

Gentile Signore/a,

Essendo affetto/a da una patologia linfomatosa e dovendo Lei affrontare un trattamento chemioterapico, la Fondazione Italiana Linfomi (FIL) ha preparato il seguente documento allo scopo di fornirLe informazioni chiare relative alle potenziali problematiche di fertilità legate al trattamento e alle strategie da attuare per ridurre questo rischio.

Tale documento ha solo scopo informativo e qualora Lei sia intenzionato ad effettuare tale percorso, sarà cura dell'Ematologo/Oncologo di inviarla ad un centro di riferimento specialistico per finalizzare il percorso più adeguato.

SCHEDA INFORMATIVA
PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ FEMMINILE E MASCHILE IN PAZIENTE
ADULTO

Background

Negli ultimi decenni è stato raggiunto un significativo miglioramento nei tassi di sopravvivenza dei pazienti con linfoma aggressivo secondo il National Cancer Institute (NCI), la sopravvivenza a 5 anni è dell'86% per il linfoma di Hodgkin (HL) e del 70.7% per i linfomi non Hodgkin (NHL), di conseguenza si pone particolare attenzione alle tossicità a lungo termine tra le quali è presente il rischio di infertilità.⁽¹⁾

Data l'incidenza relativamente elevata di linfomi nelle donne e uomini in età fertile e la crescente tendenza a ritardare la gravidanza in età avanzata, il problema della conservazione della fertilità è diventato sempre più importante.

Pertanto, discutere i rischi di fertilità correlati al trattamento e le opzioni di conservazione della fertilità con i pazienti è necessario poiché la mancanza di informazioni è il principale ostacolo alla conservazione della fertilità.

La Società Americana di Medicina della Riproduzione (ASRM) stabilisce l'obbligo da parte dello specialista oncologo di informare la paziente del rischio di infertilità legato ai trattamenti antineoplastici. Nel 2018, la American Society of Oncology (ASCO) ha stilato delle linee guida per la preservazione della fertilità nei soggetti sottoposti a chemioterapia.⁽²⁾

La maggior parte dei protocolli di trattamento del linfoma nei pazienti adulti consiste in regimi chemioterapici combinati contenenti agenti alchilanti (ad es. ciclofosfamide, clorambucile, mecloretamina, procarbazine, ifosfamide, cisplatino o oxaliplatino, carboplatino, melfalan, dacarbazine) che determinano un alto rischio di infertilità futura dovuto alla deplezione dell'epitelio germinale e aplasia delle cellule germinali nei maschi e distruzione degli ovociti e deplezione follicolare nelle femmine, con effetti deleteri sia sulla spermatogenesi che sulla riserva ovarica. Agenti non alchilanti come antracicline, bleomicina, etoposide, inibitori del fuso mitotico (come i derivati della vinca come la vincristina, vinblastina o vinorelbina), gemcitabina, steroidi e rituximab sono meno frequentemente associati alla disfunzione gonadica ovvero presentano un minor rischio di infertilità futura.

Il rischio di infertilità futura legata all'uso di nuovi farmaci introdotti di recente nel trattamento di linfoma di Hodgkin e non, come brentuximab vedotin, inibitori del checkpoint, polatuzumab, ibrutinib, acalubrutinib e venetoclax, è ancora sconosciuta.

Il rischio di infertilità dipende anche dall'età del paziente al trattamento, dal tipo e dallo stadio della malattia e dal tipo e dosaggio dei regimi chemioterapici. Inoltre, radioterapia (RT) al bacino, somministrata da sola o in combinazione con la chemioterapia, o chemioterapia ad alte dosi (HD-CT) con supporto di cellule staminali autologhe (ASCT) e/o con trapianto allogenico di midollo osseo (allo-SCT) nel corso della malattia può portare a gravi danni alla riserva ovarica o alle cellule germinali testicolari e infertilità.

E' pertanto necessaria una valutazione multidisciplinare specialistica del paziente prima di iniziare il trattamento chemio-radioterapico.

Effetti della chemioterapia sulle gonadi

1. I farmaci chemioterapici possono in vario modo influire negativamente sulle gonadi ed in base al meccanismo di azione vengono suddivisi in alto, medio e basso rischio di gonatotossicità. ^(3,5)

Alto rischio:	Medio rischio	Basso rischio
Agenti alchilanti come Ciclofosfamide, Ifosfamide, Clorambucile, Busulfan, Melphalan, Mostarde azotate, Nitrosuree, Procarbazina	Cisplatino, Carboplatino, Adriamicina.	Methotrexate, 5-Fluoruracile, Actinomicina D, Bleomicina, 6-Mercaptopurina, Vincristina

E' difficile quantificare il danno gonadico dato della chemioterapia sull'apparato genitale femminile in quanto i pochi dati in letteratura valutano spesso solo la ripresa del ciclo mestruale che non rappresenta la reale ripresa della fertilità dopo un trattamento. I trattamenti chemioterapici alterano la funzionalità dell'ovaio andando a ridurre il numero dei follicoli primordiali. Questo meccanismo può determinare un prematuro esaurimento ovarico (POF). Se l'effetto citotossico colpisce direttamente i follicoli primordiali che non possono essere sostituiti, si verifica un'amenorrea definitiva con perdita totale della fertilità. (Menopausa) Recentemente, è stato introdotto nella pratica clinica il dosaggio dell'ormone Anti-Mulleriano (AMH) che quantifica la riserva ovarica ed il danno ovarico. In aggiunta a questo meccanismo, la chemioterapia può determinare un'alterazione ormonale attraverso la compromissione della produzione ormonale da parte delle cellule della granulosa che sono le cellule che circondano gli ovociti nell'ovaio. Questa alterazione può determinare un'amenorrea di tipo transitorio. La notevole variabilità individuale dipende principalmente dai seguenti fattori quali la riserva ovarica iniziale, il tipo di farmaco e la dose e l'associazione del trattamento radiante.

Anche la Radioterapia determina un danno sulle gonadi femminili e l'entità del danno dipende dall'età, la dose e l'area di irradiazione. L'ovaio è molto sensibile alle radiazioni ionizzanti: la radioterapia danneggia sia gli ovociti, sia le cellule della granulosa, riducendo il patrimonio follicolare: l'ovaio va quindi progressivamente in atrofia con la perdita della fertilità. Il trattamento radiante può determinare anche un danno uterino con compromissione diretta delle fibre muscolari ed alterazione della vascolarizzazione, tale danno può causare aborti e parti pretermine. Anche l'apparato genitale maschile, può subire un effetto tossico da parte dei trattamenti radioterapici determinando la deplezione sia degli spermatogoni, sia delle cellule nei vari stadi differenziativi e, nel caso dei chemioterapici, anche delle cellule del Sertoli e del Leydig, che sono invece più resistenti alla radioterapia. Tali trattamenti possono determinare quadri di oligozoospermia o azoospermia transitoria del liquido seminale con recupero a due anni dalla cessazione delle terapie. Solo un paziente su quattro risulterà sterile anche molti anni dopo la fine della terapia.

LA PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ FEMMINILE

La letteratura scientifica internazionale descrive differenti tecniche per la conservazione della fertilità, molte delle quali al momento attuale sono applicate solo in pochi centri. Esistono diverse strategie per preservare la fertilità femminile. ⁽⁶⁾

- Crioconservazione di tessuto ovarico.

La crioconservazione del tessuto ovarico, unica tecnica possibile nelle pazienti in età prepubere, è una tecnica nata negli anni '90 con l'intento di asportare una parte della corticale ovarica, al cui interno si trovano numerosi follicoli primordiali, conservarla con tecnica di congelamento tissutale e di reimpiantarla dopo la remissione di malattia, ove necessario. Il prelievo non necessita di stimolazione ormonale e può essere eseguito in tempi brevi, per via laparoscopica. La laparoscopia è una tecnica chirurgica mininvasiva che avviene in anestesia generale. Il chirurgo pratica una piccola incisione sull'addome, generalmente in corrispondenza dell'ombelico, dove inserisce un tubicino attraverso cui insufflare dell'anidride carbonica necessaria a distendere la cavità addominale e permettere, dunque, una migliore visione. Attraverso la stessa incisione è introdotto il laparoscopio. I campioni di corticale che vengono prelevati possono contenere centinaia di follicoli primordiali che hanno una maggiore resistenza alla crioconservazione, date le minime dimensioni degli ovociti. Questa innovativa tecnica è praticata in pochi Centri specializzati. La crioconservazione del tessuto ovarico può essere proposta come tecnica unica in pazienti con: urgenza terapeutica, rischio gonadotossico elevato e nessuna controindicazione all'intervento chirurgico.

Limite di Età 38 aa

-Crioconservazione degli ovociti

La crioconservazione degli ovociti maturi dovrebbe essere proposta alle pazienti nelle quali il ritardo della chemioterapia di 10-14 giorni è considerato sicuro perché necessità della stimolazione ovarica che deve essere iniziata il prima possibile. Il congelamento ovocitario è ovviamente possibile anche in assenza di un partner maschile.

Limite 40 aa ove sussistano condizioni ormonali

- Ovaropessi

La trasposizione delle ovaie al di fuori della pelvi, di solito nelle docce paracoliche, è eseguibile prima di una terapia radiante pelvica e ha il significato di ridurre l'esposizione delle gonadi femminili alle radiazioni. Deve essere eseguita chirurgicamente, per via laparoscopica o attraverso un'incisione della parete addominale (laparotomia). Tale strategia non garantisce comunque una completa protezione della funzione ovarica dopo irradiazione pelvica.

-Terapia farmacologica che induce una temporanea inattività ovarica

La somministrazione mensile di un agonista del GnRH in forma depot con iniezione sottocutanea o intramuscolare induce amenorrea da blocco ipofisario e conseguente arresto funzionale della maturazione dei follicoli ovarici dotati di recettori per le gonadotropine, in teoria quindi, soltanto della piccolissima frazione dei follicoli destinati a crescere e maturare nei tre mesi successivi.^[3] Tale trattamento dovrà essere intrapreso circa 7 giorni prima dell'inizio del trattamento chemioterapico. L'utilizzo di questo farmaco nelle patologie linfomatose ha evidenze contrastanti e non rappresenta ad oggi una valida opzione di preservazione della fertilità. L'uso dell'analogo del GnRH durante la chemioterapia è raccomandato in aggiunta e non in alternativa alla crioconservazione di ovociti e tessuto ovarico.

STRATEGIA DI TUTELA DELLA FERTILITÀ MASCHILE

Crioconservazione del liquido seminale e del tessuto testicolare

Tale procedura va eseguita prima di iniziare il trattamento chemioterapico ed è raccomandato l'esecuzione di un esame del liquido seminale basale. La tecnica è molto semplice, routinaria ormai in molte strutture, e consente di conservare i gameti maschili anche per tempi molto lunghi senza

comprometterne la capacità fertilizzante. La raccolta viene eseguita tramite masturbazione, sono utilizzati e utilizzare altre tecniche nei pazienti mielolesi. Mentre il prelievo del tessuto testicolare è una tecnica del tutto sperimentale. Consiste nella biopsia di tessuto testicolare, procedura che permette di recuperare spermatozoi dal frammento testicolare prelevato.

La decisione della gravidanza è concordata quando il paziente è ritenuto in remissione in accordo con lo specialista della fertilità.

Bibliografia

[1] National Cancer Institute: The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. <https://seer.cancer.gov/>. [Online].

[2] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS, Wallace WH, Wang ET, Loren AW. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 July 1;36(19):1994-2001.

[3] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Haggerty K, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2917-31.

[4] Chen H, Li J, Cui T, Hu L., et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy induced premature ovarian failure in premenopausal women. 11, 2011, *Cochrane Database Syst Rev*, Vol. 9.

[5] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31:2500-2510.

[6] Minoia C, Viviani S, Silvestris E, Palini S, Parissone F, De Palma G, Fedina A, Cormio G, Guarini A, Gini G, Montano L, Merli F, Peccatori FA. Fertility preservation and monitoring in adult patients diagnosed with lymphoma: consensus-based practical recommendations by the Fondazione Italiana Linfomi & Società Italiana della Riproduzione Umana. *Front Oncol*. 2023 Sep 12;13:1252433.

SEZIONE ESPRESSIONE DEL CONSENSO

Note: 1 copia per il paziente

1 copia per il/la Medico referente del paziente

Io sottoscritto/a _____ nato/a il ___/___/___ residente
a _____ via/piazza _____ Tel. _____ domicilio (se
diverso dalla residenza) _____

DICHIARO

- di aver ricevuto dal Dottor _____ esaurienti spiegazioni in merito alla problematica della fertilità e la possibilità di adottare strategie per la conservazione della fertilità prima di iniziare il trattamento chemioterapico, secondo quanto riportato nella sezione informativa, facente parte di questo consenso, della quale mi è stata consegnata una copia in data _____ alle ore _____ (indicare data e ora della consegna);
- che mi sono stati chiaramente spiegati ed ho compreso la natura, le finalità, le procedure, i benefici attesi, i rischi e gli inconvenienti possibili
- di aver avuto l'opportunità di porre qualsivoglia domanda al medico e di aver avuto risposte soddisfacenti;
- di aver avuto il tempo sufficiente per riflettere sulle informazioni ricevute;
- di avere avuto il tempo sufficiente per discuterne con terzi;
- di essere consapevole che qualsiasi scelta espressa in questo modulo di consenso potrà essere revocata in qualsiasi momento e senza alcuna giustificazione prima di attuare le procedure di preservazione della fertilità
- di aver ricevuto una copia del presente modulo di consenso.

DICHIARO pertanto di

- volere NON volere effettuare una valutazione per la procedura di preservazione della fertilità presso il centro indicatomi dal medico referente, prima di iniziare il trattamento chemioterapico, Specificare il centro di riferimento _____

Nome per esteso del paziente adulto

Data

Ora

Firma

Nome per esteso rappresentante legale

Data

Ora

Firma

Solo in caso di incapacità del paziente o del rappresentante legale di leggere:

Le informazioni contenute nel presente documento del consenso informato sono state lette dal paziente o al suo rappresentante legale. Ritengo che egli/ella abbia compreso ciò che è stato letto e spiegato ed acconsenta liberamente a effettuare la valutazione per la procedura di preservazione della fertilità.

Nome del testimone imparziale

Data

Ora

Firma del testimone imparziale

DICHIARAZIONE DEL MEDICO CHE HA RACCOLTO IL CONSENSO

(Nome del paziente, luogo e data di nascita, Codice Fiscale)

Io sottoscritto/a Prof./Dr _____

Cognome

Nome

nella mia qualità di Medico referente della paziente

DICHIARO

che il Paziente è stato da me correttamente informato dei rischi di infertilità del programma terapeutico indicato e che ha acconsentito spontaneamente alla valutazione per la preservazione della fertilità pre trattamento.

Dichiaro inoltre di:

- aver fornito al Paziente esaurienti spiegazioni in merito alle finalità della sperimentazione, alle procedure, ai possibili rischi e benefici e alle sue possibili alternative;
- aver verificato che il Paziente abbia sufficientemente compreso le informazioni fornitegli

- aver lasciato al Paziente il tempo necessario e la possibilità di fare domande in merito alla sperimentazione
- di aver illustrato chiaramente la possibilità di ritirarsi in qualsiasi momento dall'eseguire la procedura di preservazione della fertilità o di modificare le scelte fatte, prima di intraprendere il programma terapeutico chemioterapico previsto per la patologia linfomatosa.
- non aver esercitato alcuna coercizione od influenza indebita nella richiesta del presente consenso

Luogo e data

Nome Cognome (stampatello) del medico che ha fornito le
informazioni e che ha raccolto il consenso

Firma (e timbro)

Il presente modulo è parte integrante e deve essere conservato insieme al
modulo informativo per il consenso informato