

LA FERTILITÀ NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Negli ultimi anni si è posta maggior attenzione alla questione dell'infertilità nei pazienti neoplastici, possibile conseguenza della malattia ma, soprattutto, delle terapie. Mentre per preservare la fertilità negli uomini è sufficiente conservare il liquido seminale, nelle donne le metodiche sono decisamente più lunghe e complesse: la crio-conservazione di embrioni o ovociti richiede tempo, procedure chirurgiche e somministrazione di ormoni. Vi sono pertanto molti dubbi sulla sicurezza di queste metodiche, soprattutto in giovani donne con cancro della mammella ormono-sensibile. La soppressione temporanea della funzione ovarica, tramite somministrazione di un analogo dell'LHRH (LHRHa), è una potenziale terapia alternativa, meno costosa e con minor problemi logistici; le evidenze, desunte dalle ragazze in epoca pre-puberale e dagli studi su modelli animali, suggeriscono che **la soppressione della funzione ovarica mediante LHRHa potrebbe proteggere i follicoli primordiali dalla distruzione causata dalla chemioterapia (CT) cito-tossica (1).**

Su JAMA sono stati presentati i dati (2) ottenuti dal *follow-up* a lungo termine di pazienti arruolate nello studio PROMISE-GIM6, un RCT di fase 3, multi-centrico in aperto, che valutava l'utilizzo di un LHRHa, la triptorelina, in donne con neoplasia mammaria, ai fini della prevenzione di un'insufficienza ovarica prematura. Gli autori hanno arruolato 281 donne (età media di 39 anni) affette da cancro della mammella (stadio I-III), positivo o meno per il recettore per gli estrogeni (RE), trattate con CT, adiuvante e/o neo-adiuvante, randomizzandole in due gruppi: uno di controllo (n = 133) e uno di intervento (n = 148), trattato con triptorelina (3.75 mg im almeno una settimana prima dell'inizio della CT e proseguita ogni 4 settimane per tutta la durata del trattamento). Le donne con una neoplasia ormono-dipendente sono state poi trattate con una terapia endocrina adiuvante per 5 anni; a tutte le donne che mostravano una ripresa spontanea del ciclo mestruale durante i 5 anni di *follow-up* si è proposta una terapia endocrina a base di LHRHa.

Nello studio iniziale gli autori avevano dimostrato come l'utilizzo della **triptorelina** fosse associato con una **significativa riduzione dei tassi di menopausa precoce**, definita come l'assenza di mestruazioni associata a valori di FSH ed estradiolo post-menopausali a distanza di un anno dalla fine della CT (9% nel gruppo di intervento e 26% nel gruppo di controllo).

Nello studio corrente gli autori si sono focalizzati sull'evoluzione a lungo termine del suddetto trattamento, valutando, durante un **follow-up mediano di 7.3 anni**, il ripristino della ciclicità mestruale, il numero di gravidanze e la sopravvivenza libera da malattia.

Questo è finora il più grande RCT che abbia valutato la funzione dell'LHRHa sulla preservazione della funzionalità ovarica e della fertilità in giovani donne con cancro della mammella. Al contrario di precedenti studi, in questo sono state arruolate, per la maggior parte, donne con una neoplasia positiva a RE (80%); i dati potrebbero quindi essere generalizzati alla maggior parte delle giovani donne affette da neoplasia mammaria.

L'incidenza cumulativa (stimata a 5 anni) del **ripristino della "funzionalità mestruale"**, definita come la comparsa di almeno un ciclo mestruale spontaneo, è stata del **73% fra le donne trattate e del 64% fra i controlli**. Vi è inoltre un maggior numero di pazienti che sono andate incontro a una successiva gravidanza nel gruppo trattato (8 vs 3). In realtà solo poche pazienti, in particolare quando affette da malattia ormono-sensibile, hanno riferito un tentativo di ottenere una gravidanza; poiché in queste donne la terapia endocrina è consigliata per almeno 5 anni, il *follow-up* è evidentemente troppo breve per valutare al meglio tale *outcome*.

Come in un altro studio (3), non è emersa **nessuna evidenza di un aumentato rischio** dovuto al trattamento con LHRHa **sulla sopravvivenza libera da malattia**. La valutazione complessiva dei 2 studi, uno in cui l'80% delle donne presentava una malattia RE-positiva (2) e l'altro in cui le donne arruolate dovevano essere affette da una neoplasia RE-negativa (3), suggerisce che questo approccio può essere ragionevole indipendentemente dallo stato recettoriale della neoplasia. In realtà, poiché lo studio di Lambertini *et al.* non è stato disegnato per dare risposta a questa domanda, vi sono alcune criticità: nelle pazienti con malattia RE-positiva la sopravvivenza a 5 anni era sovrapponibile tra i gruppi trattati e non, mentre nelle donne con malattia RE-negativa la sopravvivenza a 5 anni è stata del 62% nel gruppo trattato e del 76% nel gruppo di controllo (differenza che non raggiunge la significatività statistica). La possibilità che il trattamento con triptorelina aumenti il rischio di recidiva di neoplasia nelle donne con una malattia RE-negativa non avrebbe basi biologicamente spiegabili.



Cecilia Motta (dott.cecilia.motta@gmail.com)

UOC Endocrinologia, Dipartimento Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, AO Sant'Andrea
SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, AOU S. Maria della Misericordia, Udine

Si può concludere, quindi, che, fra le pazienti che vogliono preservare la fertilità e che vorranno avere una gravidanza, al momento attuale è ragionevole l'utilizzo di un LHRHa durante la CT; ovviamente questa strategia non preclude l'utilizzo di altri approcci, quali la crio-conservazione di embrione e/o oocita.

Bibliografia

1. Turner NH, Partridge A, Sanna G, et al. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain. *Ann Oncol* [2013, 24: 2224-35](#).
2. 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: 2632-40](#).
3. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, et al. POEMS/SO230 Investigators. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* [2015, 372: 923-32](#).
4. Sarno MA, Peccatori F. Problematiche relative alla fertilità e alla procreazione nel paziente oncologico. [Endowiki](#).