

Congresso 2022



LA COPPIA DEL FUTURO

La medicina della riproduzione,
la medicina prenatale e
la ginecologia oltre la pandemia

BOLOGNA | Venerdì 2 dicembre 2022



LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ FEMMINILE IL CONGELAMENTO DEL TESSUTO OVARICO E DEGLI OVOCITI

Dott. Alessandro Ruffa

*Fisiopatologia della Riproduzione e PMA
SCDU Ginecologia e Ostetricia 1, P.O. Sant'Anna
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
Università degli Studi di Torino*

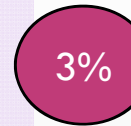


PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'

INDICAZIONI



- **PATOLOGIE TUMORALI** che richiedono chemioterapia gonadotossica, radioterapia pelvica, endocrinoterapia prolungata o trapianto di midollo



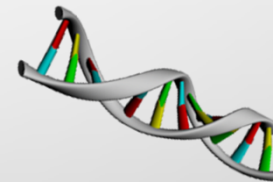
dei tumori viene diagnosticato in pazienti con età <40 anni

- **MALATTIE NON ONCOLOGICHE SISTEMICHE** che richiedono terapie gonadotossiche (patologie autoimmuni)

- **PATOLOGIE OVARICHE** che richiedono interventi chirurgici ripetuti o radicali

ENDOMETRIOSI

- **MALATTIE GENETICHE** (Sindrome di Turner)

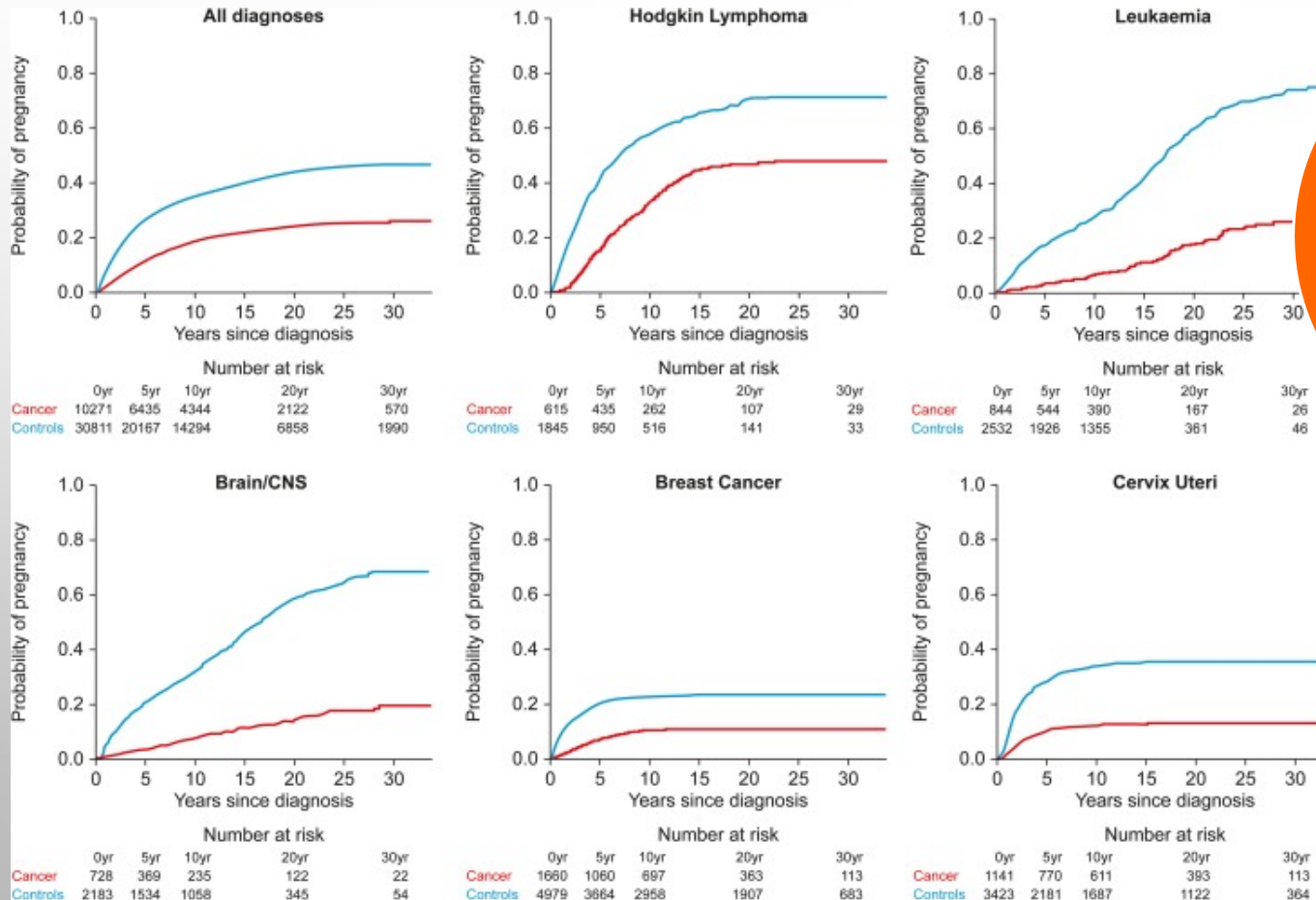


- **STORIA FAMILIARE** di insufficienza ovarica premature (POI)

- **PERDITA DELLA FERTILITA' CORRELATA ALL'ETA'** («Social freezing»)



PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'



AUMENTO DELL'ETÀ MATERNA AL PRIMO FIGLIO

AUMENTO DELL'INCIDENZA DI PATOLOGIE TUMORALI nelle donne con meno di 40 anni

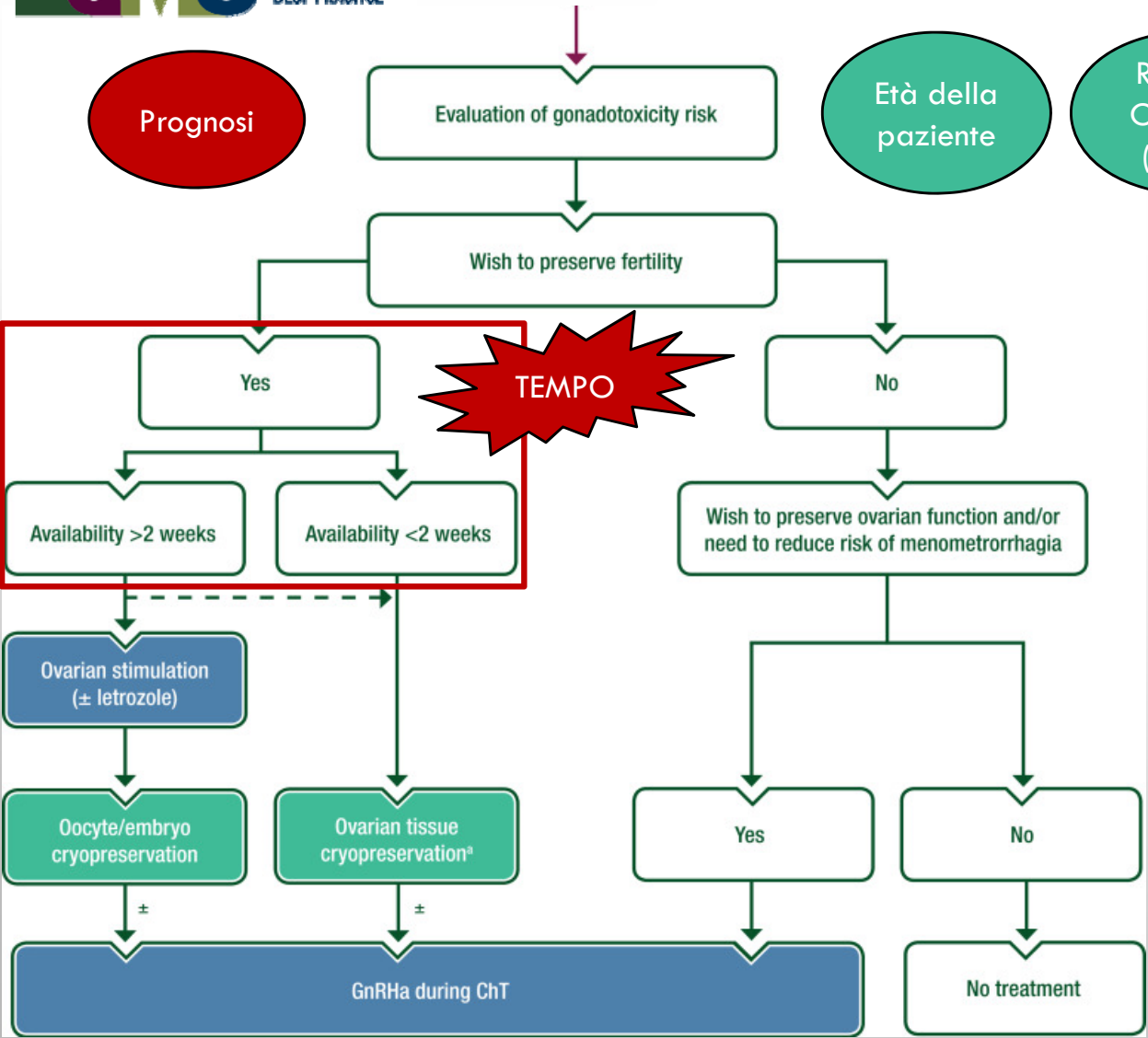
AUMENTO DELLA SOPRAVVIVENZA e delle aspettative di vita nelle giovani pazienti oncologiche

PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'

Le pazienti in età riproduttiva che devono intraprendere **trattamenti a rischio** di riduzione/perdita della fertilità e della funzione riproduttiva devono essere **informate** in modo **ADEGUATO** e **TEMPESTIVO** riguardo le **strategie di preservazione della fertilità**.



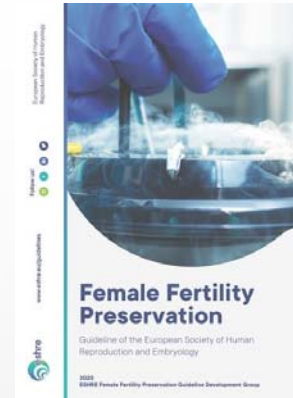
PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'



Prognosi

Età della paziente

Riserva Ovarica (AMH)



To estimate the individual risk of gonadotoxicity, the characteristics of the proposed treatment, the patient and the disease should be considered. **STRONG** ⊕⊕○○

When estimating the risk of post-treatment POI, age, proposed gonadotoxic treatment type and dose, as well as pre-treatment AMH levels, should be taken into consideration. **STRONG** ⊕○○○

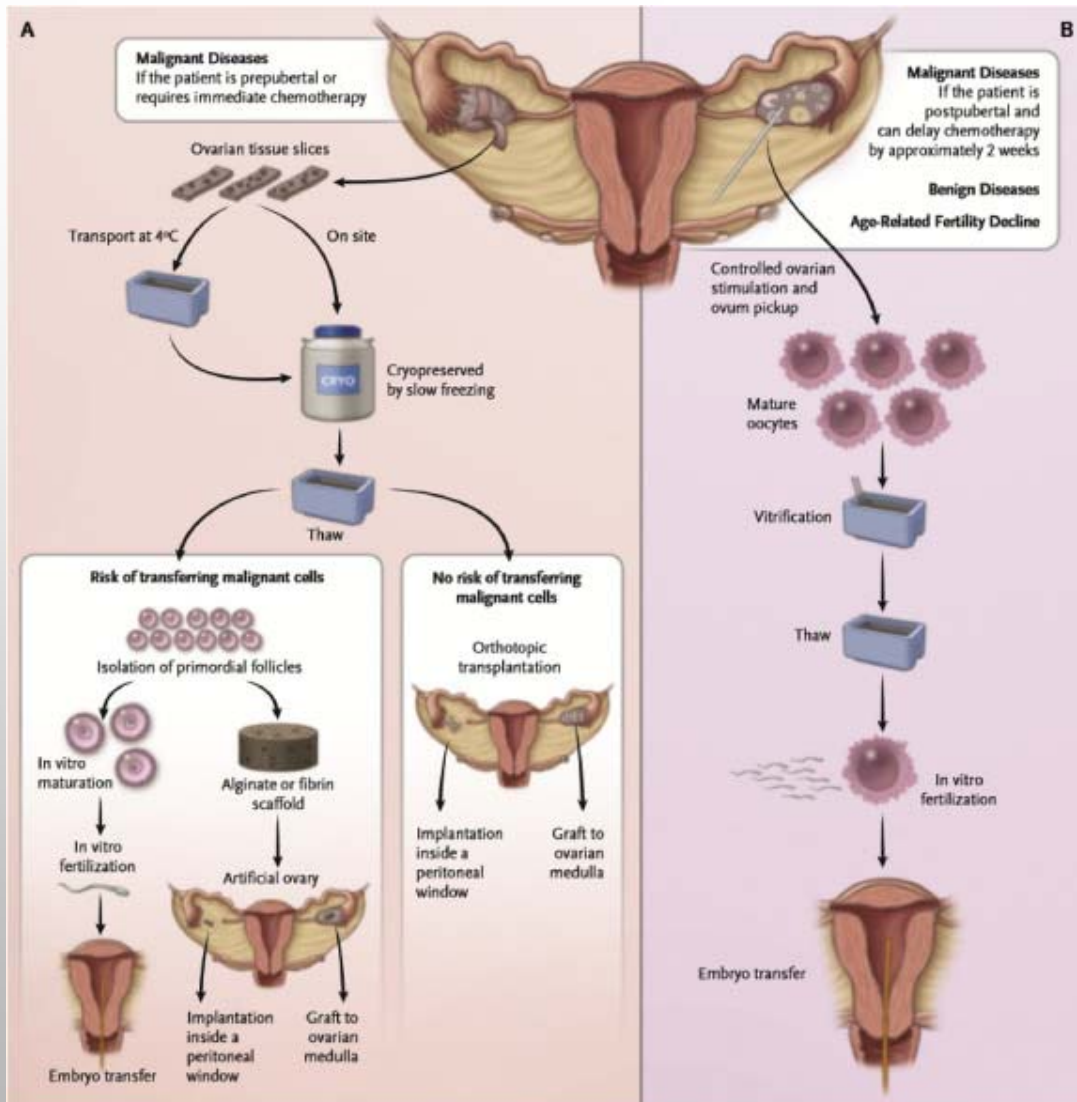
Pre-treatment AMH levels should not be used as an indicator of post-treatment fertility. **WEAK** ⊕○○○

Tipo di trattamento

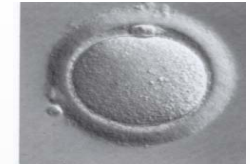
Dose

GRADO DEL RISCHIO	TRATTAMENTO
<p>Rischio elevato (> 80%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Trapianto di cellule staminali ematopoietiche con ciclofosfamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosfamide/busulfano. -Radioterapia a fasci esterni che includa nel campo d'irradiazione le ovaie. -CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età > 40 anni.
<p>Rischio intermedio</p>	<ul style="list-style-type: none"> -CMF, CAF, CEF, per 6 cicli in una donna tra 30 e 39 anni. -AC o EC per 4 cicli in una donna con età ≥ 40 anni. -AC o EC → Taxani
<p>Rischio basso (< 20%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> -ABVD (doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina). -CHOP per 4-6 cicli (ciclofosfanide/doxorubicina/vincristina/prednisone). -CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone). -AML (antracicline/citarabina). -ALL (policemioterapia). -CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età < 30 anni. -AC o EC per 4 cicli in una donna di età < 40 anni.
<p>Rischio molto basso o assente</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Vincristina. -Metotrexate. -Fluorouracile.
<p>Rischio sconosciuto</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Oxaliplatino. -Irinotecan. -Anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab). -Inibitori delle tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib).

TECNICHE DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITA'



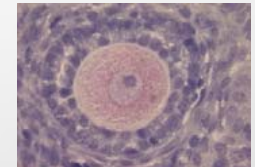
CRIOCONSERVAZIONE
DI OVOCITI



CRIOCONSERVAZIONE
DI EMBRIONI

Vietata in Italia dalla
legge n. 40/2004

CRIOCONSERVAZIONE
DI TESSUTO OVARICO



SOPPRESSIONE
GONADICA CON
ANALOGO LHRH



TRASPOSIZIONE
OVARICA



CHIRURGIA
CONSERVATIVA

CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI



Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
La crioconservazione ovocitaria dovrebbe essere presa in considerazione come <u>prima opzione</u> in tutte le pazienti che hanno la possibilità di rinviare il trattamento chemioterapico di <u>2-3 settimane</u> e che hanno una <u>riserva ovarica adeguata</u> ^{239,266,267} .	Forte a favore

- Tecnica validata
- E' **minimamente invasiva**
- **Nessun rischio di reintrodurre cellule maligne**
- *Può essere effettuata in qualsiasi momento del ciclo mestruale*

- Richiede una **stimolazione ovarica**
- Non può essere effettuata nelle pazienti prepuberi e *dopo l'inizio della chemioterapia*
- **Non preserva la funzione endocrina** dell'ovaio
- **Numero limitato di gameti**



CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI

L'efficacia in termini di percentuali di gravidanze ottenute e bambini nati, è **confermata da ampie casistiche in coppie infertili e in cicli di ovodonazione.**

Gli studi **nelle pazienti oncologiche** sono limitati perché la **percentuale di riutilizzo** degli ovociti crioconservati prima dei trattamenti è **bassa (4-23%).**

OV	Patients (n = 49)
Warmed oocyte/patient	5.1 (3.5)
Oocyte survival rate, %	77.3
No. of ET (fresh-frozen)	68
Surplus embryos/patient	2.7 (2.2)
Warmed embryo/patient	2.0 (1.7)
Embryo survival rate, %	91.7
No. of embryos transferred	1.42
CPR/fresh cycle (%)	14/51 (27.4)
LBR/fresh cycle (%)	11/51 (21.6)
CPR/transfer (%)	20/55 (36.4)
<u>LBR/transfer (%)</u>	<u>16/55 (29.1)</u>
No. of pregnancies	21 (42.9)
No. of live births	17 (34.7)
No. of pregnant patients	20 (40.8)
<u>No. of patients with live births</u>	<u>16 (32.6)</u>

Diaz-Garcia et al., 2017

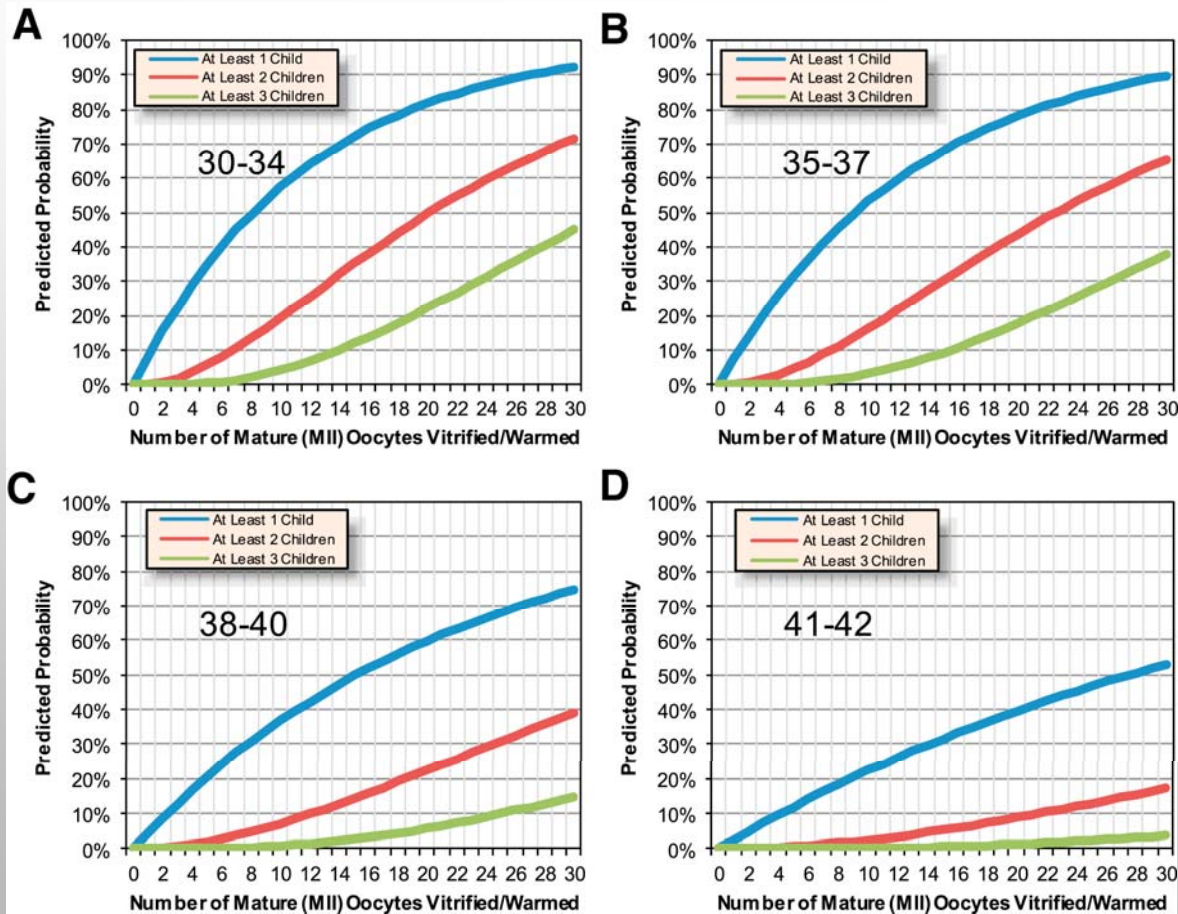
	Oncological Patients	Nononcological Patients	p
Patients (n)	44	870	
Age at cryopreservation years (m ± sd)	29.4 ± 4.0	30.0 ± 6.8	0.562
Age at oocyte thawing/warming years (m ± sd)	36.0 ± 5.1	37.1 ± 4.2	0.094
Thawing/warming cycles (n)	64	1315	
Length of storage years (range) (m ± sd)	2-15 (5.0 ± 3.8)	2-15 (4.8 ± 3.7)	0.146
Thawed/warmed oocytes n (m ± sd)	194 (3.7 ± 1.9)	4208 (3.5 ± 1.8)	0.131
Oocytes survived (%)	157 (80.9)	3172 (75.4)	0.094
Oocytes fertilized (%)	101/138 (73.2)	2172/2793 (77.8)	0.249
Embryo transfers (%)	57/64 (89.1)	1165/1294 (90.0)	0.969
Embryo transferred n (m ± sd)	100 (1.7 ± 0.7)	2044 (1.8 ± 0.6)	0.107
Pregnancies n	18	361	0.958
Births n	13	283	
Newborns n	15	302	0.772
Miscarriages n (%)	4 (22)	78/361 (21.6)	0.817
Pregnancy per patient (%)	18/44 (41.0)	361/870 (41.4)	0.936
Pregnancy per cycle (%)	18/64 (28.1)	361/1315 (27.4)	0.980
Pregnancy per transfer (%)	18/57 (31.5)	361/1165 (31.0)	0.958
<u>Births per patient (%)</u>	<u>13/44 (29.9)</u>	283/870 (32.5)	0.805
Births per cycle (%)	13/64 (20.3)	283/1315 (21.5)	0.941
Births per transfer (%)	13/57 (22.8)	283/1165 (24.2)	0.866
Newborns per patient (%)	15/44 (34.1)	302/870 (34.7)	0.938
Newborns per cycle (%)	15/64 (23.4)	302/1315 (23.9)	0.949
<u>Newborns per transfer (%)</u>	<u>15/57 (26.3)</u>	302/1165 (26.0)	0.999

Porcu et al., 2022

La percentuale di successo in termini di gravidanze per embryo-transfer da ovociti crioconservati **varia dal 12.6% al 46.4%.**

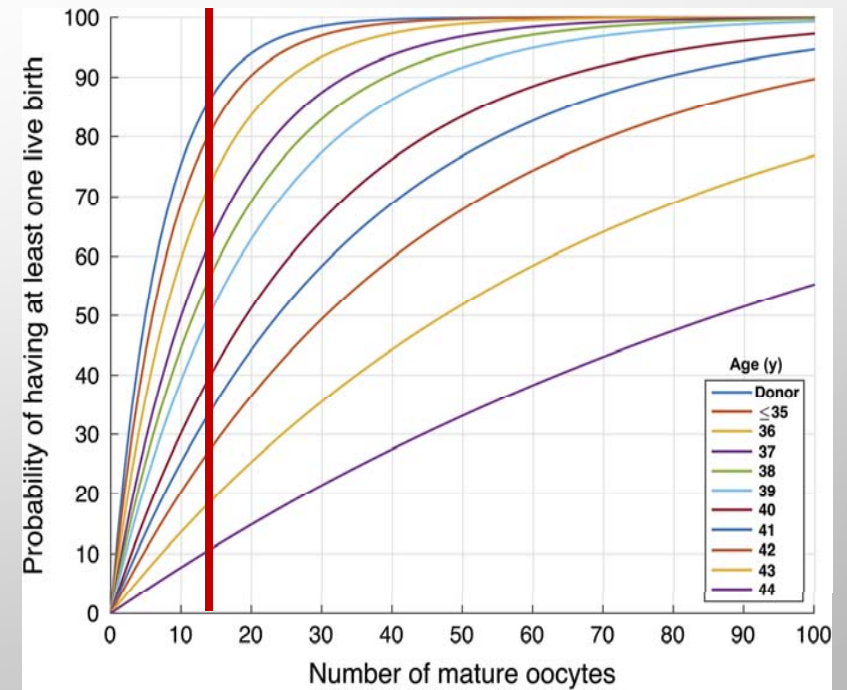
CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI

I risultati dipendono fortemente dall'**ETA'** della paziente al momento del congelamento e dal **NUMERO** di ovociti crioconservati.



Doyle et al., 2016

E' stato calcolato che il **numero di ovociti necessari per ottenere un bambino è 12 fra i 30 e i 36 anni** ma sale a 29,6 dai 36 ai 39 anni.
Chang et al., 2013



Goldman et al., 2017

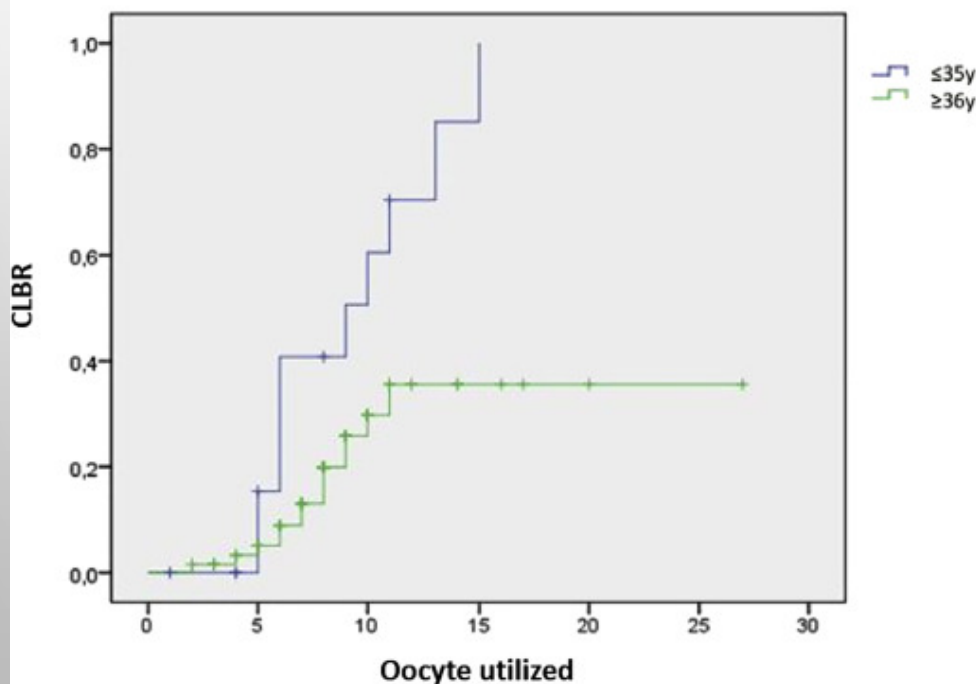
CRIOCONSERVAZIONE DI OVOCITI

10-15 oo

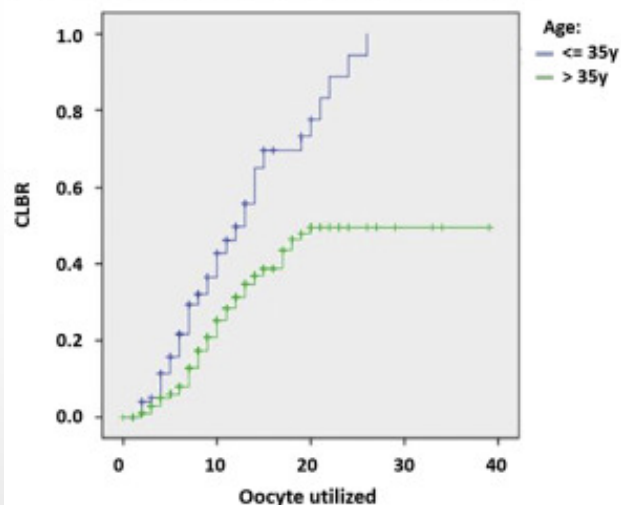
CLBR 40-70%

< 35 aa

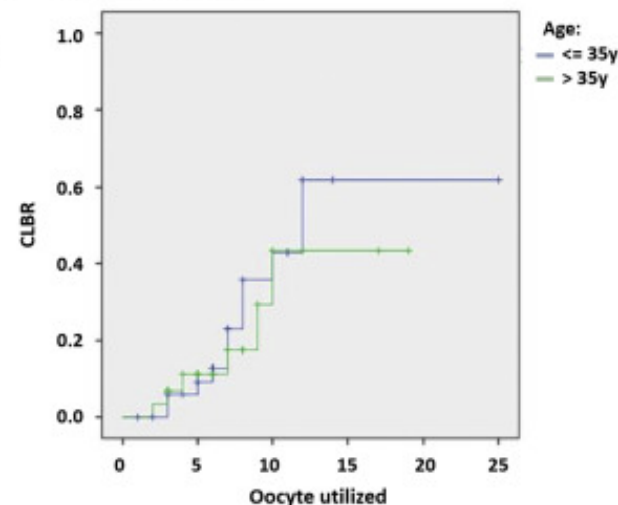
CLBR according to age and number of oocytes



A CLBR according to age and number of oocytes in patients with age-related fertility decline



B CLBR according to age and number of oocytes in cancer patients



Il **CLBR** risulta **peggiore** nelle pazienti che crioconservano ovociti per **tumori e dopo il 35 anni**.

Il numero degli ovociti è strettamente correlato al successo in tutte le pazienti, con un **significativo miglioramento dei risultati con l'aggiunta di pochi ovociti** (soprattutto nelle giovani donne sane).

STIMOLAZIONE OVARICA

EFFICACIA

Criticità delle pazienti oncologiche

SICUREZZA

Rischio di sanguinamento e infezioni

Rischio tromboembolico

Rischio di iperstimolazione (OHSS)

Timing

Ridotta risposta ovarica

Ormono-sensibilità di alcuni tumori

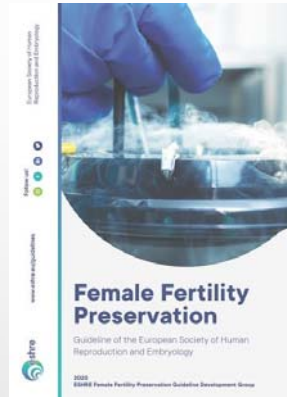
STIMOLAZIONE OVARICA

Criticità delle pazienti oncologiche



STIMOLAZIONE OVARICA

Criticità delle pazienti oncologiche



For ovarian stimulation in women seeking FP for medical reasons the GnRH antagonist protocol is recommended for its feasibility in urgent situations, short time and safety reasons. **STRONG** ⊕○○○

Rischio di iperstimolazione (OHSS)

SICUREZZA

Ridotto

NON TRANSFER EMBRIONARIO A FRESCO

PROTOCOLLI CON **ANTAGONISTI DEL GNRH**

TRIGGER CON AGONISTA DEL GNRH

STIMOLAZIONE OVARICA

Criticità delle pazienti oncologiche

L'invio precoce delle pazienti consente di avere il **tempo necessario per completare** un ciclo di **stimolazione ovarica** e iniziare il trattamento antitumorale.



Timing



EFFICACIA

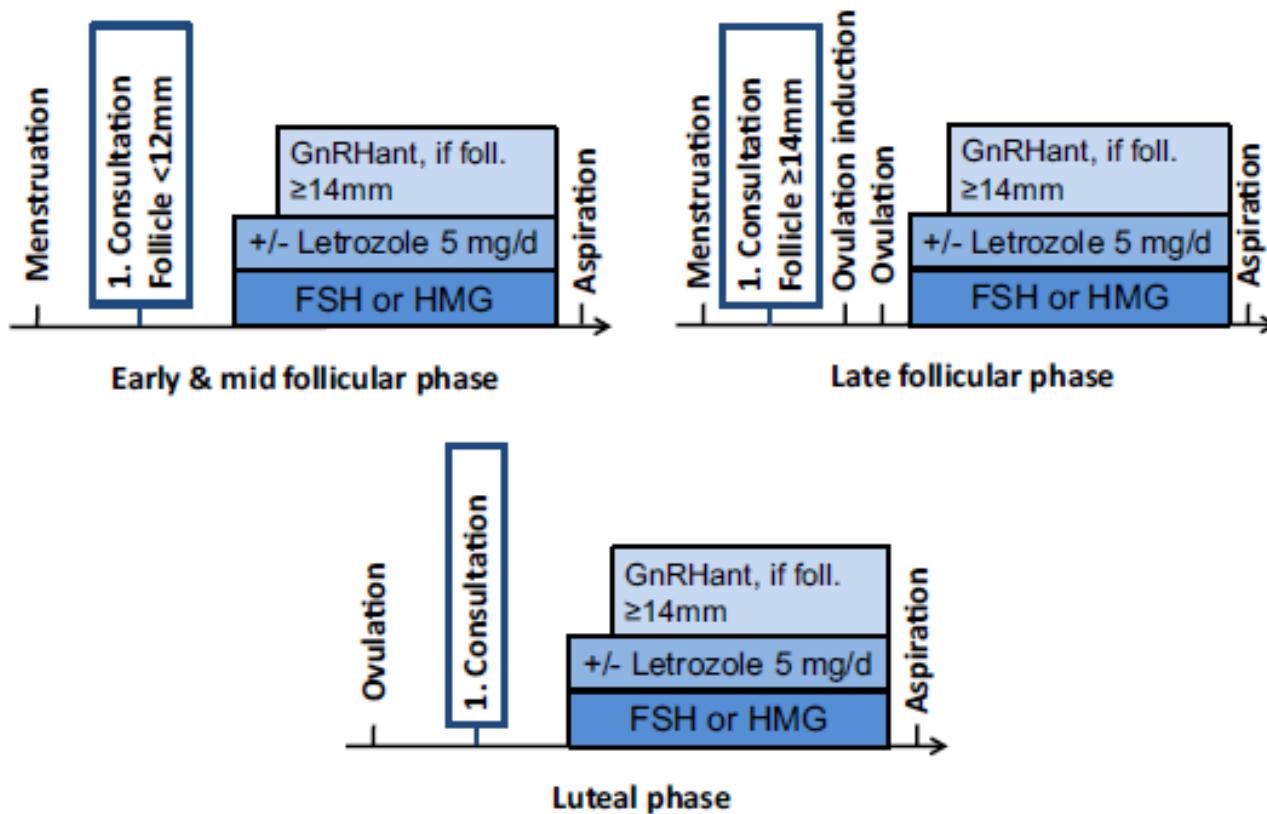
La **stimolazione ovarica convenzionale**, iniziando in fase follicolare precoce, **richiede 2-6 settimane** in base alla fase del ciclo mestruale della paziente al momento della visita.

STIMOLAZIONE OVARICA

RANDOM START

In urgent fertility preservation cycles, random-start ovarian stimulation is an option.

WEAK ⊕⊕○○



E' possibile utilizzare **protocolli 'random start'** con la somministrazione della **prima dose** di gonadotropine il giorno stesso della consultazione **indipendentemente dalla fase del ciclo.**

Maggiori dosi di gonadotropine

Maggiore durata della stimolazione

Numero di ovociti recuperati e tasso di maturità sovrapponibili

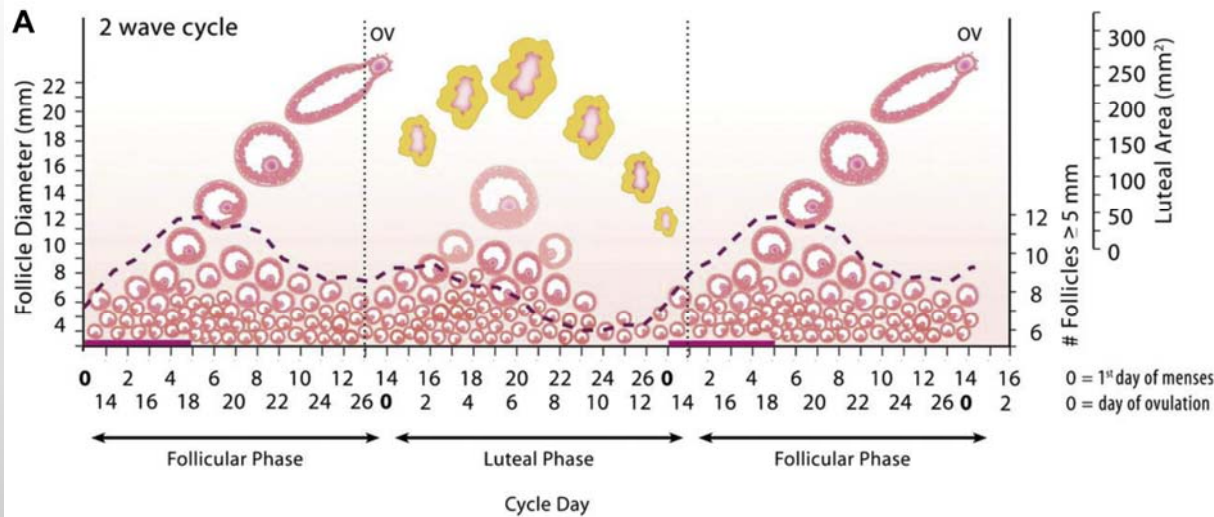
Dati insufficienti su nati vivi

STIMOLAZIONE OVARICA

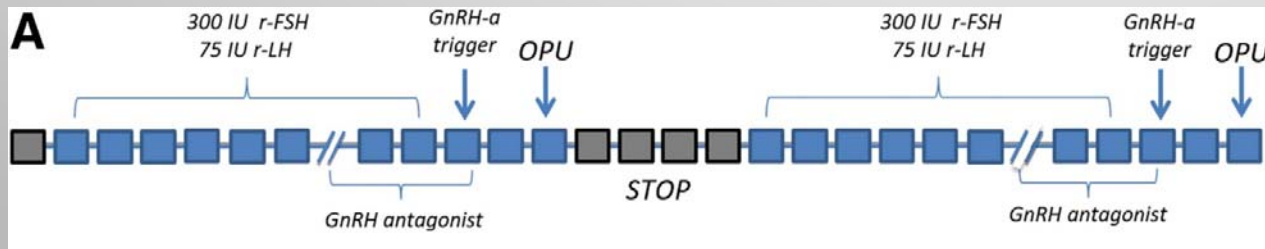
DUAL STIMULATION

Double stimulation can be considered for urgent fertility preservation cycles.

WEAK ⊕⊕○○



Baerwald et al., 2020



Ubaldi et al., 2016

2 protocolli di stimolazione all'interno dello stesso ciclo mestruale: il primo inizia nella **fase follicolare**, poi il secondo subito dopo il prelievo dell'ovocita, nella **fase luteinica**.

Recupero di più ovociti in minor tempo

Tasso di gravidanze sovrapponibile

Qualità degli ovociti della seconda stimolazione sovrapponibile

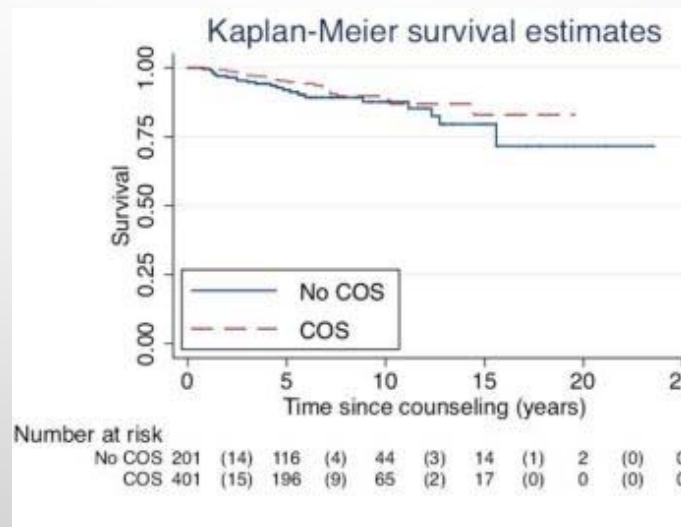
Vaiarelli et al., 2018; Vaiarelli et al., 2020

STIMOLAZIONE OVARICA

Criticità delle pazienti oncologiche



Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
La stimolazione ovarica può essere presa in considerazione ed eseguita con sicurezza nelle pazienti con tumori ormono-sensibili ^{279,314-316} .	Condizionata a favore



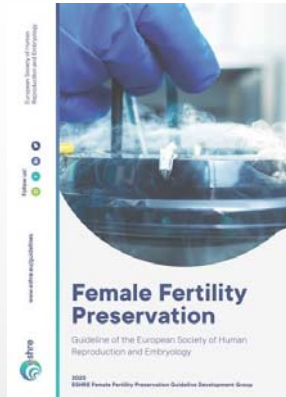
LETROZOLO

TAMOXIFENE

SICUREZZA

Ormono-sensibilità di alcuni tumori (mammella)

STIMOLAZIONE OVARICA



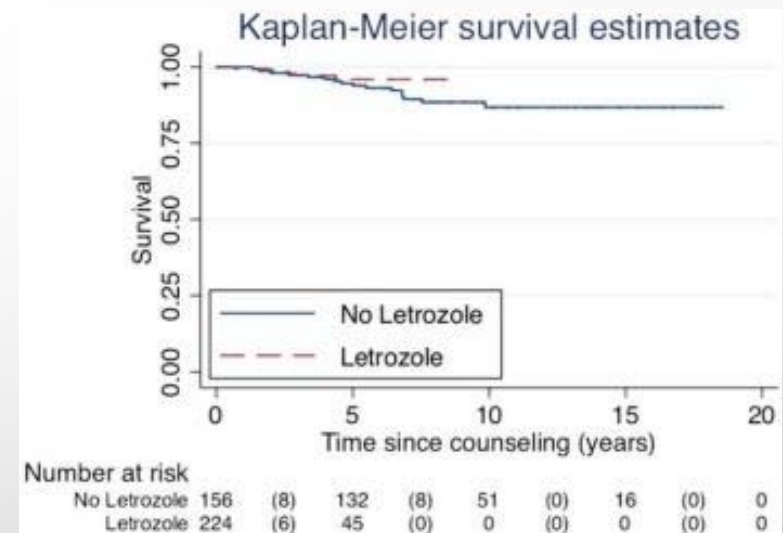
In ovarian stimulation for fertility preservation in estrogen-sensitive diseases the concomitant use of anti-estrogen therapy, such as letrozole, is probably recommended.

GPP

Numero di ovociti maturi recuperati e di embrioni crioconservati sovrapponibile

Maggiori dosi di gonadotropine e maggiore durata della stimolazione

Cycle outcomes	Letrozole	No Letrozole	P-value*
Number of cycles	224	156	
Days of ovarian stimulation	10.5	11.0	
Range	5–18	7–17	0.03
Unknown	2	0	
Total dose of gonadotropins (IU)	2330	2064	0.004
Range	500–6750	800–5400	
Oocytes retrieved	12.32	12.21	0.917
Range	0–55	0–52	
Mature oocytes^a	8.45	8.52	0.941
Range	0–46	0–24	
Unknown	5	8	
Mature oocytes/total oocytes ratio^a	0.71	0.79	0.037
OSI	6.48	7.19	0.193
Range	0–45.8	0–31.1	
Oocytes cryopreserved^a	9.7	10.0	0.81
Range	0–40	1–27	
Fertilization rate (%)^b	0.64	0.63	0.89
Embryos cryopreserved^b	4.0	5.3	0.075



Il co-trattamento con letrozolo non è associato a differenze nella sopravvivenza globale ma mancano studi su larga scala e a lungo termine. E' preferibile il trigger con agonista del GnRH

CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO



Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
La crioconservazione di tessuto ovarico può essere presa in considerazione nelle <u>pazienti giovani che non possono effettuare la crioconservazione di ovociti</u> ²³⁵ .	Condizionata a favore

- È l'unica opzione nelle pazienti **pre-puberi**
- Può essere effettuata **dopo l'inizio della chemioterapia**
- Non richiede una stimolazione ormonale
- Può essere effettuata in **qualsiasi momento del ciclo** mestruale
- Preserva sia la **funzione endocrina** che riproduttiva dell'ovaio

- È considerata ancora **sperimentale**
- Richiede una **procedura chirurgica**
- **Rischio di reimpianto di cellule maligne** (leucemia, tumori ovarici)



CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

It is recommended to offer OTC in patients undergoing moderate/high risk gonadotoxic treatment where oocyte/embryo cryopreservation is not feasible, or at patient preference. **STRONG** ⊕○○○

Patients who have already received low gonadotoxic treatment or a previous course of chemotherapy, can be offered OTC as FP option. **WEAK** ⊕○○○

OTC should probably not be offered to patients with low ovarian reserve (AMH<0.5ng/ml and AFC<5) or advanced age considering the unfavourable risk/benefit. Current evidence suggest that the efficiency of OTC procedure is questionable above 36 years of age. **WEAK** ⊕○○○

AMH<0.5 ng/mL

Età > 36 anni

Diaz-Garcia et al., 2018

AFC < 5



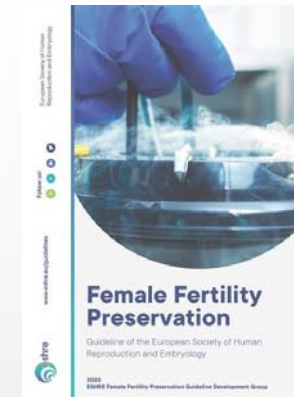
Età > 38 anni

Gallert et al., 2018

Paradisi et al., 2016

Ovarian stimulation can be performed immediately after OTC. **WEAK** ⊕○○○

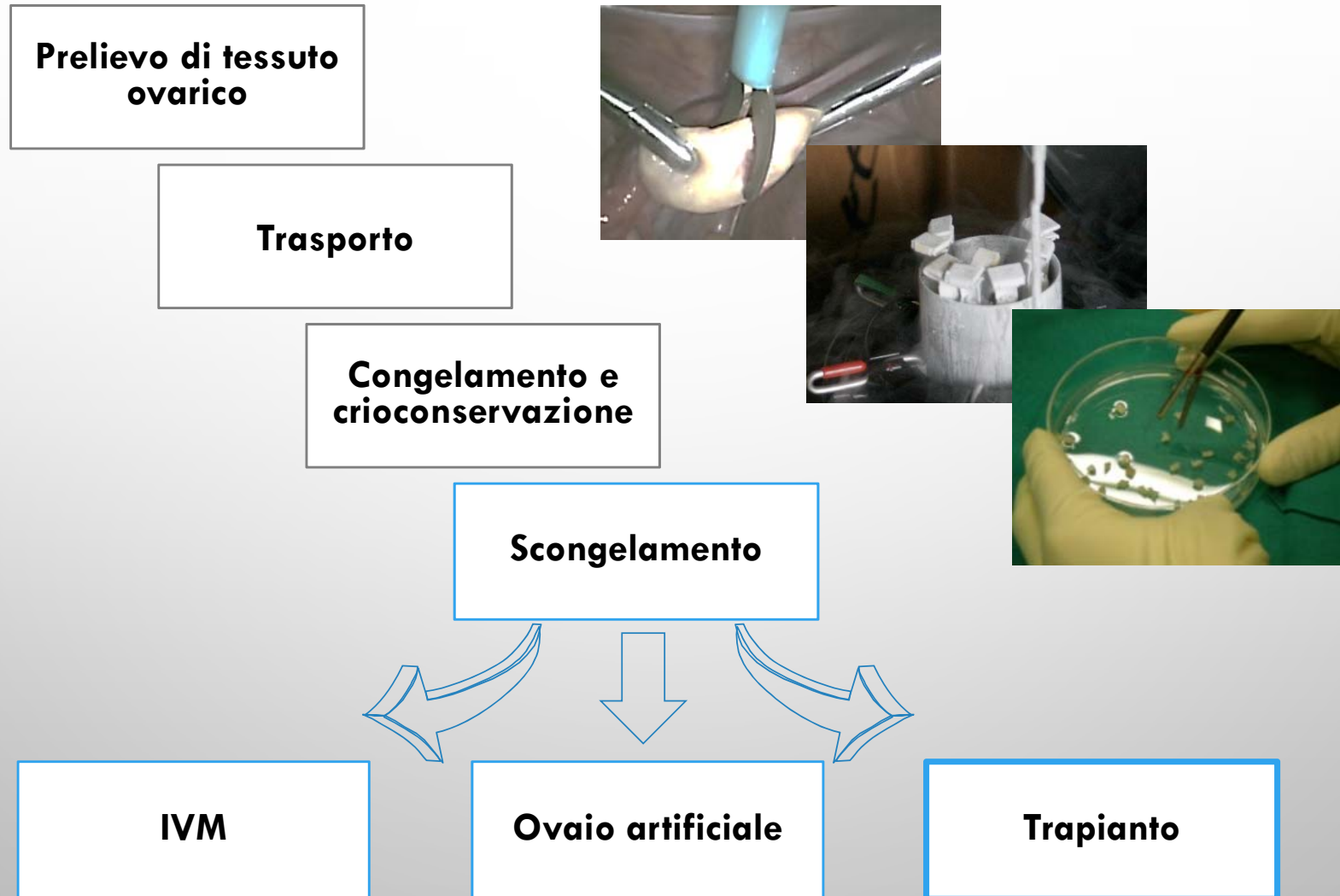
OTC at the time of oocyte pick-up after ovarian stimulation should not be performed unless in a research context. **RESEARCH ONLY**



Età < 35 anni
Rischio POI >50%
Realistica chance di sopravvivenza a 5 anni

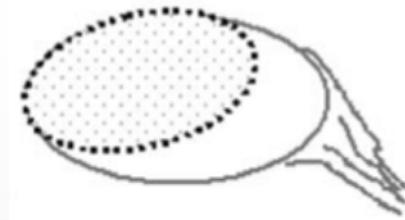
Wallace et al., 2014

CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

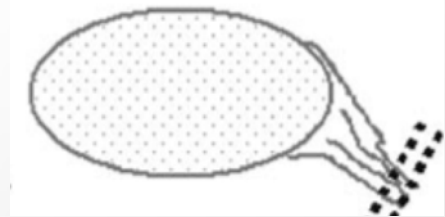


CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

PRELIEVO DI TESSUTO OVARICO



**RESEZIONE DELLA
CORTICALE OVARICA**
(**ampia** biopsia bilaterale,
almeno 1/3 delle ovaie)



**OVARIECTOMIA
MONOLATERALE**

Richiede un intervento in **laparoscopia** o mini-laparotomia, in anestesia generale, di breve durata e con rare complicazioni.

Il tessuto ovarico può essere trasportato **fino a 20 ore** in condizioni adeguate.

Andersen et al., 2018

CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

TECNICA DI CONGELAMENTO

SLOW FREEZING

VS

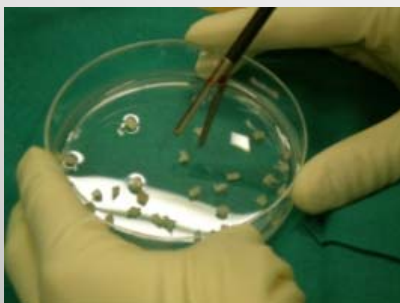
VITRIFICAZIONE

The slow-freezing protocol should be used for OTC as it is well-established and considered as standard.

STRONG ⊕○○○

Vitrification of ovarian tissue should only be offered within a research program.

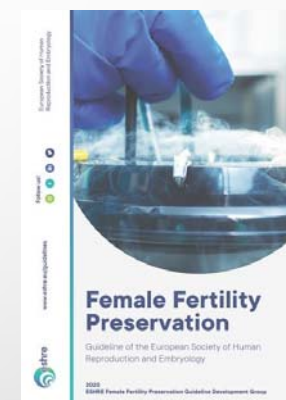
RESEARCH ONLY



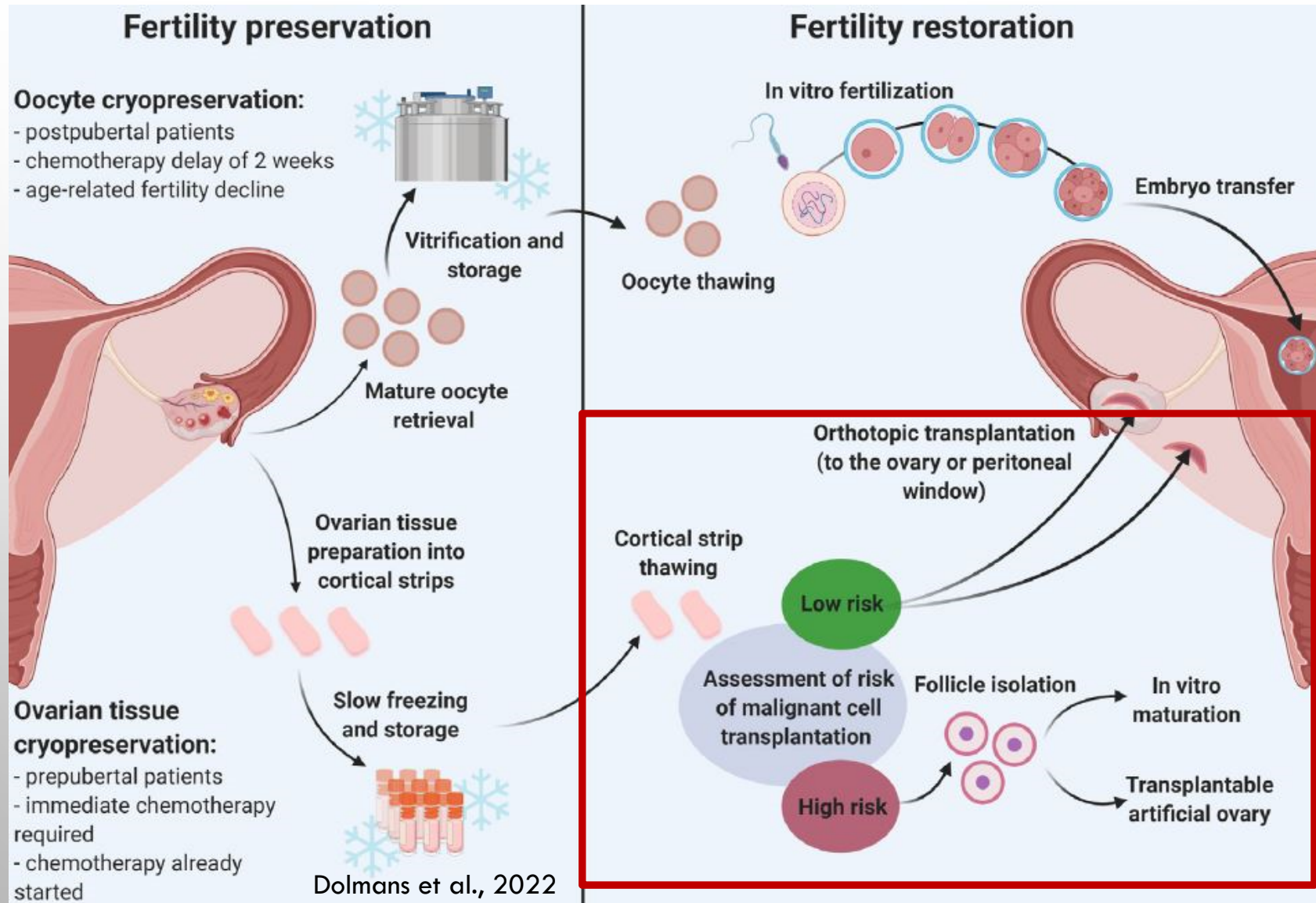
Sono necessari piccoli frammenti di corticale dell'ovaio per una crioconservazione efficace (< 2 mm).

La crioconservazione prolungata (18 anni) non ha un impatto negativo sulla qualità del tessuto ovarico congelato.

Fabbri et al., 2016



CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO



CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

OVARIAN TISSUE TRANSPLANTATION (OTT)

ORTOTOPICO

vs

ETEROTOPICO

OVAIO RESIDUO
LEGAMENTO LARGO
TASCA PERITONEALE

AVAMBRACCIO
PARETE ADDOMINALE
(SOTTOCUTE)

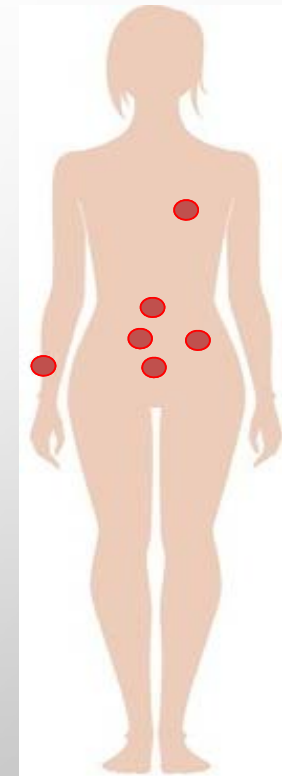
- Richiede procedura chirurgica (laparoscopia, anestesia generale)
- Possibile concepimento spontaneo (>60%)
- Richiede procedura chirurgica (laparoscopia, anestesia generale)
- Meno invasivo (anestesia locale)
- Necessità di tecniche di PMA
- Recupero di ovociti per IVF più facile
- Limitato tasso di successo

For OTT, a one-step laparoscopy procedure should be performed as it is considered safe without causing additional surgical risk.

STRONG ⊕⊕○○

OTT at the orthotopic site is recommended to restore fertility.

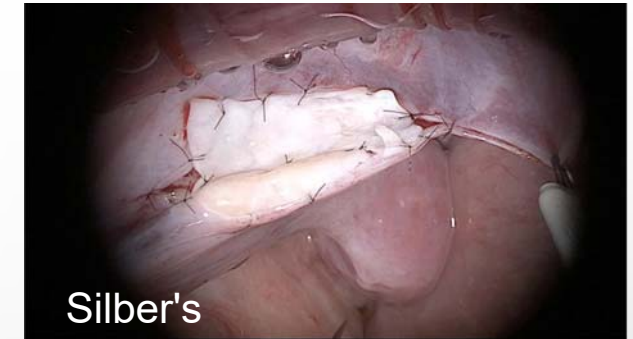
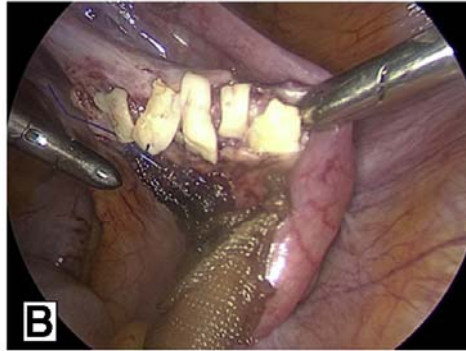
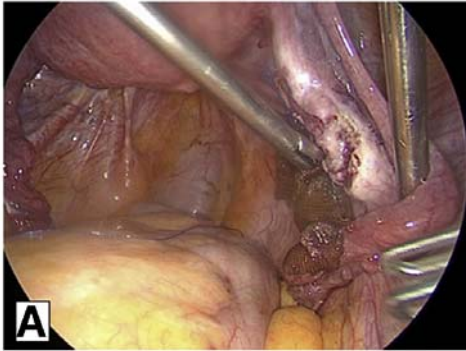
STRONG ⊕⊕○○



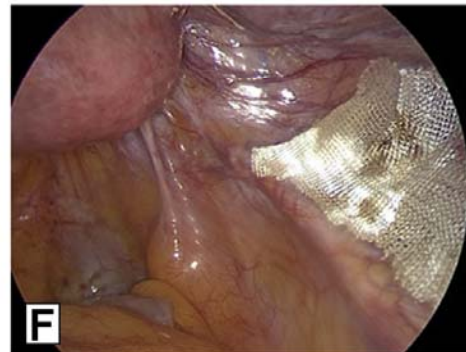
OVARIAN TISSUE TRANSPLANTATION (OTT)

TECNICHE

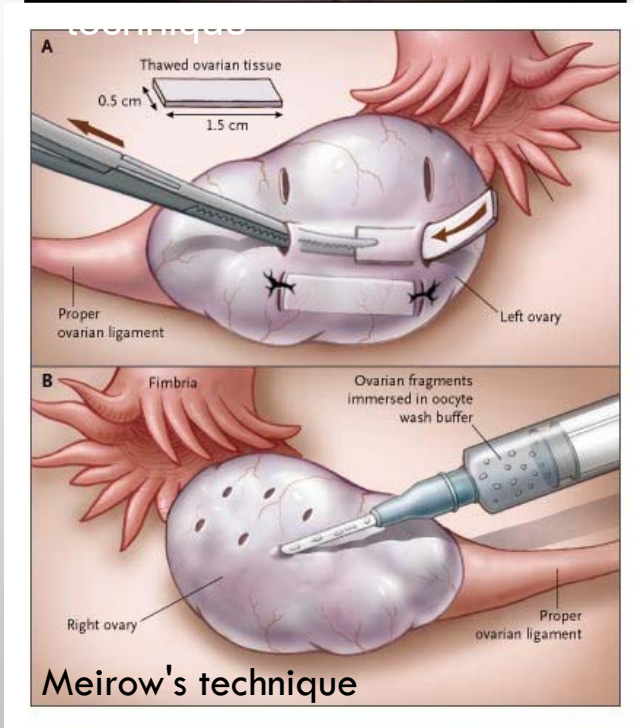
Transplantation to the ovary



Transplantation to a peritoneal pocket



Donnez-Dolmans



CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

RISCHIO DI REIMPIANTO DI CELLULE MALIGNI

Human Reproduction Update, Vol.19, No.5 pp. 483–506, 2013
Advanced Access publication on June 30, 2013 doi:10.1093/humupd/dmt020

human
reproduction
update

Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review

L. Bastings¹*, C.C.M. Beerendonk¹, J.R. Westphal¹, L.F.A.G. Massuger¹, S.E.J. Kaal², F.E. van Leeuwen³, D.D.M. Braat¹, and R. Peek¹

¹Department of Obstetrics and Gynaecology (791), Radboud University Nijmegen Medical Centre, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands; ²Department of Medical Oncology (452), Radboud University Nijmegen Medical Centre, PO Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands; ³Department of Epidemiology, The Netherlands Cancer Institute, PO Box 90203, 1006 BE Amsterdam, The Netherlands

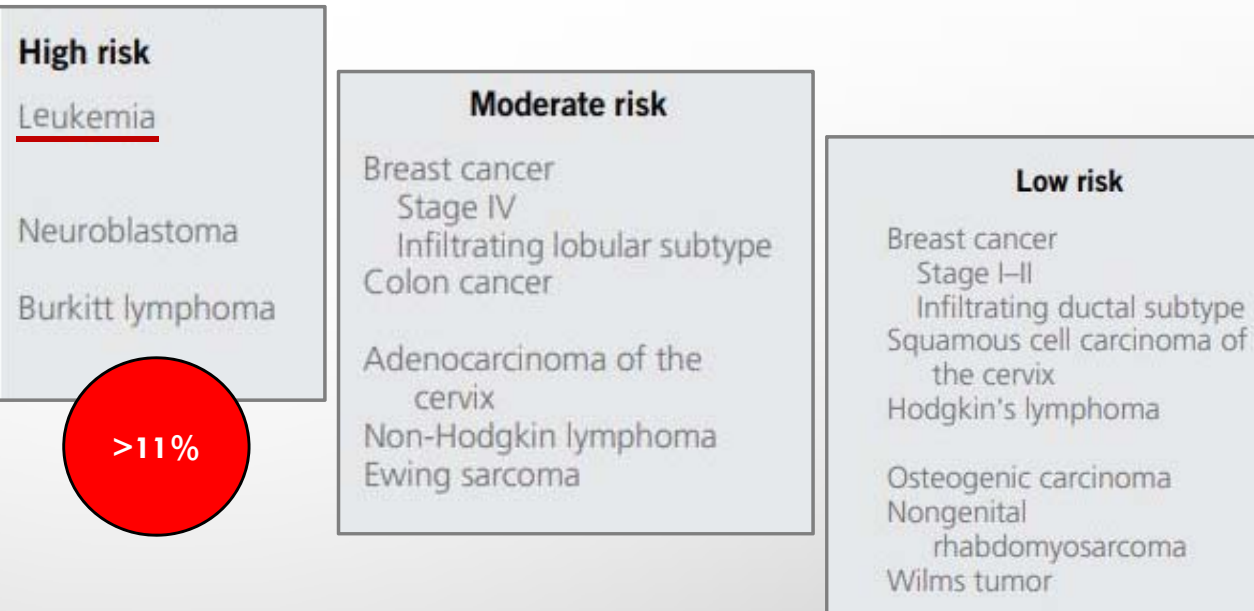
Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue

Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.,^a Valérie Luyckx, M.D.,^a Jacques Donnez, M.D., Ph.D.,^b Claus Yding Andersen, D.M.Sc.,^c and Tine Greve, M.D.^c

^a Pôle de Recherche en Gynécologie, Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Université Catholique de Louvain, Cliniques Universitaires Saint Luc; ^b Société de Recherche pour l'Infertilité, Brussels, Belgium; and ^c Laboratory of Reproductive Biology, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark



...consigliabile evitare il trapianto nelle pazienti con pregressa leucemia ma...



It is recommended to evaluate the presence of residual neoplastic cells in the ovarian cortex (and in the residual medulla when available) using appropriate techniques in all cancer survivors before OTT and patients should be informed about this risk.

STRONG ⊕○○○

OTT is not recommended in cases where the ovary is involved in the malignancy.

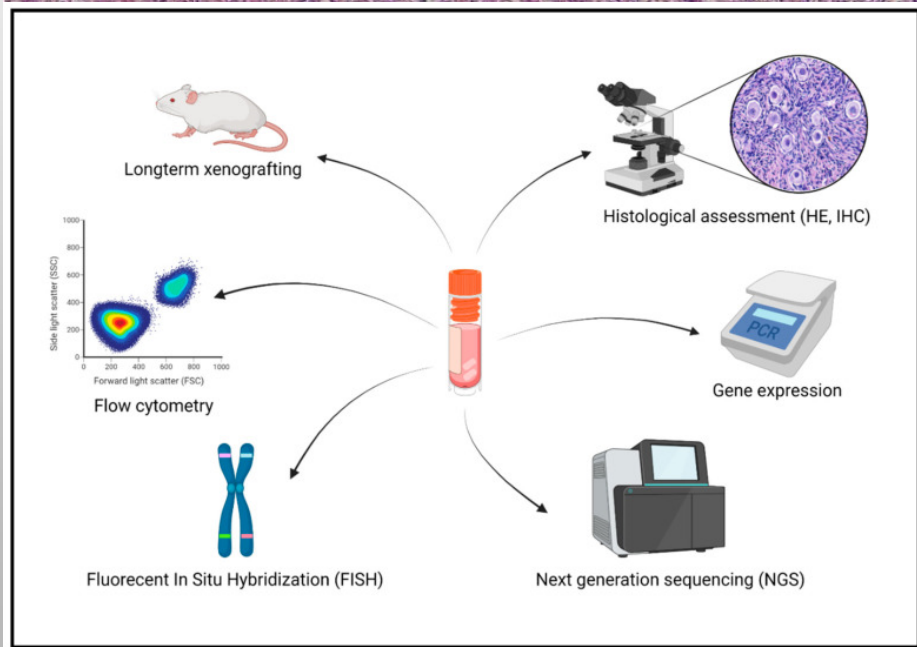
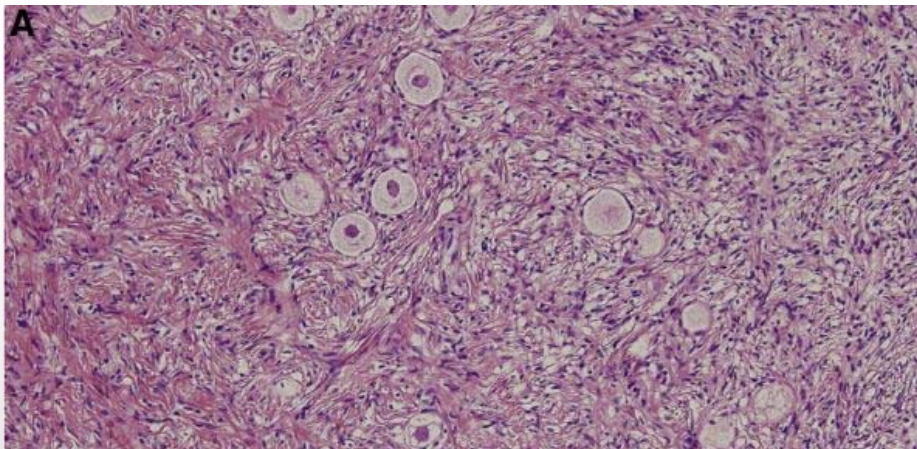
STRONG ⊕○○○

CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination

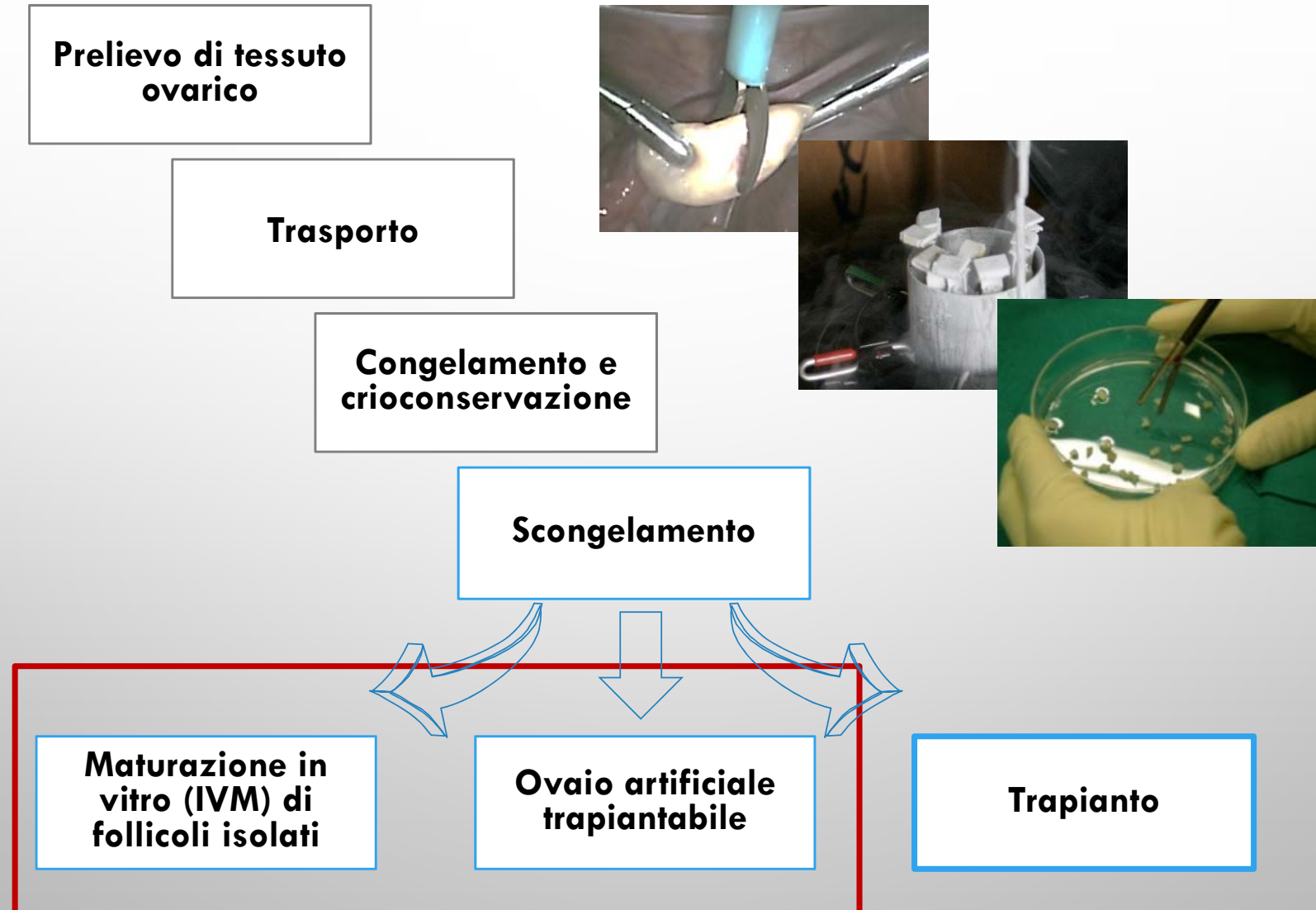
Moran Shapira, M.D.,^{a,b} Hila Raanani, M.D.,^{a,b} Iris Barshack, M.D.,^c Ninette Amariglio, M.D., Ph.D.,^d Sanaz Derech-Haim, M.Sc.,^a Meital Nagar Marciano, Ph.D.,^d Eyal Schiff, M.D.,^b Raoul Orvieto, M.D.,^b and Dror Meirou, M.D.^{a,b}

^a Fertility Preservation, ^b IVF Unit, Division of Obstetrics and Gynecology, ^c Department of Pathology, and ^d Cancer Research Center, Sheba Medical Center, Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel



- Prelievo del tessuto al momento più **sicuro** possibile, preferibilmente durante la **remissione completa**, anche dopo l'inizio della chemioterapia
- Preservazione di una quantità di tessuto sufficiente per la **ricerca di cellule maligne** mediante:
 - istologia
 - immunoistochimica
 - biologia molecolare
 - trapianto nei topi SCID

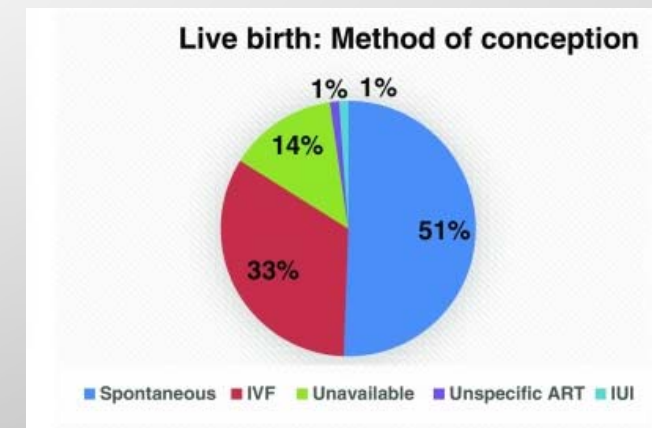
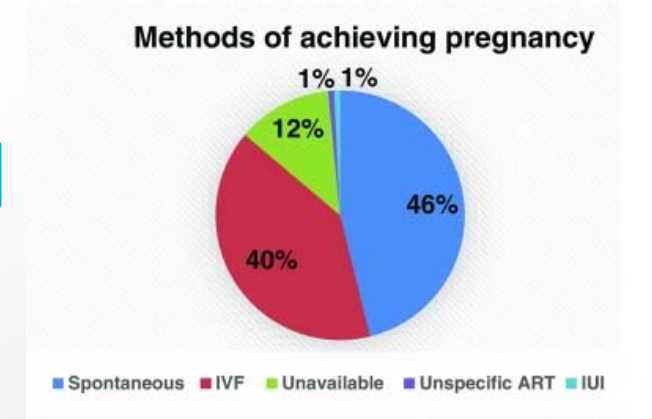
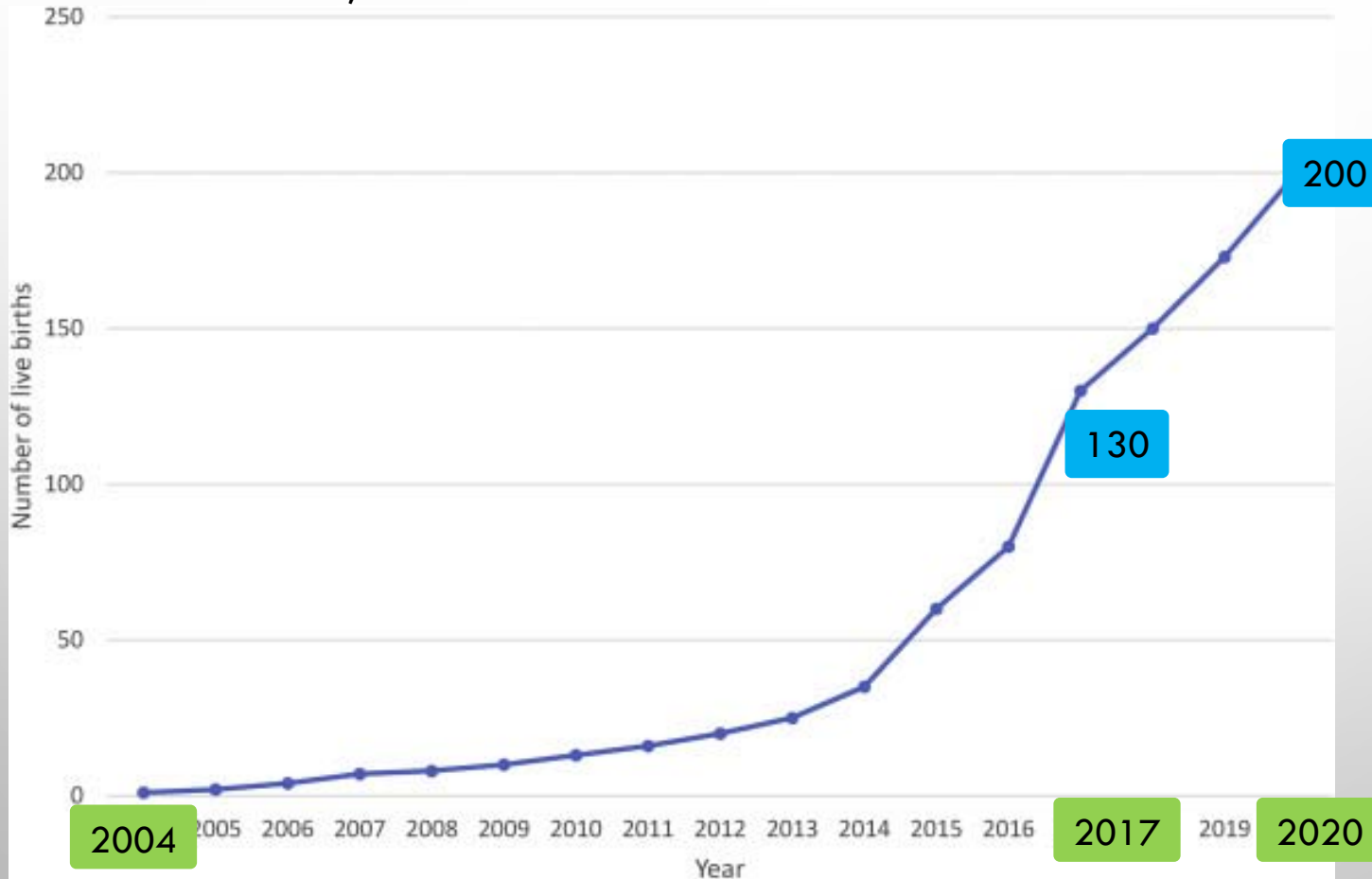
CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO



CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

RISULTATI

Dolmans et al., 2021



Gellert et al., 2018

La percentuale di successo in termini di bambini nati per reimpianti effettuati **varia dal 23% al 36%**.

CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

RISULTATI

Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers

Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.,^{a,b} Michael von Wolff, M.D.,^{c,d} Catherine Poirot, M.D., Ph.D.,^{e,f,g} Cesar Diaz-Garcia, M.D., Ph.D.,^{h,i} Luciana Cacciottola, M.D.,^a Nicolas Boissel, M.D., Ph.D.,^{e,j} Jana Liebenthron, Ph.D.,^{k,d} Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,^{l,m} Jacques Donnez, M.D., Ph.D.,^{n,o} and Claus Yding Andersen, MSc, D.MSc.^p

Recupero della funzione riproduttiva

LBR maggiore nelle pazienti con **concepimento spontaneo** (30%) rispetto a quelle sottoposte a IVF (21%).

Tasso d'aborto maggiore nelle pazienti sottoposte a IVF (18%).

Le **pazienti più giovani** al momento della crioconservazione hanno maggiori possibilità di ottenere una gravidanza.

Pregnancy outcomes and age of women undergoing frozen-thawed OTT followed by natural conception or IVF.

Method of conception	Women undergoing OTT	Women wishing to conceive	Women who conceived ^a	Women who gave birth	Miscarriages	No. of children ^b	Age (y) at OTC of women who gave birth—mean ± SEM (range)	Age (y) at OTC of women who did not give birth—mean ± SEM (range)
Women conceiving naturally	176	167 (100%)	67 (40%)	52 (30%)	18 (10%)	67	27.6 ± 0.8 ^c (17–36)	29.7 ± 0.6 ^c (10–44)
Women undergoing IVF	109	109 (100%)	39 (36%)	23 (21%)	20 (18%)	28	25.1 ± 1.2 ^d (9–33)	29.9 ± 0.6 ^d (17–39)
Total	285	276 (100%)	106 (38%)	75 (26%)	38 (13%)	95	26.9 ± 0.7 ^e (9–36)	29.8 ± 0.4 ^e (10–44)

IVF = in vitro fertilization; OTC = ovarian tissue cryopreservation; OTT = ovarian tissue transplantation; SEM = standard error of the mean.

^a Some women may have become pregnant and suffered a miscarriage before a successful subsequent pregnancy, explaining why "women who gave birth" plus "miscarriages" does not add up to "women who conceived."

^b Some women became pregnant more than once after OTT or had a twin pregnancy.

^c P = .046.

^d P = .0002.

^e P = .0005 (Student's t-test).

Dolmans. Ovarian tissue transplantation outcomes. Fertil Steril 2021.



Women undergoing frozen-thawed OTT followed by IVF.

Women	Ovarian stimulation and IVF	OPU ^a	ET	Women who conceived	Women who gave birth	Miscarriages
All women	109	85 (78%)	54 (50%)	39 (36%)	23 (21%)	20 (18%)
Women undergoing OPU	—	100%	64%	46%	27%	24%
Women undergoing ET	—	—	100%	72%	43%	37%

Solo **1 su 3** ovociti si è sviluppato in **embrione** e un numero elevato di pazienti non è stato in grado di produrre ovociti, riflettendo un **tasso di «follicolo vuoto» del 31%**.

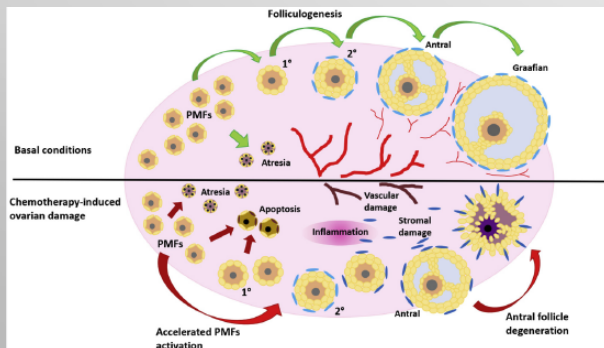
CRIOCONSERVAZIONE DI TESSUTO OVARICO

RISULTATI

Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers

Marie-Madeleine Dolmans, M.D., Ph.D.,^{a,b} Michael von Wolff, M.D.,^{c,d} Catherine Poirot, M.D., Ph.D.,^{e,f,g} Cesar Diaz-Garcia, M.D., Ph.D.,^{h,i} Luciana Cacciottola, M.D.,^a Nicolas Boissel, M.D., Ph.D.,^{e,j} Jana Liebenthron, Ph.D.,^{k,d} Antonio Pellicer, M.D., Ph.D.,^{l,m} Jacques Donnez, M.D., Ph.D.,^{n,o} and Claus Yding Andersen, MSc., D.MSc.^p

La riserva ovarica subisce una maggiore perdita follicolare (50%-90%) poco dopo il trapianto → **attivazione accelerata dei follicoli primordiali**

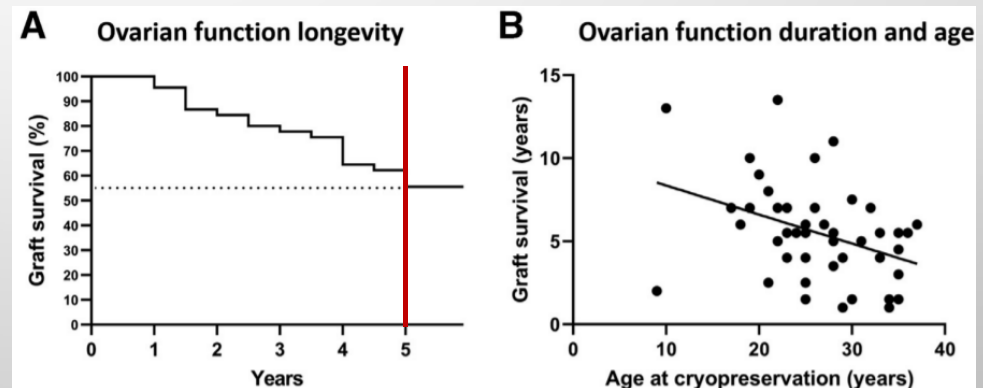


Recupero della funzione endocrina

Di 258 pazienti **88,7%** hanno avuto una ripresa della **funzione endocrina** (ricomparsa della mestruazione)

Intervallo medio di **4,5 ± 2,2 mesi**.

= tempo necessario per i follicoli primordiali di raggiungere lo stadio antrale



Dolmans et al., 2021



**GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE**