yajie Ji,Jianwei Li,Li Lei,Siyu Wu,Wenjia Zuo,Xiaoqing Jia,Yujie Wan,Miao Mo,Na Zhang,Zhenzhou Shen,Jiong Wu,Zhimin Shao,Guangyu Liu. Sequential versus simultaneous use of chemotherapy and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) among estrogen receptor (ER)-positive premenopausal breast cancer patients: effects on ovarian function, disease-free survival, and overall survival. Breast Cancer Research and Treatment; 2018.
2. Matteo Lambertini, MD, Luca Boni, MD, Andrea Michelotti, MD, Teresa Gamucci, MD, Tiziana Scotto, MD, Stefania Gori, MD, Monica Giordano, MD, Ornella Garrone, MD, Alessia Levaggi, MD, Francesca Poggio, MD, Sara Giraudi, MD, Claudia Bighin, MD, Carlo Vecchio, MD, Mario Roberto Sertoli, MD, Paolo Pronzato, MD, Lucia Del Mastro, MD, Group, for,the,GIM,Study. 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.
3. 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; 2013.
4. Munster, P. N., Moore, A. P., Ismail-Khan, R., Cox, C. E., Lacevic, M., Gross-King, M., Xu, P., Carter, W. B., Minton, S. E.. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol; Feb 10 2012.
5. Karimi-Zarchi, M., Forat-Yazdi, M., Vafaeenasab, M. R., Nakhaie-Moghadam, M., Miratashi-Yazdi, A., Teimoori, S., Dehghani-Tafti, A.. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. Eur J Gynaecol Oncol; 2014.
6. Gerber, B., von Minckwitz, G., Stehle, H., Reimer, T., Felberbaum, R., Maass, N., Fischer, D., Sommer, H. L., Conrad, B., Ortmann, O., Fehm, T., Rezai, M., Mehta, K., Loibl, S.. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. J Clin Oncol; Jun 10 2011.
7. Elgindy, E. A., El-Haieg, D. O., Khorshid, O. M., Ismail, E. I., Abdelgawad, M., Sallam, H. N., Abou-Setta, A. M.. Gonadatrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol; Jan 2013.

8. 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; Mar 2009.
9. Xiangyun Zong, MD,PhD, Yang Yu, MD, Hongjian Yang, MD, Wenhu Chen, MD, Xiaowen Ding, MD, Sixuan Liu, MD, Xiaolin Li, MD, Xuan Chen, MD, Chuner Jiang, MB, Xianghou Xia, MD, Run Huang, MD, Meizhen Zhu, MD, Jiejie Hu, MD, Chenlu Liang, MD. Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs on Ovarian Function Against Chemotherapy-Induced Gonadotoxic Effects in Premenopausal Women With Breast Cancer in China A Randomized Clinical Trial. JAMA Onco; 2021.
10. Moore, H. C., Unger, J. M., Phillips, K. A., Boyle, F., Hitre, E., Porter, D., Francis, P. A., Goldstein, L. J., Gomez, H. L., Vallejos, C. S., Partridge, A. H., Dakhil, S. R., Garcia, A. A., Gralow, J., Lombard, J. M., Forbes, J. F., Martino, S., Barlow, W. E., Fabian, C. J., Minasian, L., Meyskens, F. L.,Jr., Gelber, R. D., Hortobagyi, G. N., Albain, K. S.. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med; Mar 5 2015.
11. Leonard, R. C. F., Adamson, D. J. A., Bertelli, G., Mansi, J., Yellowlees, A., Dunlop, J., Thomas, G. A., Coleman, R. E., Anderson, R. A.. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. Ann Oncol; Aug 1 2017.
12. Lambertini M, Boni L,Michelotti A,Magnolfi E,Cogoni AA,Mosconi AM,Giordano M,Garrone O,Arpino G,Poggio F,Cinacchi P,Bighin C,Fregatti P,Pronzato P,Blondeaux E,Del Mastro L, group., GIM,study. Long-Term Outcomes With Pharmacological Ovarian Suppression During Chemotherapy in Premenopausal Early Breast Cancer Patients. JNCI J Natl Cancer Inst; 2022.
13. 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; Oct 2009.
14. Halle C. F. Moore, Joseph M. Unger,Kelly-Anne Phillips,Frances Boyle,Erika Hitre,Anna Moseley,David J. Porter,Prudence A. Francis,Lori J. Goldstein,Henry L. Gomez,Carlos S. Vallejos,Ann H. Partridge,Shaker R. Dakhil,Agustin A. Garcia,Julie R. Gralow,Janine M. Lombard,John F. Forbes,Silvana Martino,William E. Barlow,Carol J. Fabian,Lori M. Minasian,Frank L. Meyskens Jr,Richard D. Gelber,Gabriel N. Hortobagyi,Kathy S. Albain. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup

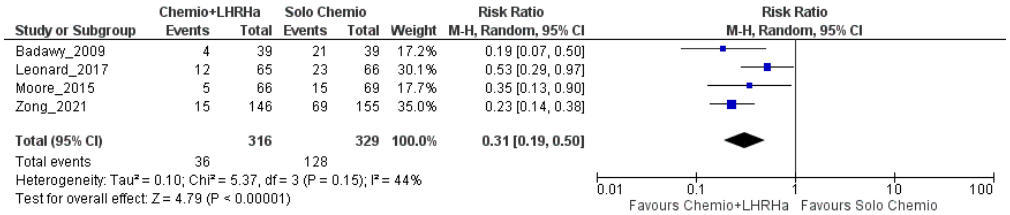
S0230. JNCI J Natl Cancer Inst; 2018.

a. Lo studio di Elgindy 2013 effettua confronti su 4 gruppi (early chemio + LHRH vs only chemio e poi delayed chemio + LHRH vs only chemio). Per tale motivo i dati sono stati inseriti ed elaborati come fossero due studi indipendenti.
b. La certezza nelle prove è stata abbassata di un livello per eterogeneità (I^2>60%)
c. Si segnala che tutti gli studi considerati non hanno riportato informazioni relativamente alla modalità di randomizzazione e allocation concealment
d. Nello studio di Lambertini_2022 l'endpoint è stato misurato a 12 anni dal completamento del trattamento
e. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per OIS non raggiunta
f. 285 pazienti in premenopausa e con breast cancer sono state randomizzate i quattro gruppi di trattamento: 2 years of goserelin, goserelin plus tamoxifen, tamoxifen alone or no endocrine treatment
g. E' stata abbassata la certezza delle prove per indirectness in quanto lo studio prevedeva in entrambi i bracci il trattamento endocrino oltre a chemioterapia
h. E' stata abbassata la certezza delle prove di due livelli per campione molto piccolo e intervallo di confidenza molto ampio

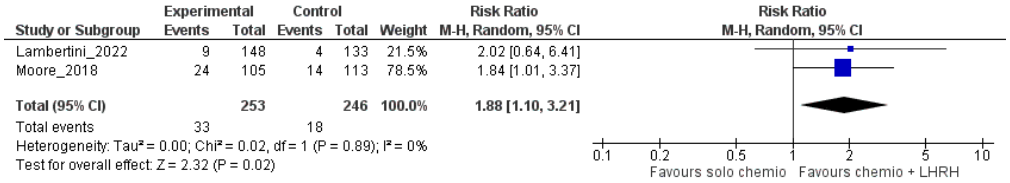
Ripresa mestruale:



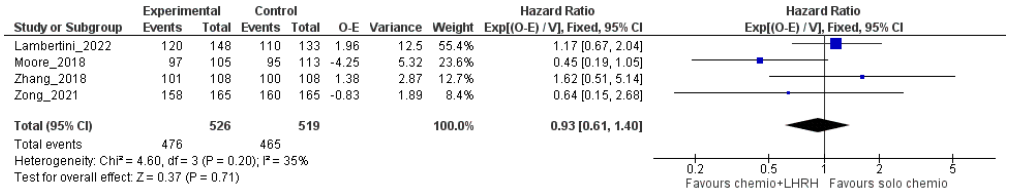
Premature ovarian failure:



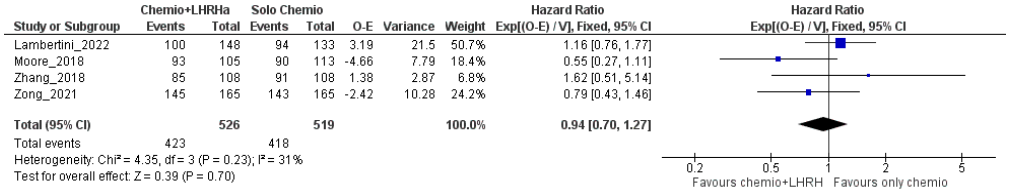
Pregnancy:



Overall survival:



Disease free survival:



Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Large ○ Moderate x Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 148 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 13 studi randomizzati e controllati. E' stato poi effettuato un aggiornamento della letteratura sulle stesse banche dati fino a maggio del 2023. Al termine del processo è stato aggiunto 1 studio (Zong_2021) ed aggiornati i risultati di un altro (Lambertini_2022). In totale, quindi, sono stati inclusi 14 studi randomizzati e controllati. Questi studi hanno arruolato in totale 2530 pazienti in premenopausa candidate al trattamento chemioterapico per Breast cancer. Tutte le pazienti incluse sono state randomizzate a ricevere chemioterapia+ LHRHa oppure solo chemio. Un solo studio (Sverrisdottir del 2009) ha incluso anche un trattamento endocrino con chemioterapia e quindi poi le pazienti sono state randomizzate a ricevere 2 anni di Goserelin, Goserelin+Tamoxifene, solo tamoxifene oppure nessun trattamento endocrino. Un solo studio (Zhang 2018) prevedeva due bracci di trattamento con chemio e LHRH analoghi; un braccio prevedeva i due trattamenti assunti in modo concomitante, l'altro (utilizzato come controllo) prevedeva l'assunzione dei due trattamenti in modo sequenziale. In conclusione, tutte le pazienti hanno assunto LHRH anche se in tempi differenti.	

Di seguito i risultati:

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con la sola Chemioterapia	**Rischio con l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici**				
Riduzione delle conseguenze dell'ipoestrogenismo - Not reported- - non riportato	-	-	-	-	-	
Vampate di calore in corso di trattamento con LHRHa	Popolazione in studio 16 per 100	**27 per 100** (19 a 39)	**RR 1.74** (1.21 a 2.49)	488 (2 RCT)[1,2]	⨁⨁◯◯ Bassa[a,b]	
Secchezza vaginale in corso di trattamento con LHRHa	Popolazione in studio 9 per 100	**10 per 100** (6 a 18)	**RR 1.18** (0.68 a 2.04)	488 (2 RCT)[1,2]	⨁⨁◯◯ Bassa[a,b]	
Depressione in corso di trattamento con LHRHa	Popolazione in studio 3 per 100	**9 per 100** (2 a 31)	**RR 3.23** (0.90 a 11.61)	214 (1 RCT)[1]	⨁⨁◯◯ Bassa[c,d]	
Insonnia in corso di trattamento con LHRHa - Not Reported - - non riportato	-	-	-	-	-	

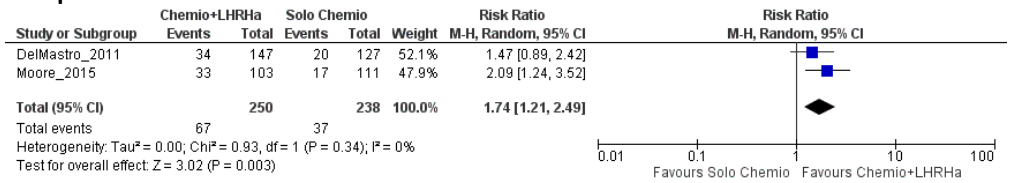
1. Moore, H. C., Unger, J. M., Phillips, K. A., Boyle, F., Hitre, E., Porter, D., Francis, P. A., Goldstein, L. J., Gomez, H. L., Vallejos, C. S., Partridge, A. H., Dakhil, S. R., Garcia, A.

A., Gralow, J., Lombard, J. M., Forbes, J. F., Martino, S., Barlow, W. E., Fabian, C. J., Minasian, L., Meyskens, F. L.,Jr., Gelber, R. D., Hortobagyi, G. N., Albain, K. S.. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med; Mar 5 2015.

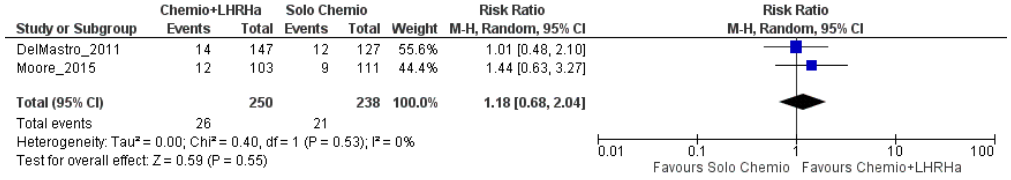
2. Del Mastro, L., Boni, L., Michelotti, A., Gamucci, T., Olmeo, N., Gori, S., Giordano, M., Garrone, O., Pronzato, P., Bighin, C., Levaggi, A., Giraudi, S., Cresti, N., Magnolfi, E., Scotto, T., Vecchio, C., Venturini, M.. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. Jama; Jul 20 2011.

a. La certezza delle prove è stata abbassata per performance e detection bias.
b. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per OIS non raggiunta
c. Per lo studio di Moore 2015 non è stato possibile effettuare una valutazione sui possibili rischi di Bias per completa assenza di informazioni
d. E' stata abbassata la certezza delle prove di due livelli per campione molto piccolo e intervallo di confidenza molto ampio

Vampate di calore in corso di trattamento:



Secchezza vaginale in corso di trattamento:



Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Very low × Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Complessivamente la fiducia nelle prove è BASSA prevalentemente a causa del rischio di distorsione (assenza di informazioni relative ai possibili rischi di Bias) e di eterogeneità tra gli studi.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Important uncertainty or variability × Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata	

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention × Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	La somministrazione di LHRHa durante la chemioterapia in pazienti in premenopausa può preservare la funzione ovarica intesa come ripresa del ciclo mestruale tra 6 e 12 mesi dalla fine del trattamento chemioterapico per tumore mammario con una moderata certezza nelle prove. La somministrazione di LHRHa durante la chemioterapia in pazienti in premenopausa può limitare la prematura insufficienza ovarica alla fine del trattamento chemioterapico per tumore mammario con una moderata certezza nelle prove. La somministrazione di LHRHa durante la chemioterapia in pazienti in premenopausa con tumore mammario potrebbe avere un effetto molto piccolo in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia con un'alta certezza nelle prove. La chemioterapia con aggiunta di LHRHa sembra avere un effetto nel preservare la fertilità intesa come numero di gravidanze durante il follow up con una moderata certezza nelle prove. Le pazienti trattate con LHRHa durante la chemioterapia sembrano avere un rischio maggiore di presentare vampate di calore in corso di trattamento con una bassa certezza nelle prove. Le pazienti trattate con LHRHa durante la chemioterapia non sembrano avere un rischio maggiore di presentare secchezza vaginale e depressione in corso di trattamento con una bassa certezza nelle prove.	

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased	Nessuna evidenza trovata	

○ Varies × Don't know		
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probably no ○ Probably yes x Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probably no ○ Probably yes x Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	**Large**		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	**Low**	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	**Possibly important uncertainty or variability**	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	**Favors the intervention**	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	**Don't know**
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	○	×

CONCLUSIONI

Recommendation

Nelle pazienti in premenopausa candidate a chemioterapia per tumore mammario **dovrebbe essere** preso in considerazione l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici con l'obiettivo di preservare la funzionalità ovarica.

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

1.Ying Zhang, Yajie Ji,Jianwei Li,Li Lei,Siyu Wu,Wenjia Zuo,Xiaoqing Jia,Yujie Wan,Miao Mo,Na Zhang,Zhenzhou Shen,Jiong Wu,Zhimin Shao,Guangyu Liu. Sequential versus simultaneous use of chemotherapy and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) among estrogen receptor (ER)-positive premenopausal breast cancer patients: effects on ovarian function, disease-free survival, and overall survival. Breast Cancer Research and Treatment; 2018.

2.Matteo Lambertini, MD, Luca Boni, MD, Andrea Michelotti, MD, Teresa Gamucci, MD, Tiziana Scotto, MD, Stefania Gori, MD, Monica Giordano, MD, Ornella Garrone, MD, Alessia Levaggi, MD, Francesca Poggio, MD, Sara Giraudi, MD, Claudia Bighin, MD, Carlo Vecchio, MD, Mario Roberto Sertoli, MD, Paolo Pronzato, MD, Lucia Del Mastro, MD, Group, for,the,GIM,Study. 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.

3.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; 2013.

4.Munster, P. N., Moore, A. P., Ismail-Khan, R., Cox, C. E., Lacevic, M., Gross-King, M., Xu, P., Carter, W. B., Minton, S. E.. Randomized trial using gonadotropin-releasing hormone agonist triptorelin for the preservation of ovarian function during (neo)adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol; Feb 10 2012.

5.Karimi-Zarchi, M., Forat-Yazdi, M., Vafaeenasab, M. R., Nakhaie-Moghadam, M., Miratashi-Yazdi, A., Teimoori, S., Dehghani-Tafti, A.. Evaluation of the effect of GnRH agonist on menstrual reverse in breast cancer cases treated with cyclophosphamide. Eur J Gynaecol Oncol; 2014.

6.Gerber, B., von Minckwitz, G., Stehle, H., Reimer, T., Felberbaum, R., Maass, N., Fischer, D., Sommer, H. L., Conrad, B., Ortmann, O., Fehm, T., Rezai, M., Mehta, K., Loibl, S.. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. J Clin Oncol; Jun 10 2011.

7.Elgindy, E. A., El-Haieg, D. O., Khorshid, O. M., Ismail, E. I., Abdelgawad, M., Sallam, H. N., Abou-Setta, A. M.. Gonadatrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol; Jan 2013.

8.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; Mar 2009.

9.Xiangyun Zong, MD,PhD, Yang Yu, MD, Hongjian Yang, MD, Wenhu Chen, MD, Xiaowen Ding, MD, Sixuan Liu, MD, Xiaolin Li, MD, Xuan Chen, MD, Chuner Jiang, MB, Xianghou Xia, MD, Run Huang, MD, Meizhen Zhu, MD, Jiejie Hu, MD, Chenlu Liang, MD. Effects of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs on Ovarian Function Against Chemotherapy-Induced Gonadotoxic Effects in Premenopausal Women With Breast Cancer in China A Randomized Clinical Trial. JAMA Onco; 2021.

10.Moore, H. C., Unger, J. M., Phillips, K. A., Boyle, F., Hitre, E., Porter, D., Francis, P. A., Goldstein, L. J., Gomez, H. L., Vallejos, C. S., Partridge, A. H., Dakhil, S. R., Garcia, A. A., Gralow, J., Lombard, J. M., Forbes, J. F., Martino, S., Barlow, W. E., Fabian, C. J., Minasian, L., Meyskens, F. L.,Jr., Gelber, R. D., Hortobagyi, G. N., Albain, K. S.. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. N Engl J Med; Mar 5 2015.

11.Leonard, R. C. F., Adamson, D. J. A., Bertelli, G., Mansi, J., Yellowlees, A., Dunlop, J., Thomas, G. A., Coleman, R. E., Anderson, R. A.. GnRH agonist for protection against ovarian toxicity during chemotherapy for early breast cancer: the Anglo Celtic Group OPTION trial. Ann Oncol; Aug 1 2017.

12.Lambertini M, Boni L,Michelotti A,Magnolfi E,Cogoni AA,Mosconi AM,Giordano M,Garrone O,Arpino G,Poggio F,Cinacchi P,Bighin C,Fregatti P,Pronzato P,Blondeaux E,Del Mastro L, group., GIM,study. Long-Term Outcomes With Pharmacological Ovarian Suppression During Chemotherapy in Premenopausal Early Breast Cancer Patients. JNCI J Natl Cancer Inst; 2022.

13.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; Oct 2009.

14.Halle C. F. Moore, Joseph M. Unger,Kelly-Anne Phillips,Frances Boyle,Erika Hitre,Anna Moseley,David J. Porter,Prudence A. Francis,Lori J. Goldstein,Henry L. Gomez,Carlos S. Vallejos,Ann H. Partridge,Shaker R. Dakhil,Agustin A. Garcia,Julie R. Gralow,Janine M. Lombard,John F. Forbes,Silvana Martino,William E. Barlow,Carol J. Fabian,Lori M. Minasian,Frank L. Meyskens Jr,Richard D. Gelber,Gabriel N. Hortobagyi,Kathy S. Albain. Final Analysis of the Prevention of Early Menopause Study (POEMS)/SWOG Intergroup S0230. JNCI J Natl Cancer Inst; 2018.

15.Del Mastro, L., Boni, L., Michelotti, A., Gamucci, T., Olmeo, N., Gori, S., Giordano, M., Garrone, O., Pronzato, P., Bighin, C., Levaggi, A., Giraudi, S., Cresti, N., Magnolfi, E., Scotto, T., Vecchio, C., Venturini, M.. 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; Jul 20 2011.

Quesito 8b:

Autore/i: MM
Domanda: L'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici rispetto a la sola Chemioterapia in Pazienti in premenopausa candidate a chemioterapia non per tumore mammario con l'obiettivo di preservare la funzionalità ovarica
Setting: inpatients
Bibliografia: Behringer K, Wildt L, Mueller H, 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 21:2052-2060, 2010; Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, 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 31:903-9, 2013; Mitra Modares GILANI, Malihe HASANZADEH,Fatemeh GHAEMMAGHAMI and Fatemeh RAMAZANZADEH. Ovarian preservation with gonadotropin-releasing hormone analog during chemotherapy. Asia–Pacific Journal of Clinical Oncology 2007; 2007.

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici	la sola Chemioterapia	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Preservazione della funzione ovarica (valutato con: Livelli ormonali calcolati a T0 e T12)												
1 [1]	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	Solo Chemio: Mediana per ogni parametro: • LH (U/l) T0=4.5 T12=31.8 • Progesterone (microg/L) T0=0.6 T12<0.5 • DHEAS (mg/L) T0=1.34 T12=0.64 • Testosterone (microg/L) T0=0.21 T12<0.20 • Inhibition B (ng/L) T0=7 T12=7 Chemio + GnRHa Mediana per ogni parametro: • LH (U/l) T0=6.3 T12=24.1 • Progesterone (microg/L) T0=1.3 T12<0.5 • DHEAS (mg/L) T0=0.92 T12=1.35 • Testosterone (microg/L) T0=0.26 T12=0.24 • Inhibition B (ng/L) T0<7 T12<7				⨁⨁⨁⨁ ALTA	CRITICO
Premature Ovarian Failure												
2 [2,3]	studi randomizzati	non importante [a]	non importante	non importante	molto serio [b,c]	nessuno	13/80 (16.3%)	17/79 (21.5%)	**RR 0.44** (0.04 a 5.05)	**12 meno per 100** (da 21 meno a 87 più)	⨁⨁◯◯ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Spiegazioni

a. Si segnala che tutti e due gli studi considerati non hanno riportato informazioni relativamente alla modalità di randomizzazione e allocation concealment
b. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per OIS non raggiunta
c. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per imprecisione (eterogeneità tra gli studi)
d. La certezza delle prove è stata abbassata per performance e detection bias.

References

1. Behringer, K., Wildt, L., Mueller, H., Mattle, V., Ganitis, P., van den Hoonaard, B., Ott, H. W., Hofer, S., Pluetschow, A., Diehl, V., Engert, A., Borchmann, P.. 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; Oct 2010.
2. Mitra Modares GILANI, Malihe HASANZADEH,Fatemeh GHAEMMAGHAMI and Fatemeh RAMAZANZADEH. Ovarian preservation with gonadotropin-releasing hormone analog during chemotherapy. Asia–Pacific Journal of Clinical Oncology 2007; 2007.
3. Demeestere, I., Brice, P., Peccatori, F. A., Kentos, A., Gaillard, I., Zachee, P., Casasnovas, R. O., Van Den Neste, E., Dechene, J., De Maertelaer, V., Bron, D., Englert, Y.. 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; Mar 1 2013.

QUESITO 8B

Dovrebbe l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici vs la sola chemioterapia essere utilizzato per pazienti in premenopausa candidate a chemioterapia per tumore non mammario con l'obiettivo di preservare la funzionalità ovarica	
POPULATION:	Pazienti in premenopausa candidate a chemioterapia non per tumore mammario con l'obiettivo di preservare la funzionalità ovarica
INTERVENTION:	L'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici
COMPARISON:	La sola chemioterapia
MAIN OUTCOMES:	Preservazione della funzione ovarica; Premature Ovarian Failure; Vampate di calore in corso di trattamento con LHRHa; Secchezza vaginale in corso di trattamento con LHRHa
SETTING:	Inpatients
PERSPECTIVE:	**POPOLAZIONE**
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessun conflitto dichiarato

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know		

Desirable effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI

○ Trivial
○ Small
○ Moderate
● Large
○ Varies
○ Don't know

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 148 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.

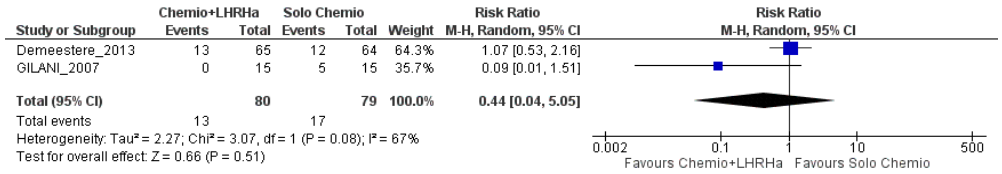
Questi studi selezionati hanno incluso un totale di 137 pazienti con linfoma di Hodgkin e tumore ovarico. Tutte le pazienti incluse sono state randomizzate a ricevere chemioterapia+ LHRHa oppure solo chemio.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con la sola Chemioterapia	Rischio con l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici				
Preservazione della funzione ovarica (Preservazione della fertilità) valutato con: Livelli ormonali calcolati a T0 e T12	Solo Chemio: Mediana per ogni parametro: ● LH (U/l) T0=4.5 T12=31.8 ● Progesterone (microg/L) T0=0.6 T12<0.5 ● DHEAS (mg/L) T0=1.34 T12=0.64 ● Testosterone (microg/L) T0=0.21 T12<0.20 ● Inhibition B (ng/L) T0=7 T12=7 Chemio + GnRHa Mediana per ogni parametro:		-	(1 RCT)[1]	⨁⨁⨁⨁ ALTA	La somministrazione di LHRHa durante la chemioterapia in pazienti in premenopausa può preservare la funzione ovarica

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

	• LH (U/l) T0=6.3 T12=24.1 • Progesterone (microg/L) T0=1.3 T12<0.5 • DHEAS (mg/L) T0=0.92 T12=1.35 • Testosterone (microg/L) T0=0.26 T12=0.24 • Inhibition B (ng/L) T0<7 T12<7				
Premature Ovarian Failure	Popolazione in studio 22 per 100	**9 per 100** (1 a 100)	**RR 0.44** (0.04 a 5.05)	159 (2 RCT)[2,3]	⨁⨁◯◯ BASSA[a,b,c]	La somministrazione di LHRHa durante la chemioterapia in pazienti con tumore NON mammario in premenopausa potrebbe non avere alcun effetto nel preservare la funzione ovarica

1. Behringer, K., Wildt, L., Mueller, H., Mattle, V., Ganitis, P., van den Hoonaard, B., Ott, H. W., Hofer, S., Pluetschow, A., Diehl, V., Engert, A., Borchmann, P.. 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; Oct 2010.
2. Mitra Modares GILANI, Malihe HASANZADEH,Fatemeh GHAEMMAGHAMI and Fatemeh RAMAZANZADEH. Ovarian preservation with gonadotropin-releasing hormone analog during chemotherapy. Asia–Pacific Journal of Clinical Oncology 2007; 2007.
3. Demeestere, I., Brice, P., Peccatori, F. A., Kentos, A., Gaillard, I., Zachee, P., Casasnovas, R. O., Van Den Neste, E., Dechene, J., De Maertelaer, V., Bron, D., Englert, Y.. 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; Mar 1 2013. a. Si segnala che tutti e due gli studi considerati non hanno riportato informazioni relativamente alla modalità di randomizzazione e allocation concealment b. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per OIS non raggiunta c. La certezza delle prove è stata abbassata di un livello per imprecisione (eterogeneità tra gli studi) **Premature Ovarian Failure:**  	

Undesirable effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI

○ Large
○ Moderate
● Small
○ Trivial
○ Varies
○ Don't know

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 148 records. Dopo la lettura dei full-texts sono stati inclusi 3 studi randomizzati e controllati.
Questi studi selezionati hanno incluso un totale di 137 pazienti con linfoma di Hodgkin e tumore ovarico. Tutte le pazienti incluse sono state randomizzate a ricevere chemioterapia+ LHRHa oppure solo chemio.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
	Rischio con la sola Chemioterapia	Rischio con l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici				
Vampate di calore in corso di trattamento con LHRHa	Popolazione in studio 18 per 100	**25 per 100** (15 a 41)	**RR 1.41** (0.85 a 2.33)	572 (1 RCT)[1]	⨁⨁◯◯ BASSA[a,b]	Le pazienti trattate con LHRHa durante la chemioterapia non sembrano avere un rischio maggiore di presentare vampate di calore in corso di trattamento
Secchezza vaginale in corso di trattamento con LHRHa	Popolazione in studio 9 per 100	**11 per 100** (7 a 18)	**RR 1.19** (0.73 a 1.93)	572 (1 RCT)[1]	⨁⨁◯◯ BASSA[a,b]	Le pazienti trattate con LHRHa durante la chemioterapia non sembrano avere un rischio maggiore di

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

							presentare secchezza vaginale in corso di trattamento

1. Demeestere, I., Brice, P., Peccatori, F. A., Kentos, A., Gaillard, I., Zachee, P., Casasnovas, R. O., Van Den Neste, E., Dechene, J., De Maertelaer, V., Bron, D., Englert, Y.. 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; Mar 1 2013.

a. La certezza delle prove è stata abbassata per performance e detection bias.
b. E' stata abbassata la certezza delle prove di un livello per OIS non raggiunta

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	Complessivamente la fiducia nelle prove è BASSA, prevalentemente a causa del rischio di distorsione (completa assenza di informazioni relative ai possibili rischi di Bias) e per stime con intervalli di confidenza molto ampi.	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	La somministrazione di LHRHa durante la chemioterapia in pazienti con tumore NON mammario in premenopausa non ha alcun effetto in termini di prematura insufficienza ovarica alla fine del trattamento chemioterapico Le pazienti trattate con LHRHa durante la chemioterapia non sembrano avere un rischio maggiore di presentare vampate di calore, secchezza vaginale in corso di trattamento	

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata	

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata	

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	**RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA**	**CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE**
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	**Large**		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	**Low**	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	**Possibly important uncertainty or variability**	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

	GIUDIZI						
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	**Favors the intervention**	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	•	○

CONCLUSIONI

Recommendation

Nelle pazienti in premenopausa candidate a chemioterapia per tumore non mammario **può** essere preso in considerazione l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti chemioterapici con l'obiettivo di preservare la funzionalità ovarica.

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

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

MEDLINE (PubMed) (2020 a luglio 2025)
((((((((((((((((((("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: 3

Embase (Embase.com) (2020 a luglio 2025)
#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 ((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
#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: 39

Selezionati 1 record

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

MEDLINE (PubMed) (2020 a luglio 2025)
((((((((((((((((((((((((((("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: 93

Embase (Embase.com) (2020 a luglio 2025)
#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: 200

Selezionati 1 record

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) (2020 a luglio 2025)
((((((((((("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) OR "Radiation/radiotherapy"[Mesh])) OR ('pelvic radiation'[Title/Abstract] OR 'pelvic radiotherapy'[Title/Abstract]))
Records: 4

Embase (Embase.com) (2020 a luglio 2025)
#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: 15

Selezionati 2 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) (2020 a luglio 2025)
((((((((((("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: 8

Embase (Embase.com) (2020 a luglio 2025)
#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: 23

Selezionati 2 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?

MEDLINE (PubMed) (2020 a luglio 2025)
((((((((((("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: 8

Embase (Embase.com) (2020 a luglio 2025))
#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: 23

Selezionati 3 record

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

MEDLINE (PubMed) (2020 a luglio 2025)
((((((((((((((("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: 163

Embase (Embase.com) (2020 a luglio 2025)
#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: 17

Selezionati 2 record

Q8a e Q8b: Nelle pazienti in premenopausa candidate ad un trattamento chemioterapico per tumore mammario/non mammario, è raccomandato l'utilizzo della soppressione ovarica tramite LHRH analoghi prima e durante i trattamenti a scopo di preservazione della funzionalità ovarica?

MEDLINE (PubMed) (2020 a luglio 2025)
((((((("Fertility"[Mesh]) OR "Fertility Preservation"[Mesh]) OR (fertility[Title/Abstract])) OR ("fertility preservation"[Title/Abstract])) AND (("Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh]) OR ("Chemotherapy Adjuvant"[Title/Abstract] OR "Adjuvant Chemotherapy"[Title/Abstract] OR chemotherapy[Title/Abstract]))) AND (("Gonadotropin-Releasing Hormone"[Mesh]) OR ("LHRH analoghi"[Title/Abstract] OR "Gonadotropin Releasing Hormone"[Title/Abstract] OR "Gn-RH"[Title/Abstract] OR Gonadoliberin[Title/Abstract] OR "LHFSH 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]))) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR ((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial"[Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))
Records: 88

Embase (Embase.com) (2020 a luglio 2025)
#1 'fertility'/exp/mj OR 'fertility preservation'/exp/mj
#2 'fertility' OR 'fertility preservation':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'gonadorelin'/exp/mj OR 'gonadorelin derivative'/exp/mj

#5 'lhrh analoghi' OR 'gonadotropin releasing hormone' OR 'gn-rh' OR gonadoliberin OR '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':ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 'adjuvant chemotherapy'/exp/mj
#8 'adjuvant chemotherapy' OR chemotherapy:ti,ab
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim
Records: 81

Selezionati 16 record (14 per Q8a e 3 per Q8b)

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

MEDLINE (PubMed) (2020 a luglio 2025)
(((((("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: 0

Embase (Embase.com) (2020 a luglio 2025)
#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: 0

Selezionati 8 record

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

MEDLINE (PubMed) (2020 a luglio 2025)
(((((("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: 0

Embase (Embase.com) (2020 a luglio 2025)
#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: 0

Selezionati 20 record

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

MEDLINE (PubMed) (2020 a luglio 2025)
(((((("Endometrial Neoplasms"[Mesh]) OR ('Endometrial Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Endometrial Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Endometrial Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Endometrial

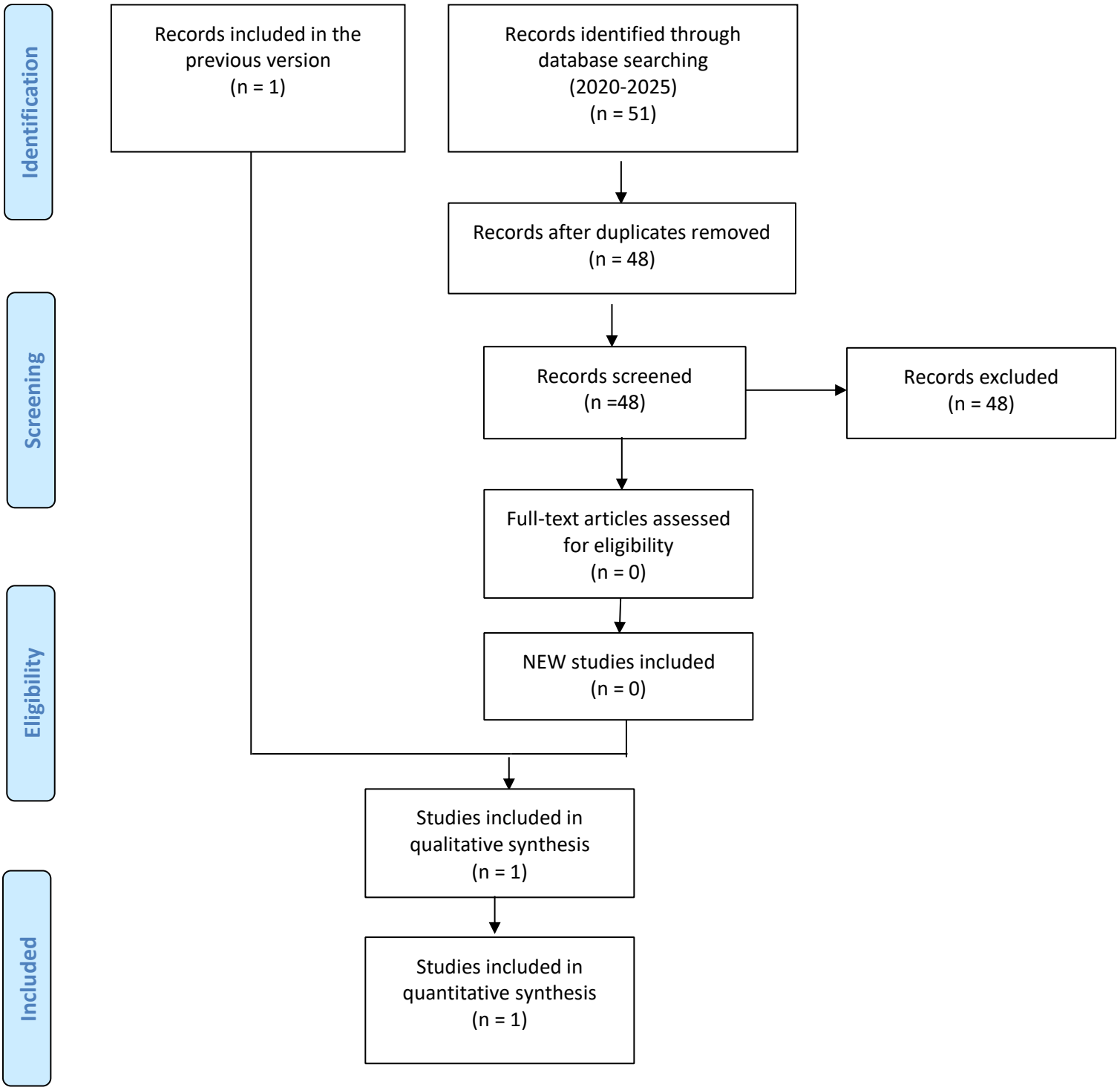
Cancer’[Title/Abstract] OR ‘Endometrial Cancers’[Title/Abstract] OR ‘Endometrium Cancer’[Title/Abstract] OR ‘Cancer of the Endometrium’[Title/Abstract] OR ‘Carcinoma of Endometrium’[Title/Abstract] OR ‘Endometrium Carcinoma’[Title/Abstract] OR ‘Endometrium Carcinomas’[Title/Abstract] OR ‘Cancer of Endometrium’[Title/Abstract] 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 LHFSH 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 Anastrazole[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: 287

Embase (Embase.com) (2020 a luglio 2025)
#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

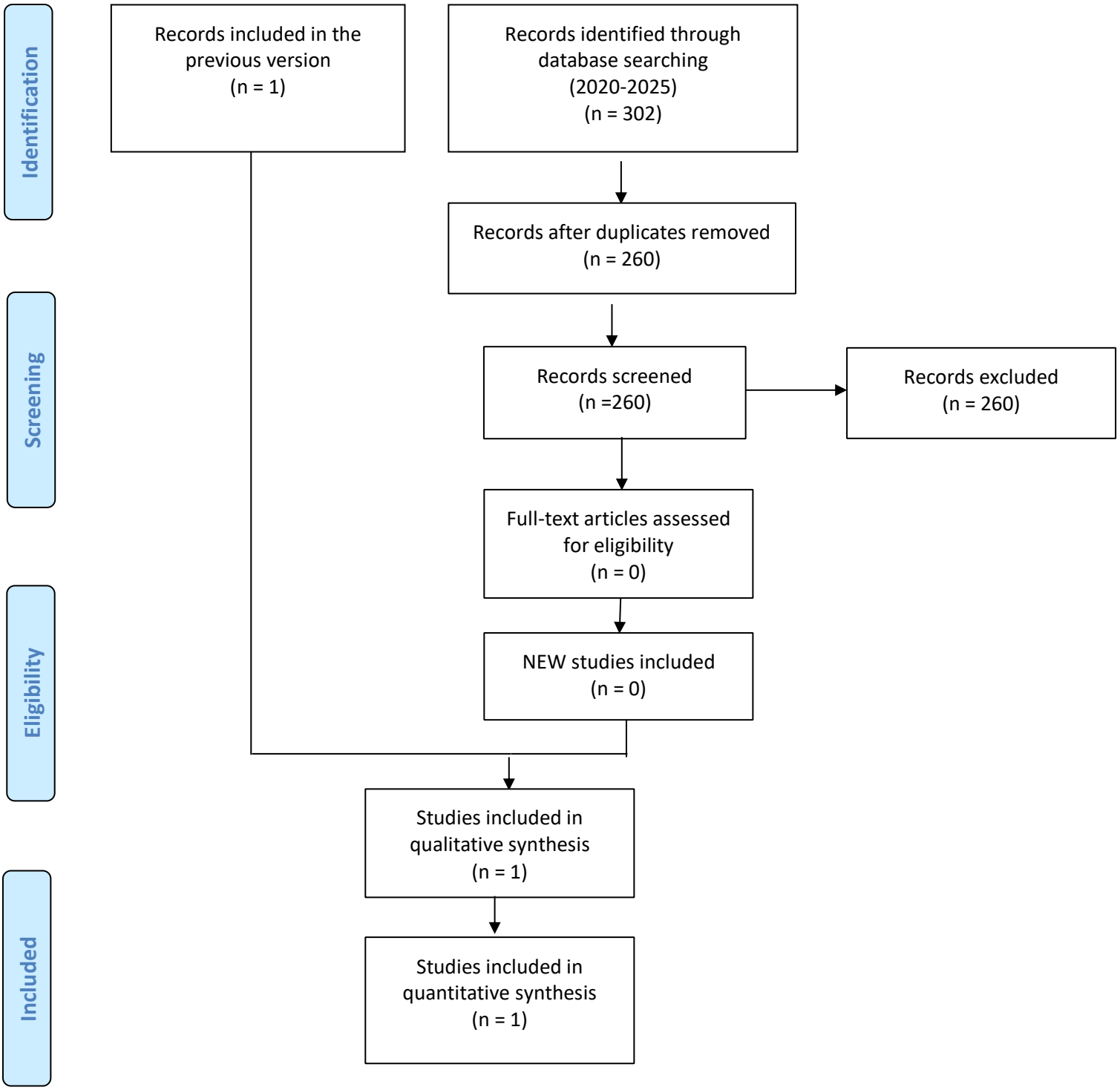
'carcinoma of endometrium' OR 'endometrium carcinoma' OR 'endometrium carcinomas' OR 'cancer of endometrium' OR 'endometrium cancers':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'medroxyprogesterone acetate'/exp/mj OR 'megestrol acetate'/exp/mj OR 'gestagen'/exp/mj OR 'tamoxifen'/exp/mj OR 'goserelin'/exp/mj OR 'leuprorelin'/exp/mj 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 anastrazole 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: 414

Selezionati 1 record

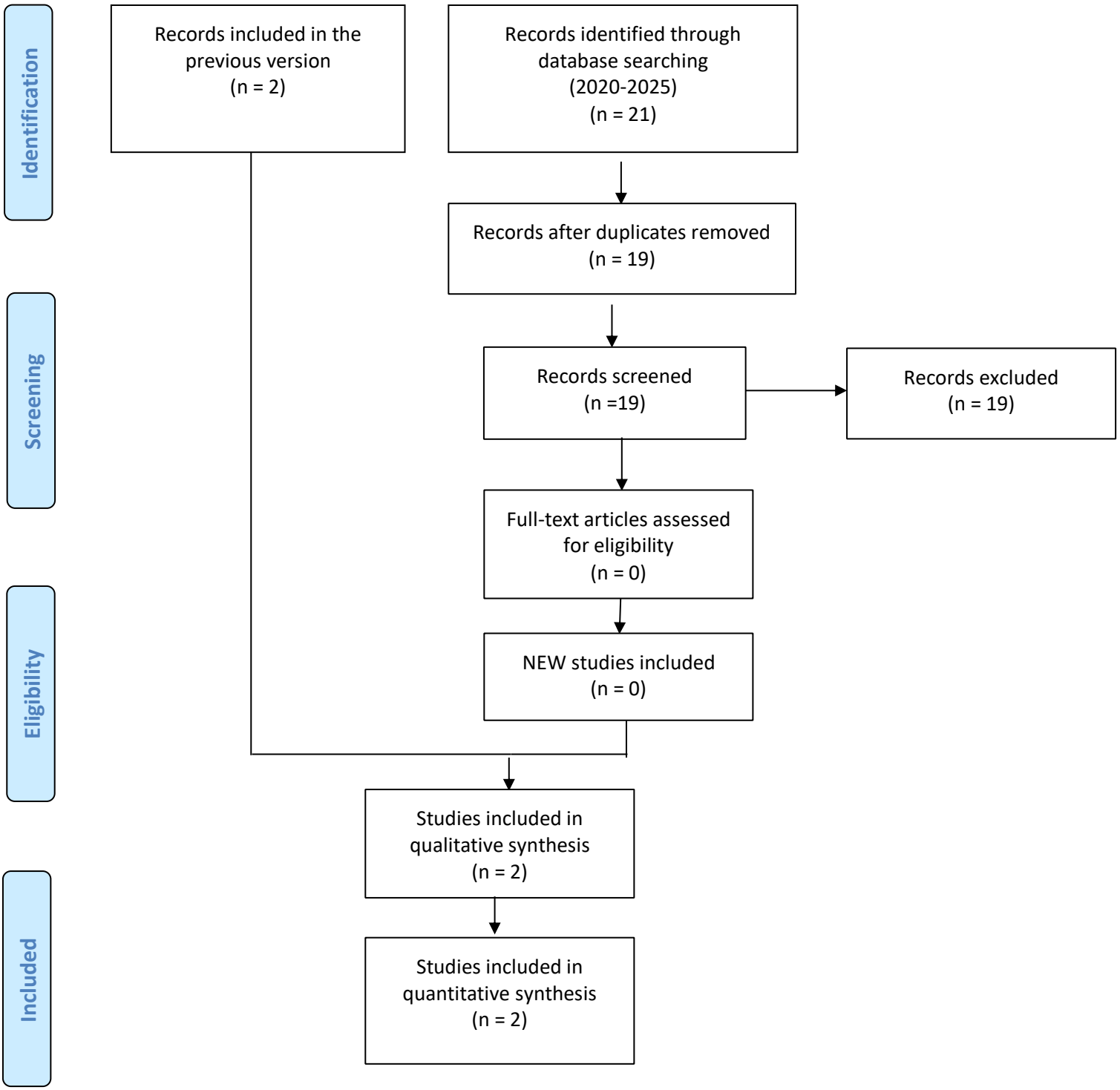
PRISMA 2009 Flow Diagram Q2: È raccomandata la criopreservazione del seme nei pazienti desiderosi di preservare la fertilità prima di iniziare trattamenti potenzialmente gonadotossici?



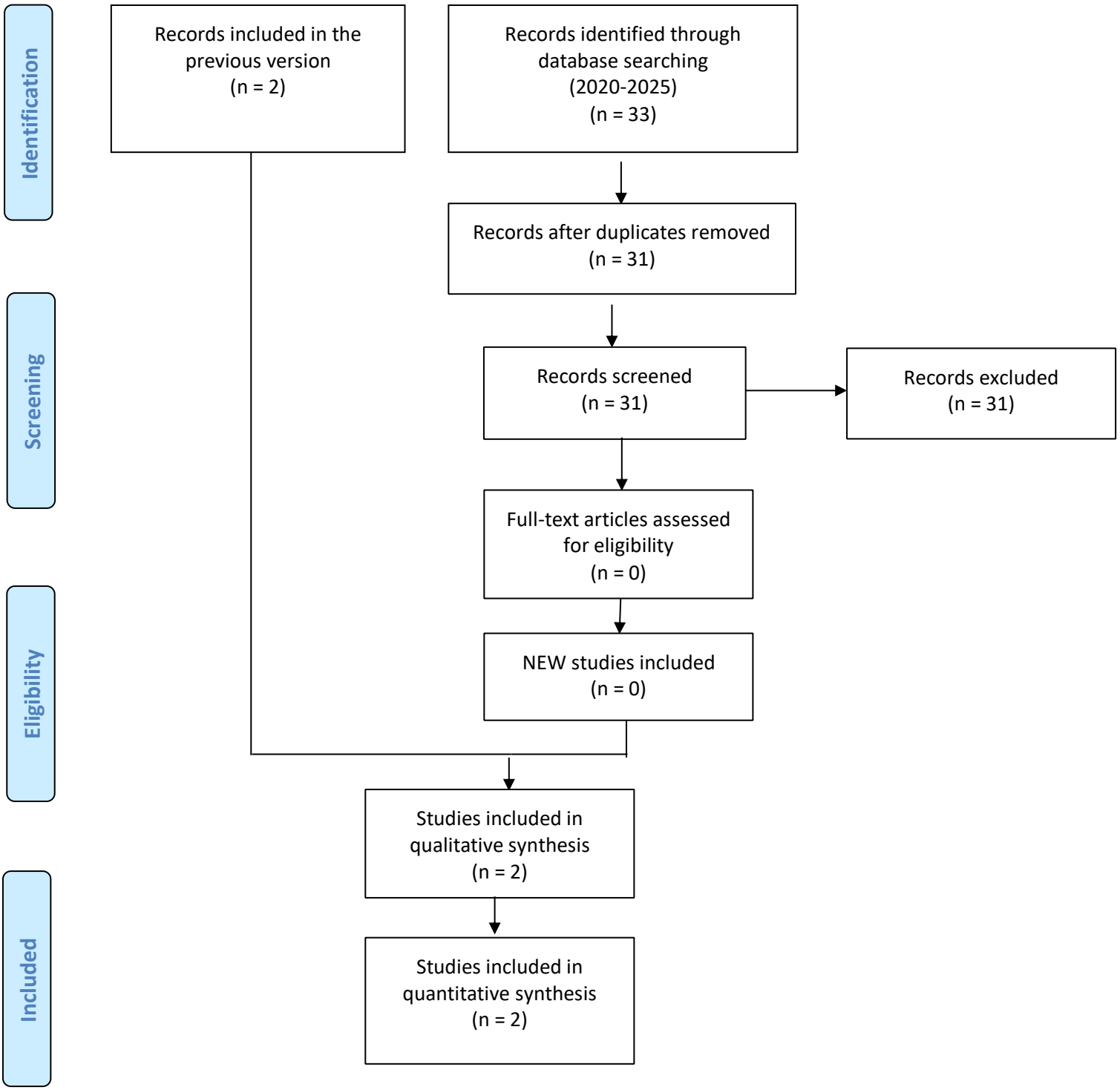
PRISMA 2009 Flow Diagram Q3: È raccomandata la soppressione gonadica con LHRH analoghi nei pazienti di sesso maschile in età fertile prima e durante i trattamenti oncologici?



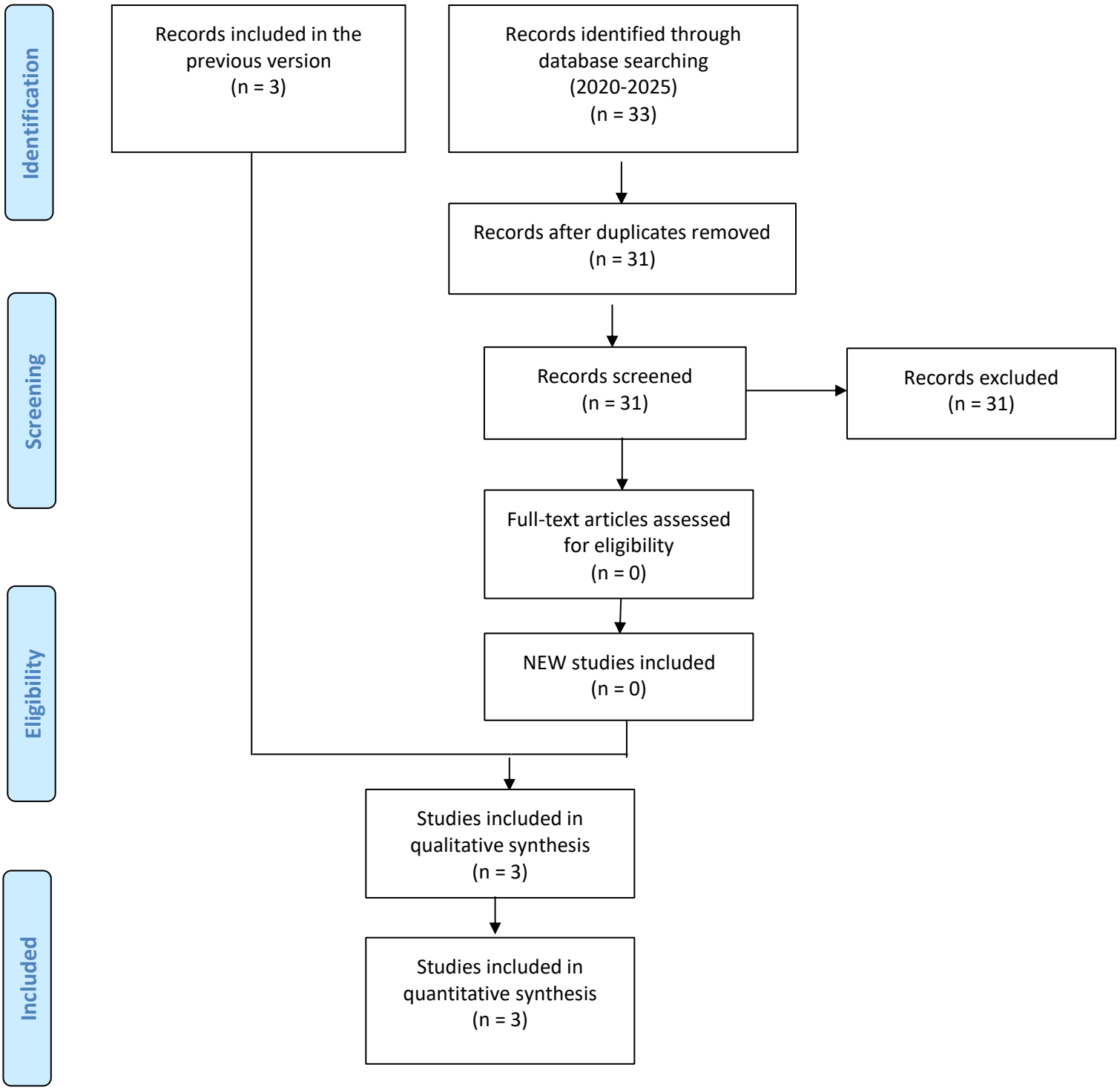
PRISMA 2009 Flow Diagram Q4: La trasposizione ovarica per la preservazione della funzionalità ovarica deve essere proposta a tutte le pazienti in età fertile candidate ad irradiazione pelvica?



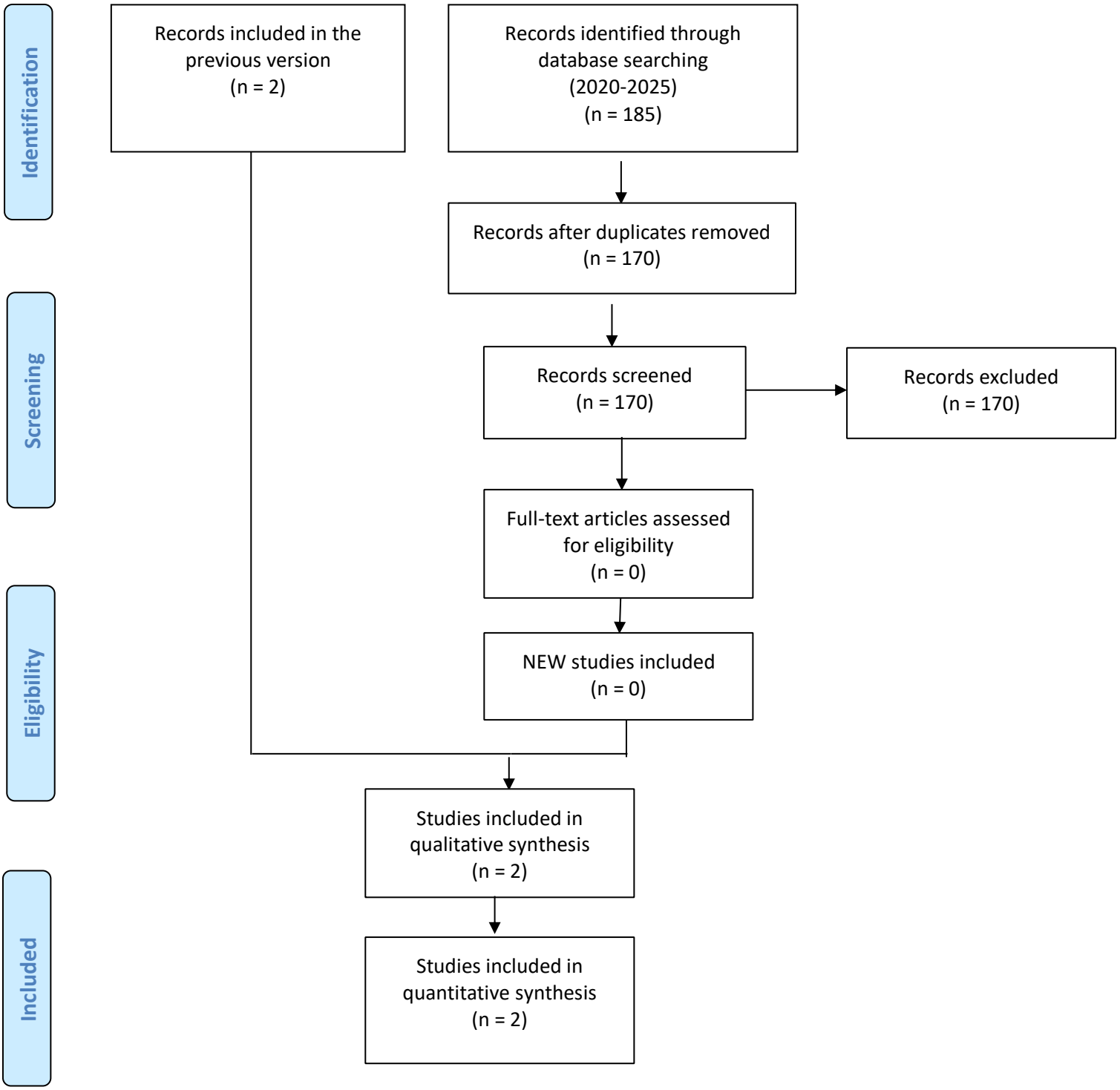
PRISMA 2009 Flow Diagram Q5: A quali pazienti deve essere proposta la crioconservazione del tessuto ovarico per la preservazione della funzionalità ovarica prima dell'inizio dei trattamenti oncologici?



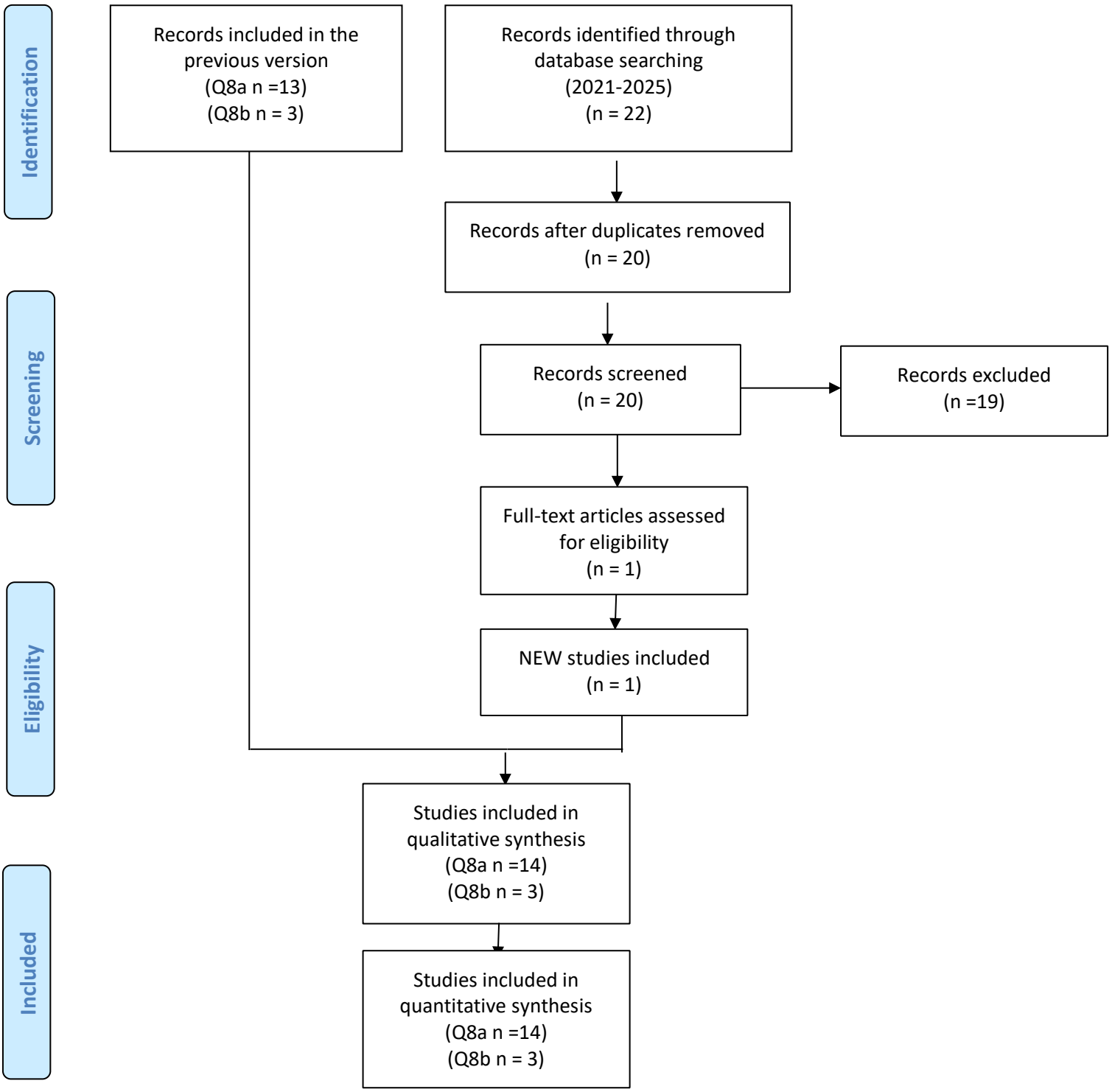
PRISMA 2009 Flow Diagram Q6: La crioconservazione degli ovociti deve essere proposta a tutte le pazienti in età fertile per la preservazione della fertilità prima dell'inizio dei trattamenti oncologici?



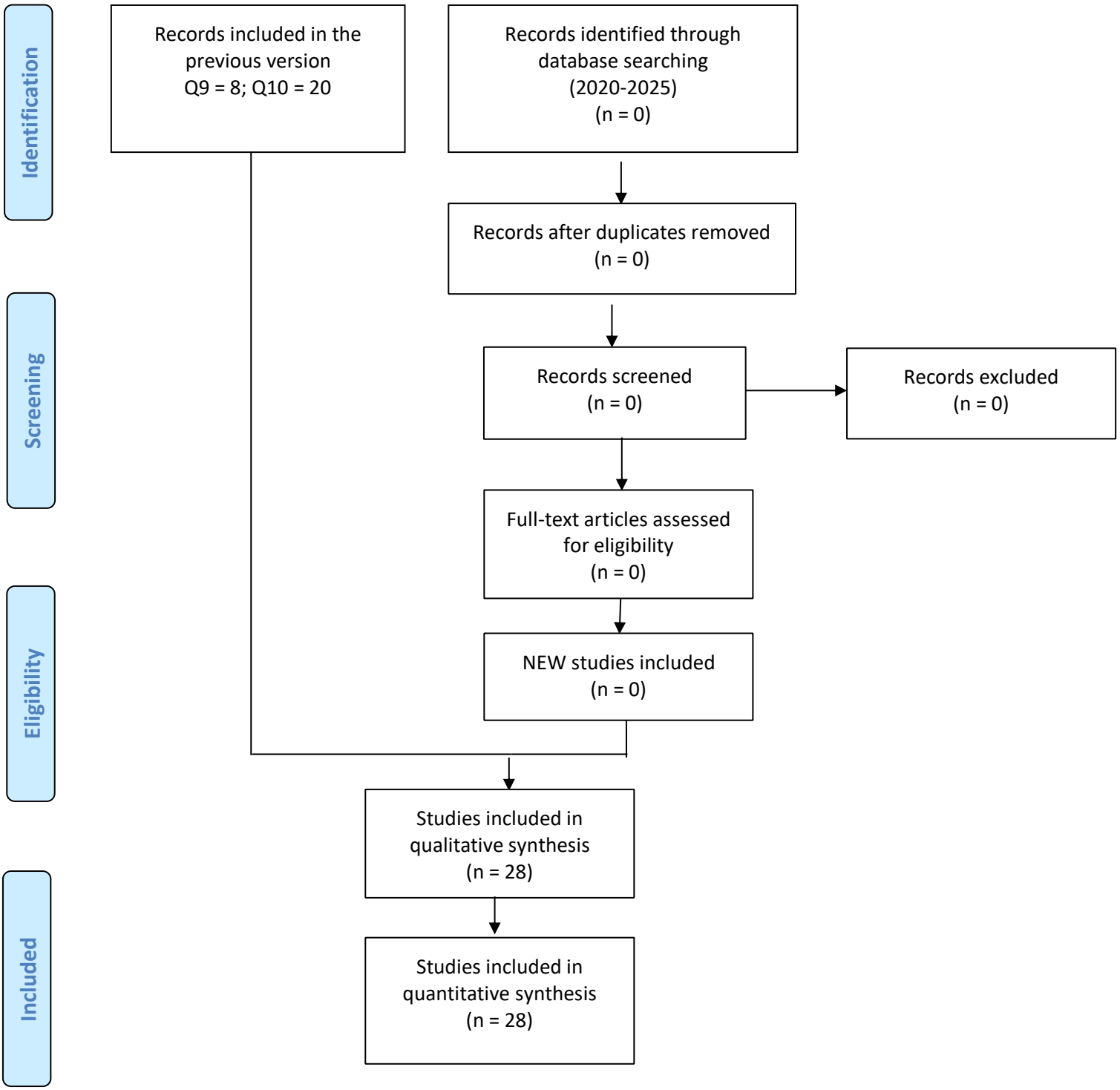
PRISMA 2009 Flow Diagram Q7: La stimolazione ovarica può essere eseguita con sicurezza nelle pazienti con tumori ormono-sensibili?



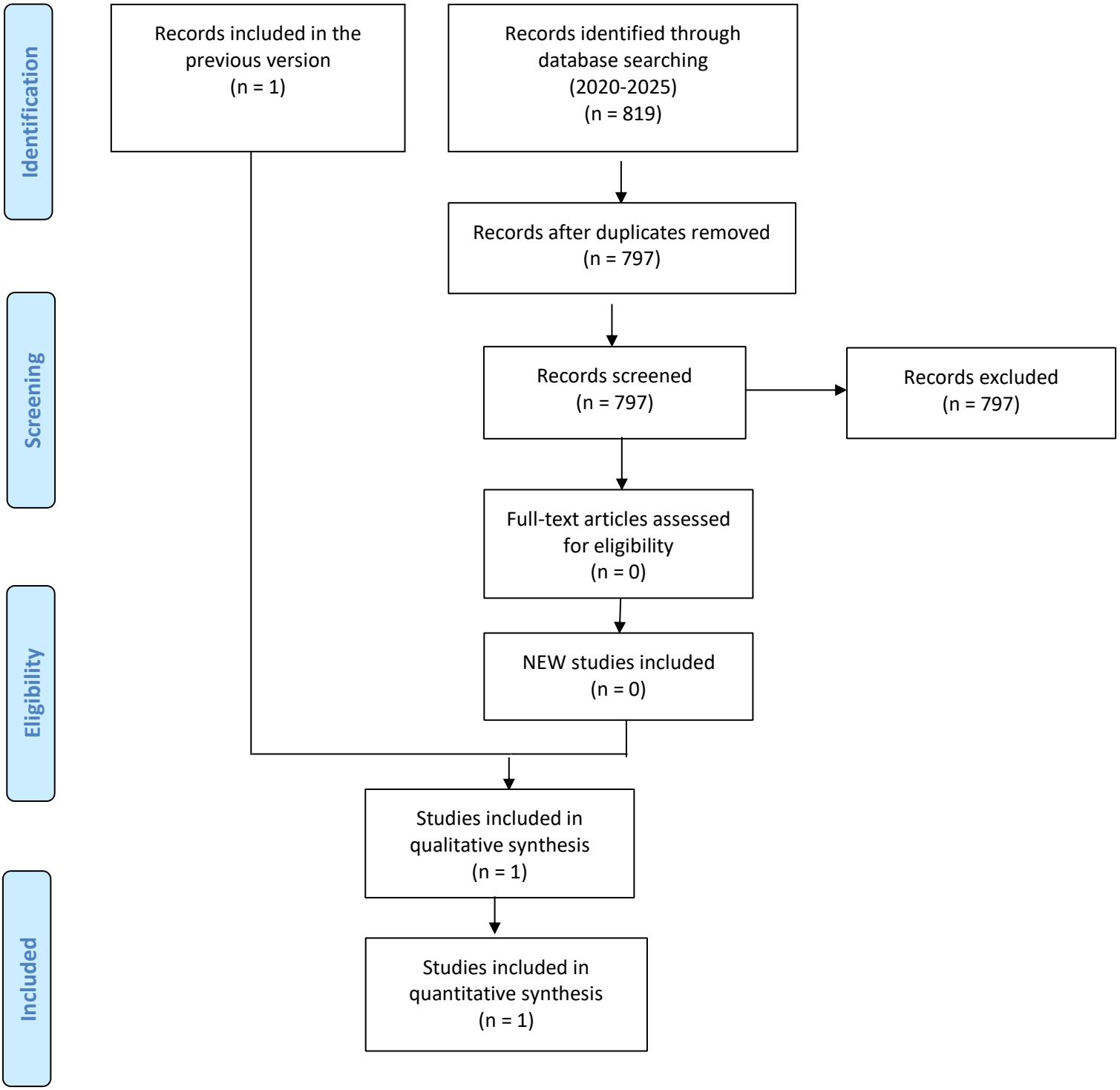
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q8a & Q8b



PRISMA 2009 Flow Diagram Q9 & 10



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



Appendice 3: Manuale metodologico AIOM 2021



ASSOCIAZIONE
ITALIANA
ONCOLOGIA
MEDICA

LINEE GUIDA AIOM 2021.
Finalità e caratteristiche.
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE ……
1791. FINALITÀ E UTENTI TARGET ……
1802. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM ……
180A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA ……. 180B.
COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG …… 180C.
METODOLOGIA ……. 181D.
REVISIONE DEI DOCUMENTI …… 185E.
INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE …… 185F.
AGGIORNAMENTO PERIODICO ……. 185G.
PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM ……. 185H.
VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE ……. 1863.
CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI …… 1864.
BIBLIOGRAFIA ……
188METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM ……
1891.SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE …… 1892.
METODOLOGIA SCIENTIFICA ……1892.1.
Formulazione del Quesito Clinico ……. 1892.2.
Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche …… 1902.3.
Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche ……..1912.3.1.
La descrizione degli studi per esteso ……. 1912.3.2.
Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015 ……. 1922.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze" …… 193
Qualità dell'evidenza (GRADE)…… 1942.3.3.
Bilancio tra benefici e danni…… 1972.3.4.
Evidence to Decision Framework (EtD)…… 1973.
RACCOMANDAZIONI CLINICHE ……
1973.1.Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche …… 1993.2. GRADE-Adolopment …… 2004.SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA …… 2005.CRITICAL APPRAISAL …… 2016.VOCI BIBLIOGRAFICHE …… 203

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse 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. È 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 40 e la maggior parte è 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 alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una 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 2015-2019, 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 diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- 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*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

> **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 una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico,** 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 75% 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 basata 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, ecc.
- 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 mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
  - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
  - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
  - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenza delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
  - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali).
- 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**
Forte a favore	"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**)
Condizionata a favore	"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**)
Condizionata a sfavore	"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**)
Forte a sfavore	"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**)

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 Intercollegate 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.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione "forte" a fronte di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa" e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni "forti" in presenza di una certezza delle prove "bassa" o "molto bassa"

Situazione	***Certezza nelle prove***		***Benefici vs danni***	***Giudizi su valori e preferenze***	***Considerazioni sulle risorse***	***Tipo di raccomandazione***
	Benefici	***Danni***				
Pericolo di vita	Bassa o Molto bassa	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi	Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita	Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
Beneficio incerto, danno certo	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti	Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti	Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento	Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso)
Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra	Bassa o Molto bassa	Alta o Moderata	Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai benefici che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso
Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra	Alta o Moderata	Bassa o Molto bassa	Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)	Importanza nell'evitare danni	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso	Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso
Danni potenzialmente catastrofici	Irrilevante (da Molto bassa ad Alta)	Bassa o Molto bassa	Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo	Importanza nell'evitare danni maggiori	Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso	Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)

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.
Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.
Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".
Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

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 MPE 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

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

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.
È 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.

È 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.



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/pubblicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 3. 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, ecc.) 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, ecc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) della LG chiaramente esplicitati	√		Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
7	Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili	√		Esplicita ricerca bibliografica
8	Criteri espliciti per selezionare le evidenze	√		
9	Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze)	√	√	
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) solo per quesiti GRADE
11	Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione	√		
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	√		
18	Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG			
19	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	√		Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
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 4. 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
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
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 alcune LG (manca il paziente)
NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Haynes BR. Physycians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
3. 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.
4. 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

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 Intercollegate 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 (membri del panel di esperti - MPE) 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 MPE, 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 nella **Tab. 1**.

Rating **(mediana del voto)**	**Importanza**	**Incluso in**
7 8 9	*outcome* importanti ed essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: SÌ
4 5 6	*outcome* importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ raccomandazione: NO
1 2 3	*outcome* 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 MPE 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 ecc., 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, ecc.), 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 viene esplicitata, disponibile (in appendice) 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, 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, ecc.) (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

È 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 vecchi (con valutazione SIGN), 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, ecc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, ecc.).
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.

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.

[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.

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, ecc.) 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.

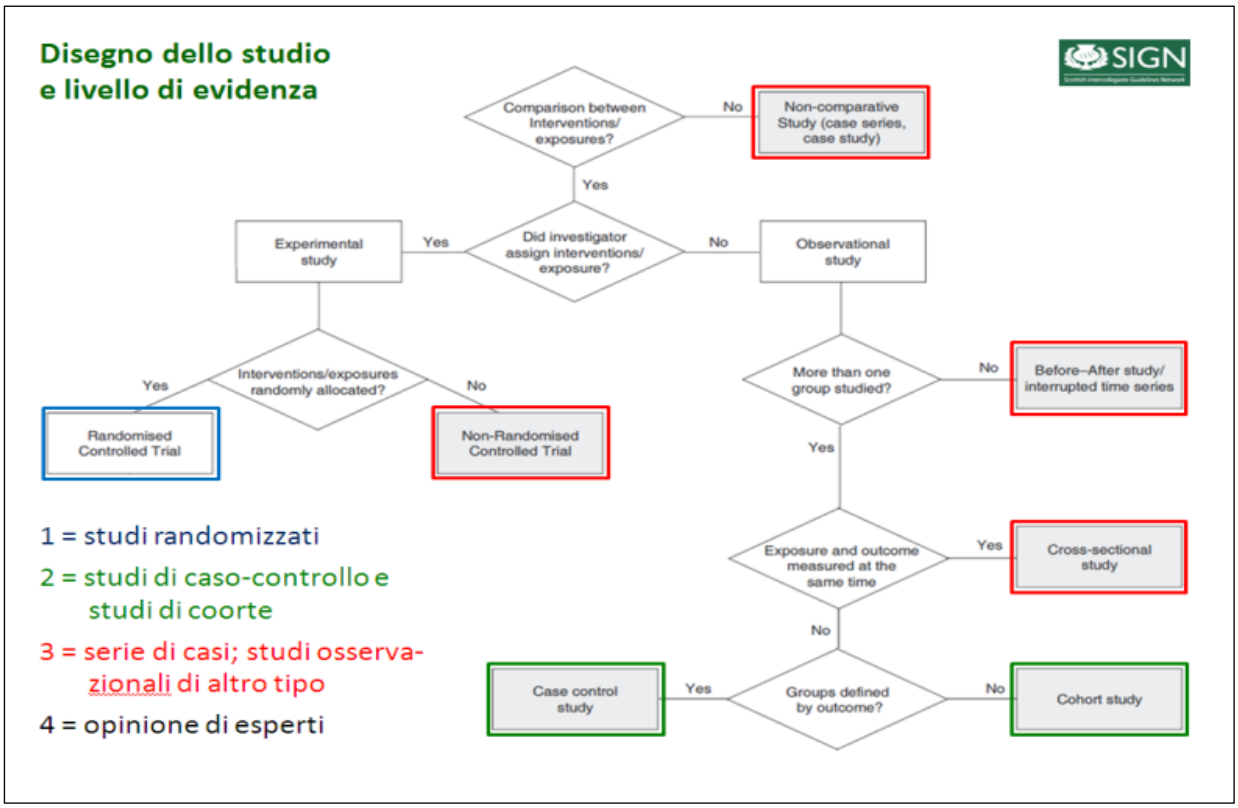


Fig. 1

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, ecc.;
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica;
- differenze di etnia;
- ecc.

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].

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.

[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.

✓ **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.

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).
Nella **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 nella **Tab. 5**.

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

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")	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 (*directness*) 4. Imprecisione o dati insufficienti (*sparse data*) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication* e *reporting bias*) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento-*outcome* 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-*outcome* 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)

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

Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	I risultati sono poco credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	I dati esaminati sono totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

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 (ad 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]

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, ecc. 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

2.3.4. 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 cliniche[4]

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)**:

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

Tab. 6: Tipi di raccomandazione clinica

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"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 tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) 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
Condizionata a sfavore	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) 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)
Forte a sfavore	"Nei pazienti con (*criteri di selezione*) 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 "condizionata".

- le raccomandazioni "condizionate" sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
- una raccomandazione "condizionata" 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 condizionata, 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)**.

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. 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]	**Condizionata a favore**

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.	Forte a favore

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

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

QUESITO xx: ……
RACCOMANDAZIONE:
Forza della raccomandazione:
Motivazioni/Commenti al bilancio beneficio/danno: *Sono state rilevate le seguenti limitazioni:* *Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:*
Implicazioni per le ricerche future:
Certezza delle prove La certezza delle prove è stata giudicata ……. per i seguenti motivi:
Certezza globale delle prove: …….
COI:

3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda https://snlg.iss.it/?p=176) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLOPMENT http://www.gradeworkinggroup.org) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

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 ≥70% dello strumento AGREE II e un punteggio ≥0% nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **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	
È 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?	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due) Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.
CONDUZIONE DELLO STUDIO: durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?	
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.	Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.
FOLLOW-UP: lunghezza accettabile o troppo breve.	
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.	Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.
MISURAZIONE DEGLI OUTCOME: I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?	
Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.	Cercare le informazioni nei metodi. NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, ecc.). 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.

Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi	
QUALITA' STUDI INCLUSI: la loro validità è stata valutata correttamente?	
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	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.
SINTESI DEI RISULTATI: Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot…)?	
Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)	Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure
ETEROGENEITA' 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 sensitività, 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	
Adeguata 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 confondi mento 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 at 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.)
È 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 metastaticrenalcell 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.

Appendice 4: Commenti dei revisori esterni

Revisore	Commenti	Correzione testo
Saverio Cinieri	Nessun commento	-
Gabriella Macchia	Suggerimenti su riformulazione di alcune frasi per migliorarne la leggibilità	Integrati
Enrico Vizza	Nessun commento	-
Andrea Garolla	Nessun commento	-
Alberto Ferlin	Nessun commento	-
Francesca Parissone	Suggerimenti su riformulazione di alcune frasi per migliorarne la leggibilità	Integrati
Gianluca Gennarelli	Nessun commento	-
Chiara Martin	Nessun commento	-
Vincenza Aleo	Nessun commento	-

Appendice 5: Conflitti di interesse

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……Lucia……

Cognome……Del Mastro……

Qualifica……Prof. I fascia di oncologia

Ente di appartenenza……Università degli Studi di Genova……

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……NO……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……NO……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  - attività di consulenza all'interno di advisory board e/o attività come relatore e/o sponsorizzazione per partecipazione a congressi per le seguenti industrie: Roche, Novartis, Eli Lilly, Pfeizer, MSD, Ipsen, Takeda, Eisai, Exact sciences, Olema, Amgen, Astrazeneca, Menarini Stemline, GSK, Agendia, Pierre Fabre, Gilead, Daiichi Sankyo

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ……NO……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  sponsorizzazione per partecipazione a congressi dalle seguenti industrie: Roche, Pfeizer, Menarini Stemline, Gilead, Astrazeneca, Daiichi Sankyo

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……NO……

……..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data……05/08/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome: Matteo

Cognome: Lambertini

Qualifica: Professore Associato

Ente di appartenenza: Università di Genova

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……
  ……
  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……
  ……
  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  - Advisory role: Roche, Lilly, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, Seagen, Gilead, MSD, Exact Sciences, Pierre Fabre, Menarini, Nordic Pharma
  - Speaker honoraria**:** Roche, Lilly, Novartis, Pfizer, AstraZeneca, Takeda, Ipsen, Sandoz, Libbs, Daiichi Sankyo, Gilead, Menarini

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

……

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  Gilead (to the instution)

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ……

  ……

  ……

  …….

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

- Travel support: Gilead, Daiichi Sankyo, Roche

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data 10/07/2025

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....CARLO.....

Cognome....ALVIGGI.....

Qualifica.....PROFESSORE ORDINARIO.....

Ente di appartenenza....UNIVERSITA' FEDERICO II NAPOLI.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO.....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NO.....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ATTIVITA' DI SPEAKER MERCK IBSA FERRING.....

  ORGANON, BIOGEN, ELY LILLI, COOPER SURGICAL.....

  CONSULENZA SANOFI Farmaceutici.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....NO.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  BORSA DI STUDIO DIPARTIMENTO DA San R farmaceutici

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....NO.....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...11/07/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome PAOLA

Cognome ANSERINI

Qualifica DIRIGENTE MEDICO RESPONSABILE SSD FISIOPATOLOGIA DELLA RIPRODUZIONE UMANA

Ente di appartenenza IRCCS POLICLINICO OSPEDALE SAN MARTINO DI GENOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NESSUNO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NESSUNO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  Negli ultimi 5 anni ho svolto incarichi retribuiti per la partecipazione in qualità di esperto a meeting aziendali, incontri tematici eventi formativi da parte di

  ROCHE, ORGANON, MERCK SERONO, GEDEON RICHTER E IBSA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NESSUNO

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede GENOVA Data 29/07/2025

PAOLA
ANSERINI
OSPEDALE
POLICLINICO
SAN
MARTINO
29.07.2025
14:13:15
GMT+01:00

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……Eva ……

Cognome…… Blondeaux ……

Qualifica…Dirigente Medico Oncologo …….

Ente di appartenenza……IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova.……

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……nessuna……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  …… nessuna ……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  …Speaker fee from Eli Lilly……

  ……

  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:……nessuna…….

Tipo di azione:…… nessuna …….Numero di azioni:…… nessuna ……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ……research funding (to institution) from Gilead ……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  …… nessuna ……

  ……

  ……

  ……

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

…nessuna……

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede  Data…9/7/25……..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……...…Ugo.……

Cognome…….De Giorgi……

Qualifica…Direttore U.O.C. Oncologia Universitaria, Ospedale Fazzi, Lecce…….

Ente di appartenenza Università del Salento e ASL Lecce

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……NESSUNA……

  ……

  ……

  …

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……

  NESSUNA……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ……

  ……NESSUNO……

  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ……

  ……NESSUNO……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ……

  ……NESSUNO……

  …….

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……

……NESSUNO……..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede…  Data……9-7-2025…..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Gianluca

Cognome Ingrosso

Qualifica medico-chirurgo, professore associato

Ente di appartenenza: Università degli Studi di Perugia, Az. Ospedaliera Perugia

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  Nessuna

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  Nessuna

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Nessuno

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  no

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica:

Sponsorizzazioni per congressi da parte di: Astellas, Bayer, Ipsen, Jannsen.

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede

Data, 21/03/2026

Firmato digitalmente da:
Gianluca Ingrosso
Data: 21/03/2026 10:31:05

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... GIORGIA.....

Cognome... MANGIU.....

Qualifica.... RESPONSABILE STRUTTURA SEMPLICE.....

Ente di appartenenza... IRCCS OSPEDALE SAN RAFFAELE.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO.....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NO.....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  NO.....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NO.....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  NO.....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.10/07/2025.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome FEDRO ALESSANDRO

Cognome PECCATORI

Qualifica MEDICO CHIRURGO

Ente di appartenenza ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……NESSUNO……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……NESSUNO……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  ……NESSUNO……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:……NESSUNO……

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

.

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ……NESSUNO……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ……NESSUNO……

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

……NESSUNO……

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Fedo A Pecoraro Data 10 LUGLIO 2025

AIOM ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome VALENTINA

Cognome SINI

Qualifica Dirigente Medico

Ente di appartenenza ASL ROMA 1

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....//.....

Tipo di azione:.....//.....Numero di azioni:.....//.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....//.....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....//.....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....//.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....09/07/2025

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....SAVERIO.....

Cognome.....CINIERI.....

Qualifica.....Direttore UOC Oncologia Medica e Breast Unit PO Perrino Brindisi.....

Ente di appartenenza.....ASL Brindisi.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ..... NO .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ..... NO .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ..... LILLY ONCOLOGY MENARINI .....
  ..... NOVARTIS NOVARTIS .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

Presidente Fondazione AIOM

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 23 Sett 20

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Gabriella

Cognome Macchia

Qualifica Radioncologo

Ente di appartenenza: Responsible Research Hospital, Campobasso

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  …no……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  …no……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  Merck consultant per il trattamento radiante nel protocollo KNA18

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: no

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  …no……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  …no……

  ……

  ……

  …….

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

…no……

……..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede……. Data 29/7/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

NomeENRICO

Cognome VIZZA

Qualifica DIRETTORE DIPARTIMENTO CLINICA E RICERCA ONCOLOGICA

Ente di appartenenza IRCCS IFO REGINA ELENA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  NO

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede…… Data……..

Firmato digitalmente da:
Enrico Vizza
Data: 09/07/2025 18:07:57

AIOM ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....ANDREA .....

Cognome...GAROLLA.....

Qualifica...PROFESSORE ASSOCIATO DI ENDOCRINOLOGIA.....

Ente di appartenenza...UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ...../.....

  .....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ...../.....

  .....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ...../.....

  .....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  ...../.....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  ...../.....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

...../.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...09 LUGLIO 2025.....

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ALBERTO

Cognome FERLIN

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO DI ENDOCRINOLOGIA

Ente di appartenenza UNIVERSITÀ DI PADOVA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....
  .....
  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....
  .....
  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....
  .....
  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.10-07-2025

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome FRANCESCA

Cognome PAESSONE

Qualifica MEDICO CHIRURGO

Ente di appartenenza Tethys PMA Centro Riproduzione Assistita

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data... 09/07/25.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome	Gianluca
Cognome	Gennarelli
Qualifica	Dirigente Medico
Ente di appartenenza	Città della Salute e della Scienza di Torino – Presidio S. Anna

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  NO

  ……

  ……

  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  NO

  ……

  ……

  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  NO

  ……

  ……

  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NO

  ……

  ……

  ……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  Partecipazione a convegni nazionali e internazionali. Ferring SPA, Merck SPA

  …….

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

……

……..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede…… Data 29/7/2025

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....CHIARA.....

Cognome.....MARTIN.....

Qualifica.....IMPIEGATA.....

Ente di appartenenza.....ANDOS – PORTOGRUARO (VE).....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...09/07/25.....

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome....VINCENZA.....

Cognome...ALEO.....

Qualifica.....INFERMIERE.....

Ente di appartenenza..OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO GENOVA..

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ..NO.....

  .....

  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ..NO.....

  .....

  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ..NO.....

  .....

  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NO.....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  NO.....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

..NO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...15/07/2025...

ASSOCIAZIONE ITALIANA ONCOLOGIA MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico/Metodologo.....

Ente di appartenenza...Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  .....
  .....
  .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  .....
  .....
  .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  .....
  .....
  .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...14.01.2025..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome……Ivan……

Cognome……Moschetti……

Qualifica……Medico di Medicina Generale……

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  ……
  ……
  ……

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  ……
  ……
  ……

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  ……
  ……
  ……

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  .....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  .....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARTA

Cognome MONTEFORTE

Qualifica RICERCATRICE/STATISTICA

Ente di appartenenza ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);
  NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.
  NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
  NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  NO.....

  .....

  .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  NO.....

  .....

  .....

  .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Maria Mauleforte Data 07/09/2021

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO CARMELO

Cognome TRALONGO

Qualifica METODOLOGO , DIRIGENTE MEDICO,

Ente di appartenenza ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI, ASP DI SIRACUSA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  /

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  /

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  /

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: /

Tipo di azione: /. Numero di azioni: /

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  /

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  /

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

/

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Data 17/01/2025

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome…Veronica Andrea……

Cognome…Fittipaldo……

Qualifica…Information specialist……

Ente di appartenenza…Instituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS……

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

  No……

  ……

  ……

  …

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

  No……

  ……

  ……

  …

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

  No……

  ……

  ……

  …

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:…….

Tipo di azione:…….Numero di azioni:……...

……

……

…….

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

  No……

……

……

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

  No……

  ……

  ……

  ……

  ….

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

No……

……

…..

……..

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede … Veronica D'Filippo Data 14/01/2025……..

Io sottoscritto, prof. Massimo Di Maio, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

dichiaro

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamente del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);

- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede



Prof. Massimo Di Maio
Presidente AIOM

Associazione Italiana Oncologia Medica
Via Nöe, 23 - 20133 Milano
Tel 02. 70 63 02 79 fax 02. 23 60018
www.aiom.it - segreteria: aiom.segretario@aiom.it