



Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento

**PDTA PROVINCIALE: "PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'
FEMMINILE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE
MAMMARIO"**

DOC. 000

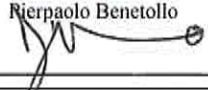
Rev.00

Pagina 1 di 18



**SERVIZIO OSPEDALIERO PROVINCIALE
RETE CLINICA SENOLOGICA PROVINCIALE**

**PDTA PROVINCIALE:
"PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ FEMMINILE NELLE
PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO"**

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	ID.
Coordinatore Gruppo di lavoro "preservazione della fertilità" Arne Luchwink	Antonella Ferro Giovanni Maria Guarrera 	Il Direttore Sanitario Riampaolo Benetollo 	114006374 data emissione
DOCUMENTO PRECEDENTE	CAUSALE DELLA REVISIONE		
NO			
ARGOMENTO	PAROLE CHIAVE		
PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'	ONCOFERTILITA', NEOPLASIA MAMMARIA		

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA PROVINCIALE: “PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’ FEMMINILE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO”	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 2 di 18

Redazione a cura di (in ordine alfabetico):

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Manuela Cattoi	Dirigente medico	U.O.Ginecologia – Ostetricia e Centro per la PMA - Ospedale di Arco
Monica Costantini	Dirigente medico	Medico di Medicina Generale – Vicepresidente Ordine dei Medici e Chirurghi Trento
Antonella Ferro	Dirigente medico	U.O. di Oncologia Responsabile Rete Clinica Breast –Unit – Ospedale di Trento
Elisabetta Grego	Dirigente medico	U.O. di Oncologia - Ospedale di Trento
Leda Incerti	Dirigente biologo	U.O. Ginecologia - Ostetricia e Centro per la PMA - Ospedale di Arco
Silvia Lazzeri	Infermiere	Case Manager – Breast Unit - Ospedale di Trento
Arne Luehwink	Dirigente medico	U.O. Ginecologia - Ostetricia e Centro per la PMA - Ospedale di Arco
Luisa Sansoni	Infermiere	U.O. Ginecologia - Ostetricia e Centro per la PMA - Ospedale di Arco
Silvana Selmi	Psicologa	U.O. di Psicologia - Ospedale di Trento
Fiorenza Soli	Dirigente medico	Servizio Genetica Medica - Ospedale di Trento
Norma Stefanelli	Dirigente medico	U.O. di Chirurgia - Ospedale di Rovereto
Erica Terreno	Dirigente medico	U.O. Ginecologia e Ostetricia - Ospedale di Trento
Marvi Valentini	Dirigente medico	U.O. di Senologia Clinica e Screening Mammografico Trento
Elisa Zeni		Presidente Associazione Anvolt

Verifica e controllo a cura di (in ordine alfabetico):

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Antonella Ferro	Dirigente medico	UO di Oncologia Medica- Ospedale di Trento
Giovanni Maria Guarrera	Dirigente medico Direttore	Servizio Ospedaliero Provinciale

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA PROVINCIALE: “PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’ FEMMINILE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO”	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 3 di 18

INDICE

1	INTRODUZIONE.....	4
2	OBIETTIVI	6
3	POPOLAZIONE TARGET	6
4	IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE.....	7
5	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ.....	8
5.1	ATTIVAZIONE DEL PERCORSO.....	8
5.2	CONSULENZA SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’	9
5.3	CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI	10
5.4	CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO	12
5.5	TERAPIA MEDICA	13
6	RIFERIMENTI E ALLEGATI.....	14
6.1	RIFERIMENTI	14
6.2	ALLEGATI	16
7	INDICATORI.....	16
8	FLOW – CHART:.....	17
	“PDTA - PAZIENTI FEMMINILI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO”	17
9	ELENCO DEI DESTINATARI.....	18



1 INTRODUZIONE

La preservazione della fertilità nella paziente giovane con neoplasia mammaria è un tema sempre più di attualità.

Il tumore della mammella oggi giorno ha una altissima probabilità di guarigione con tassi di sopravvivenza al di sopra del 87 % (sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi - standardizzata per età- per il periodo di incidenza 2005-2009 AIRTUM 2018)

Purtroppo l'applicazione della chemioterapia spesso comporta come danno collaterale una insufficienza ovarica precoce ovvero un'alta probabilità di infertilità. Varie tecniche di preservazione della fertilità possono essere offerte a pazienti giovani candidate a queste terapie per dare loro una chance di futura procreazione.

La stessa gravidanza, una volta sconsigliata per cautela, non impatta negativamente sulla prognosi anche in caso di tumori ormono-responsivi, come dimostrato da vari studi. Anzi studi retrospettivi sono suggestivi di un effetto protettivo della gravidanza sugli outcomes a lungo termine.

Rif	Anno	N casi	Risk Ratio di morte	Intervallo tra diagnosi e gravidanza
Sankila et al	1994	91	0.2 (0.1-0.5, p<0.05)	
Von Scoultz et al	1995	50/2119	0.48 (0.18-1.29, p=0.14)	
Velentgas et al	1999	54	0.8 (0.3-2.3, p> 0.05)	
Mueller et al	2003	438	0.54 (0.41-0.71; p<0.05)	Sign riduzione di mortalità se nascita > 10 mesi dopo
Blakely et al	2004	47/383	0.71 (0.25-1.95, p=0.49)	
Ives et al	2007	123/2539	0.59 (0.37-0.95, p=0.03)	Sig riduzione mort > 2 a dopo diagnosi
Korman et al	2008	371/10236	0.73 (0.45-0.99, p=0.04)	

Tab 1

Una recente metanalisi – condotta su 1.244 donne e 18.145 controlli – riporta un effetto protettivo della gravidanza, con una significativa riduzione del rischio di morte (hazard ratio [HR]=0.59, Intervalli di Confidenza [IC] 95% 0.50-0.70) [1]

Non è noto se tale riduzione sia riconducibile ad un errore di selezione (cioè al fatto che solo le donne che hanno una prognosi migliore cercano una gravidanza: cosiddetto healthy-mother-effect) o ad un effetto "protettivo" della gravidanza dalle recidive (legato a possibili modificazioni ormonali in gravidanza quali l'aumento dell' HCG che avrebbe, secondo alcuni studi e dati epidemiologici, un effetto anti-

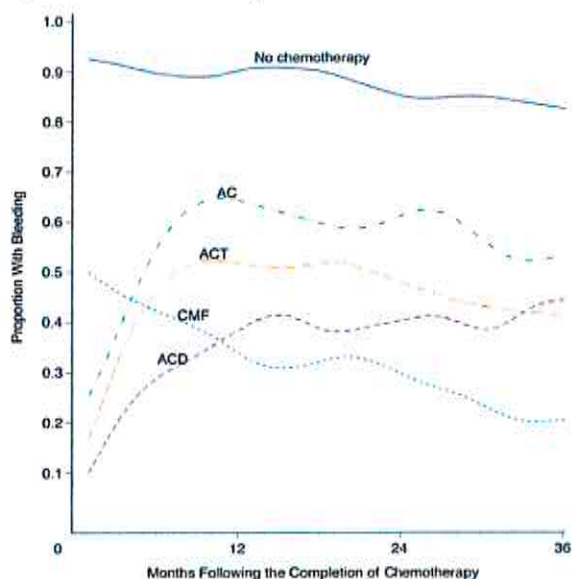


proliferativo per il tessuto mammario).

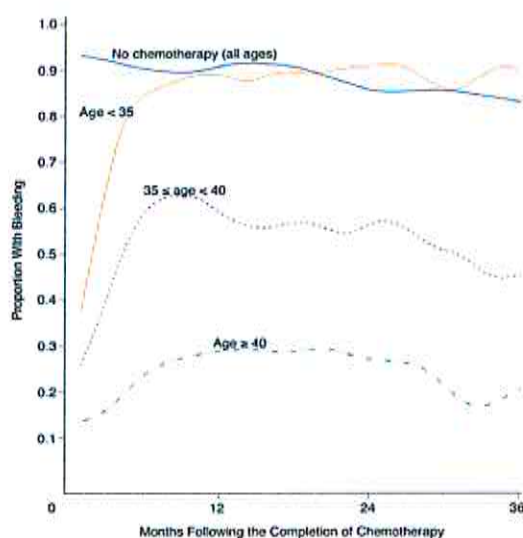
L'entità del danno gonadico è variabile e dipende dall'età della paziente, dal tipo di trattamento ricevuto, dalla dose cumulativa somministrata e dalla iniziale riserva follicolare ovarica (che chiaramente varia in base all'età ed eventuali patologie associate). [2].

L'incidenza di amenorrea post-**chemioterapia** è estremamente variabile e si verifica in una percentuale compresa tra il 20 e il 70% dei casi per donne con età inferiore a 40 anni e nel 50-100% dei casi per donne con età superiore. L'amenorrea permanente è correlata all'età della paziente al momento del trattamento e compare, in genere, durante la chemioterapia o dopo un periodo variabile di oligoamenorrea (Fig 1).

Tipo di chemioterapia



Età



Le pazienti di età superiore ai 35 anni sono più a rischio: infatti, le ovaie di pazienti più giovani, possono sopportare dosi maggiori di farmaci citotossici [3]

Per quanto riguarda la **terapia endocrina adiuvante** del tumore mammario in fase precoce, il tamoxifene comporta un rischio di menopausa precoce basso e correlato all'età: oltre i 45 anni il rischio è del 10% superiore al controllo [4]. L'impiego di tamoxifene sequenziale alla chemioterapia provoca un aumento statisticamente significativo del rischio di menopausa rispetto alla sola chemioterapia [5]. Gli analoghi LHRH / GNRH 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. [6,7]. I dati dell'effetto protettivo dell'applicazione dei LHRH / GNRH- analoghi durante la chemioterapia sulla preservazione della fertilità non sono ancora conclusivi, seppur il loro effetto sul mantenimento / ripristino

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA PROVINCIALE: “PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’ FEMMINILE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO”	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 6 di 18

dell'attività mestruale, sull'insufficienza ovarica prematura e sull'ovulazione appaiano più consistenti come riportato dalla più recente Cochrane -review del 2019 [8] . L'utilizzo di tale farmaco insieme alla chemioterapia si è peraltro dimostrato non peggiorativo dei risultati della chemioterapia stessa; pertanto il suo utilizzo può rappresentare una strategia complementare alle tecniche di preservazione della fertilità con la crioconservazione di ovociti / tessuto ovarico oppure esclusivo nelle situazioni in cui tale tecniche non possono essere applicate.

In generale, l'amenorrea non rappresenta il miglior indicatore di infertilità, in quanto è possibile essere di fronte ad un'infertilità anche in presenza di cicli mestruali conservati ed allo stesso modo è possibile avere ovulazioni sporadiche con possibilità di concepimento in pazienti amenorroiche. [9]

Bassi valori plasmatici di ormone anti-mulleriano (AMH) pre-trattamento possono assumere valore predittivo per una maggior probabilità di perdita di funzione ovarica a lungo termine [10]

2 OBIETTIVI

La valutazione del **rischio di “infertilità”** e di quale sia la **strategia migliore** da metter in atto per ciascuna paziente richiede una stretta collaborazione tra più specialisti e professionisti: senologi, chirurghi, oncologi e ginecologi esperti in medicina della riproduzione.

Gli obiettivi di questo percorso diagnostico terapeutico assistenziale sono:

- l'individuazione del **gruppo target** di pazienti che, secondo le indicazioni scientifiche, possono beneficiare di interventi/procedure volti a proteggere la loro fertilità
- offrire ad ogni **paziente target** un colloquio per la preservazione della fertilità durante il counselling oncologico (colloquio pre-chirurgico)
- eseguire per ogni **paziente target interessata** un counselling specialistico da parte degli specialisti del centro provinciale per la PMA
- **realizzare il percorso** di preservazione della fertilità con la stimolazione ovarica e crioconservazione di ovociti, crioconservazione di tessuto ovarico, quando richiesto e possibile, oppure la terapia medica gonado -protettiva
- Definire gli **indicatori** che permettono il controllo dell'applicazione e funzionalità del percorso
- Stabilire le **modalità di attivazione del percorso ed i dettagli organizzativi**

3 POPOLAZIONE TARGET

In base a quanto finora detto e in linea con le più accreditate indicazioni scientifiche (**ASCO Clinical Practice Guideline Update**) [11] si definiscono pazienti target quelle, che hanno le seguenti caratteristiche:

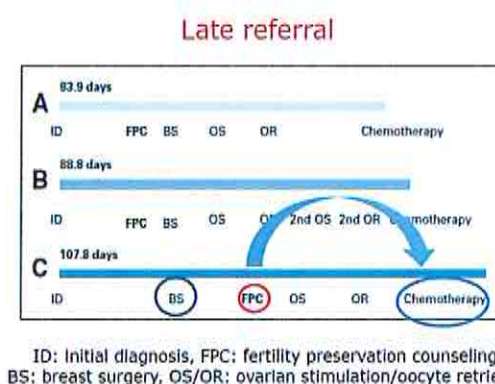
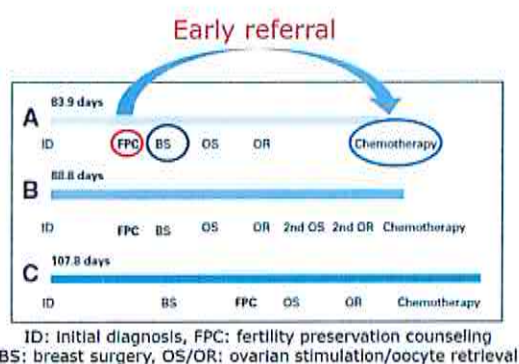


- donne di età inferiore a 40 anni affette da **tumore mammario**, che si devono sottoporre a trattamenti antineoplastici potenzialmente gonadotossici
- con buona prognosi in termini di sopravvivenza
- assenza di co-morbidità importanti o criteri che escludono una gravidanza
- con non più di un figlio
- con buona riserva ovarica

4 IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

Una consulenza sulla preservazione della fertilità deve essere offerta a tutte le pazienti giovani candidate ad un trattamento potenzialmente lesivo della loro fertilità o della loro possibilità immediata di avere una gravidanza (per esempio: terapia biologiche come trastuzumab, terapie ormonali etc), che corrispondano ai criteri del gruppo "target".

La proposta del counselling andrebbe effettuata il **prima possibile**, contestualmente alla comunicazione della diagnosi per consentire una riflessione approfondita, l'organizzazione del counselling e soprattutto le procedure per la preservazione della fertilità prima dell'inizio del trattamento. [12,13] Infatti, è stata riportata una migliore gestione del tempo tra diagnosi ed inizio della chemioterapia nelle pazienti giovani che ricevevano il counselling riproduttivo appena dopo la diagnosi (possibilmente prima dell'intervento chirurgico). [14,15]



Un
depliant

informativo sulla preservazione della fertilità

elaborato dal gruppo di lavoro del PDTA con le associazioni di pazienti dovrebbe essere largamente disponibile nelle sale di attesa e deve essere consegnato alle pazienti "target" nel momento del colloquio pre-chirurgico.

5 DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

5.1 ATTIVAZIONE DEL PERCORSO

- Al consulto pre-chirurgico viene **valutato e documentato se** la paziente appartiene al gruppo "target" per la preservazione della fertilità
- Vedi "fac simile" pagina SIO

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	FRANCESCA ROSSI NATA IL: 30 / 5/ 1986 PERCORSO BREAST UNIT
SISTEMA INFORMATIVO OSPEDALIERO	
PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA' Paziente "TARGET": ☐ SI ☐ NO ☒ Materiale Informativo Paziente informata della possibilità di preservare la fertilità ? ☐ SI – non interessata ☐ SI – interessata – inviata al counselling - eseguito il: _____ Paziente informata della possibilità della consulenza psicologica? ☐ SI – non interessata ☐ SI – interessata – inviata alla consulenza - eseguita il: _____	

- Se la paziente appartiene al gruppo target ed è interessata: il "case-manager " organizza la consulenza (SIO – UO Ginecologia ed Ostetricia – Arco) :
 - 1) Telefona al centro PMA per un colloquio sulla preservazione della fertilità:
Tel: 0464 582631 - 7 giorni su 7 – 8.00-16.00
 - 2) Programma il prelievo dell'AMH con il medico / infermiera del centro PMA
 - 3) Programma l'appuntamento per la consulenza (garantita entro 48 ore) indicando
 - raggiungibilità della paziente
 - eventuali condizioni particolari (ultima mestruazione)
 - medico di riferimento ed i suoi recapiti

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA PROVINCIALE: “PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’ FEMMINILE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO”	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 9 di 18

4) consegna il dépliant informativo alla paziente

- Se la paziente appartiene al gruppo target ma “per il momento” non è interessata: viene consegnato ugualmente il dépliant informativo e ci si rende disponibili ad attivare il percorso in un secondo momento.

5.2 CONSULENZA SULLA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’

- di routine eseguita presso il Centro Provinciale per la PMA ad Arco (in situazioni particolari anche in sede diversa)
- documentazione SIO (in caso di una procedura di crioconservazione anche con cartella propria del centro per la PMA)
- counselling individualizzato in base alla patologia, terapia prevista, tempistica delle terapie programmate, riserva ovarica e orientamento della paziente.
- consegna ed eventuale firma del consenso per procedura di crioconservazione
- proposta dello psicologo

L'offerta di poter preservare la propria fertilità effettuata nel momento critico della comunicazione di una diagnosi particolarmente impegnativa dal punto di vista emotivo, rappresenta, per la maggior parte delle donne e delle coppie, un investimento sul futuro, la possibilità di guardare “oltre” la malattia con un progetto di vita. Considerato il particolare momento di vita in cui viene fatta la proposta, possono presentarsi, tuttavia, delle criticità emotive che rendono più difficile la scelta di aderirvi o meno. L'ansia e la preoccupazione del momento possono interferire sulla capacità di comprendere gli aspetti tecnici, le tante informazioni ricevute, i timori inerenti le terapie di stimolazione / prelievo rendendo la decisione di preservare la propria fertilità più faticosa e meno percorribile.

La possibilità di effettuare un colloquio psicologico viene offerta alla donna già alla comunicazione della diagnosi, tenuti fermi i criteri di inclusione per la metodica di preservazione della fertilità. Lo scopo del colloquio psicologico individuale e/o di coppia e/o familiare è quello di offrire uno spazio mentale dove si possa essere aiutati a ripensare, ridiscutere e risignificare l'esperienza attuale e la progettualità futura, favorendo la partecipazione attiva e consapevole al proprio progetto di cura.

A questo primo contatto potrà seguire, dopo valutazione da parte dello specialista psicologo, una presa in carico psicologica della paziente e/o della coppia e/o dei familiari lungo tutto l'iter terapeutico, secondo le procedure e le modalità di collaborazione attive tra UUOO presso gli Ospedali o i Servizi Territoriali di riferimento . [16-17-18-19]

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA PROVINCIALE: “PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’ FEMMINILE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO”	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 10 di 18

PROCEDURA DI ATTIVAZIONE DELLA CONSULENZA PSICOLOGICA:

- 1) Il medico senologo dà indicazione alla paziente di rivolgersi alla psicologia ospedaliera – presso l'ospedale Trento e Rovereto, compila le relativa impegnativa ed il modulo d'invio.
- 2) Lo psicologo accoglie la richiesta, effettua il coll. psicologico e relativa valutazione, referta nella modulistica della rete senologica.

5.3 CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI

**I medici del Centro Provinciale per la PMA
provvedono ad informare su:**

- le possibilità e modalità di esecuzione del percorso, delle terapie e dell'intervento di “pick-up” che porta alla crioconservazione degli ovociti
- la modalità di utilizzo futuro dei gameti crioconservati ed i relativi risultati in termini di gravidanze
- la normativa attuale per poter accedere successivamente alle tecniche di procreazione medicalmente assistita

eseguono / organizzano:

- il relativo consenso informato
- il contatto con lo specialista inviante al fine di concordare i tempi per l'inizio del programma di criopreservazione
- i prelievi infettivologici obbligatori
- i monitoraggi clinico-ormonali-ecografici
- la visita anestesiologicala

redigono la consulenza SIO e cartella PMA specifica



STIMOLAZIONE OVARICA E PICK-UP

Per ottenere più di un ovocita per ciclo le ovaie devono essere sottoposte a iperstimolazione controllata per far maturare più follicoli mediante somministrazione giornaliera di ormoni per iniezione sottocutanea.

[20] Nel caso di tumori estrogeno-responsivi possono essere utilizzati farmaci che mantengano i livelli ematici di estrogeni più bassi durante la stimolazione.

I dati disponibili sembrano indicare che le donne con carcinoma mammario ER+ sottoposte a stimolazioni per la preservazione della fertilità e successivamente sottoposte a chemioterapia adiuvante non hanno un peggioramento della prognosi soprattutto se la stimolazione viene eseguita utilizzando tamoxifene o letrozolo (2 cp die dal 2° giorno del ciclo) + gonadotropine (150 UI di rFSH dal 4° giorno a dose fissa), così da ridurre il rischio potenziale di esposizione ad elevate concentrazioni di estrogeni. [21-24].

L'uso degli inibitori dell'aromatasi consente di ottenere la crescita di numerosi follicoli con valori di estrogeni comparabili o solo lievemente superiori a quelli del ciclo naturale (< 500 pg/ml nella maggior parte delle pazienti). Tale utilizzo, però, nei cicli di stimolazione è molto limitato, specialmente in Italia, perché il letrozolo questa indicazione è "off label". [25]

D'altra parte una recente revisione della COCHRANE ha confermato che non esistono studi randomizzati per comparare i protocolli convenzionali di stimolazione ovarica con tamoxifen o letrozole e che non c'è evidenza che i protocolli standard promuovano la crescita di tumore mammario se utilizzate prima dell'inizio di chemioterapia adiuvante [26]

Con i trattamenti convenzionali la stimolazione comincia idealmente il 3° giorno dall'inizio della mestruazione, ma l'inizio della stimolazione può anche essere differito nei casi in cui il tempo ragionevolmente a disposizione è limitato (cosiddetti "protocolli di emergenza").

Tali protocolli 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). La crescita dei follicoli viene controllata attraverso esami ecografici e dosaggi ormonali ematici con mediamente 3 accessi mattutini al Centro PMA di Arco.

Dopo circa 10 -12 giorni di stimolazione ovarica si giunge normalmente alla maturazione follicolare e si procede al "pick up" ovvero prelievo ovocitario per via transvaginale, sotto controllo ecografico.

Tale procedura viene eseguita in sedazione profonda/anestesia generale in regime di day-surgery presso il Centro PMA di Arco. La paziente viene dimessa di norma lo stesso giorno dell'intervento e può poi iniziare il suo percorso terapeutico programmato.



CRIOCONSERVAZIONE DEGLI OVOCITI E CONDOTTA FUTURA

Gli ovociti prelevati vengono controllati e tutti quelli ritenuti idonei (metafase II) saranno crioconservati con la tecnica della crioconservazione veloce (Vitrificazione). Se il recupero è quantitativamente limitato e la terapia successivamente prevista ulteriormente posticipabile la ripetizione del ciclo di stimolazione è possibile.

Il Centro Provinciale per la PMA provvede alla crioconservazione ovocitaria fino all'età di 50 anni come previsto dalla legge 40 del 2004. Essa cessa anticipatamente su richiesta della paziente o con la morte della medesima. La crioconservazione è gratuita. Il Centro provvede autonomamente al contatto con la paziente dopo 2 e poi sempre 5 anni dopo il prelievo. La paziente a sua volta deve segnalare il cambio di residenza al Centro per la PMA.

Lo scongelamento e l'utilizzo degli ovociti viene opportunamente accordato con la paziente / coppia previo consulenza del medico specialista curante.

5.4 CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

**I medici del Centro Provinciale per la PMA
provvedono ad informare su:**

- la tecnica di crioconservazione di frammenti di corteccia ovarica asportati laparoscopicamente con relativi rischi legati alla tecnica laparoscopica per il prelievo di tessuto ovarico ed il reimpianto di tessuto ovarico con modalità e tempistica del percorso
- il loro reimpianto orto o eterotopico dopo guarigione della paziente
- le possibilità e modalità di esecuzione del percorso
- la modalità di utilizzo (reimpianto) futuro dei frammenti di corteccia ovarica congelati e la prognosi di ripresa funzionale ai fini di una gravidanza
- la normativa attuale per poter accedere eventualmente successivamente alle tecniche di procreazione medicalmente assistita

eseguono / organizzano:

- il relativo consenso informato (congelamento tessuto ovarico)
(il consenso per la laparoscopia viene redatto dalla struttura dove viene eseguito l'intervento)
- il contatto con lo specialista inviante ed i biologi del centro PMA al fine di concordare i tempi per l'intervento e la gestione del pezzo operatorio (istologia – trasporto – congelamento)

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA PROVINCIALE: “PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’ FEMMINILE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO”	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 13 di 18

- i prelievi infettivologici obbligatori

redigono la consulenza SIO e cartella PMA specifica

5.5 TERAPIA MEDICA

“INDUZIONE DEL RIPOSO OVARICO FUNZIONALE”

I medici del Centro Provinciale per la PMA provvedono ad informare su:

- l'induzione di un riposo ovarico funzionale tramite blocco farmacologico dell'asse ipotalamo – ipofisario prima e durante la chemioterapia con GNRH (LHRH) – analoghi in aggiunta alla crioconservazione di ovociti / tessuto ovarico o in alternativa ad essa in caso che tale tecnica non sia considerata adeguata o applicabile.
- la sicurezza della somministrazione di GNRH (LHRH) – analoghi concomitante alla chemioterapia.
- la erogazione diretta di tali farmaci nell'ambito del percorso di preservazione della fertilità dalle farmacie APSS.
- sulle modalità di somministrazione del farmaco



6 RIFERIMENTI E ALLEGATI

6.1 RIFERIMENTI

1. Azim, H. A., Jr et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 47, 74–83 (2011).
2. Petrek JA et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1045-51.
3. Meirow, D., Biederman, H., Anderson, R. A. & Wallace, W. H. B. Toxicity of chemotherapy and radiation on female reproduction. *Clin. Obstet. Gynecol.* 53, 727–739 (2010).
4. Goodwin, P. J., Ennis, M., Pritchard, K. I., Trudeau, M. & Hood, N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 17, 2365–2370 (1999).
5. Lee, S. et al. Chemotherapy-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. *Menopause N. Y. N* 16, 98–103 (2009).
6. Jonat, 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 20, 4628–4635 (2002).
7. Del Mastro, L., Catzeddu, T. & Venturini, M. Infertility and pregnancy after breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Cancer Treat. Rev.* 32, 417–422 (2006).
8. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W, Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2019).
9. Lambertini M et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Medicine* (2016) 14:1
10. O. Anderson, R. A., Rosendahl, M., Kelsey, T. W. & Cameron, D. A. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 49, 3404– 3411 (2013).
11. Oktay K et al (2018) Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update – *J Clin Oncol* 36:1994-2001
12. Loren, A. W. et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 31, 2500–2510 (2013).
13. Peccatori, F. A. et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* 24 Suppl 6, vi160–170 (2013).

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA PROVINCIALE: “PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’ FEMMINILE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO”	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 15 di 18

14. Letourneau, J. M. et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer* 118, 1710–1717 (2012).
15. Peate, 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29, 1670–1677 (2011).
16. *J Psychosoc Oncol.* 2015 Jul-Aug; 33(4): 333–353. Psychological Counseling of Female Fertility Preservation Patients, Angela K. Lawson, Ph.D.,¹ Susan C. Klock, Ph.D.,¹ Mary Ellen Pavone, M.D.,¹ Jennifer Hirshfeld-Cytron, M.D.,² Kristin N. Smith, B.S.,¹ and Ralph R. Kazer, M.D.¹
17. Corney RH, Swinglehurst AJ. 2014;23(1):20–26 Young childless women with breast cancer: a qualitative study of their fertility-related experiences, options, and the information given by health professionals. *Psychooncology*.
18. *The Cancer Journal.* 2009;15:27–33 Medical and psychosocial aspects of fertility after cancer. Duffy C, Allen S.
19. *J Clin Oncol.* 2014 Apr 10; 32(11): 1151–1156. Prospective Study of Fertility Concerns and Preservation Strategies in Young Women With Breast Cancer Kathryn J. Ruddy, Shari I. Gelber, Rulla M. Tamimi, Elizabeth S. Ginsburg, Lidia Schapira, Steven E. Come, Virginia F. Borges, Meghan E. Meyer, and Ann H. Partridge
20. *FertilSteril.* 2013 Mature oocyte cryopreservation: a guideline. Practice Committees of American Society for Reproductive Medicine; Society for Assisted Reproductive Technology
21. Oktay, K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, 3858–3859 (2005).
22. Oktay, K., Buyuk, E., Libertella, N., Akar, M. & Rosenwaks, Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 23, 4347–4353 (2005).
23. Azim, A. A., Costantini-Ferrando, M. & Oktay, K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 2630–2635 (2008).
24. Meirow, D. 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).
25. Revelli, A. et al. Is letrozole needed for controlled ovarian stimulation in patients with estrogen receptor-positive breast cancer? *Gynecol. Endocrinol. Off. J. Int. Soc. Gynecol. Endocrinol.* 29, 993–996 (2013)

 Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari Provincia Autonoma di Trento	PDTA PROVINCIALE: “PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA’ FEMMINILE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO”	DOC. 000
		Rev.00
		Pagina 16 di 18

26. Dahhan et al Tamoxifen or letrozole versus standard methods for women with estrogen-receptor positive breast cancer undergoing oocyte or embryocryopreservation in assisted reproduction (Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 8)

6.2 ALLEGATI

1. Consenso Crioconservazione ovociti
2. Consenso Crioconservazione tessuto ovarico
3. Depliant informativo

7 INDICATORI

di processo:

percentuale di offerta di colloquio specialistico “preservazione della fertilità” sulla popolazione target
(documentazione SIO – cartella specifica sul “colloquio pre-chirurgico”)

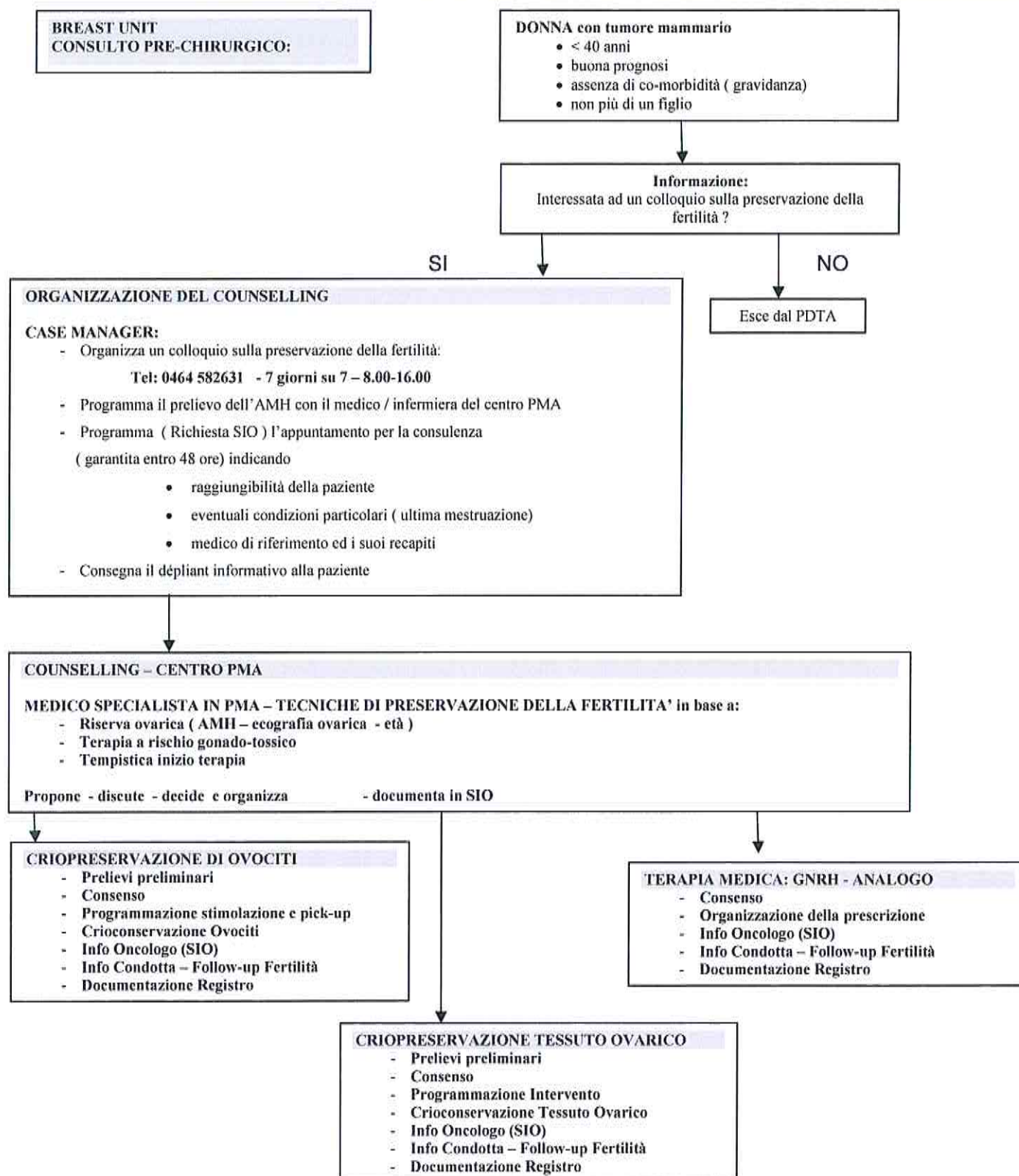
clinici:

- 1) Numero di colloqui specialistici eseguiti:
 - 2) Numero di procedure eseguite:
- (documentazione Centro per la PMA)



8 FLOW – CHART:

"PDTA - PAZIENTI FEMMINILI AFFETTE DA TUMORE MAMMARIO"





*Azienda Provinciale
per i Servizi Sanitari
Provincia Autonoma di Trento*

**PDPA PROVINCIALE: "PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'
FEMMINILE NELLE PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE
MAMMARIO"**

DOC. 000

Rev.00

Pagina 18 di 18

9 ELENCO DEI DESTINATARI

Per competenza

- U.O. Oncologia Medica
- U.O. Radioterapia Oncologica
- U.O. Senologia Clinica e Screening Mammografico
- U.U.O.O. Ginecologia e Ostetricia
- U.O. Chirurgia Plastica e Senologia

per conoscenza

- Direttore Dipartimento di Governance
- Direttore dell'Area Medica specialistica
- Direttore dell'Area Chirurgica
- Direttore dell'Area Materno Infantile
- Direttore dell'Area Servizi
- Responsabile del Servizio per le Professioni Sanitarie
- Direttori UUOO Cure Primarie
- Direttore Sanitario
- Direttore Amministrativo