

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E
CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E
GASTROENTEROLOGICHE

Direttore: Ch.mo Prof. Umberto Cillo

U.O.C. ONCOLOGIA 2 – ISTITUTO ONCOLOGICO
VENETO I.R.C.C.S.

Direttrice: Ch.ma Prof.ssa Valentina Guarneri

TESI DI LAUREA

**“Gravidanza in pazienti con carcinoma mammario in
stadio precoce: evoluzione della consulenza di
oncofertilità e analisi di outcome”**

Relatrice: Dott.ssa Federica Miglietta

Correlatrici: Dott.ssa Amato Ottavia

Dott.ssa Cattelan Anna Chiara

Laureanda: Elisa Mazzoleni

Anno Accademico 2022-2023

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1 INTRODUZIONE	5
1.1 PANORAMICA SULLA NEOPLASIA DELLA MAMMELLA	5
1.1.1 Quadro epidemiologico della neoplasia mammaria	5
1.1.2 Stadiazione della neoplasia della mammella	7
1.1.3 Classificazione dei sottotipi istologici e molecolari	7
1.2 FERTILITÀ E NEOPLASIA DELLA MAMMELLA	9
1.2.1 Stime di incidenza nelle pazienti in età riproduttiva	9
1.2.2 Regimi terapeutici e riduzione della fertilità.....	10
1.2.2.1 Chemioterapia	13
1.2.2.2 Agenti anti-HER2.....	13
1.2.2.3 Trattamenti endocrini.....	14
1.2.3 Strategie di preservazione della funzione ovarica e della fertilità...14	
1.2.3.1 Gonadoprotezione medica.....	15
1.2.3.2 Criopreservazione di ovociti ed embrioni.....	16
1.2.3.3 Criopreservazione di tessuto ovarico	17
1.2.3.4 L'accesso alle tecniche di preservazione della fertilità.....	17
1.2.4 Ruolo della pandemia da Covid-19 sull'approccio alla preservazione della fertilità	19
1.3 GRAVIDANZA DOPO NEOPLASIA DELLA MAMMELLA	20
1.3.1. Sicurezza dal punto di vista oncologico	21
1.3.2 Sicurezza dal punto di vista ostetrico.....	23
2 SCOPO DELLO STUDIO	26
3 MATERIALI E METODI	27
3.1 SELEZIONE DEL CAMPIONE E RACCOLTA DEI DATI	27
3.2 ANALISI STATISTICA	28
4 RISULTATI	29
4.1 CONSULENZA E STRATEGIE DI ONCOFERTILITÀ	29
4.1.1 Caratteristiche del campione	29
4.1.2 Caratteristiche del campione in base al biennio di provenienza	31
4.1.3 Analisi univariate e multivariate	34
4.1.3.1 Analisi univariate sulla popolazione in studio	34

4.1.3.2 Analisi multivariata di confronto fra bienni	38
4.2 GRAVIDANZE DOPO NEOPLASIA DELLA MAMMELLA	41
4.2.1 Caratteristiche del campione.....	41
4.2.2 Caratteristiche delle gravidanze	46
4.2.3 Analisi di follow-up	48
4.2.4 Analisi delle recidive	49
5 DISCUSSIONE	55
5.1 CONSULENZA E STRATEGIE DI ONCOFERTILITÀ	55
5.2 GRAVIDANZE DOPO NEOPLASIA DELLA MAMMELLA	58
6 CONCLUSIONI.....	62
7 BIBLIOGRAFIA	63

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: Il carcinoma mammario in stadio precoce (*early breast cancer*, eBC) è responsabile di una quota cospicua dei casi di cancro in giovane età. Nel corso degli ultimi decenni, nel contesto della crescente attenzione verso gli aspetti di survivorship per i pazienti oncologici, si è sviluppata la tematica dell'oncofertilità, come riflesso anche dall'evoluzione delle linee guida oncologiche. Queste ultime oggi raccomandano l'integrazione del counseling di oncofertilità e dell'adozione di strategie di preservazione della funzionalità ovarica (*ovarian function preservation*, OFP) e di tecniche di preservazione della fertilità (*fertility preservation*, FP) nella presa in carico oncologica delle pazienti in premenopausa trattate per eBC, indipendentemente da età e parità alla diagnosi. Tale indicazione è il risultato di una progressiva evoluzione delle evidenze disponibili, che supportano oggi la sicurezza di una gravidanza dopo eBC, contrariamente a quanto ritenuto in passato.

Scopo dello studio: Lo studio FERTILIVID si pone l'obiettivo di valutare se vi sia un trend nel tempo di aumento della consapevolezza verso i problemi di oncofertilità da parte degli oncologi e se questo abbia come esito una maggiore applicazione di procedure di preservazione della fertilità e della funzionalità ovarica nelle pazienti trattate per eBC in diversi momenti storici. In aggiunta, sono state delineate le caratteristiche di una coorte di giovani pazienti che hanno avuto eBC e almeno una gravidanza a termine dopo i trattamenti oncologici nell'ultimo decennio presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova.

Materiali e metodi: FERTILIVID è uno studio osservazionale retrospettivo. Abbiamo raccolto un primo campione di pazienti trattate per eBC presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova nei bienni 2014-2015 e 2020-2021, al fine di valutare l'evoluzione temporale della frequenza con cui, durante la presa in carico oncologica, alle pazienti viene offerto un counseling sulla fertilità, osservando inoltre l'approccio verso strategie di FP/OFP. Inoltre, come obiettivo secondario, abbiamo esaminato l'influenza di alcune variabili individuali (età $\leq 35 / > 35$ anni, parità alla diagnosi di eBC, terapie oncologiche eseguite) e ambientali, ovvero la pandemia da COVID-19, sulla frequenza di applicazione dei metodi di FP/OFP. In aggiunta, abbiamo raccolto un secondo campione di giovani pazienti che abbiano portato a termine una gravidanza dopo una diagnosi di eBC nel decennio 2011-2021, descrivendone le caratteristiche generali, oncologiche e gestazionali. Su

entrambi i campioni abbiamo eseguito analisi statistiche di tipo descrittivo, esaminando l'esistenza di una relazione tra singole variabili mediante il test del Chi quadrato (χ^2), con significatività statistica per valori $p \leq 0.05$.

Risultati: Su un campione di 206 pazienti di età ≤ 40 anni alla diagnosi di eBC nei bienni 2014-2015 e 2020-2021, abbiamo osservato nel tempo un incremento significativo dell'esecuzione del counseling sulla fertilità (37,4% vs 57,9%, $p < 0,01$) e dell'adozione di strategie di FP/OFP (54,5 vs 78,5%, $p < 0,01$), oltre che di tecniche di OFP (63,5% vs 87,8%, $p < 0,01$) e di FP (5,1% vs 19,6%, $p < 0,01$) considerate singolarmente. L'età alla diagnosi di eBC si è dimostrata significativamente condizionante l'approccio dei medici verso il counseling e/o le strategie di FP/OFP (87,3% vs 56,7%, $p < 0,01$) nel 2014-2015, mentre nella coorte 2020-2021 la correlazione tra età e utilizzo delle suddette strategie non era statisticamente significativa (87,0% vs 72,1%, $p = 0,18$). Analogamente, nelle pazienti nullipare alla diagnosi di eBC si è registrato un maggior numero di consulenze di oncofertilità e/o applicazione di strategie di FP/OFP (80,6% vs 64,5%, $p = 0,018$) nel 2014-2015, ma la parità non ha, invece, influito sull'attuazione delle medesime strategie nella coorte 2020-2021 (80,4% vs 78,3%, $p = 0,93$). Abbiamo quindi analizzato le caratteristiche di un secondo campione di 22 giovani pazienti con diagnosi di eBC nel decennio 2011-2021 e almeno una successiva gravidanza a termine, osservando un'ampia variabilità nell'età alla diagnosi (mediana 33,5 anni, range 21-44 anni) e al primo parto (mediana 39 anni, range 27-49 anni) e una discreta concordanza tra le caratteristiche della nostra popolazione real-world e quelle della popolazione arruolata nello studio POSITIVE, in particolare in termini di stadio di malattia, ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita e complicanze gestazionali.

Conclusioni: I nostri risultati hanno dimostrato un aumento della sensibilità dell'oncologo verso i problemi di oncofertilità e un'influenza sempre più debole nel tempo delle variabili età e parità alla diagnosi. Inoltre, abbiamo potuto riscontrare una discreta concordanza tra le caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti del nostro campione e di popolazioni simili tratte dalla letteratura.

ABSTRACT

Background: Early breast cancer (eBC) is responsible for many cases in young patients. Over the last few decades, in a context of growing attention to aspects of oncological patients' survivorship, the topic of oncofertility has developed, as reflection of oncological guidelines' evolution. International guidelines currently recommend counseling on fertility and the adoption of fertility and ovarian function preservation's (FP/OFP) techniques during oncological management in young patients treated for eBC, regardless of patient's age and parity status at diagnosis. This indication is the result of a progressive evolution of the available evidence, which currently supports pregnancy's safety after eBC, contrary to past attitudes.

Purpose: FERTILIVID study aims to evaluate the evolution over time in oncologists' awareness regarding oncofertility issues during oncological consultations and the presence of a greater application of FP/OFP's procedures in patients treated for eBC. In addition, we have analyzed pregnancies and tumors' characteristics in young patients who had at least one full-term pregnancy after oncological treatments for eBC in the last decade at Istituto Oncologico Veneto of Padua.

Methods: FERTILIVID is a retrospective observational study. We collected a first sample consisting of patients treated for eBC at Istituto Oncologico Veneto of Padua in 2014-2015 and 2020-2021 and we evaluated the temporal evolution of the fertility counseling and of the approach towards FP/OFP's strategies. Furthermore, as a secondary objective we examined the influence of some individual variables (age ≤ 35 / >35 years old, parity status at diagnosis, oncological therapies performed) and environmental variables i.e., the COVID-19 pandemic. Moreover, we collected a second sample consisting of young patients who had at least one full-term pregnancy in the last decade, and we analyzed tumors and pregnancies' characteristics. We performed descriptive statistical analyses and the relationship between individual variables was examined using the Chi-square test (χ^2), with a statistical significance for p values ≤ 0.05 .

Results: We included a sample of 206 patients consisting of ≤ 40 years old women at diagnosis of eBC in 2014-2015 and 2020-2021. We observed a significant increase over time in fertility counseling (37.4% vs 57.9%, $p < 0.01$) and in the adoption of FP/OFP's strategies (54.5 vs 78.5%, $p < 0.01$). Furthermore, there was

a significant increase in the adoption of OFP's (63.5% vs 87.8%, $p < 0.01$) and FP's (5.1% vs 19.6%, $p < 0.01$) techniques. Age at diagnosis influenced oncologists' approach towards counseling and/or adoption of FP/OFP's strategies (87.3% vs 56.7%, $p < 0.01$) in 2014-2015 cohort; conversely, in 2020-2021 cohort, age was not statistically significant associated with the probability of adopting the aforementioned strategies (87.0% vs 72.1%, $p = 0.18$). Similarly, in nulliparous patients diagnosed with eBC, there was a greater number of oncofertility consultations and/or adoption of FP/OFP's techniques in 2014-2015 cohort (80.6% vs 64.5%, $p = 0.018$), instead parity status did not influence these strategies' implementation in 2020-2021 cohort (80.4% vs 78.3%, $p = 0.93$). From the 22 patients' sample consisting of young women with a diagnosis of eBC in the decade 2011-2021 who had at least one subsequent full-term pregnancy, we observed a wide range in age at diagnosis (median age 33,5 years old, range 21-44 years old) and at first birth (median age 39 years old, range 27-49 years old).

Conclusions: Our results demonstrate increasing awareness' levels towards oncofertility issues and highlight the progressively weakening of patients' age and parity status at diagnosis in affecting the probability of adopting FP/OFP's strategies.

1 INTRODUZIONE

1.1 PANORAMICA SULLA NEOPLASIA DELLA MAMMELLA

1.1.1 Quadro epidemiologico della neoplasia mammaria

Secondo le valutazioni GLOBOCAN dell'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), nell'anno 2020 il carcinoma mammario (*breast cancer*, BC) femminile ha registrato un'incidenza di 2,26 milioni di casi, confermandosi la neoplasia più rappresentata tra le donne (Figura 1) [1]. Questi dati dimostrano un'incidenza mondiale in aumento negli ultimi 10 anni: infatti nel 2012 si registravano 1,67 milioni di nuovi casi diagnosticati [2]. Nel mondo, considerando la popolazione femminile di tutte le fasce d'età, il BC rappresenta $\frac{1}{4}$ del totale dei tumori ed è la prima causa di cancro. Così anche in Italia, dove costituisce circa il 30% di tutti i nuovi casi di tumore nel sesso femminile: circa una donna su 9 svilupperà nell'arco della vita [3].

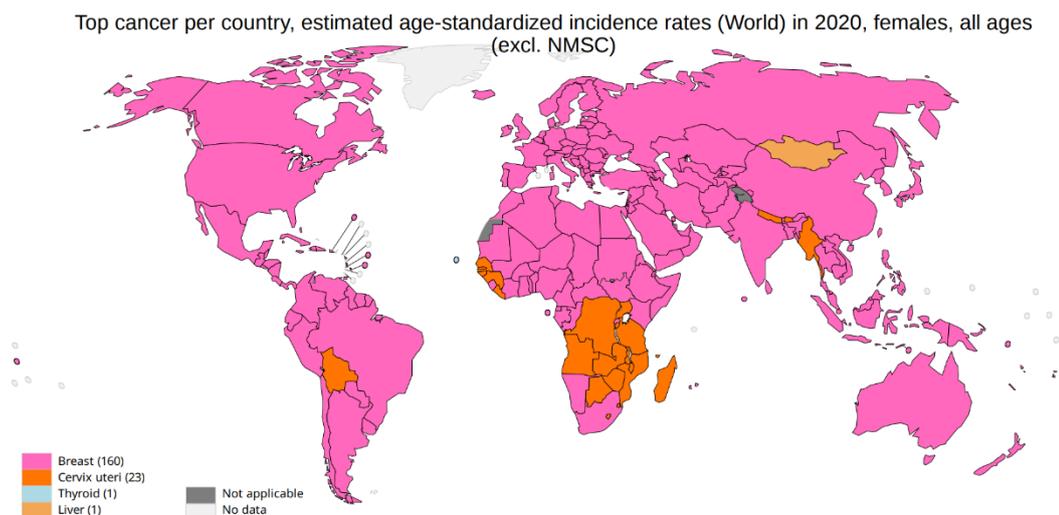


Figura 1. Neoplasia più comune per incidenza nel 2020 tra le donne di tutte le età in ciascun paese.

Fonte: GLOBOCAN 2020.

L'eziopatogenesi della malattia è multifattoriale; ciascun elemento singolarmente influisce poco, però, se combinati, i vari fattori aumentano il rischio in maniera consistente [3].

I fattori di rischio con rischio relativo (RR) ≥ 4 sono: familiarità, predisposizione genetica, età avanzata, storia personale di pregresso BC (soprattutto se insorto in giovane età), densità mammografica elevata rilevata all'esame strumentale e iperplasia atipica rilevata alla biopsia. I fattori di rischio con un RR compreso tra 2,1 e 3,9 sono una pregressa radioterapia toracica per altri tumori oppure storia

personale di BC insorto dopo i 40 anni e di un parente di primo grado con diagnosi di BC. I fattori di rischio con $RR \leq 2$ sono: consumo di alcool, menarca precoce e menopausa, lungo periodo di esposizione agli estrogeni, mancato allattamento al seno, sedentarietà, età alla prima gravidanza >30 anni, nulliparità, obesità e sovrappeso, dieta ricca di grassi saturi, malattia proliferativa mammaria senza atipie e uso recente, prolungato e continuativo di terapia ormonale sostitutiva a base di estroprogestinici (anche se, ad oggi, con le minipillole progestiniche il rischio si è notevolmente ridimensionato) [4].

Nei paesi sviluppati, incidenza e mortalità non vanno di pari passo, come conseguenza dell'attuazione dei programmi di screening, che permettono un aumento del numero di diagnosi in stadi più precoci, riducendo la mortalità e aumentando l'incidenza. Attualmente, considerando tutti gli stadi combinati, il tasso di sopravvivenza a cinque anni per BC nei paesi sviluppati è $>90\%$ ed in costante miglioramento [5], sebbene, secondo stime GLOBOCAN, nel 2020 il BC è comunque stata la maggiore causa di morte per cancro in 12 regioni del mondo, in cui è compresa l'Italia [1]. Nei paesi ad alto indice di sviluppo, negli ultimi decenni si è registrata una diminuzione della mortalità per BC grazie alla diagnosi precoce per merito dello screening mammografico estensivo, all'avanzamento dei trattamenti multimodali e ad una maggiore consapevolezza della patologia [6] [7] [8].

In Italia, dal 1990 è stato introdotto lo screening mammografico per la diagnosi precoce di tumore alla mammella, che dal 2001 fa parte dei livelli essenziali di assistenza (LEA), offerto su invito a tutte le donne tra i 50 e 69 con cadenza biennale e, in alcune regioni, come il Veneto, esteso alle donne di età compresa tra i 45 e i 74 anni con cadenza personalizzata. Nelle donne portatrici di mutazioni patogenetiche dei geni BRCA 1 e 2, o in presenza di altri fattori di rischio elevato (ad esempio la presenza di mammella ad elevata densità e il riscontro biptico di iperplasia atipica), la sorveglianza clinico-strumentale prevede l'autopalpazione mensile delle mammelle, una visita senologica semestrale, un'ecografia mammaria semestrale a partire dai 18 anni e una mammografia e una RM mammaria annuale dai 25-30 anni [3].

1.1.2 Stadiazione della neoplasia della mammella

L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) suddivide la stadiazione del carcinoma mammario in due gruppi principali: uno stadio anatomico - basato sulla dimensione del tumore primitivo (T), sullo stato dei linfonodi ascellari (N) e sulla presenza di metastasi a distanza (M) - e uno stadio prognostico, che aggiunge alla stadiazione TNM informazioni quali il grado tumorale, lo stato dei recettori ormonali (*hormone receptors*, HR), ovvero il recettore degli estrogeni (*estrogen receptor*, ER) e il recettore del progesterone (*progesterone receptor*, PgR), e l'espressione dello *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) (Tabella I) [9].

TABLE 2: Examples of Different Anatomic Stages and Prognostic Stages Using Biomarkers and Oncotype DX Breast Recurrence Score (Genomic Health)

T	N	M	Histologic Grade	ER	PR	HER2	Oncotype DX Score < 11 ^a	Anatomic Stage (AJCC 7th Edition) [57]	Clinical Prognostic Stage (AJCC 8th Edition) [3]
1	0	0	1	Negative	Negative	Negative	NA	IA	IB
2	0	0	3	Positive	Negative	Negative	NA	IIA	IIB
2	0	0	Any	Positive	Positive	Negative	Yes	IIA	IA
3	1	0	1	Positive	Positive	Positive	NA	IIIA	IIA

^ase applicabile.

Tabella I. Esempi di diversi stadi anatomici e prognostici utilizzando biomarcatori e il punteggio del test Oncotype [10]. T, tumore primitivo; N, linfonodi ascellari; M, metastasi a distanza; ER, *estrogen receptor*-recettore degli estrogeni; PR, *progesterone receptor*-recettore del progesterone; HER2 (ERBB2), *human epidermal growth factor receptor 2*; NA, *not applicable*-non applicabile.

Dalla combinazione dei parametri citati, si individua lo stadio di presentazione della neoplasia, che spazia da I a IV. Per gli stadi I-III è possibile proporre programmi ad intento curativo costituiti dal trattamento multimodale con asportazione chirurgica del tumore, trattamento radioterapico locale – se indicato - e terapia oncologica sistemica somministrata in fase pre- o post- operatoria, che prende rispettivamente il nome di terapia neoadiuvante o adiuvante in un caso e nell'altro, e che si pongono l'obiettivo principale di ridurre il rischio di recidiva. Questo gruppo di pazienti affette da carcinoma mammario in stadio precoce (*early BC*, eBC) rappresenta la maggior parte delle casistiche, costituendo circa il 95% delle diagnosi di BC [11].

1.1.3 Classificazione dei sottotipi istologici e molecolari

Il BC rappresenta un'entità estremamente eterogenea dal punto di vista biologico, prognostico e di sensibilità ai trattamenti. Nella pratica clinica, la caratterizzazione

del BC si avvale principalmente della valutazione dell'espressione dei recettori ormonali (HR, recettore per l'estrogeno [ER] e per il progesterone [PgR]) e dello stato di iperespressione proteica o amplificazione genica di HER2. La valutazione di tali biomarcatori permette di distinguere tre principali sottotipi di BC:

- HR+/HER2-: si caratterizza esclusivamente per la positività dei recettori ormonali;
- HER2+ HR+/-: presenta amplificazione del recettore HER2 e una variabile espressione dei recettori ormonali;
- Triplo-negativo (*triple-negative* BC, TNBC): non esprime ER, PgR e HER2; perciò, si caratterizza per la mancata suscettibilità a terapie mirate antiestrogeniche e anti-HER2.

Tale classificazione guida, in pratica clinica, l'accesso alle seguenti – non completamente esaustive – macroaree terapeutiche: terapia endocrina (HR+ BC), terapia anti-HER2 (HER2+ BC), chemioterapia (tutti i sottotipi, soprattutto HER2+ e TNBC) [12].

La suddivisione sulla base dell'immunoistochimica riflette solo in parte l'eterogeneità molecolare dei tumori mammari. Dal punto di vista molecolare, l'analisi del profilo di espressione genica consente di classificare i carcinomi mammari in quattro principali sottotipi molecolari intrinseci: Luminale A, Luminale B, HER2-enriched e Basal-like [13].

- Il tumore Luminal A rappresenta il sottotipo molecolare più frequente e costituisce circa il 40-50% dei tumori mammari. Si caratterizza per una forte espressione dei recettori ormonali, negatività per HER2 e tipicamente bassa proliferazione (bassa espressione del marcatore di proliferazione, ovvero Ki-67 <20%). Dunque, presenta una bassa sensibilità alla chemioterapia (ChT) ma è responsivo alla terapia ormonale (*endocrine therapy*, ET). Ha un andamento relativamente indolente e nei casi in cui dà metastasi lo fa soprattutto a livello dei tessuti molli e dello scheletro [13] [14] [15];
- Il tumore Luminal B costituisce circa il 25% dei casi di BC e si caratterizza per la positività dei recettori ormonali, come il sottotipo Luminal A. Tuttavia, solitamente ha un'elevata proliferazione, pertanto un alto Ki-67 (>20%) rappresenta un marcatore surrogato per discriminare il sottotipo Luminal A dal B ed è espressione di una maggiore aggressività. Per tale motivo, la ET ha tendenzialmente un'efficacia subottimale in questo

sottotipo e nei setting di malattia precoci viene integrata con regimi di ChT [13] [15];

- I tumori HER2-enriched rappresentano circa il 15% di tutti i BC e quasi la metà di tutti i carcinomi duttali in situ (CDIS). Sovraesprimono ERBB2/HER2 e hanno una prognosi significativamente più scarsa rispetto alle varianti già menzionate. Questo tipo di tumore è resistente ad agenti chemioterapici e ha un aumentato rischio di metastasi a distanza. Tuttavia, la positività per HER2 funge da fattore predittivo positivo di risposta alla terapia con farmaci anti-HER2 [13];
- I carcinomi mammari basal-like (BLBC) costituiscono infine circa il 15% di tutti i BC invasivi e sono associati a un comportamento aggressivo e a una prognosi peggiore rispetto agli altri tre sottotipi molecolari. Esprimono molecole normalmente confinate al compartimento basale/mioepiteliale dell'epitelio duttale e lobulare, comprese le citocheratine basali (CK5, CK6, CK14, CK17), l'actina del muscolo liscio e la vimentina. Sono tipicamente di alto grado istologico, presentano alto indice mitotico, mutazioni del gene TP53, spesso alterazione del gene BRCA1. Si tratta, dunque, di tumori estremamente aggressivi, con tendenza a recidivare frequentemente e a metastatizzare a livello viscerale ed encefalico. Attualmente la strategia terapeutica adottata prevede l'utilizzo della ChT e recentemente dell'immunoterapia [13].

1.2 FERTILITÀ E NEOPLASIA DELLA MAMMELLA

1.2.1 Stime di incidenza nelle pazienti in età riproduttiva

Il BC è il tumore maligno più frequentemente diagnosticato non solo nella popolazione generale femminile, ma anche tra le donne in età riproduttiva (Tabella II). In questa popolazione, una diagnosi di BC pone, tra le altre, numerose questioni legate alla fertilità e alla gravidanza [16] [17]. Inoltre, la proporzione di casi di BC diagnosticati in giovane età è maggiore nei paesi meno sviluppati, verosimilmente per via di fattori genetici, ambientali e legati al comportamento riproduttivo [17]. In generale, circa il 2% dei casi viene diagnosticato in giovani donne tra i 20 e i 34 anni e circa l'11% dei casi si registra tra i 35 e i 44 anni di età [5]. Nel 2012, oltre il 10% dei nuovi casi nel mondo è stato diagnosticato in pazienti di età <40 anni (più di 190.000 nuovi casi) [6]. Le stime italiane sono coerenti con il dato globale, con

oltre 50.000 nuovi casi stimati nel 2017 in donne di età <50 anni, i quali rappresentano quasi la metà dei tumori maligni in tale popolazione (41%) [6]. Per quanto attiene agli Stati Uniti, nel 2019 il 4% dei nuovi casi di BC è stato registrato in donne di età <40 anni. Il rischio cumulativo stimato è stato di 1 caso su 65 entro i 40 anni e di 1 su 209 prima dei 30 anni [2]. Si noti, inoltre, che in età riproduttiva il BC tende a essere più aggressivo e diagnosticato in stadi più avanzati [17] [18]. L'incidenza di tumori Luminal B negativi al recettore degli estrogeni pare essere maggiore nelle giovani pazienti che, se affette da tumori ER-, sembrano avere anche un aumentato rischio di recidiva precoce e un esito a lungo termine più sfavorevole rispetto alle pazienti più anziane con la stessa diagnosi [2] [19] [20]. Dati più recenti hanno dimostrato che il valore prognostico dell'età può differire a seconda del sottotipo di BC; in particolare, la giovane età alla diagnosi sembra rimanere un fattore prognostico sfavorevole indipendente solo nei BC di tipo luminale [17].

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=13.297	100% n=80.905	100% n=111.565	100% n=22.430	100% n=64.236	100% n=79.815
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 19%	Mammella 40%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Cute (melanomi) 9%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 16%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	Tiroide 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Cute (melanomi) 7%	Utero corpo 7%	Polmone 7%
4°	LNH 8%	Vescica* 11%	Vescica* 12%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	Vie aerodigestive superiori 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Tabella II. Primi cinque tumori in termini di incidenza (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia d'età da pool AIRTUM 2010-2015 [3].

1.2.2 Regimi terapeutici e riduzione della fertilità

La ChT e la ET hanno un ruolo fondamentale nel trattamento dell'eBC. Tali terapie, tuttavia, possono influenzare la funzione riproduttiva nelle giovani pazienti [21] [22]. A seconda dell'età, della riserva ovarica pretrattamento e del tipo di trattamento, le pazienti possono subire una riduzione del pool follicolare. Le

conseguenze possono essere infertilità e insufficienza ovarica precoce (*premature ovarian insufficiency*, POI), definita come oligo/amenorrea per 4 mesi e livelli di ormone follicolo-stimolante (FSH) >25 UI/l in due occasioni, a distanza di 4 settimane, prima dei 40 anni. Una bassa riserva ovarica viene rilevata da bassi livelli dell'ormone antimulleriano (AMH) o bassa conta dei follicoli antrali, anche se non si tratta di un metodo predittivo validato [6] [23] [21]. Diversi studi stanno valutando le concentrazioni sieriche dell'ormone AMH prima, durante e dopo il trattamento antineoplastico, per stimare in modo più accurato il rischio di gonatotossicità e ottenere dati più solidi su cui basare la consulenza di oncofertilità [22]. Ciononostante, sarebbe opportuno che tutte le donne in età fertile a cui venga diagnosticata una neoplasia eseguano la misurazione di tali marcatori prima di ricevere un trattamento. Questi sarebbero, per l'appunto, la valutazione dell'AMH, a cui si associa la conta dei follicoli antrali in modo tale da avere un quadro più completo delle pazienti maggiormente a rischio di infertilità e per monitorare i cambiamenti durante e dopo il trattamento [24] [25] [26] [27].

Un altro fattore importante da considerare è l'età alla diagnosi, in quanto essa si correla con la riserva ovarica pretrattamento, stimata tramite dosaggio di AMH. Anche le condizioni ereditarie, come varianti patogene germinali nei geni BRCA, possono avere un impatto negativo sulla riserva ovarica e sull'efficacia delle strategie di preservazione della fertilità (*fertility preservation*, FP) [22]. Infatti, le evidenze ad oggi disponibili suggeriscono la presenza di ridotta riserva ovarica in donne portatrici di BRCA mutato che di conseguenza saranno maggiormente esposte al rischio di infertilità [28] [29].

La ChT induce amenorrea entro poche settimane in circa il 50% di tutte le pazienti pre-menopausali riceventi e determina una grave deplezione dei follicoli in crescita, con conseguente perdita di ≥ 10 anni della funzione riproduttiva [30] [23] [5]. Pertanto, l'amenorrea correlata alla chemioterapia (CRA) viene considerata un surrogato della tossicità ovarica e del rischio associato di infertilità e menopausa precoce [31] [30]. In generale, è possibile suddividere i chemioterapici sulla base del rischio di CRA. Quelli a maggior rischio sono clorambucile, procarbazine, ciclofosfamide, ifosfamide, nitrosuree, melphalan e busulfano; a rischio intermedio: cisplatino; a basso rischio: vincristina, bleomicina, dactinomicina, methotrexate e fluorouracile (Figura 2) [32].

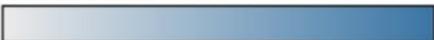
Class	Agent	Risk Level
Alkylating agents	Busulfan ^a >500 mg/m ²	High risk, all ages 
	Carboplatin ^b	Intermediate risk 
	Chlorambucil ^a >300 mg/m ²	High risk, all ages 
	Cisplatin ^b	Intermediate risk 
	Cyclophosphamide ^c	Low to high risk depending on age and regimen
	Dacarbazine	Lower risk when combined with doxorubicin in ABVD regimen 
	Ifosfamide ^a >16 g/m ²	High risk, all ages 
	Melphalan ^a >100 mg/m ²	High risk, all ages 
	Nitrosoureas ^a >300 mg/m ²	High risk, all ages 
	Procarbazine ^a >5 g/m ²	High risk, all ages 
Antimetabolites	Fluorouracil	Low or no risk 
	Mercaptopurine	Low or no risk 
	Methotrexate	Low or no risk 
Cytotoxic antibiotics	Bleomycin	Low or no risk 
	Dactinomycin	Low or no risk 
	Doxorubicin hydrochloride	Low to high risk depending on age
Vinka alkaloids	Vinblastine	Lower risk as part of ABVD regimen 
	Vincristine	Low or no risk 
	Vinorelbine	Low risk 
Plant alkaloid	Taxanes	Intermediate risk 

Figura 2. Rischio di CRA in base all'agente chemioterapico [32].

Di seguito si porrà il focus sugli agenti chemioterapici che rientrano nell'armamentario terapeutico dell'eBC: taxani, alchilanti, antracicline, terapia endocrina e principali terapie biologiche disponibili in questo setting: terapia anti-HER2.

1.2.2.1 Chemioterapia

I dati in merito al rischio di CRA correlato all'esposizione ai taxani sono contrastanti. Da uno studio di 198 pazienti risulta che l'aggiunta di paclitaxel dopo ciclofosfamide/doxorubicina possa portare a un rischio maggiore di amenorrea nelle pazienti più anziane [33]. Questi risultati non sono stati confermati da uno studio simile su 431 pazienti [34]. Inoltre, la metanalisi dell'Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) che ha dimostrato che l'aggiunta di un regime a base di taxani alla terapia con antracicline riduce significativamente il rischio di recidiva e mortalità complessiva, ha documentato anche che ciò comporta un aumento del rischio di CRA nelle pazienti in premenopausa [35] [17]. Analogamente, uno studio che ha incluso 94 pazienti con BC di età ≤ 44 anni al fine di valutare gli effetti della ChT adiuvante a base di antracicline con l'aggiunta o meno di taxani tra il 2014 e il 2017, ha riscontrato un tasso di CRA più alto (56,1%) e statisticamente significativo con i regimi contenenti taxani rispetto alle sole antracicline (38,9%), con $p=0,024$ [36].

Gli agenti alchilanti non sono farmaci che agiscono in una specifica fase del ciclo cellulare, invero danneggiano anche gli ovociti (il pool follicolare primordiale), oltre ai follicoli in crescita [23]. Dunque, il più alto rischio gonadotossico nel BC appare associato all'uso e alla dose di questa classe di farmaci [22]. Ad esempio, lo studio APT, che ha valutato in 410 pazienti in premenopausa con HER2+ BC di dimensioni ≤ 3 cm e linfonodi regionali negativi l'efficacia di 12 somministrazioni settimanali di paclitaxel e trastuzumab seguite da nove mesi di monoterapia con trastuzumab, ha riportato tassi di amenorrea tra le pazienti in premenopausa inferiori a quelli osservati storicamente con regimi a base di alchilanti [30].

1.2.2.2 Agenti anti-HER2

Benché vi siano timori di un possibile effetto sulla maturazione dei follicoli legato all'interferenza con la via di segnalazione dell' *epidermal growth factor receptor* (EGFR), questi trattamenti non hanno dimostrato un'apparente gonadotossicità

[23], anche se sono disponibili evidenze limitate a riguardo e per questo non è possibile trarre conclusioni solide [22] [37]. Lo stesso vale per i chemioterapici coniugati ad anticorpi, che, pur in presenza di evidenze limitate, si sono dimostrati comunque meno gonadotossici dei chemioterapici non coniugati. Lo studio ATEMP, che confrontava l'efficacia dell'associazione di paclitaxel-trastuzumab rispetto a trastuzumab emtansine (T-DM1) a scopo adiuvante in 512 pazienti operate per HER2+ BC in stadio I, ha mostrato come l'amenorrea a 18 mesi fosse meno probabile nelle pazienti in terapia con T-DM1 rispetto a paclitaxel-trastuzumab [31], suggerendo un limitato effetto gonadotossico di T-DM1.

1.2.2.3 Trattamenti endocrini

La ET è un caposaldo del trattamento adiuvante per le pazienti con HR+ BC, incluse quelle in premenopausa, e viene somministrata per una durata generalmente di 5-7 anni dopo i trattamenti locali, sulla base del rischio di recidiva stimato. Si costituisce generalmente di farmaci inibitori dell'aromatasi (letrozolo, anastrozolo ed exemestane), che in premenopausa vengono associati ad un analogo dell'LHRH (*LH-Releasing Hormone*), o di tamoxifene, un modulatore selettivo del recettore estrogenico, in singolo agente o associato alla soppressione ovarica. Nonostante questi farmaci non siano causa diretta di POI, la lunga durata di queste terapie preclude la possibilità di un simultaneo concepimento e molto spesso anche la possibilità di un parto successivo, considerando il naturale declino della fertilità con l'età [38] [39] [21].

1.2.3 Strategie di preservazione della funzione ovarica e della fertilità

Al fine di massimizzare le possibilità di soddisfare un desiderio di gravidanza dopo un trattamento oncologico nonostante il possibile impatto delle terapie sulla funzione riproduttiva, esistono strategie volte alla preservazione della funzionalità ovarica (*ovarian function preservation, OFP*) e altre volte alla FP. Le prime hanno lo scopo di prevenire l'insorgenza di POI inducendo uno stato di menopausa farmacologica tramite la somministrazione di analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRHa) in concomitanza con la ChT, mentre le seconde consistono nel prelievo e congelamento di gameti o embrioni prima che questi vengano esposti a farmaci gonadotossici (Figura 3). Tra quest'ultime sono incluse la crioconservazione degli ovociti, la crioconservazione del tessuto ovarico (*ovarian*

tissue cryopreservation, OTC) e la crioconservazione degli embrioni. La crioconservazione di ovociti o embrioni è una strategia standard per la FP e la prima opzione va discussa con tutte le donne quando la riserva ovarica è adeguata [40] [22].

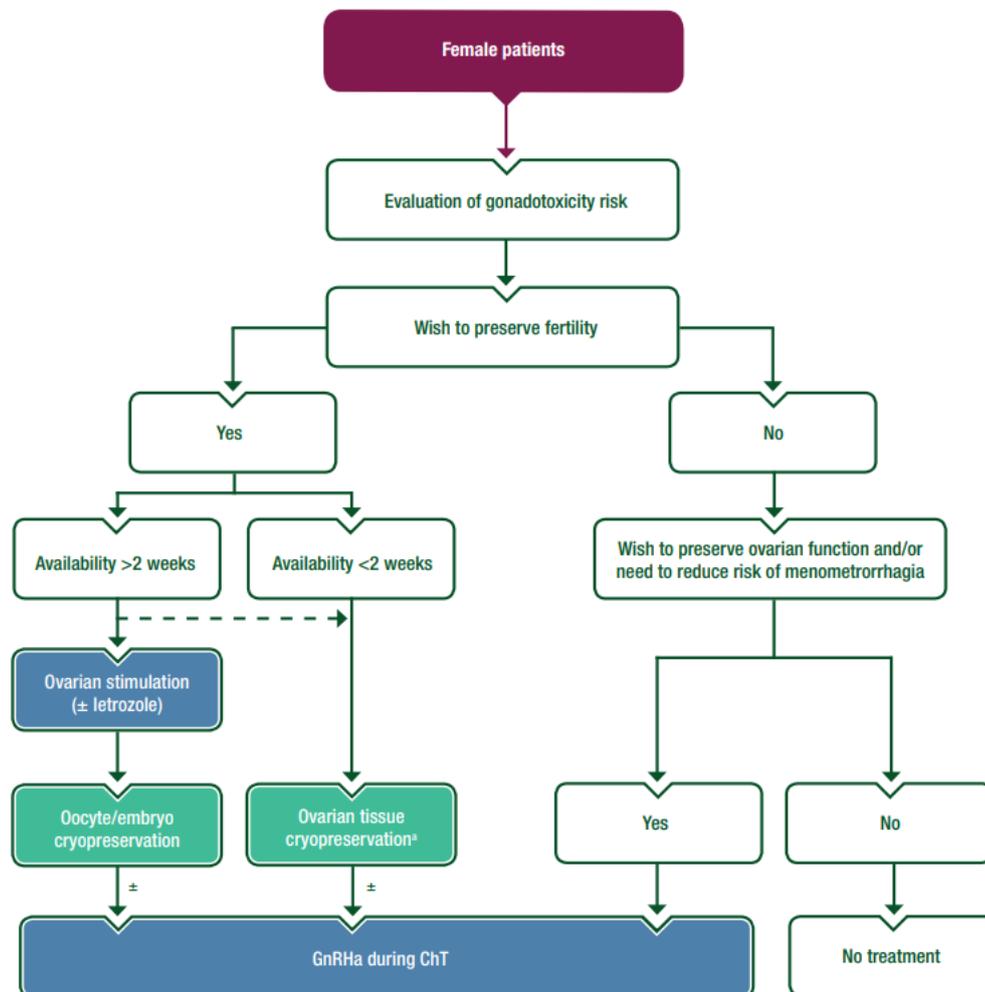


Figura 3. Modello di gestione della preservazione della funzionalità ovarica e della fertilità [23]. ChT, chemioterapia.

1.2.3.1 Gonadoprotezione medica

La temporanea soppressione ovarica con GnRHα durante la ChT ha lo scopo di ridurre il rischio di POI e le sue conseguenze di tipo endocrino e sulla fertilità. L'efficacia di tale strategia è stata dimostrata da 14 studi clinici randomizzati, oltre che da una metanalisi di cinque studi maggiori, che ha mostrato una significativa riduzione dei tassi di POI dal 30,9% al 14,1% nelle pazienti trattate con OFP durante la ChT. Dal momento che consente di alleviare i sintomi a lungo termine legati alla POI, si tratta di una strategia utile anche per le pazienti senza desiderio di maternità

[23] [22]. La somministrazione di GnRHa è ad oggi la sola strategia di OFP integrata nella pratica clinica ed è da considerarsi come opzione standard per pazienti in stato premenopausale affette da eBC e candidate a ChT. In Italia è rimborsata dal Sistema Sanitario Nazionale. Tale strategia di OFP ha inoltre il vantaggio di non essere invasiva, avere un basso rischio per la salute e poter essere utilizzata in combinazione a strategie di FP [23] [21], oltre a non essere associata ad eventi avversi di rilievo. D'altro canto, la temporanea soppressione ovarica con un GnRHa durante la ChT non è da considerarsi un'alternativa alle tecniche di crioconservazione [23] [21].

1.2.3.2 Criopreservazione di ovociti ed embrioni

In Italia, la crioconservazione di embrioni non rappresenta un'opzione percorribile poiché è vietata dall'articolo 14 comma 1 della Legge 19 febbraio 2004, n° 40 "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita" [41]. È infatti una pratica non priva di controversie e preoccupazioni etiche, oltre che molto costosa: in particolare vi è il timore che questa tecnologia possa essere utilizzata in modo improprio per la selezione sociale del sesso, per malattie non abbastanza gravi da richiedere la diagnosi genetica preimpianto, o per selezionare un bambino in base al suo tipo HLA [42].

Ad ogni modo, sia ovociti che embrioni possono essere criopreservati in modo sicuro ed efficace, per essere poi fecondati e impiantati al termine dei trattamenti oncologici. Mentre la crioconservazione di embrioni richiede la presenza e lo sperma di un partner o di un donatore, la crioconservazione di ovociti non richiede un partner ed è l'opzione preferita dalla maggior parte delle donne dopo la pubertà [23]. Entrambe le tecniche richiedono una fase di stimolazione ovarica tramite gonadotropine, in combinazione o meno con un inibitore dell'aromatasi o tamoxifene, della durata di circa due settimane in qualsiasi momento del ciclo mestruale ("stimolazione con avvio casuale") e seguita dalla raccolta dei follicoli [23] [43].

Il prelievo degli ovociti costituisce una procedura invasiva e in quanto tale non scevra da complicazioni quali il sanguinamento a livello ovarico o l'infezione pelvica. Il successo di queste strategie dipende fortemente dal numero di ovociti maturi raccolti dopo la stimolazione ovarica, che è direttamente collegato all'età della paziente e alla sua riserva ovarica alla diagnosi. Considerando che si stima

che la criopreservazione di ovociti o embrioni abbia esito in un tasso di nati vivi >40% nelle donne <35 anni e <30% nelle pazienti più anziane, con un successo molto basso dopo i 40 anni, tali tecniche sono preferibilmente indicate per pazienti di età ≤ 40 anni che siano candidate a ricevere trattamenti gonadotossici e che desiderino preservare la propria fertilità [22] [21].

1.2.3.3 Criopreservazione di tessuto ovarico

La OTC è una tecnica considerata ancora sperimentale in diversi paesi, offerta preferibilmente a donne di età ≤ 36 anni e solo in laboratori con specifiche competenze [23] [21]. Funge da approccio alternativo nei casi ove non sia praticabile la crioconservazione di ovociti o embrioni. Ha il vantaggio di non richiedere la precedente stimolazione ovarica, per cui può essere un'opzione laddove la ChT debba essere avviata con estrema tempestività [22] [23]. La OTC è attualmente l'unica procedura di conservazione della fertilità disponibile per le bambine e per le pazienti che hanno già iniziato il trattamento [44]. Tuttavia, in quanto sperimentale, questa tecnica può essere attuata solo in centri con adeguate competenze che si avvalgono di protocolli clinici largamente condivisi.

Come per la crioconservazione di ovociti ed embrioni, il fattore principale che influenza il tasso di successo è l'età: le donne in età più giovane al momento della OTC hanno risultati migliori dopo trapianto di tessuto ovarico, con solo poche gravidanze raggiunte in donne di età >36 anni [23] [22]. In tutto il mondo, sono state segnalate almeno 30 gravidanze in donne adulte dopo il reimpianto ortotopico della corteccia ovarica congelata-scongolata, ma la procedura rimane supportata da evidenze limitate e questa tecnica dovrebbe essere offerta solo a giovani ragazze ad alto rischio di POI e che avranno una possibilità sostanzialmente ridotta di fertilità successiva al trattamento gonadotossico [45]. Infine, va tenuto presente che esiste un rischio, seppur basso, di trasmissione della malattia durante l'innesto dovuto alla presenza di cellule neoplastiche all'interno della corteccia ovarica nelle donne con BC [22].

1.2.3.4 L'accesso alle tecniche di preservazione della fertilità

L'accesso alle strategie di FP e alle tecniche di riproduzione assistita (ART) disponibili per le pazienti oncologiche in premenopausa si basa su un approccio multidisciplinare, che vede coinvolti oncologi, ginecologi, specialisti della fertilità,

psicologi e altre figure professionali. Secondo le raccomandazioni delle linee guida della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) e della Società Europea di Riproduzione Umana ed Embriologia (ESHRE), alle pazienti in premenopausa dovrebbe essere offerto un counseling di oncofertilità che includa la discussione di temi quali le opzioni disponibili di FP e i rischi e benefici associati, il possibile impatto dei trattamenti sulle relazioni sociali e di coppia e sulla vita lavorativa, gli effetti collaterali a lungo termine e la loro gestione [23] [40].

Nello studio PREFER, che ha valutato dal 2012 al 2020 i tassi di adesione alle tecniche di OFP proposte a pazienti di età compresa tra 18 e 45 anni candidate a ChT (neo)adiuvante per eBC in Italia, il 93,7% delle pazienti si dichiarava preoccupata del rischio di sviluppare POI e infertilità dovute alla ChT [21]. Nell'ambito dello studio di coorte prospettico multicentrico "Helping Ourselves, Helping Others: The Young Women's Breast Cancer Study", che si poneva l'obiettivo di indagare i timori legati alla sfera della fertilità e l'applicazione di strategie di FP in giovani pazienti con BC, sono state arruolate e intervistate 620 pazienti che avevano ricevuto la diagnosi di eBC a un'età ≤ 40 anni. Di queste, il 68% ha discusso dei problemi legati alla fertilità con il proprio medico prima di iniziare la terapia e il 51% era preoccupato di diventare sterile dopo il trattamento: di queste ultime, il 13% era poco preoccupato, il 14% era piuttosto preoccupato e il 24% era molto preoccupato [19]. Nonostante ciò, stando ai dati riportati nel 2021 [21] per la coorte di pazienti più giovani, ovvero di età ≤ 40 anni alla diagnosi, il 76,7% aveva accettato di sottoporsi a OFP e solo il 18,2% aveva aderito a strategie di criopreservazione dei gameti. Quest'ultimo dato era tuttavia limitato al 12% nella precedente analisi dello studio pubblicata nel 2017 [46], dimostrando un trend di aumento dell'accettazione delle strategie di FP tra le pazienti [21]. Tale tendenza è confermata anche da uno studio osservazionale recentemente condotto presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova, che ha mostrato un aumento dell'attuazione di strategie di FP e OFP dal 54,5% al 78,5% tra le pazienti trattate per eBC e con età ≤ 40 anni alla diagnosi dal biennio 2014-2015 al biennio 2020-2021 [47].

Nonostante l'importanza della presa in carico per l'oncofertilità sia oggi integrata nella maggior parte delle linee guida internazionali e nazionali in oncologia e i dati discussi dimostrino una crescente attenzione di pazienti e clinici per tale tematica, le evidenze restano limitate per diversi aspetti e l'accesso ai servizi di fertilità per le pazienti oncologiche rimane in molti casi subottimale [23] [16]. Ove possibile,

per ottimizzare la gestione delle pazienti e l'efficacia in termini di costi, dovrebbe essere implementato un modello "hub and spoke" in cui diverse unità di oncologia afferiscono a centri per la fertilità altamente specializzati, e le pazienti dovrebbero essere incoraggiate a partecipare a trial clinici o studi prospettici qualora disponibili [23].

1.2.4 Ruolo della pandemia da Covid-19 sull'approccio alla preservazione della fertilità

La pandemia da COVID-19 ha costituito un ostacolo per lo screening, la diagnosi precoce e il trattamento del BC [48]. Anche l'oncofertilità è tra i servizi ospedalieri che in Italia hanno subito perturbamenti delle attività a causa della pandemia, con una riduzione delle procedure di FP e delle ART da ricondursi alla riorganizzazione dei servizi, alla riduzione delle consultazioni multidisciplinari, alla carenza di materie prime, al timore tra le pazienti di contrarre l'infezione da COVID-19 nel corso dell'accesso in ospedale o alla perdita di interesse nel perseguire il desiderio di maternità [48] [49].

Nel corso della pandemia, l'indicazione data dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), in collaborazione con il Collegio degli Oncologi Medici Italiani (COMU) e il Collegio Italiano Primari Oncologi Medici Ospedalieri (CIPOMO), è stata quella di ritardare i trattamenti antitumorali in contesti clinici non urgenti, rispettando al tempo stesso le condizioni di urgenza clinica, come i trattamenti neoadiuvanti non differibili [48]. In tale contesto, durante la pandemia il Centro Nazionale Trapianti (NTC) italiano ha stabilito di proseguire i programmi di FP posticipando il più possibile le procedure basate sulla crioconservazione di ovociti o embrioni laddove possibile, dando quindi la priorità a procedure non rinviabili, come nel caso di quelle dettate dalla necessità di avviare tempestivamente un trattamento oncologico salvavita [48]. Anche negli Stati Uniti un'indicazione simile è stata data dalla Società Americana di Medicina Riproduttiva (ASRM), consigliando l'interruzione di qualsiasi ART per i soggetti sani e il mantenimento delle procedure nelle sole pazienti oncologiche [48].

Secondo uno studio che ha valutato l'esercizio delle ART in Europa tra il 1° di marzo e il 29 maggio 2020, nel corso della prima ondata della pandemia da COVID-19, l'Italia è stato il primo paese a interromperne l'esecuzione. Entro il 15 marzo, già nove paesi avevano interrotto tutte le ART, poco dopo la dichiarazione di

pandemia globale da COVID-19 da parte dell'OMS e dopo che l'ESHRE e altre società scientifiche internazionali avevano raccomandato di posticipare le gravidanze attraverso le ART. I primi paesi a riprendere le attività sono stati Repubblica Ceca, Danimarca, Germania, Lussemburgo e Norvegia nella settimana del 20 aprile 2020, ma nella maggior parte degli altri si è atteso l'inizio di maggio. Nel 57,5% dei paesi l'interruzione delle ART è stata raccomandata dalle autorità locali o nazionali e nel 27,5% dei paesi l'interruzione è stata imposta dalle stesse. Nella maggior parte dei casi le ART sono state sospese quando la curva epidemiologica ha raggiunto la fase esponenziale e sono state riavviate quando il numero giornaliero di nuovi pazienti COVID-19 è diminuito e l'impatto della pandemia sulle risorse sanitarie si è ridotto [49]. Dunque, in generale le procedure di FP e le ART hanno subito una riduzione durante la pandemia e, in Europa, proprio l'Italia è stato il primo paese a limitarne l'attuazione.

1.3 GRAVIDANZA DOPO NEOPLASIA DELLA MAMMELLA

Nonostante l'aumento della consapevolezza riguardo la sicurezza della gravidanza dopo BC, questa non è sempre stata considerata un'opzione sicura [16]. Sulla base dell'evidenza di un aumentato rischio di sviluppare BC nel periodo subito successivo a una gravidanza e del fatto che le donne in gravidanza sono esposte ad elevati livelli di progesterone, estrogeni e prolattina, negli anni '90 sussisteva il timore che una gravidanza potesse aumentare il rischio di recidiva in pazienti con una pregressa diagnosi di BC [50]. Inoltre, sebbene per un certo periodo le evidenze fossero dubbie, il tema della gravidanza dopo diagnosi di BC è stato in passato oggetto di scarsa consapevolezza tra i clinici. Secondo un'analisi sulle opinioni dei partecipanti alla ESMO Breast Cancer in Young Women Conference (BCY3) del 2016 e alla quindicesima St. Gallen International Breast Cancer Conference del 2017 (BCC 2017), il 46,9% degli intervistati non aveva mai consultato le linee guida internazionali disponibili sulla gravidanza dopo BC e il 34,8% non si era informato in merito alla gestione del BC durante la gravidanza. Infine, il 30,4% degli intervistati concordava o si dichiarava neutrale riguardo alla possibilità di un aumento del rischio di recidiva in seguito a gestazione nelle sopravvissute al BC [16]. Inoltre, tra le pazienti arruolate nello studio HOHO, il 54% delle donne europee e il 37% di quelle nordamericane desideravano una prole prima della diagnosi, ma rispettivamente il 32% e il 9% temevano un aumento del rischio di

recidiva con una futura gravidanza, in particolare le pazienti affette da HR+ BC [39] [19] [51].

1.3.1. Sicurezza dal punto di vista oncologico

In realtà, studi recenti hanno dimostrato come la gravidanza dopo una diagnosi di BC sia sicura e sembrerebbe addirittura essere associata ad una prognosi migliore rispetto alle sopravvissute nullipare [6] [39] [18].

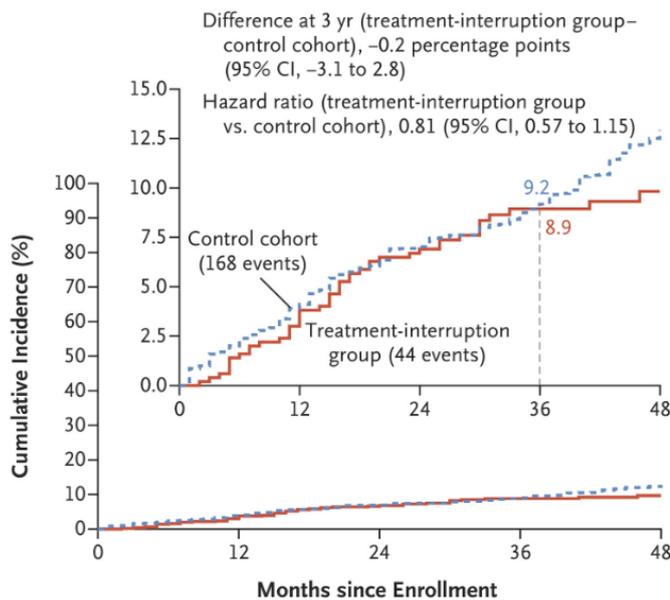
In uno studio scozzese che valutava il potenziale effetto detrimentalmente di una successiva gravidanza sulla recidiva della malattia in pazienti con BC ormonosensibile (diagnosi tra i 20-39 anni) nel periodo 1981-2017, si è registrata un'augmentata sopravvivenza globale per le pazienti con una successiva gravidanza a termine rispetto alle pazienti che non la ottenevano, con un effetto ancor più marcato per il parto entro cinque anni dalla diagnosi. Inoltre, la sopravvivenza è risultata maggiore se l'età era più giovane: migliore per le donne di età compresa tra 20 e 25 anni rispetto a quelle di età compresa tra 36 e 39 anni [38].

Anche una metanalisi sulla probabilità di ottenere una gravidanza dopo BC e i relativi esiti per madre e neonato condotta su 39 studi clinici ha mostrato evidenze a favore della sicurezza del concepimento nelle sopravvissute al BC. Infatti, rispetto alle pazienti con BC senza gravidanza successiva, quelle con una gravidanza avevano una migliore sopravvivenza libera da malattia e una migliore sopravvivenza globale [52].

Inoltre, un'ulteriore conferma è rappresentata dai primi risultati dello studio internazionale, multicentrico, prospettico a braccio singolo Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer (POSITIVE) [53], volto a valutare la sicurezza dell'interruzione della terapia ormonale adiuvante fino a 2 anni allo scopo di consentire la gravidanza, il parto e l'allattamento al seno. Lo studio ha arruolato tra 2014 e 2019 donne con età ≤ 42 anni e pregressa diagnosi di HR+ eBC in stadio I-III, che avevano completato 18-30 mesi di ET adiuvante e che desideravano interromperla per cercare una gravidanza. Pur considerando che il 93,4% delle 497 pazienti arruolate aveva avuto una diagnosi di BC in stadio I o II e il follow-up mediano era di soli 41 mesi, lo studio ha dimostrato un'incidenza di recidiva di BC sovrapponibile tra le pazienti che avevano sospeso la terapia adiuvante, di cui il 74% aveva avuto una gravidanza, e la coorte storica di controllo. In particolare, 44 pazienti nel gruppo di interruzione

del trattamento hanno avuto un evento di carcinoma mammario. L'incidenza a 3 anni di eventi di BC è stata dell'8,9% nel gruppo di interruzione del trattamento e del 9,2% nella coorte di controllo esterno (Figura 4). Le recidive a distanza sono state 22. L'incidenza a 3 anni di recidiva a distanza è stata del 4,5% nel gruppo di interruzione del trattamento e del 5,8% nella coorte di controllo (Figura 5) [53]. Ad ogni modo, in relazione al rischio di recidiva del HR+ BC che si può verificare fino a 20 anni dopo, è necessario un follow-up più prolungato per trarre dei dati solidi in merito alla sicurezza, soprattutto nella coorte a più alto rischio (N+) [54].

Breast Cancer Events



No. at Risk

Treatment-interruption group	516	470	412	270	144
Control cohort	1499	1336	1159	943	646

Figura 4. Stime dell'incidenza cumulativa di eventi di carcinoma mammario [53].

Distant Recurrences

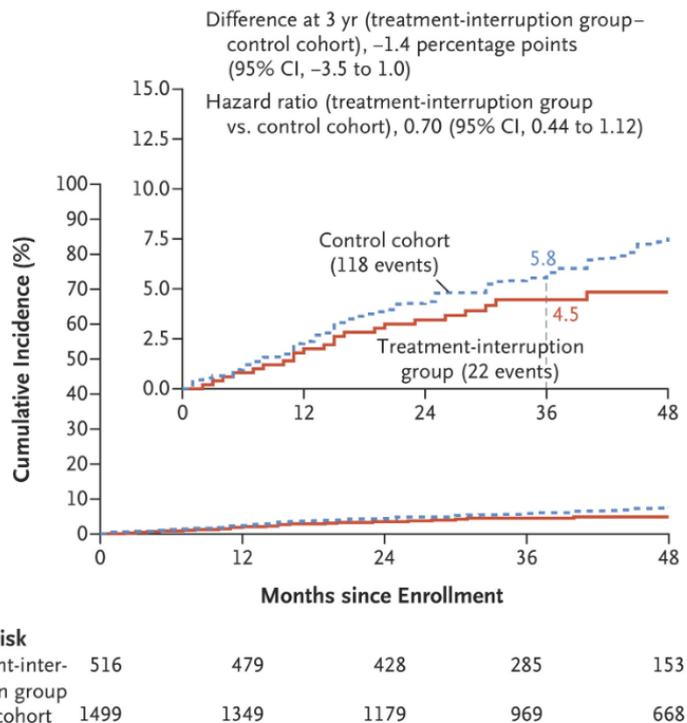


Figura 5. Stime dell'incidenza cumulativa di recidive a distanza [53].

1.3.2 Sicurezza dal punto di vista ostetrico

Se da una parte le evidenze discusse fin qui mostrano la sicurezza di una gravidanza dopo BC dal punto di vista del rischio oncologico per la madre, vanno accumulandosi anche i dati che ne supportano la sicurezza per il nascituro e dal punto di vista gestazionale.

Per esempio, nella coorte retrospettiva di 590 pazienti con BC diagnosticato a un'età ≤ 40 anni tra il 2000 e il 2016 presso l'Istituto Oncologico Veneto, sono state identificate ventisei donne (il 4,4% del campione) con gravidanza dopo BC, senza alcuna segnalazione di complicanze per le stesse o per i neonati, di cui solo due con una successiva recidiva di malattia. In particolare, in tale studio venivano segnalate 38 gravidanze: 30 parti (4 pazienti hanno avuto 2 successive gravidanze riuscite dopo la diagnosi di BC) e 8 aborti spontanei (4 pazienti hanno avuto un aborto spontaneo, ciascuno antecedente alla prima gravidanza riuscita dopo BC, e gli altri 4 aborti si sono verificati dopo la prima gravidanza riuscita post-BC in due pazienti, di cui una paziente con tre aborti). In media, l'età al primo parto era di 38 anni, la settimana gestazionale mediana al parto e il peso dei neonati erano entro i limiti fisiologici e tutti i neonati erano sani e senza alcuna complicanza [6].

Dati altrettanto rassicuranti derivano da uno studio retrospettivo condotto presso

l'Institut Curie, che ha incluso 133 pazienti di sesso femminile con eBC (18-43 anni alla diagnosi) trattate tra il 2005 e il 2017 e che hanno avuto almeno una gravidanza dopo la diagnosi, di cui il 71% erano pianificate e il 18% non pianificate (di quest'ultime il 39% conclusesi con un aborto). L'86% delle gravidanze sono state spontanee, mentre una minoranza è stata ottenuta dopo ART (11%). Il 64% delle gravidanze ha portato a nati vivi, nel 21% dei casi si hanno avuto aborti spontanei, nel 9% dei casi le pazienti hanno avuto aborti elettivi o per motivi medici e il 2% corrispondeva a gravidanze ectopiche. Il termine medio del parto era di 39,2 settimane e il 10,5% dei bambini sono nati pretermine (<37 settimane di gravidanza). Il travaglio è stato spontaneo per il 57,9% delle pazienti, indotto nel 30,3% dei casi e programmato nell'11,8% dei casi. Il 62,4% delle pazienti ha avuto un parto vaginale mentre il 37,6% ha subito un taglio cesareo: quest'ultimo potrebbe risultare aumentato rispetto alla popolazione globale a causa di un monitoraggio più attento in epoca gestazionale. Inoltre, il 59,2% dei neonati ha ricevuto allattamento al seno, sostanzialmente in linea con il tasso della popolazione mondiale (69%) [18].

Inoltre, da una metanalisi che ha incluso 16 studi tra studi di coorte, caso-controllo e population-based in riferimento agli esiti riproduttivi dopo BC (gravidanza, aborto spontaneo, interruzione della gravidanza, nati vivi) si è registrato un 12% di aborti spontanei tra le pazienti che hanno avuto una gravidanza. Il tasso di gravidanza stimato dopo il trattamento era del 3%, inferiore del 40% rispetto al tasso di gravidanza nella popolazione generale femminile [55] [56]. I rischi di taglio cesareo, parto pretermine, neonato con basso peso alla nascita o piccolo per l'età gestazionale erano significativamente più alti nelle sopravvissute al BC rispetto alla popolazione generale, ma non è stato osservato un aumento significativo del rischio di anomalie congenite o di altre complicanze riproduttive. Inoltre, rispetto alle pazienti con BC senza gravidanza successiva, quelle che l'hanno avuta sono risultate avere una migliore sopravvivenza libera da malattia e una vantaggiosa sopravvivenza globale [52].

Infine, tra le 497 pazienti arruolate nello studio POSITIVE, il 74% ha avuto almeno una gravidanza (Figura 6) e l'incidenza cumulativa di una prima gravidanza è stata del 28,8% a 6 mesi dall'arruolamento, del 53,6% a 12 mesi e del 70,5% a 24 mesi. Delle 368 donne con successiva gravidanza, l'86,1% hanno avuto almeno un parto vivo (ovvero il 63,8% delle 497 donne del campione) e l'11,1% hanno riportato

almeno una complicazione della gravidanza: le maggiori sono state ipertensione o preeclampsia (3,8%), diabete mellito (2,4%) e anomalie della placenta (1,6%). Dalle 350 gravidanze (in 317 donne) con nati vivi sono stati partoriti 365 bambini poiché ci sono state 15 gravidanze gemellari. Gli esiti avversi alla nascita includevano basso peso alla nascita (<2500 g) in 29 bambini (7,9%) e difetti alla nascita in 8 (2,2%). L'età è stata individuata come unico fattore preesistente in grado di influenzare il successo della gravidanza, che è risultato maggiore per le pazienti più giovani: sono infatti rimaste incinte l'85,7% delle pazienti <35 anni, il 76,0% di quelle di età compresa tra 35 e 39 anni di età e il 52,7% di coloro che avevano tra i 40 ei 42 anni [53].

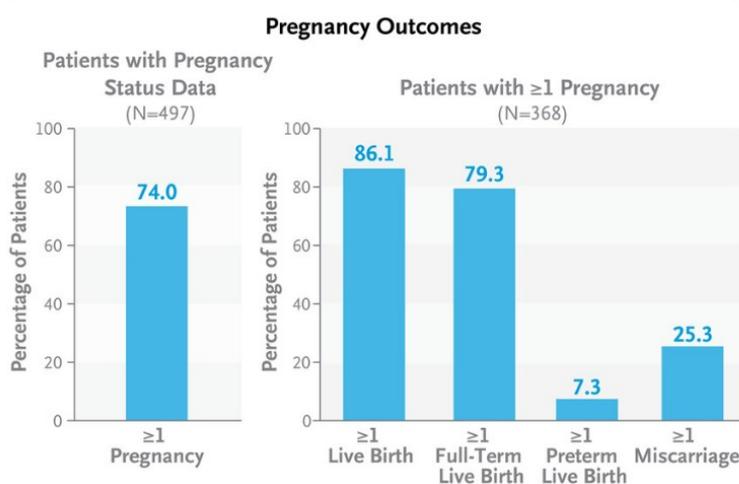


Figura 6. Esiti delle gravidanze [53].

Dunque, la percentuale di complicanze della gravidanza è coerente tra le donne che avevano avuto BC e quelle di età simile che non lo avevano avuto e l'incidenza di difetti alla nascita era bassa e coerente con le stime nella popolazione generale [53]. Questi dati supportano la sicurezza sia per la madre che per il nascituro di una gravidanza dopo BC e suggeriscono l'importanza di considerare il desiderio di maternità delle pazienti come componente cruciale del loro piano di assistenza alla sopravvivenza. Nonostante ciò, ad oggi il tasso di gravidanze tra le donne guarite da BC è ancora inferiore rispetto alla popolazione generale, con un tasso complessivo di gravidanza dopo BC compreso tra il 3,6% e il 16%, seppur in un apparente trend di aumento delle gravidanze dopo una diagnosi oncologica [18].

2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio FERTILIVID si pone l'obiettivo di valutare se vi sia un trend nel tempo di aumento della consapevolezza da parte degli oncologi in merito ai temi di oncofertilità e se questo abbia come esito una maggiore applicazione di procedure di preservazione della fertilità e della funzionalità ovarica nelle pazienti trattate per eBC in diversi momenti storici. Inoltre, lo studio vuole indagare le caratteristiche delle pazienti che abbiano avuto una gravidanza a termine dopo aver eseguito i trattamenti oncologici per eBC nell'ultimo decennio presso l'Istituto Oncologico Veneto di Padova.

3 MATERIALI E METODI

Lo studio FERTILIVID è uno studio osservazionale retrospettivo.

Gli obiettivi dello studio sono:

1) Valutare un'eventuale evoluzione temporale della frequenza con cui, durante la presa in carico oncologica, alle pazienti viene offerto un counseling in merito al possibile rischio di POI o infertilità dopo la terapia per eBC e di osservare l'approccio verso strategie di FP/OFP, paragonando i bienni 2014-2015 e 2020-2021.

Inoltre, obiettivo secondario dello studio è valutare la possibile influenza di alcune variabili individuali (età $\leq 35 / > 35$ anni, parità alla diagnosi di eBC, terapie oncologiche eseguite) e ambientali, ovvero la pandemia da COVID-19, sulla frequenza di applicazione dei metodi di FP/OFP;

2) Descrivere le caratteristiche della neoplasia e del percorso oncologico in pazienti che abbiano portato a termine una gravidanza dopo una diagnosi di eBC nel decennio 2011-2021.

Lo studio prevede l'estrazione di dati clinici e patologici dalle cartelle cliniche dell'Istituto Oncologico Veneto di Padova relative ai periodi di interesse.

3.1 SELEZIONE DEL CAMPIONE E RACCOLTA DEI DATI

Nella prima parte dello studio sono state incluse pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi di eBC a un'età ≤ 40 anni nei bienni 2014-2015 e 2020-2021, presso l'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS (U.O.C. Oncologia 2) di Padova.

La raccolta è stata realizzata in un database precedentemente determinato, in forma anonimizzata, nel quale sono state recuperate retrospettivamente e riportate determinate caratteristiche clinico-patologiche (età e parità/nulliparità alla diagnosi con eventualmente numero di figli, espressione dei recettori ormonali nella neoplasia con cut-off del 10%, tipo di trattamento, menzione o meno del counseling di oncofertilità nel diario clinico, eventuale attuazione di una strategia di FP/OFP e tipo, numero di gravidanze dopo la diagnosi ed eventuale presenza di una mutazione germinale dei geni BRCA1/2).

La seconda parte dello studio ha incluso pazienti con diagnosi di eBC nel decennio 2011-2021 che abbiano portato a termine una successiva gravidanza documentata presso l'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS (U.O.C. Oncologia 2) di

Padova. Le informazioni raccolte hanno incluso, tra le altre, le seguenti: età e parità/nulliparità alla diagnosi con eventualmente numero di figli, stadio secondo AJCC della neoplasia, caratteristiche istopatologiche della neoplasia, tipo di trattamento, menzione o meno del counseling di oncofertilità nel diario clinico, eventuale attuazione di una strategia di FP/OFP e tipo, eventuale numero di gravidanze prima e dopo la diagnosi, eventuale numero di aborti prima e dopo la diagnosi, calcolo di alcuni intervalli, eventuali complicanze della gravidanza successiva alla diagnosi e tipo, sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS), sopravvivenza globale (*overall survival*, OS), eventuale presenza di una mutazione germinale dei geni BRCA1/2.

Per DFS si intende l'intervallo di tempo tra la diagnosi di eBC e il primo evento successivo tra recidiva locoregionale o recidiva a distanza o diagnosi di neoplasia controlaterale o decesso per qualsiasi causa.

Per OS si intende l'intervallo di tempo tra la diagnosi di eBC e il decesso per qualsiasi causa.

3.2 ANALISI STATISTICA

Tutte le analisi statistiche eseguite sono di natura descrittiva e comprendono mediane, intervalli di variazione, calcoli di frequenze e percentuali in tabelle di contingenza e grafici a barre, laddove opportuno. Il rapporto tra le variabili è stato esaminato mediante il test del Chi quadrato (χ^2).

Nello studio, i valori p riportati sono a due code ed è stata considerata una significatività statistica per valori ≤ 0.05 . I casi con dati mancanti sono stati esclusi dall'esecuzione dei test di significatività.

Le analisi statistiche sono state realizzate con il software IBM SPSS V22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, versione 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

4 RISULTATI

4.1 CONSULENZA E STRATEGIE DI ONCOFERTILITÀ

4.1.1 Caratteristiche del campione

Lo studio prende in esame le pazienti di età ≤ 40 anni alla diagnosi di eBC in cura presso l'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS (U.O.C. Oncologia 2) di Padova nei bienni 2014-2015 e 2020-2021, che hanno ricevuto ChT (neo)adiuvante o ET adjuvante.

È stato raccolto un campione di 206 pazienti, così suddiviso in due coorti: 99 pazienti (48,1% del campione) con diagnosi di eBC negli anni 2014-2015 e 107 pazienti (51,9% del campione) con diagnosi di eBC tra il 2020-2021.

Nella presente analisi va considerata la possibilità che il clinico non abbia sempre documentato in cartella clinica il colloquio di oncofertilità, anche nelle pazienti che hanno successivamente usufruito di tecniche di FP/OFP; d'altro canto, non tutte le pazienti per le quali vi era la presenza della suddetta documentazione hanno poi deciso di intraprendere strategie di preservazione.

Nella popolazione totale dello studio (Tabella III), la maggioranza delle pazienti aveva un'età > 35 anni al momento della diagnosi di eBC (38,3% ≤ 35 anni vs 61,7% > 35 anni) e abbiamo osservato come la maggior parte aveva avuto almeno un concepimento precedente alla diagnosi di eBC (51,9% delle pazienti con almeno una precedente gravidanza vs 35,0% delle pazienti nullipare), a fronte di un 13,1% di casi per cui il dato è rimasto sconosciuto.

La documentazione dell'avvenuto counseling di oncofertilità era presente in cartella clinica nel 48,1% delle pazienti del campione in esame; di queste, il 67,0% delle pazienti ha scelto di beneficiare di una strategia di FP/OFP, mentre il 33% delle pazienti non ha sfruttato alcuna strategia di preservazione o non ne è stato segnalato l'utilizzo. Tra coloro che hanno optato per una di tali strategie, nel 12,6% dei casi è stata scelta una tecnica di FP, nel nostro studio intesa come crioconservazione degli ovociti, e nel 54,4% dei casi è stata attuata una strategia di OFP, ovvero la somministrazione di GnRH α durante la ChT.

		N =206	
		Età mediana alla diagnosi =37 anni	
		Range =23-40 anni	
		n° pazienti	Percentuale
Età alla diagnosi	≤35	79	38,3%
	>35	127	61,7%
Parità alla diagnosi	No	72	35,0%
	Si	107	51,9%
	Ignoto	27	13,1%
Stato HR (ER e/o PgR)	<10%	59	28,6%
	≥10%	147	71,4%
Chemioterapia	No	31	15,0%
	Si	175	85,0%
Terapia endocrina	No	60	29,1%
	Si	146	70,9%
Discussione di oncofertilità e/o applicazione di tecniche FP/OFP	No	65	31,6%
	Si	141	68,4%
Counseling sulla fertilità documentato		99	48,1%
Applicazione di tecniche di FP/OFP		138	67,0%
Esclusivamente OFP		112	54,4%
FP (con o senza GnRHa)		26	12,6%
Nessuna/non segnalata		68	33,0%

Tabella III. Caratteristiche del campione. HR, *hormone receptor*-recettore ormonale; ER, *estrogen receptor*-recettore degli estrogeni; PgR, *progesterone receptor*-recettore del progesterone; FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine.

4.1.2 Caratteristiche del campione in base al biennio di provenienza

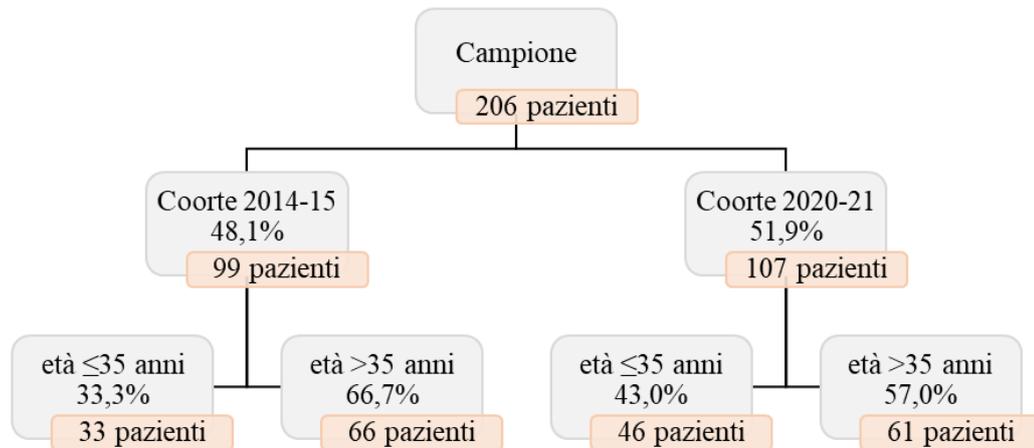


Figura 7. Età ≤35/>35 anni alla diagnosi di eBC, in base alla coorte di provenienza.

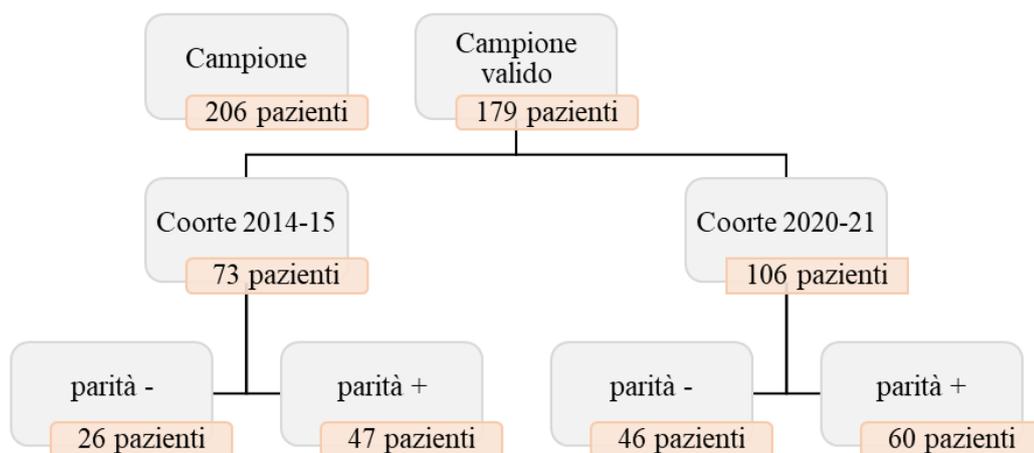


Figura 8. Stato di parità alla diagnosi di eBC, in base alla coorte di provenienza.

Ponderando un confronto tra le coorti 2014-2015 e 2020-2021, si evince, come riportato in Tabella IV, che la presenza di documentazione del counseling sulla fertilità nelle cartelle cliniche sia superiore in maniera statisticamente significativa nel secondo biennio rispetto al precedente (37,4% nella coorte 2014-2015 vs 57,9% nella coorte 2020-2021, $p < 0,01$); segue la stessa tendenza anche l'applicazione di tecniche di FP/OFP (54,5% nella coorte 2014-2015 vs 78,5% nella coorte 2020-2021, $p < 0,01$) (Figura 9).

		Coorte 2014-2015		Coorte 2020-2021	
		N =99		N =107	
Età mediana alla diagnosi =37					
		Range 23-40 anni		Range 24-40 anni	
		n°	%	n°	%
Chemioterapia	No	14	14,1%	17	15,9%
	Si	85	85,9%	90	84,1%
Terapia endocrina	No	32	32,3%	28	26,2%
	Si	67	67,7%	79	73,8%
Discussione di oncofertilità e/o applicazione di tecniche di FP/OFP	No	44	44,4%	21	19,6%
	Si	55	55,6%	86	80,4%
Counseling sulla fertilità documentato		37	37,4%	62	57,9%
Applicazione di tecniche di FP/OFP		54	54,5%	84	78,5%
Esclusivamente OFP		49	49,5%	63	58,9%
FP (con o senza GnRHa)		5	5,1%	21	19,6%
Nessuna/non segnalata		45	45,5%	23	21,5%

Tabella IV. Caratteristiche del campione in base alla coorte di provenienza. FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine.

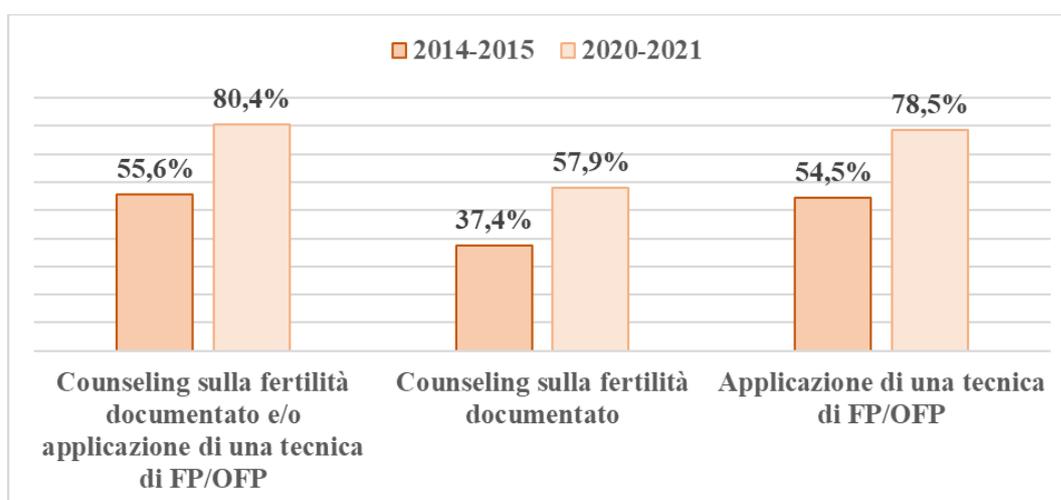


Figura 9. Counseling sulla fertilità documentato e/o applicazione di tecniche di FP/OFP in base alla coorte di provenienza. FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica.

Si segnala inoltre, in entrambi i bienni considerati, la presenza di una quota di pazienti che ha scelto di usufruire di strategie di FP/OFP benché non fosse stata documentata in cartella l'avvenuta discussione del tema dell'oncofertilità (16,2% nella coorte 2014-2015 vs 22,4% nella coorte 2020-2021), optando nella maggior parte dei casi per una strategia di OFP (15,2% nella coorte 2014-2015 vs 20,5% nella coorte 2020-2021), mentre una minoranza ha utilizzato anche tecniche di FP (1,0% nella coorte 2014-2015 vs 1,9% nella coorte 2020-2021).

Tra le pazienti con testimoniata discussione sulla fertilità in cartella clinica, abbiamo osservato tra i due bienni un tasso simile di utilizzo di tecniche di OFP (31,3% nella coorte 2014-2015 vs 37,3% nella coorte 2020-2021) e di pazienti che hanno rifiutato qualsiasi strategia di FP/OFP (2,0% nella coorte 2014-2015 vs 1,9% nella coorte 2020-2021); possiamo invece rimarcare un aumento delle pazienti che hanno usufruito di entrambi i tipi di strategie nel secondo biennio rispetto al primo (4,0% nella coorte 2014-2015 vs 13,1% nella coorte 2020-2021). Inoltre, solo nel biennio 2020-2021, 5 pazienti (4,7%) hanno scelto esclusivamente una tecnica di FP, ovvero la criopreservazione degli ovociti.

Di nota è la presenza di una piccola quota di pazienti, in entrambi i bienni, che ha preferito rifiutare la crioconservazione ovocitaria seppur incentivata dal medico (3,03% nella coorte 2014-2015 vs 5,6% nella coorte 2020-2021). Va comunque sottolineata la netta diminuzione del rifiuto o della mancata segnalazione in cartella clinica dell'utilizzo di metodi di FP/OFP tra le pazienti del secondo biennio rispetto al primo (45,5% nella coorte 2014-2015 vs 21,5% nella coorte 2020-2021) (Tabella IV, Figura 10).

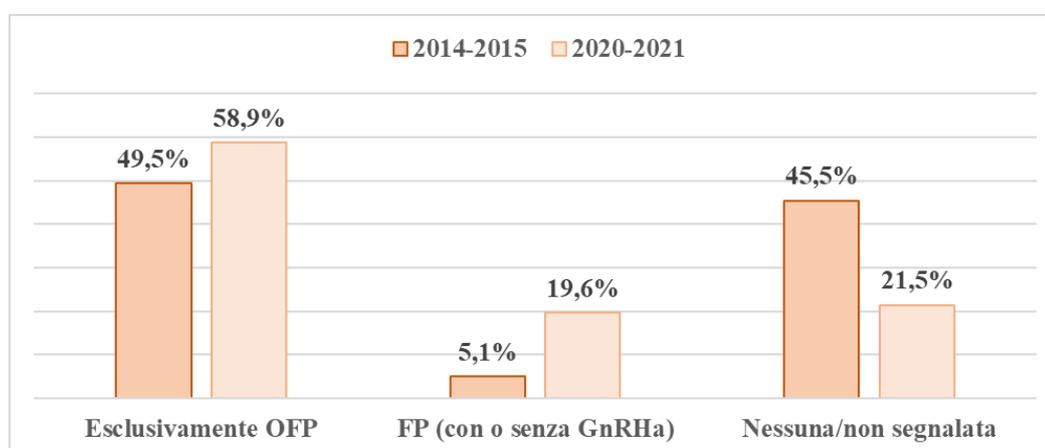


Figura 10. Applicazione di una tecnica di OFP/FP o nessuna/non segnalata in base alla coorte di provenienza. OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica; FP, *fertility*

preservation-preservazione della fertilità; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine.

Infine, mentre non si registra alcuna gravidanza successiva ai trattamenti oncologici tra le pazienti del secondo biennio per via del limitato tempo intercorso ad oggi, al contrario 3 pazienti della coorte 2014-2015 hanno avuto almeno una gravidanza dopo l'interruzione della terapia per eBC. Tra queste, una donna presentava parità alla diagnosi di eBC ed è stata trattata con ChT neoadiuvante; le restanti erano nullipare e sono state trattate con ChT (neo)adiuvante ed ET adiuvente. Solo in una delle due pazienti nullipare è stato registrato il colloquio di oncofertilità in cartella clinica e somministrato un GnRHa.

4.1.3 Analisi univariate e multivariate

4.1.3.1 Analisi univariate sulla popolazione in studio

Dalla nostra analisi emerge come il setting di somministrazione della ChT (adiuvante vs neoadiuvante) non abbia influenzato la scelta di usufruire o meno di tecniche di FP/OFP (74,2% delle pazienti che hanno ricevuto un trattamento neoadiuvante vs 78,2% delle pazienti che hanno ricevuto un trattamento adiuvente, $p=0,88$), né la preferenza verso una determinata strategia piuttosto che un'altra (la crioconservazione ovocitaria è stata scelta dal 9,3% delle pazienti trattate con ChT neoadiuvante vs il 15,4% delle pazienti trattate con ChT adiuvente, $p=0,25$).

L'influenza della classe di età (Tabella V), mostra come nelle pazienti di età ≤ 35 anni alla diagnosi di eBC, si sia registrato un maggior tasso di documentazione della discussione di oncofertilità in cartella clinica o di applicazione di strategie di FP/OFP rispetto a quelle di età >35 anni, differenza statisticamente significativa (87,3% delle pazienti ≤ 35 anni vs 56,7% delle pazienti >35 anni, $p < 0,01$) (Figura 11).

	≤35 anni		>35 anni	
	N =79		N =127	
	n°	%	n°	%
Discussione di oncofertilità e/o applicazione di tecniche di FP/OFP	69	87,3%	72	56,7%
Counseling sulla fertilità documentato	54	68,4%	45	35,4%
Applicazione di tecniche di FP/OFP	66	83,5%	72	56,7%
Esclusivamente OFP	49	62,0%	63	49,6%
FP (con o senza GnRHa)	17	21,5%	9	7,1%
Nessuna/non segnalata	13	16,5%	55	43,3%

Tabella V. Sulla base dell'età alla diagnosi di eBC, si confronta la presenza di documentazione del counseling sulla fertilità e/o l'applicazione di tecniche di FP/OFP. FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine.

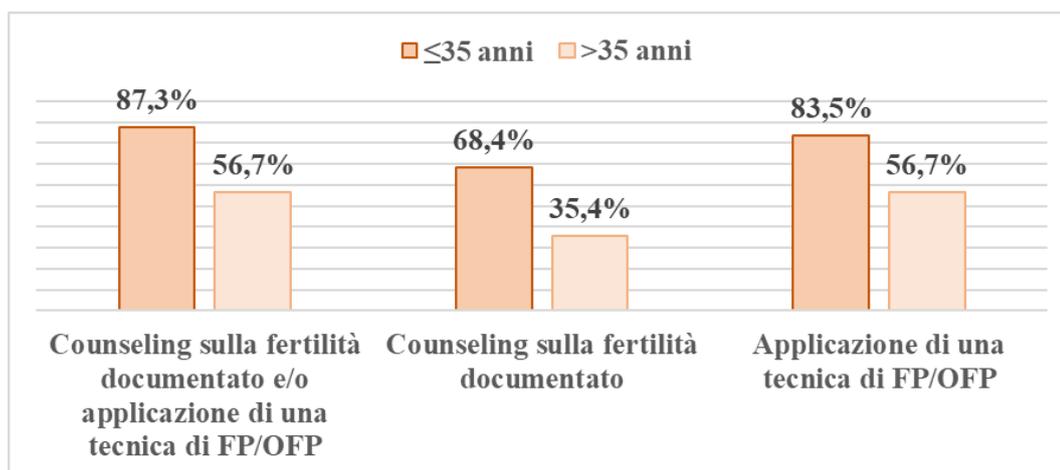


Figura 11. Sulla base dell'età alla diagnosi di eBC, si confronta la documentazione del counseling sulla fertilità e/o l'applicazione di tecniche di FP/OFP. FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica.

Inoltre, l'età alla diagnosi di eBC non ha influenzato il tasso di prescrizione di GnRHa durante la ChT (65,3% delle pazienti con ≤35 anni vs 63% delle pazienti

con >35 anni, $p=0,99$), ma ha influito sull'uso della crioconservazione degli ovociti nelle pazienti sottoposte a trattamenti (neo)adiuvanti (21,5% delle pazienti con ≤ 35 anni vs 7,1% delle pazienti con >35 anni, $p < 0,01$) (Figura 12).

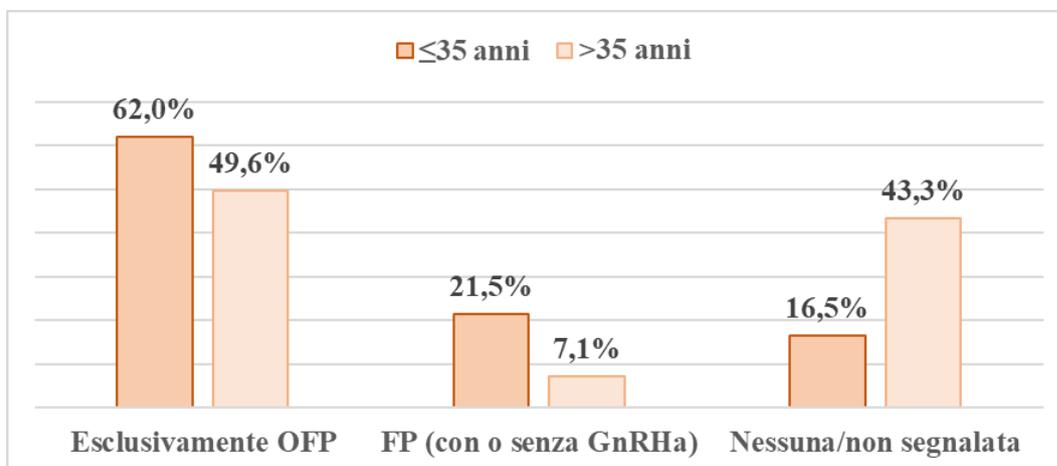


Figura 12. Sulla base dell'età alla diagnosi di eBC, si confronta l'applicazione esclusivamente di tecniche di OFP, l'applicazione di strategie di FP e nessuna/non segnalata. OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica; FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine.

Relativamente alla presenza di precedenti gravidanze, come si può notare dalla Tabella VI, lo stato di nulliparità al momento della diagnosi di eBC si è dimostrato un fattore favorevole per la testimonianza del colloquio di oncofertilità e/o nell'applicazione di strategie di FP/OFP (80,6% delle pazienti nullipare vs 64,5% delle pazienti con precedenti gravidanze, $p = 0,02$). Questa tendenza è stata confermata anche nei parametri presi individualmente, dunque sia nella documentazione del counseling sulla fertilità in cartella clinica (69,4% delle pazienti nullipare vs 36,4% delle pazienti con precedenti gravidanze, $p < 0,01$) sia nell'applicazione delle strategie di FP/OFP (79,2% delle pazienti nullipare vs 62,6% delle pazienti con precedenti gravidanze, $p = 0,02$) (Figura 13). Tuttavia, la nulliparità risulta avere un impatto statisticamente significativo solamente sulla frequenza di utilizzo di OFP.

	Nulliparità		Parità	
	N =72		N =107	
	n°	%	n°	%
Discussione di oncofertilità e/o applicazione di tecniche di FP/OFP	58	80,6%	69	64,5%
Counseling sulla fertilità documentato	50	69,4%	39	36,4%
Applicazione di tecniche di FP/OFP	57	79,2%	67	62,6%
Esclusivamente OFP	33	45,8%	67	62,6%
FP (con o senza GnRHa)	24	33,3%	0	0,0%
Nessuna/non segnalata	15	20,8%	40	37,4%

Tabella VI. Sulla base della parità alla diagnosi di eBC, si confronta la documentazione del counseling sulla fertilità e/o l'applicazione di una strategia di OFP/FP o nessuna/non segnalata. FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine.

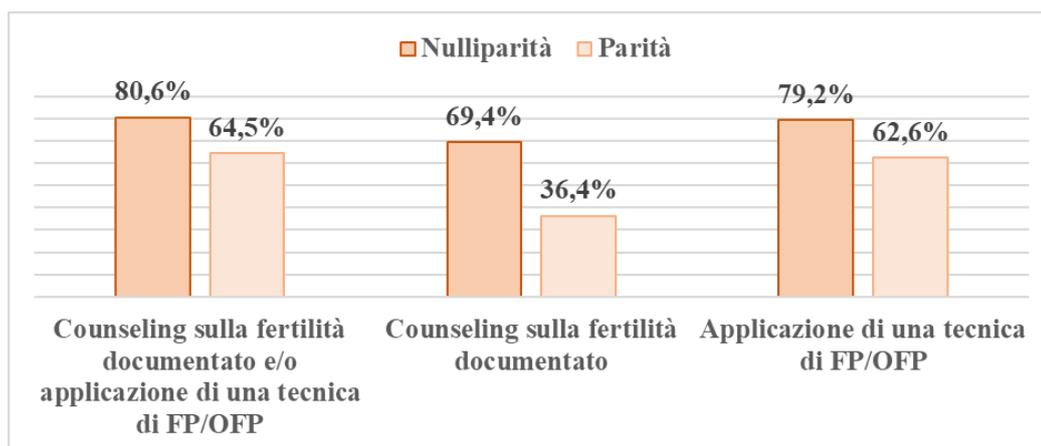


Figura 13. Sulla base della parità alla diagnosi di eBC, si confronta la presenza di counseling documentato sulla fertilità e/o l'applicazione di una strategia di FP/OFP. FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica.

La parità/nulliparità ha influito in modo significativo sulla scelta delle tecniche di OFP o FP: infatti, sono state specialmente le pazienti con parità alla diagnosi di eBC ad utilizzare esclusivamente GnRHα durante la ChT (55,9% delle pazienti nullipare vs 70,5% delle pazienti con precedenti gravidanze, $p = 0,03$), mentre si sono avvalse anche della crioconservazione di ovociti prima dell'avvio dei trattamenti unicamente le pazienti nullipare al momento della diagnosi di eBC (33,3% delle pazienti nullipare vs 0,0% delle pazienti con precedenti gravidanze, $p < 0,01$) (Figura 14).

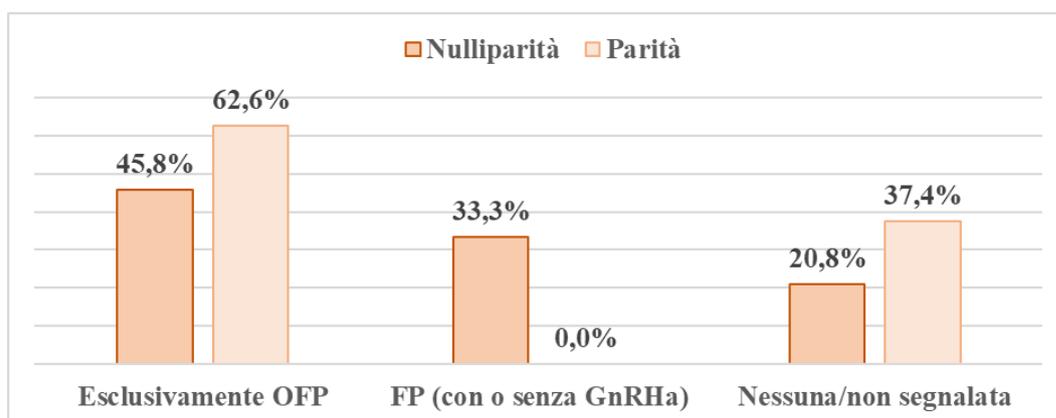


Figura 14. Sulla base della parità alla diagnosi di eBC, si confronta l'applicazione di tecniche di OFP, l'applicazione di strategie di FP o nessuna/non segnalata. OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica; FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; GnRHα, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine.

4.1.3.2 Analisi multivariata di confronto fra bienni

Tra un biennio e l'altro non abbiamo riscontrato variazioni significative negli approcci terapeutici, con frequenze di prescrizione di ChT (neo)adiuvante che risultano stabili tra i due periodi (85,9% nella coorte 2014-2015 vs 84,1% nella coorte 2020-2021) (Tabella IV). Tra le pazienti che hanno ricevuto ChT (neo)adiuvante, è emersa una significativa differenza nell'applicazione di almeno una strategia di OFP a favore del secondo biennio (57,6% nella coorte 2014-2015 vs 70% nella coorte 2020-2021, $p = 0,03$); ugualmente significativo è stato il divario nel tasso di applicazione di tecniche di FP (5,1% nella coorte 2014-2015 vs 19,6% nella coorte 2020-2021, $p < 0,01$) (Tabella IV, Figura 10). Inoltre, tra le pazienti sottoposte a crioconservazione degli ovociti nel biennio 2020-2021, il 23,8% ha ricevuto solo ET adjuvante.

L'influenza dell'età nella scelta di applicazione di tecniche di FP/OFP si è dimostrata significativamente influente esclusivamente nel primo biennio (Tabella VIIa/b), mentre non raggiunge la significatività statistica nel biennio 2020-2021 (87,0% delle pazienti ≤ 35 anni vs 72,1% delle pazienti > 35 anni, $p = 0,18$).

Coorte 2014-2015						
		≤ 35 anni		> 35 anni		
		N = 33		N = 66		
		n°	%	n°	%	
Discussione di oncofertilità e/o applicazione di tecniche di FP/OFP		27	81,8%	28	42,4%	$p < 0.01$
Counseling sulla fertilità documentato		19	57,6%	18	27,3%	$p < 0.01$
Applicazione di tecniche di FP/OFP		26	78,8%	28	42,4%	$p < 0.01$

Coorte 2020-2021						
		≤ 35 anni		> 35 anni		
		N = 46		N = 61		
		n°	%	n°	%	
Discussione di oncofertilità e/o applicazione di tecniche di FP/OFP		42	91,3%	44	72,1%	$p = 0,01$
Counseling sulla fertilità documentato		35	76,1%	27	44,3%	$p < 0.01$
Applicazione di tecniche di FP/OFP		40	87,0%	44	72,1%	$p = 0,18$

Tabella VIIa/b. Sulla base dell'età alla diagnosi di eBC e della coorte di provenienza, si confronta la presenza di documentazione del counseling sulla fertilità e/o l'applicazione di una strategia di FP/OFP. FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica.

Relativamente alla presenza di una gravidanza precedente alla diagnosi di eBC, nel primo biennio emerge una maggiore attenzione alla tematica dell'oncofertilità nelle

pazienti nullipare, sia nella documentazione del counseling di oncofertilità nelle cartelle cliniche e/o nell'applicazione di tecniche di FP/OFP (76,9% delle pazienti nullipare alla diagnosi di eBC vs 44,7% delle pazienti con almeno una precedente gravidanza alla diagnosi di eBC, $p < 0.01$), sia nei parametri considerati separatamente. Per contro, nel biennio 2020-2021 (Tabella VIIIb), mentre lo stato di parità non sembra aver avuto un ruolo rilevante sulla scelta di applicare strategie di FP/OFP (80,4% delle pazienti nullipare alla diagnosi di eBC vs 78,3% delle pazienti con precedenti gravidanze alla diagnosi di eBC, $p = 0,93$), risulta esserci stato un impatto statisticamente significativo sulla testimonianza in cartella clinica del colloquio sulla fertilità (71,7% delle pazienti con precedenti gravidanze alla diagnosi di eBC vs il 48,3% delle pazienti nullipare alla diagnosi di eBC, $p = 0,02$).

	Coorte 2014-2015				
	Nulliparità		Parità		
	N =26		N =47		
	n°	%	n°	%	
Discussione di oncofertilità e/o applicazione di tecniche di FP/OFP	20	76,9%	21	44,7%	$p < 0.01$
Counseling sulla fertilità documentato	17	65,4%	10	21,3%	$p < 0.01$
Applicazione di tecniche di FP/OFP	20	76,9%	20	43,5%	$p < 0.01$

	Coorte 2020-2021				
	Nulliparità		Parità		
	N =46		N =60		
	n°	%	n°	%	
Discussione di oncofertilità e/o applicazione di tecniche di FP/OFP	38	82,6%	48	80,0%	<i>p</i> =0,73
Counseling sulla fertilità documentato	33	71,7%	29	48,3%	<i>p</i> =0,02
Applicazione di tecniche di FP/OFP	37	80,4%	47	78,3%	<i>p</i> =0,93

Tabella VIIIa/b. Sulla base della parità alla diagnosi di eBC e della coorte di provenienza, si confronta la presenza di documentazione del counseling sulla fertilità e/o l'applicazione di una tecnica di FP/OFP. FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica.

Infine, la pandemia da COVID-19 non è stata citata in alcuna cartella clinica del campione in esame come fattore d'impatto nelle decisioni riguardanti le strategie di FP/OFP.

4.2 GRAVIDANZE DOPO NEOPLASIA DELLA MAMMELLA

4.2.1 Caratteristiche del campione

Dalla popolazione di 485 pazienti trattate per eBC nel decennio 2011-2021 presso l'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS (U.O.C. Oncologia 2) di Padova, abbiamo potuto ricavare un campione di 22 pazienti (pari al 4,5% della popolazione) che avessero avuto almeno un parto a termine successivamente alla diagnosi oncologica.

Come riportato in Tabella IX, l'età mediana del campione alla diagnosi era di 33,5 anni, con range 21-44 anni, e la maggioranza delle pazienti aveva un'età ≤ 35 anni al momento della diagnosi di eBC (77,3% con età ≤ 35 anni alla diagnosi vs 22,7% con età > 35 anni alla diagnosi).

		N =22	
		Età mediana alla diagnosi =33,5 anni	
		Range =21-44 anni	
		n°pazienti	Percentuale
Età alla diagnosi	≤35	17	77,3%
	>35	5	22,7%
Parità alla diagnosi	No	15	68,2%
	Si	4	18,2%
	Ignoto	3	13,6%
Tipo istologico	Duttale	18	81,8%
	Lobulare	3	13,6%
	Altro	1	4,6%
Stadio Ajacc	I	6	27,3%
	II	13	59,1%
	III	3	13,6%
Dimensione del tumore (T)	1	8	36,4%
	2	11	50,0%
	3	3	13,6%
N° linfonodi (N)	0	10	45,5%
	1	9	40,9%
	2	3	13,6%

Tabella IX. Caratteristiche del campione e della neoplasia.

Le fasce d'età maggiormente rappresentate sono state 26-30 anni e 33-39 anni (Figura 15).

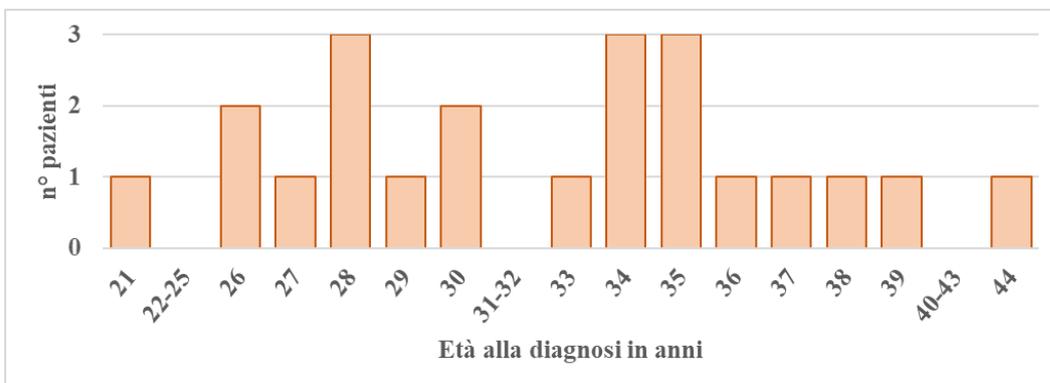


Figura 15. Età alla diagnosi di eBC.

Come si può notare nella Tabella IX, abbiamo potuto reperire le informazioni relative alla parità al momento della diagnosi di eBC dalle cartelle cliniche di 19 pazienti (86,4% del campione), constatando un maggior numero di pazienti nullipare (18,2% con almeno una precedente gravidanza alla diagnosi vs 68,2% nullipare alla diagnosi); in un singolo caso la diagnosi di eBC è stata posta nel corso della gestazione. Delle quattro pazienti con almeno una precedente gravidanza, il 75,0% (tre pazienti) ne ha avuta solo una e il 25,0% (una paziente) ne ha avute tre. Il dato relativo agli aborti pre-diagnosi di eBC era disponibile in cartella clinica solo per 8 pazienti: una paziente nullipara ha avuto un aborto, una paziente pluripara (3 precedenti gravidanze) ha avuto 2 aborti e una paziente con una precedente gravidanza ha avuto un aborto.

In riferimento al tipo istologico (Tabella X), l'81,8% delle pazienti presentava un carcinoma infiltrante di istotipo non speciale, mentre il 13,6% aveva una diagnosi di carcinoma lobulare infiltrante. Inoltre, la maggioranza del campione aveva una neoplasia HR+ (59,1% con neoplasia HR+ vs 40,9% con neoplasia HR-).

Altresì, la caratterizzazione dei geni BRCA 1/2 è stata derivata solo in parte dalle cartelle cliniche: nel 22,7% dei casi era documentata la presenza di una mutazione patogenetica vs il 54,6% dei casi con test negativo o non informativo (Tabella X).

		N =22	
		Età mediana alla diagnosi =33,5 anni	
		Range =21-44 anni	
		n°pazienti	Percentuale
Grado	2	6	27,3%
	3	15	68,2%
	Ignoto	1	4,5%
Stato HR (ER e/o PgR)	<10%	9	40,9%
	≥10%	13	59,1%
HER2	Positivo	8	36,4%
	Negativo	14	63,6%
Ki67	<20%	2	9,1%
	20-40%	11	50,0%
	>40%	9	40,9%
BRCA	Mutato	5	22,7%
	Wild-type	12	54,6%
	Ignoto	5	22,7%

Tabella X. Caratteristiche della neoplasia. HR, *hormone receptor*-recettore ormonale; ER, *estrogen receptor*-recettore degli estrogeni; PgR, *progesterone receptor*-recettore del progesterone; HER2 (ERBB2), *human epidermal growth factor receptor 2*.

Dalla Tabella XI possiamo evincere le caratteristiche dei trattamenti somministrati alle pazienti. Diciannove pazienti hanno ricevuto ChT (86,4%), prevalentemente di tipo adiuvante (50,0% del campione ha fatto ChT adiuvante vs 36,4% del campione ha ricevuto ChT neoadiuvante). Tra le pazienti che hanno ricevuto ChT (neo)adiuvante, solo una paziente non ha assunto GnRH α durante la terapia.

Tre pazienti non sono state sottoposte a ChT (13,6%), ricevendo la sola ET adiuvante. Nel campione in studio, hanno assunto ET adiuvante il 59,1% delle pazienti, così suddivise: 45,5% tamoxifene vs 13,6% GnRH α + exemestane. Dieci pazienti hanno deciso di interromperla, per scelta o intolleranza, prima di completare il programma terapeutico previsto di almeno 5 anni; inoltre, solo quattro pazienti (delle 6 che la avevano interrotta per ricercare una gravidanza) hanno ripreso l'ET dopo il parto. Gli intervalli tra interruzione e ripresa sono stati di 16, 22, 29, 33 mesi, con mediana di 25,5 mesi (2,1 anni).

Tutte le pazienti, dunque, sono state sottoposte ad almeno un trattamento sistemico, che sia ChT (neo)adiuvante o ET adiuvante.

		N =22	
		Età mediana alla diagnosi =33,5 anni	
		Range =21-44 anni	
		n°pazienti	Percentuale
Tipo di intervento chirurgico	Mastectomia	17	77,3%
	Quadrantectomia	3	13,6%
	Altro	2	9,1%
Chemioterapia	No	3	13,6%
	Si	19	86,4%
Setting ChT	Adiuvante	11	50,0%
	Neoadiuvante	8	36,4%
	Non eseguita ChT	3	13,6%
Radioterapia	No	12	54,5%
	Si	10	45,5%
Terapia endocrina	No	9	40,9%
	Si	13	59,1%
Tipo ET	Tamoxifene	10	45,5%
	GnRHa+exemestane	3	13,6%
	Non eseguita ET	9	40,9%
Counseling sulla fertilità documentato	No	5	22,7%
	Si	17	77,3%
FP (con o senza GnRHa)	No	14	63,6%
	Si	8	36,4%

Tabella XI. Caratteristiche del trattamento. ChT, chemioterapia; ET, *endocrine therapy*-terapia ormonale; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine; FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine.

In tabella XII sono state considerate solo le pazienti sottoposte a ChT (neo)adiuvante: per quanto riguarda l'attuazione di una strategia di FP, si può rimarcare un'influenza della condizione di nulliparità alla diagnosi di eBC, oltre che dell'età.

	N = 19							
	≤35 anni		>35 anni		Nulliparità		Parità	
	N = 16		N = 3		N = 12		N = 4	
	n°	%	n°	%	n°	%	n°	%
Esclusivamente OFP	8	50,0%	1	33,3%	4	33,3%	3	75,0%
FP (con o senza GnRHa)	7	43,7%	1	33,3%	6	50,0%	1	25,0%
Nessuna/non segnalata	1	6,3%	1	33,3%	2	16,7%	0	0,0%

Tabella XII. Applicazione esclusivamente di OFP o FP o nessuna/non segnalata tra le pazienti che hanno ricevuto chemioterapia. FP, *fertility preservation*-preservazione della fertilità; OFP, *ovarian function preservation*-preservazione della funzione ovarica; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine.

4.2.2 Caratteristiche delle gravidanze

Nella Tabella XIII sono descritte le caratteristiche delle gravidanze, quando note. Nel campione di 22 pazienti sono stati registrati 25 parti totali dopo la diagnosi di eBC, di cui 22 corrispondevano al primo parto a termine dopo la diagnosi, mentre tre pazienti hanno avuto anche un'altra successiva gravidanza. Nel 31,8% dei casi si è trattato di parti a termine, mentre, nel 9,1% di parti pretermine, di cui uno a 31 settimane in un quadro di preeclampsia e un altro risultato in un taglio cesareo programmato per via della comparsa di recidiva di BC in corso di gravidanza. Nel 59,1% dei casi non è stato invece possibile ricostruire il dato sul termine della gravidanza. In tutto, i tagli cesarei documentati sono stati quattro.

		N =22	
		Età mediana al primo parto = 39 anni	
		Range = 27-49 anni	
		n°pazienti	Percentuale
Parto a termine	No	2	9,1%
	Si	7	31,8%
	Ignoto	13	59,1%
Concepimento	PMA	6	27,3%
	Ignoto	16	72,7%
Secondo parto dopo la diagnosi	No	19	86,4%
	Si	3	13,6%
Aborto dopo la diagnosi	No	20	90,9%
	Si	2	9,1%

Tabella XIII. Caratteristiche delle gravidanze. PMA, procreazione medicalmente assistita.

L'età mediana al primo parto è risultata di 39 anni, con range 27-49 anni. Tredici pazienti (59,1%) presentavano un'età >35 anni e nove pazienti (40,9%) un'età ≤35 anni al momento del primo parto (Figura 16).

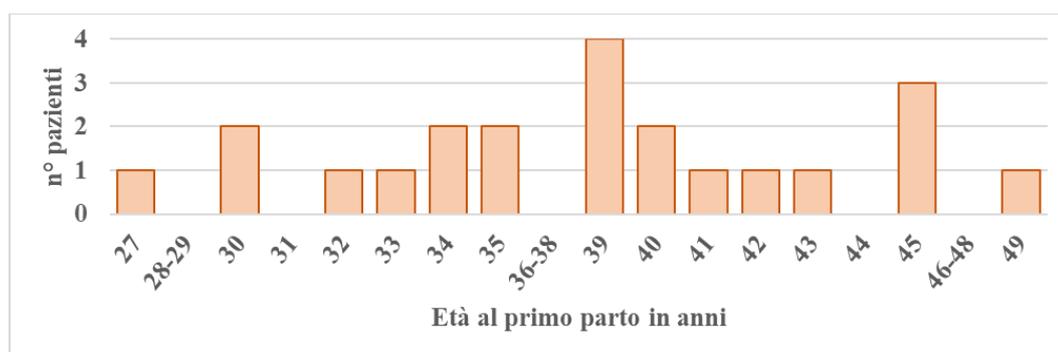


Figura 16. Età al primo parto.

Dalla Tabella XIII si può evincere che il 27,3% delle pazienti ha usufruito di tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA): una paziente si è sottoposta a fecondazione assistita con due tentativi infruttuosi prima di ottenere un esito positivo, una paziente ha scelto la fecondazione in vitro con scongelamento di ovociti precedentemente raccolti, due pazienti hanno giovato di fecondazione eterologa e delle restanti non si conosce precisamente la tecnica. I figli di cui

abbiamo potuto conoscere lo stato di salute non hanno riportato patologie alla nascita. Per quanto concerne gli aborti dopo la diagnosi di eBC, una paziente ha avuto due aborti spontanei dopo procedure di fecondazione assistita e una paziente si è sottoposta a raschiamento alla terza gravidanza, con le due precedenti andate a buon fine.

4.2.3 Analisi di follow-up

Tutte le pazienti erano ancora in vita al momento dell'ultimo follow-up e l'intervallo mediano tra diagnosi e ultimo follow-up è stato di 7 anni (con range 2-11 anni) e tra primo parto e ultimo follow-up di 8 mesi (range 0-74 mesi); per nove pazienti il follow-up era superiore a un anno (Tabella XIV).

Intervallo	Mediana in mesi (range)	Mediana in anni (range)
Diagnosi-primo parto	63 (29-140)	5 (2-11)
Fine ChT-primo parto	56 (22-134)	4 (1-11)
Fine ET-primo parto	24 (13-69)	2 (1-5)
Inizio-interruzione ET* (n° =13)	37 (8-96)	3 (0-8)
Interruzione-ripresa ET (n° =4)	26,5 (16-33)	2 (1-2)
Primo parto-ripresa ET (n° =4)	1,5 (1-4)	0 (0-0)
Diagnosi-ultimo follow up	87 (32-141)	7 (2-11)
Primo parto-ultimo follow up	8 (0-74)	0 (0-6)

*10 pazienti hanno interrotto la ET adiuvante prima di completare il programma terapeutico previsto, di queste solo 4 la hanno ripresa.

Tabella XIV. Intervallo in mesi e anni tra diagnosi e primo parto, fine ChT (chemioterapia) e primo parto, fine ET (*endocrine therapy*, terapia ormonale) e primo parto, inizio ed interruzione ET, interruzione e ripresa ET, primo parto e ripresa ET, diagnosi e ultimo follow-up e primo parto e ultimo follow-up.

Per quanto riguarda l'intervallo tra diagnosi di eBC e primo parto, due pazienti hanno partorito poco più di due anni dopo la diagnosi, mentre l'intervallo più lungo è stato di 11 anni.

Prendendo in considerazione l'intervallo tra la fine dei trattamenti (ChT (neo)adiuvante/ET adiuvante) e primo parto, abbiamo notato intervalli più brevi dopo l'ET adiuvante. Infatti, per tre pazienti tale intervallo è risultato essere di 13,

15 e 18 mesi, mentre nella maggior parte dei casi l'intervallo è risultato essere >24 mesi. Il tempo mediano di durata della ET è stato di 37 mesi (3 anni), con range variabile da 8 mesi a 8 anni. Il tempo mediano di sospensione della terapia ormonale è stato di 26,5 mesi (2 anni) e il tempo mediano di ripresa della ET dopo il parto, quando avvenuta, è stato di 1,5 mesi.

Considerando il tempo intercorso tra la fine della ChT e la gravidanza, l'intervallo minore tra ultima somministrazione di ChT adiuvante e parto è stato di 22 mesi in una paziente trattata per eBC triplo negativo e non candidata a ET, mentre l'intervallo maggiore è stato registrato in una paziente sottoposta a ChT adiuvante seguita da 8 anni di ET adiuvante e che ha partorito circa tre anni dopo il termine della ET, a un totale di 11 anni e 2 mesi dall'ultima infusione di ChT.

4.2.4 Analisi delle recidive

Abbiamo, inoltre, esaminato le caratteristiche delle pazienti andate incontro a una recidiva di malattia e l'intervallo tra la diagnosi di recidiva e la diagnosi e la fine dei trattamenti per l'eBC iniziale (Tabella XV), oltre che tra diagnosi di recidiva e successiva gravidanza.

Intervallo	Mediana in mesi (range)	Mediana in anni (range)
Diagnosi-recidiva	73 (53-131)	6 (4-10)
Fine ET-recidiva	36 (20-58)	3 (1-4)
Primo parto-recidiva	6 (4-45)	0 (0-3)

Tabella XV. Intervallo in mesi e anni tra diagnosi e recidiva, fine ET (*endocrine therapy*, terapia ormonale) e recidiva, primo parto e recidiva.

Cinque pazienti (22,7%) hanno avuto una recidiva: nell'ordine, una recidiva solo a distanza (Tabella XVI), una sia locale che a distanza (Tabella XVII), un secondo tumore mammario (Tabella XVIII), una solo locale in corso di gravidanza (Tabella XIX), una solo a distanza in corso di gravidanza (Tabella XX).

Paziente 1	
Età alla diagnosi	39 anni
Diagnosi iniziale	<i>carcinoma lobulare infiltrante</i> G2, cT3 cN0, ER 90% e PgR 0%, HER2+, Ki67 20%, stadio IIB
Trattamento	<p>ChT neoadiuvante con <i>fluorouracile</i>, <i>epirubicina</i> e <i>ciclofosfamide</i> q3w per 3 cicli seguita da <i>paclitaxel</i> e <i>trastuzumab</i> qw per 12 cicli, senza GnRHa</p> <p>mastectomia, con riscontro di residuo di malattia di singole cellule e microaggregati</p> <p>terapia adiuvante con <i>trastuzumab</i> per 14 cicli</p> <p>ET adiuvante con <i>tamoxifene</i> per 30 mesi</p>
Outcome	ricidiva a distanza sul fegato
Intervallo diagnosi-ricidiva	73 mesi (6 anni)
Intervallo interruzione ET adiuvante-ricidiva	36 mesi (3 anni)
Intervallo ripresa ET adiuvante-ricidiva	2 mesi
Intervallo primo parto-ricidiva	6 mesi

Tabella XVI. Caratteristiche della prima paziente con ricidiva. T, dimensione del tumore primitivo; N, linfonodi ascellari; ER, *estrogen receptor*-recettore degli estrogeni; PgR, *progesterone receptor*-recettore del progesterone; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; ChT, chemioterapia; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine; ET, *endocrine therapy*-terapia ormonale.

Paziente 2	
Età alla diagnosi	35 anni
Diagnosi iniziale	<i>carcinoma infiltrante NST cT2c cN1, G2, stadio IIB, ER 80% e PgR 80%, HER2-, Ki67 40%</i>
Trattamento	<p style="text-align: center;">rifiuta ChT neoadiuvante</p> <p>mastectomia, con riscontro di <i>carcinoma infiltrante NST</i> con componente mucinosa, multiplo, T1c N1a, G3, HR+ e HER2-, Ki67 90%</p> <p>ChT adiuvante con <i>epirubicina</i> e <i>ciclofosfamide</i> q3w per 4 cicli seguita da <i>paclitaxel</i> qw per 12 cicli, associata a GnRHa (<i>triptorelina</i>)</p> <p>ET adiuvante con GnRHa ed <i>exemestane</i>, dopo 6 mesi passa a GnRHa e <i>tamoxifene</i></p>
Outcome	ricidiva locale sulla mammella sinistra e a distanza su osso e fegato
Intervallo diagnosi-ricidiva	67 mesi (5 anni)
Intervallo interruzione ET adiuvante-ricidiva	20 mesi (1 anno)
Intervallo primo parto-ricidiva	4 mesi

Tabella XVII. Caratteristiche della seconda paziente con recidiva, affetta da variante patogena di BRCA2. NST, *non special type*-istotipo non speciale; T, dimensione del tumore primitivo; N, linfonodi ascellari; ER, *estrogen receptor*-recettore degli estrogeni; PgR, *progesterone receptor*-recettore del progesterone; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; ChT, chemioterapia; HR, *hormone receptors*-recettori ormonali; GnRHa, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine; ET, *endocrine therapy*-terapia ormonale.

Paziente 3	
Età alla diagnosi	28 anni
Diagnosi iniziale	<i>carcinoma duttale infiltrante</i> T1c N0, G3, Ki67 70%, HR+, HER2-
Trattamento	quadrantectomia radioterapia ChT adiuvante con <i>fluorouracile</i> , <i>epirubicina</i> e <i>ciclofosfamide</i> q3w per 6 cicli, seguita da <i>paclitaxel</i> qw per 8 cicli
Outcome	recidiva controlaterale di carcinoma mammario HR+
Intervallo diagnosi-recidiva	131 mesi (10 anni)
Intervallo primo parto-recidiva	45 mesi (3 anni)

Tabella XVIII. Caratteristiche della terza paziente con recidiva, portatrice di una variante non patogenetica di BRCA2. T, dimensione del tumore primitivo; N, linfonodi ascellari; HR, *hormone receptors*-recettori ormonali; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; ChT, chemioterapia.

Paziente 4	
Età alla diagnosi	36 anni
Diagnosi iniziale	<i>carcinoma duttale infiltrante</i> G3, T1c N0, stadio IA, ER 66% e PgR 66%, HER2+, Ki67 20%
Trattamento	rifiuta ChT adiuvante mastectomia ET adiuvante con <i>tamoxifene</i> sospesa volontariamente dopo 32 mesi
Outcome	ricidiva locale omolaterale, per cui sottoposta a quadrantectomia in corso di gravidanza, con riscontro di <i>carcinoma duttale infiltrante</i> T1c, N0, G3, Ki67 20%, HR+, HER2-
Intervallo diagnosi-ricidiva	92 mesi (7 anni)
Intervallo interruzione ET adiuvante-ricidiva	58 mesi (4 anni)

Tabella XIX. Caratteristiche della quarta paziente con ricidiva in gravidanza, portatrice di una variante non patogenetica di BRCA2. T, dimensione del tumore primitivo; N, linfonodi ascellari; ER, *estrogen receptor*-recettore degli estrogeni; PgR, *progesterone receptor*-recettore del progesterone; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; ChT, chemioterapia; ET, *endocrine therapy*-terapia ormonale; HR, *hormone receptors*-recettori ormonali.

Paziente 5	
Età alla diagnosi	28 anni
Diagnosi iniziale	<i>carcinoma duttale infiltrante</i> G3, cT2 cN0, stadio IIA, ER 0% e PgR 0%, HER2-, Ki67 80%
Trattamento	ChT neoadiuvante con <i>carboplatino</i> e <i>paclitaxel</i> gg 1,8,15 q4w per 3 cicli seguita da <i>epirubicina</i> e <i>ciclofosfamide</i> q3w per 4 cicli, in associazione a GnRHα mastectomia , con residuo di <i>carcinoma duttale in situ</i>
Outcome	recidiva sistemica per tumore triplo negativo a livello di osso, fegato, polmone, encefalo e tessuti molli; quindi sottoposta a ChT preparto e successivo taglio cesareo
Intervallo diagnosi-recidiva	53 mesi (4 anni)

Tabella XX. Caratteristiche della quinta paziente con recidiva in gravidanza, portatrice di una variante patogenetica di BRCA2. T, dimensione del tumore primitivo; N, linfonodi ascellari; ER, *estrogen receptor*-recettore degli estrogeni; PgR, *progesterone receptor*-recettore del progesterone; HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*; ChT, chemioterapia; GnRHα, *gonadotropin releasing hormone agonists*-agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine.

5 DISCUSSIONE

5.1 CONSULENZA E STRATEGIE DI ONCOFERTILITÀ

Come esposto, le principali linee guida oncologiche raccomandano attualmente la discussione delle tematiche di oncofertilità come parte integrante della gestione clinica delle pazienti in trattamento per eBC [23]. Tale indicazione non è sempre stata condivisa, ma si è evoluta nel tempo, anche in relazione al progressivo accumularsi di evidenze scientifiche a supporto della sicurezza di una gravidanza dopo una diagnosi di eBC, sia dal punto di vista oncologico che ginecologico [38] [18] [6] [53]. Nel presente studio abbiamo osservato un apparente aumento negli anni della sensibilità del gruppo multidisciplinare ed in particolare degli oncologi verso tali temi, riflesso dall'aumentata tracciabilità dell'avvenuto counseling sulla fertilità nelle cartelle cliniche dal biennio 2014-2015 al 2020-2021. Parallelamente, abbiamo osservato un trend simile anche nell'attuazione di tecniche di FP/OFP, che sono state impiegate con maggiore frequenza nel trattamento della coorte più recente. I nostri dati appaiono quindi coerenti con la progressiva evoluzione della letteratura scientifica e con l'indicazione fornita dalle principali linee guida oncologiche.

Nel confronto tra le due coorti, abbiamo rilevato una tendenza di aumento dell'attuazione sia di strategie di OFP che di FP. Quest'ultimo dato, in particolare, potrebbe testimoniare l'evoluzione temporale della distinzione tra OFP e FP. Infatti, la soppressione ovarica con GnRHa induce uno stato di quiescenza temporaneo e reversibile per la durata della ChT e sembra ridurre il rischio di POI e aumentare i tassi di gravidanza dopo il trattamento [57] [58] [29]; tuttavia, la sua efficacia in termini di FP è tuttora dubbia [59] [32]. Se in passato la somministrazione di GnRHa durante la ChT veniva considerata tra le tecniche volte a preservare la fertilità, le evidenze più recenti hanno messo in luce come tale procedura non sia considerabile come un metodo di FP di provata efficacia e sia piuttosto da utilizzarsi in associazione a uno di questi ultimi, quale la criopreservazione di ovociti. Ciò ha portato a una variazione rispetto a tale raccomandazione nelle linee guida ASCO del 2018. In linea con tale evoluzione, abbiamo inoltre notato che, considerando solo le pazienti per cui la discussione di oncofertilità era documentata nella cartella clinica, si osservava un aumento dell'attuazione di tecniche di FP nel secondo biennio, mentre l'utilizzo di tecniche di OFP appariva sostanzialmente stabile nel tempo.

Abbiamo successivamente valutato come si sia evoluto nel tempo l'impatto di alcune specifiche caratteristiche delle pazienti sulla probabilità che l'oncologo curante aprisse la discussione sui temi di oncofertilità e proponesse l'introduzione di procedure di OFP/FP. Considerando l'età alla diagnosi, complessivamente è emersa una significativa maggiore frequenza di documentata discussione del tema e/o di utilizzo di FP/OFP tra le pazienti che avevano ricevuto la diagnosi a un'età ≤ 35 anni, così come un maggiore utilizzo di tecniche di FP nelle pazienti con un'età ≤ 35 anni alla diagnosi di eBC. Tuttavia, l'età alla diagnosi non sembrava avere un impatto sulla prescrizione di GnRHa durante la ChT, mostrando come tale procedura abbia nel tempo acquisito il ruolo di prevenire la sintomatologia legata all'insufficienza ovarica, piuttosto di essere considerata finalizzata alla FP. Inoltre, considerando insieme sia le procedure di OFP che di FP, nel biennio 2020-2021 l'età non appariva un fattore discriminante, con l'attuazione di FP/OFP nell'87% e nel 72,1% delle pazienti con età ≤ 35 e > 35 alla diagnosi, rispettivamente, confermando tale tendenza.

Un quadro simile è emerso considerando lo status di parità al momento della diagnosi di eBC. Infatti, se si considera l'applicazione di strategie di FP/OFP nella coorte 2020-2021, si osserva una tendenza all'applicazione di tecniche di FP/OFP anche in donne con precedenti gravidanze al momento della diagnosi di eBC, con una differenza non statisticamente significativa tra pazienti nullipare e che avevano già prole alla diagnosi. Abbiamo invece riscontrato una differenza significativa rispetto alla presenza di documentazione del counseling di oncofertilità in cartella clinica, in linea con il biennio 2014-2015.

Infine, abbiamo valutato eventuali differenze nella scelta delle strategie di FP/OFP legate al setting di somministrazione della ChT, ovvero se a scopo adiuvante o neoadiuvante. Infatti, al fine di attuare la crioconservazione degli ovociti, è necessaria una precedente stimolazione ovarica con gonadotropine in combinazione o meno con un inibitore dell'aromatasi o tamoxifene, con ritardo nell'inizio della terapia di 2-3 settimane [60] [32]. Nella nostra popolazione, il setting del trattamento non si è dimostrato influenzare significativamente né l'utilizzo di tecniche di FP/OFP, né il tipo di strategia adottata, con utilizzo di criopreservazione di ovociti nel 9,3% delle pazienti trattate a scopo neoadiuvante vs nel 15,4% delle pazienti trattate con setting adiuvante. Nonostante ciò, nella nostra analisi sono emersi dei casi di rifiuto della crioconservazione degli ovociti (3 e 6 pazienti,

rispettivamente, nel primo e nel secondo biennio) che potrebbero essere ricondotti alla preoccupazione di ritardare l'inizio dei trattamenti oncologici. In realtà, questo timore sarebbe infondato secondo i dati di letteratura che mostrano l'assenza di un divario rilevante nella DFS o nella OS a 5 anni con o senza il ritardo per stimolazione ovarica con gonadotropine in una coorte retrospettiva di 272 pazienti trattate per eBC presso il Dana-Farber Cancer Institute [61] [29].

Volendo compiere un confronto con i dati della letteratura, i nostri risultati si discostano leggermente da quelli riportati dallo studio prospettico PREFER [21], che ha valutato i tassi di adesione alle tecniche di OFP proposte alle pazienti candidate a ChT (neo)adiuvante per eBC in Italia dal 2012 al 2020, finestra temporale che si sovrappone parzialmente a quella del campione da noi esaminato. In quell'esperienza, hanno accettato una consulenza riproduttiva completa presso l'unità di fertilità il 34,6% delle pazienti vs il 48,1% del nostro campione, mentre hanno usufruito di strategie di FP il 18,2% delle pazienti vs il 12,6% del nostro campione. Infine, l'uso di tecniche di OFP è stato accettato dal 76,7% delle pazienti nello studio PREFER vs il 54,4% del nostro campione. Tali differenze vanno senz'altro almeno in parte ascritte al diverso disegno del nostro studio rispetto allo studio PREFER, trattandosi nel primo caso di un'analisi descrittiva su una coorte retrospettiva di dati di real-world, mentre nel secondo di uno studio prospettico su una popolazione di studio selezionata. Vanno inoltre considerati i limiti di un'analisi retrospettiva come la nostra. Infatti, la presenza di una quota di pazienti che ha scelto di usufruire di strategie di FP/OFP benché non fosse stata documentata in cartella l'avvenuta discussione del tema dell'oncofertilità in entrambi i bienni esaminati (16,2% nella coorte 2014-2015 vs 22,4% nella coorte 2020-2021) suggerisce che tale approccio non consenta di catturare appieno la prassi clinica degli oncologi rispetto a questo tema.

Invece, a riprova di un andamento evolutivo, abbiamo trovato dati piuttosto discordanti dello studio di Letourneau et al. [62], che includeva un grande numero di pazienti con età compresa tra 18 e 40 anni al momento della diagnosi di alcuni tumori comuni e sottoposte a terapia oncologica tra il 1993 e il 2007, con l'obiettivo di valutare la presenza della consulenza pretrattamento sulla fertilità e le azioni atte a preservarla. In questo caso, hanno usufruito di tecniche di FP/OFP solo il 4% delle pazienti vs il 67,0% nel nostro campione. In prima ipotesi, la ragione di tale

differenza potrebbe essere legata al fatto che il nostro studio prende in esame un periodo storico più recente.

Un'ulteriore conferma del miglioramento dell'approccio verso il tema dell'oncofertilità si ha osservando i dati dello studio di Kim et al. [63], il quale ha arruolato nel 2012 donne di età compresa tra 18 e 35 anni sopravvissute a una diagnosi di cancro e che venivano sottoposte a un questionario sull'uso di tecniche per preservare la fertilità nel corso dei trattamenti effettuati in passato. Risultava che avessero usufruito del counseling sulla fertilità il 20% delle pazienti vs il 67,0% delle pazienti nel nostro campione e che avessero utilizzato strategie di OFP il 20% delle pazienti vs il 54,4% delle pazienti nel nostro campione. Tali differenze suggeriscono ancora una volta un possibile trend nel tempo di maggiore consapevolezza del tema di oncofertilità da parte degli oncologi curanti così come delle pazienti.

Infine, abbiamo voluto valutare, tramite il confronto tra i due bienni presi in esame, se vi fosse stata un'influenza della pandemia da COVID-19 nell'applicazione di strategie di FP/OFP. Nonostante la pandemia abbia posto importanti limiti operativi all'attuazione delle tecniche di FP, non abbiamo riscontrato alcuna menzione di impedimenti legati ad essa nelle cartelle cliniche prese in esame. È ragionevole ritenere che, seppure la pandemia possa aver influito sull'attuazione di tecniche di FP/OFP durante il biennio 2020-2021, tale dato sia mascherato nel confronto con il biennio 2014-2015 dalla progressiva migliore integrazione del tema dell'oncofertilità nella gestione clinica delle pazienti affette da eBC [40].

5.2 GRAVIDANZE DOPO NEOPLASIA DELLA MAMMELLA

Pur in presenza di un campione di numerosità limitata (n=22), abbiamo valutato le caratteristiche di una popolazione di pazienti che hanno avuto almeno una gravidanza a termine dopo i trattamenti per eBC.

La prima osservazione è rappresentata da un range d'età alla diagnosi molto ampio, dai 21 fino a oltre i 40 anni, con una mediana di 33,5 anni; analogamente, l'età mediana al primo parto è risultata di 39 anni, con range 27-49 anni. Se la prima parte del nostro studio metteva in luce come l'età alla diagnosi aveva un impatto sulla probabilità che alle pazienti fosse offerto il counseling di oncofertilità, questi dati suggeriscono che l'età possa non risultare un fattore limitante nella realizzazione di un progetto di maternità dopo eBC, anche nel contesto del

progressivo spostamento in avanti dell'età media alla prima gravidanza nella popolazione generale [64].

Diversi studi retrospettivi hanno ormai dimostrato che una gravidanza successiva ai trattamenti per HR+ eBC non sia associata a un aumento del rischio di recidiva della malattia, e che non vi sia una peggiore sopravvivenza nelle donne andate incontro a gravidanza rispetto a coloro che non hanno avuto successive gravidanze [16] [38] [52]. Anzi, secondo una metanalisi che includeva 39 studi clinici, la DFS e la OS sono risultate addirittura più favorevoli nelle donne con successiva gravidanza [52] e si è evidenziata una maggiore OS nelle pazienti che hanno avuto un successivo parto vivo rispetto a quelle che non hanno avuto un successivo parto vivo [38]. In aggiunta, sebbene l'assunzione di ET adiuvante per 5-10 anni allo scopo di ridurre il rischio di recidiva si associ ad una naturale diminuzione della riserva ovarica [65] [66] vi è evidenza che si possa ottenere rapidamente una gravidanza spontanea dopo BC [18].

I primi solidi dati di tipo prospettico sulla fattibilità e la sicurezza di ricercare una gravidanza dopo la diagnosi di eBC interrompendo il trattamento endocrino adiuvante a tale scopo, derivano dallo studio POSITIVE [53], che si proponeva di valutare se l'interruzione della ET adiuvante per un periodo massimo di 2 anni, con washout di 3 mesi, per consentire gravidanza, parto e allattamento al seno possa comportare un aumento del rischio di recidiva della malattia. I primi risultati, a un follow-up mediano di 41 mesi, si sono dimostrati rassicuranti, mostrando la sostanziale sovrapposibilità del rischio di recidiva per le pazienti arruolate nello studio rispetto a una coorte storica che non aveva sospeso l'ET per ricercare una gravidanza [53].

Considerando il nostro campione, il 45,5% delle pazienti avevano ricevuto una diagnosi di HR+ eBC e hanno interrotto la ET adiuvante, rappresentando quindi un sottogruppo con caratteristiche simili a quelle della popolazione dello studio POSITIVE. Considerando solo tale sottogruppo, i casi di eBC in stadio I/II erano il 100% nel nostro studio e il 93,4% nello studio POSITIVE, mentre le pazienti trattate con ChT erano rispettivamente l'80,0% vs il 62,0%. Pur considerando l'impossibilità di ricostruire la storia gestazionale per tutte le pazienti del nostro campione, nel sottogruppo in esame abbiamo osservato che il 50,0% delle pazienti si è servito di tecniche di PMA vs il 43,3% delle pazienti nello studio POSITIVE; inoltre, nel nostro sottogruppo hanno riportato una complicazione della gravidanza

(diabete gestazionale) il 10,0% delle pazienti vs l'11,1% delle pazienti nello studio POSITIVE (ipertensione o preeclampsia, diabete mellito e anomalie placentari). Sempre in merito al concepimento e alla storia gestazionale, un altro possibile confronto si ha con lo studio di Labrosse et al. [19], che includeva 133 pazienti con almeno una gravidanza dopo BC di qualsiasi sottotipo, volto a valutare il tempo necessario per ottenere una gravidanza evolutiva dopo BC, descrivendo i successivi risultati ostetrici e neonatali. In questo caso, gli autori riportavano un tasso di parti pretermine pari al 9,0% vs il 9,1% della totalità del nostro campione, mentre erano ricorse alla PMA l'11% delle loro pazienti vs il 27,3% nel nostro studio. Inoltre, Labrosse e colleghi riportavano un tasso di preeclampsia del 3,8% vs il 4,5% nella nostra popolazione, mentre i tassi di diabete gestazione osservati sono stati rispettivamente 7,6% e 4,5%. Tuttavia, la numerosità relativamente limitata del campione di pazienti con successiva gravidanza nell'ambito del nostro studio, impone cautela nell'interpretazione di tali risultati e il confronto con la letteratura disponibile.

Per quanto riguarda la ripresa della ET dopo il parto, siamo a conoscenza di solo quattro pazienti (40,0%) che abbiano effettivamente ripreso l'ET all'interno del nostro campione, con un intervallo mediano tra interruzione e ripresa di 26,5 mesi (range 16-33 mesi). Nello studio POSITIVE, dove invece la tempistica di ripresa della ET adiuvante era definita da protocollo, la hanno ripreso il 73,3% delle pazienti e la metà delle pazienti aveva ripreso la terapia entro 26 mesi.

Quanto a incidenza di difetti alla nascita, nonostante dai nostri dati non emergano problematiche legate al nascituro, la scarsa disponibilità dell'informazione a tale riguardo preclude la possibilità di trarre conclusioni attendibili. Tuttavia, va sottolineato come nell'ambito dello studio POSITIVE, l'incidenza di morbidità del nascituro era pari al 2,2%, coerente con le stime della popolazione generale [67].

Infine, le dimensioni limitate del nostro campione e la natura retrospettiva dei dati raccolti non consentono un confronto relativo all'outcome oncologico tra la nostra coorte e lo studio POSITIVE, tuttavia, nella nostra analisi, l'incidenza di recidiva locale e a distanza è stata rispettivamente del 20,0% e del 20,0%. Diversamente, lo studio POSITIVE ha mostrato, a 3 anni, tassi di recidiva locale dell'8,9% e di recidiva a distanza del 4,5%, risultati sovrapponibili alla coorte storica di controllo, supportando la sicurezza dell'interruzione dell'ET adiuvante per 2 anni al fine di ricercare una gravidanza nelle pazienti trattate per HR+ eBC.

Pur trattandosi di un'analisi puramente descrittiva su un campione esiguo, abbiamo potuto osservare come i dati di real-world da noi presentati non si discostino sensibilmente dalle caratteristiche delle pazienti arruolate nello studio POSITIVE, in particolare in termini di utilizzo di tecniche di PMA, di complicanze gestazionali e di tempi di ripresa dell'ET dopo il parto. Tra i limiti del nostro studio, segnaliamo anche i criteri di inclusione delle pazienti, le quali hanno avuto almeno un parto vivo, escludendo quindi le pazienti che hanno avuto gravidanze con aborti o che non sono riuscite ad avere alcuna gravidanza dopo eBC pur desiderandola e ricercandola, rendendo impossibile una valutazione in merito all'infertilità delle pazienti dopo la neoplasia. Inoltre, il nostro studio potrebbe essere influenzato da un effetto "madre sana", ovvero un effetto confondente legato al fatto che le pazienti sopravvissute a BC che decidono di avere una gravidanza tendono a essere quelle che stanno meglio e che sono libere da malattia, dal momento che abbiamo incluso esclusivamente pazienti con neoplasia in stadio precoce che avevano avuto una gravidanza a termine. Infine, un ulteriore limite è rappresentato dal follow-up mediano di soli 8 mesi circa, che non consente di valutare adeguatamente gli outcome oncologici nel lungo termine.

6 CONCLUSIONI

Il progetto di tesi ha potuto confermare il crescente coinvolgimento nel tempo del medico oncologo verso la tematica della fertilità e la progressiva minore rilevanza dell'età e della parità al momento della diagnosi nell'influenzare le decisioni terapeutiche relative a tale sfera. Infatti, abbiamo individuato un trend di aumento nel corso degli anni della documentazione in cartella clinica del counseling sulla fertilità e dell'applicazione delle strategie atte a preservarla.

Nella seconda parte della tesi abbiamo offerto una descrizione delle caratteristiche di una popolazione real-world di pazienti che hanno portato a termine una gravidanza dopo la diagnosi di eBC. Pur con delle forti limitazioni nella generalizzabilità dei dati al fine di valutare la sicurezza oncologica e ginecologica della gravidanza dopo eBC, abbiamo potuto riscontrare una discreta concordanza tra le caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti del nostro campione e di popolazioni simili tratte dalla letteratura.

Complessivamente, i dati discussi sono in linea con la progressiva evoluzione degli atteggiamenti clinici rispetto alle tematiche di oncofertilità e confermano l'acquisizione di questi progressi in un setting real-world italiano.

7 BIBLIOGRAFIA

- [1] J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram, D. M. Parkin, A. Znaor, F. Bray e M. Piñeros, «Cancer statistics for the year 2020: An overview,» *International Journal of Cancer*, vol. 149, n. 4, p. 778–789, 15 August 2021.
- [2] S. Paluch-Shimon, F. Cardoso, A. Partridge, O. Abulkhair, H. Azim, G. Bianchi-Micheli, M. Cardoso, G. Curigliano, K. Gelmon, O. Gentilini, N. Harbeck, B. Kaufman, S. Kim, Q. Liu, J. Mershdorf, P. Poortmans, G. Pruneri, E. Senkus, B. Sirohi, T. Spanic, V. Sulosaari, F. Peccatori e O. Pagani, «ESO–ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5),» *Annals of Oncology*, vol. 33, n. 11, pp. 1097-1118, November 2022.
- [3] [Online]. Available: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf.
- [4] S. E. Singletary, «Rating the Risk Factors for Breast Cancer,» *Annals of Surgery*, vol. 237, n. 4, p. 474–482, April 2003.
- [5] M. Haddadi, S. Muhammadnejad, F. Sadeghi-Fazel, Z. Zandieh, G. Rahimi, S. Sadighi, P. Akbari, M.-A. Mohagheghi, A. Mosavi-Jarrahi e S. Amanpour, «Systematic Review of Available Guidelines on Fertility Preservation of Young Patients with Breast Cancer,» *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 16, n. 3, pp. 1057-1062, 4 March 2015.
- [6] M. V. Dieci, C. Ghiotto, C. Barbieri, G. Griguolo, C. Saccardi, M. Gangemi, A. Pulchinotta, E. Di Liso, C. A. Giorgi, T. Giarratano, G. Tasca, G. Vernaci, G. Faggioni, P. Conte e V. Guarneri, «Patterns of Fertility Preservation and Pregnancy Outcome After Breast Cancer at a Large Comprehensive Cancer Center,» *Journal of Women's Health*, vol. 28, n. 4, pp. 544-550, 22 April 2019.
- [7] R. L. Siegel, K. D. Miller, . H. E. Fuchs e A. Jemal, «Cancer statistics, 2022,» *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 72, n. 1, pp. 7-33, 12 January 2022.
- [8] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal e F. Bray, «Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,» *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, n. 3, pp. 209-249, 4 February 2021.

- [9] H. Zhu e B. E. Doğan, «American Joint Committee on Cancer's Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians,» *European Journal of Breast Ealth*, vol. 17, n. 3, pp. 234-238, 24 June 2021.
- [10] D. C. Teichgraber, M. S. Guirguis e G. J. Whitman, «Breast Cancer Staging: Updates in the AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, and Current Challenges for Radiologists, From the AJR Special Series on Cancer Staging,» *American Journal of Roentgenology*, vol. 217, n. 2, pp. 278-290, August 2021.
- [11] C. E. DeSantis, J. Ma, M. M. Gaudet, L. A. Newman, K. D. Miller, A. Goding Sauer, A. Jemal e R. L. Siegel, «Breast cancer statistics, 2019,» *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 69, n. 6, pp. 438-451, 2 October 2019.
- [12] G. K. Malhotra, X. Zhao, H. Band e V. Band, «Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers,» *Cancer Biology & Therapy*, vol. 10, n. 10, pp. 955-960, 15 November 2010.
- [13] S. R. Stecklein, R. A. Jensen e A. Pal, «Genetic and epigenetic signatures of breast cancer subtypes,» *Frontiers in Bioscience-Elite*, vol. 4, n. 3, pp. 934-49, 1 January 2012.
- [14] J. Abraham e J. Gulley, in *The Bethesda Handbook of Clinical Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2022, pp. 174-175.
- [15] C. M. Focke, P. J. van Diest e T. Decker, «St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: impact of different Ki67-based proliferation assessment methods,» *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 159, n. 2, p. 257–263, September 2016.
- [16] M. Lambertini, M. Di Maio, O. Pagani, G. Curigliano, F. Poggio, L. Del Mastro, S. Paluch-Shimon, S. Loibl, A. H. Partridge , I. Demeestere, H. A. Azim Jr. e F. A. Peccatori, «The BCY3/BCC 2017 survey on physicians' knowledge, attitudes and practice towards fertility and pregnancy-related issues in young breast cancer patients,» *The Breast*, vol. 42, pp. 41-49, December 2018.

- [17] F. Parisi, M. G. Razeti, E. Blondeaux, L. Arecco, M. Perachino, M. Tagliamento, A. Levaggi, P. Fregatti, F. Poggio e M. Lambertini, «Current State of the Art in the Adjuvant Systemic Treatment of Premenopausal Patients With Early Breast Cancer,» *Clinical Medicine Insights: Oncology*, vol. 14, 29 June 2020.
- [18] J. Labrosse, A. Lecourt, A. Hours, C. Sebbag, A. Toussaint, E. Laas, F. Coussy, B. Grandal, E. Dumas, E. Daoud, C. Morel, J.-G. Feron, M. Faron, J.-Y. Pierga, F. Reyat e A.-S. Hamy, «Time to Pregnancy, Obstetrical and Neonatal Outcomes after Breast Cancer: A Study from the Maternity Network for Young Breast Cancer Patients,» *Cancers*, vol. 13, n. 5, p. 1070, 3 March 2021.
- [19] K. J. Ruddy, S. I. Gelber, R. M. Tamimi, E. S. Ginsburg, L. Schapira, S. E. Come, V. F. Borges, M. E. Meyer e A. H. Partridge, «Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 32, n. 11, pp. 1151-6, 10 April 2014.
- [20] E. Copson, B. Eccles, T. Maishman, S. Gerty, L. Stanton, R. I. Cutress, D. G. Altman, P. Simmonds, L. Durcan, G. Lawrence, L. Jones, J. Bliss e D. Eccles, «Prospective observational study of breast cancer treatment outcomes for UK women aged 18-40 years at diagnosis: the POSH study,» *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 105, n. 13, pp. 978-88, 3 July 2013.
- [21] E. Blondeaux, C. Massarotti, V. Fontana, F. Poggio, L. Arecco, P. Fregatti, C. Bighin, I. Giannubilo, T. Ruelle, M. G. Razeti, L. Boni, P. Anserini, L. Del Mastro e M. Lambertini, «The PREgnancy and FERtility (PREFER) Study Investigating the Need for Ovarian Function and/or Fertility Preservation Strategies in Premenopausal Women With Early Breast Cancer,» *Frontiers Oncology*, vol. 11, 3 June 2021.
- [22] M. Razeti, S. Spinaci, F. Spagnolo, C. Massarotti e M. Lambertini, «How I perform fertility preservation in breast cancer patients,» *ESMO Open*, vol. 16, n. 3, p. 100112, June 2021.
- [23] M. Lambertini, F. A. Peccatori, I. Demeestere, F. Amant, C. Wyns, J.-B. Stukenborg, S. Paluch-Shimon, M. J. Halaska, C. Uzan, J. Meissner, M. von Wolff, R. A. Anderson e K. Jordan, «Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines,» *Annals of Oncology*, vol. 31, n. 12, pp. 1664-1678, December 2020.

- [24] R. Tal e D. B. Seifer, «Ovarian reserve testing: a user's guide,» *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 217, n. 2, pp. 129-140, August 2017.
- [25] R. A. Anderson, M. Rosendahl, T. W. Kelsey e D. A. Cameron, «Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer,» *European Journal of Cancer*, vol. 49, n. 16, pp. 3404-3411, November 2013.
- [26] V. Grisendi, E. Mastellari e A. La Marca, «Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification,» *Frontiers in Endocrinology*, vol. 10, p. 281, 8 May 2019.
- [27] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, «Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion,» *Fertility and Sterility*, vol. 116, n. 5, pp. 1255-1265, November 2021.
- [28] V. Turan, M. Lambertini, D.-Y. Lee, E. Wang, F. Clatot, B. Y. Karlan, I. Demeestere, H. Bang e K. Oktay, «Association of Germline BRCA Pathogenic Variants With Diminished Ovarian Reserve: A Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, n. 18, pp. 2016-2024, 20 June 2021.
- [29] M. Lambertini, L. Arecco, T. L. Woodard, A. Messelt e K. E. Rojas, «Advances in the Management of Menopausal Symptoms, Fertility Preservation, and Bone Health for Women With Breast Cancer on Endocrine Therapy,» *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, vol. 43, p. 390442, 25 May 2023.
- [30] K. J. Ruddy, H. Guo, W. Barry, C. T. Dang, D. A. Yardley, B. Moy, P. K. Marcom, K. S. Albain, H. S. Rugo, M. J. Ellis, I. Shapira, A. C. Wolff, L. A. Carey, B. A. Overmoyer, C. Hudis, I. E. Krop, H. J. Burstein, E. P. Winer, A. H. Partridge e S. M. Tolaney, «Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel-trastuzumab (APT trial),» *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 151, n. 3, pp. 589-596, June 2015.
- [31] K. J. Ruddy, Y. Zheng, N. Tayob, J. Hu, C. T. Dang, D. A. Yardley, S. J. Isakoff, V. V. Valero, M. G. Faggen, T. Mulvey, R. Bose, T. Sella, D. J. Weckstein, . A. C. Wolff, K. E. Reeder-Hayes, H. S. Rugo, B. Ramaswamy, D. S. Zuckerman, L. L. Hart, V. K. Gadi, M. Constantine , K. L. Cheng, F.

- M. Briccetti, B. P. Schneider, A. M. Garrett, P. K. Marcom, K. S. Albain, P. A. DeFusco, N. M. Tung, B. M. Ardman, R. C. Jankowitz, M. Rimawi, V. Abramson, P. R. Pohlmann, C. Van Poznak, A. Forero-Torres, M. C. Liu, S. Rosenberg, M. K. DeMeo, E. P. Winer, I. E. Krop, A. H. Partridge e S. M. Tolaney, «Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant adotrastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: ATEMPT Trial),» *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 189, n. 1, p. 103–110, August 2021.
- [32] A. C. Reynolds e L. J. McKenzie, «Cancer Treatment-Related Ovarian Dysfunction in Women of Childbearing Potential: Management and Fertility Preservation Options,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 41, n. 12, pp. 2281-2292, 20 April 2023.
- [33] Y.-L. Tham, K. Sexton, H. Weiss, R. Elledge, L. C. Friedman e R. Kramer, «The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane,» *American journal of Clinical Oncology*, vol. 30, n. 2, pp. 126-132, April 2007.
- [34] M. E. Abusief, S. A. Missmer, E. S. Ginsburg, J. C. Weeks e A. H. Partridge, «The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer,» *Cancer*, vol. 116, n. 4, pp. 791-8, 15 February 2010.
- [35] E. B. C. T. C. G. (EBCTCG), «Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials,» *The Lancet*, vol. 379, n. 9814, p. 432–444, 4 February 2012.
- [36] H. N. Abdel-Razeq, R. A. Mansour, K. S. Ammar, R. H. Abdel-Razeq, H. Y. Zureigat, L. M. Yousef e O. A. Shahin, «Amenorrhea, fertility preservation, and counseling among young women treated with anthracyclines and taxanes for early-stage breast cancer, a retrospective study,» *Medicine (Baltimore)*, vol. 99, n. 11, p. e19566, March 2020.
- [37] J. Himpe, S. Lammerant, L. Van den Bergh, L. Lapeire e C. De Roo, «The Impact of Systemic Oncological Treatments on the Fertility of Adolescents and Young Adults—A Systematic Review,» *Life*, vol. 13, n. 5, p. 1209, 18 May 2023.

- [38] R. A. Anderson, M. Lambertini, P. S. Hall, W. H. Wallace, D. S. Morrison e T. W. Kelsey, «Survival after breast cancer in women with a subsequent live birth: Influence of age at diagnosis and interval to subsequent pregnancy,» *European Journal of Cancer*, vol. 173, pp. 113-122, September 2022.
- [39] A. H. Partridge, . S. M. Niman, M. Ruggeri, F. A. Peccatori, H. A. Azim Jr., M. Colleoni, C. Saura, C. Shimizu, A. B. Sætersdal, J. R. Kroep, A. Mailliez, E. Warner, V. F. Borges, F. Amant, A. Gombos, A. Kataoka, C. Rousset-Jablonski, S. Borstnar, J. Takei, J. E. Lee, J. M. Walshe, M. R. Borrego, H. C. Moore, C. Saunders, F. Cardoso, S. Susnjar, V. Bjelic-Radisic, K. L. Smith, M. Piccart, L. A. Korde, A. Goldhirsch, R. D. Gelber e O. Pagani, «Who are the women who enrolled in the POSITIVE trial: A global study to support young hormone receptor positive breast cancer survivors desiring pregnancy,» *The Breast*, vol. 59, pp. 327-338, October 2021.
- [40] R. A. Anderson, F. Amant, D. Braat, A. D'Angelo, S. M. Chuva de Sousa Lopes, I. Demeestere, S. Dwek, L. Frith, M. Lambertini, C. Maslin, M. Moura-Ramos, D. Nogueira, K. Rodriguez-Wallberg e N. Vermeulen, «ESHRE guideline: female fertility preservation,» *Human Reproduction Open*, vol. 2020, n. 4, p. hoaa052, 14 November 2020.
- [41] A. I. d. O. Medica, «www.aiom.it,» 2020. [Online]. Available: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Preserv_fertil.pdf.
- [42] P. Vuković, F. A. Peccatori, C. Massarotti, M. Selvi Miralles, L. Beketić-Orešković e M. Lambertini, «Preimplantation genetic testing for carriers of BRCA1/2 pathogenic variants,» *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 157, January 2021.
- [43] T. E. G. G. O. O. S. E. Bosch, S. Broer, G. Griesinger, M. Grynberg, P. Humaidan, E. Kolibianakis, M. Kunicki, A. La Marca, G. Lainas, N. Le Clef, N. Massin e S. Mastenbroek, «SHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†,» *Human Reproduction Open*, vol. 2020, n. 2, p. hoaa009, 1 May 2020.
- [44] M. Devos, P. D. Vidal, J. Bouziotis, E. Anckaert, M.-M. Dolmans e I. Demeestere, «Impact of first chemotherapy exposure on follicle activation and survival in human cryopreserved ovarian tissue,» *Human Reproduction*, vol. 38, n. 3, p. 408–420, 1 March 2023.

- [45] W. H. B. Wallace, A. Grove Smith, T. W. Kelsey, A. E. Edgar e R. A. Anderson, «Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation,» *The Lancet Oncology*, vol. 15, n. 10, pp. 1129-1136, September 2014.
- [46] M. Lambertini, P. Anserini, V. Fontana, F. Poggio, G. Iacono, A. Abate, A. Levaggi, L. Miglietta, C. Bighin, S. Giraudi, A. D'Alonzo, E. Blondeaux, D. Buffi, F. Campone, D. F. Merlo e L. Del Mastro, «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*, vol. 17, n. 1, p. 346, 19 May 2017.
- [47] C. Barbieri, O. Amato, A. C. Cattelan, L. Marin, A. Andrisani, C. Saccardi, T. Giarratano, G. Faggioni, E. Di Liso, C. A. Giorgi, E. Mioranza, C. Falci, G. M. Vernaci, R. Tozzi, V. Guarneri e M. V. Dieci, «Fertility Counseling Pattern over Time in Young Patients with Breast Cancer: A Retrospective Analysis at a Large Comprehensive Cancer Center,» *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, vol. 50, n. 6, p. 114, 26 May 2023.
- [48] M. Dellino, C. Minoia, A. V. Paradiso, R. De Palo e E. Silvestris, «Fertility Preservation in Cancer Patients During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic,» *Frontiers in Oncology*, vol. 10, p. 1009, 4 June 2020.
- [49] N. Vermeulen, B. Ata, L. Gianaroli, K. Lundin, E. Mocanu, S. Rautakallio-Hokkanen, J. S. Tapanainen e A. Veiga, «A picture of medically assisted reproduction activities during the COVID-19 pandemic in Europe,» *Human Reproduction Open*, vol. 2020, n. 3, 17 August 2020.
- [50] K. Britt, A. Ashworth e M. Smalley, «Pregnancy and the risk of breast cancer,» *Endocrine-Related Cancer*, vol. 14, n. 4, p. 907–933, December 2007.
- [51] M. Ruggeri, E. Pagan, V. Bagnardi, N. Bianco, E. Gallerani, K. Buser, M. Giordano, L. Gianni, M. Rabaglio, A. Freschi, E. Cretella, M. Clerico, A. Farolfi e E. Simoncini, «Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: Baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European Centers,» *Breast*, vol. 47, pp. 85-92, October 2019.
- [52] M. Lambertini, E. Blondeaux, M. Bruzzone, M. Perachino, R. A. Anderson, E. de Azambuja, P. D. Poorvu, H. J. Kim, C. Villarreal-Garza, B. Pistilli, I.

Vaz-Luis, C. Saura, K. J. Ruddy, M. A. Franzoi, C. Sertoli, M. Ceppi, H. A. Azim Jr., F. Amant, I. Demeestere, L. Del Mastro, A. H. Partridge, O. Pagani e F. A. Peccatori, «Pregnancy After Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, n. 29, pp. 3293-3305, 10 October 2021.

- [53] A. H. Partridge, S. M. Niman, M. Ruggeri, F. A. Peccatori, H. A. Azim, M. Colleoni, C. Saura, C. Shimizu, A. B. Saetersdal, J. R. Kroep, A. Mailliez, E. Warner, V. F. Borges, F. Amant, A. Gombos, A. Kataoka e C. Rousset-Jablonski, «Interrupting Endocrine Therapy to Attempt Pregnancy after Breast Cancer,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 388, n. 18, pp. 1645-1656, 4 May 2023.
- [54] H. Pan, R. Gray, J. Braybrooke, C. Davies, C. Taylor, P. McGale, R. Peto, K. I. Pritchard, J. Bergh, M. Dowsett, D. F. Hayes e E. , «20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years,» *the New England Journal of Medicine*, vol. 377, n. 19, pp. 1836-1846, 9 November 2017.
- [55] B. Gerstl, E. Sullivan, A. Ives, C. Saunders, H. Wand e A. Anazodo, «Pregnancy Outcomes After a Breast Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis,» *Clinical Breast Cancer*, vol. 18, n. 1, pp. e79-e88, February 2018.
- [56] A. Marklund, F. E. Lundberg, S. Eloranta, . E. Hedayati, K. Pettersson e . K. A. Rodriguez-Wallberg, «Reproductive Outcomes After Breast Cancer in Women With vs Without Fertility Preservation,» *JAMA Oncology*, vol. 7, n. 1, pp. 86-91, 1 January 2021.
- [57] H. C. F. Moore, J. M. Unger, K.-A. Phillips, F. Boyle, E. Hitre, D. Porter, P. A. Francis, L. J. Goldstein, H. L. Gomez, C. S. Vallejos, A. H. Partridge, S. R. Dakhi, A. A. Garcia, J. Gralow, J. M. Lombard, J. F. Forbes, S. Martino, W. E. Barlow, C. J. Fabian, L. Minasian, . F. L. Meyskens Jr, R. D. Gelber, G. N. Hortobagyi e K. S. Albain, «Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy,» *the New England Journal of Medicine*, vol. 372, n. 10, pp. 923-32, 5 March 2015.
- [58] M. Lambertini, H. C. F. Moore, R. C. F. Leonard, S. Loibl, P. Munster, M. Bruzzone, L. Boni, J. M. Unger, R. A. Anderson, K. Mehta, S. Minton, F. Poggio, K. S. Albain, D. J. A. Adamson, B. Gerber, A. C. Gianfilippo Bertelli, S. Seiler, M. Ceppi, A. H. Partridge e L. Del Mastro, «Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast

Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, n. 19, pp. 1981-1990, 1 July 2018.

- [59] L. Del Mastro, M. Ceppi, F. Poggio, C. Bighin, F. Peccatori, I. Demeestere, A. Levaggi, S. Giraudi, M. Lambertini, A. D'Alonzo, G. Canavese, P. Pronzato e P. Bruzzi, «Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: systematic review and meta-analysis of randomized trials,» *Cancer Treatment Reviews*, vol. 40, n. 5, pp. 675-683, June 2014.
- [60] S. Mikhael, A. Punjala-Patel e L. Gavrilova-Jordan, «Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis Disorders Impacting Female Fertility,» *Biomedicines*, vol. 7, n. 1, p. 5, 4 January 2019.
- [61] A. C. Greer, A. Lanes , P. D. Poorvu, P. Kennedy, A. M. Thomas, A. H. Partridge e E. S. Ginsburg, «The impact of fertility preservation on the timing of breast cancer treatment, recurrence, and survival,» *Cancer*, vol. 127, n. 20, pp. 3872-3880, 15 October 2021.
- [62] J. M. Letourneau, E. E. Ebbel, P. P. Katz, A. Katz, W. Z. Ai, A. J. Chien, M. E. Melisko, M. I. Cedars e M. P. Rosen, «Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer,» *Cancer*, vol. 118, n. 6, pp. 1710-7, 15 March 2012.
- [63] J. Kim, J. E. Mersereau, H. I. Su, B. W. Whitcomb, V. L. Malcarne e J. R. Gorman, «Young female cancer survivors' use of fertility care after completing cancer treatment,» *Support Care Cancer*, vol. 24, n. 7, pp. 3191-9, July 2016.
- [64] S. Paluch-Shimon, O. Pagani, A. H. Partridge, O. Abulkhair, M.-J. Cardoso, R. A. Dent, K. Gelmon, O. Gentilini, N. Harbeck, A. Margulies, D. Meirrow, G. Pruneri, E. Senkus, T. Spanic, M. Sutliff, L. Travado, F. Peccatori e F. Cardoso, «ESO-ESMO 3rd international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY3),» *the Breast*, vol. 35, pp. 203-217, October 2017.
- [65] R. A. Lobo, «Potential Options for Preservation of Fertility in Women,» *the New England Journal of Medicine*, vol. 353, pp. 64-73, 7 July 2005.

- [66] H. J. Burstein, . C. Lacchetti, H. Anderson, T. A. Buchholz, N. E. Davidson, K. E. Gelmon, S. H. Giordano, C. A. Hudis, A. J. Solky, V. Stearns, E. P. Winer e J. J. Griggs, «Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Ovarian Suppression,» *Journal of Clinical Oncology*, vol. 34, n. 14, pp. 1689-1701, 10 May 2016.
- [67] S. Moorthie, H. Blencowe, M. W. D. Darlison, J. Lawn, J. K. Morris, B. Modell e C. D. E. G. , «Estimating the birth prevalence and pregnancy outcomes of congenital malformations worldwide,» *Journal of Community Genetics* , vol. 9, n. 4, pp. 387-396, October 2018.