

INFORMATIVA ONCOFERTILITA'

Io sottoscritta _____ nata a _____ il _____

Documento: _____

Dichiaro di essere stata resa edotta e di aver chiaramente compreso quanto segue:

Esiste il rischio di confrontarsi, dopo i trattamenti chemio e/o radioterapici, con una condizione di sterilità, con una probabilità che va dal 20 al 60% e che varia in relazione al tipo di chemioterapico, alla dose, ai tempi di somministrazione degli approcci radio-chemioterapici e all'età e alla riserva follicolare della paziente (Meirow, 2000, AIOM 2018).

È possibile attuare delle procedure atte alla preservazione della fertilità. Di queste, quella maggiormente consolidata resta il congelamento embrionario (linee guida "American Society for Reproductive Medicine", 2013), attualmente non praticabile in Italia, in relazione alle normative vigenti (Legge 40/2004). Tale procedura si associa a tassi di gravidanza per trasferimento in utero che oscillano tra il 20 ed il 30% circa (Tomasi - Cont *et al.*, 2014).

In Italia, ai fini della preservazione della fertilità, sono attuabili le seguenti procedure:

1) **Protezione farmacologica con agonisti del GnRH**

La somministrazione di agonisti del GnRH in corso di trattamenti antineoplastici è in grado di ridurre gli effetti tossici degli stessi sulle gonadi e sugli ovociti. Recenti studi dimostrano che le probabilità di ripresa del ciclo mestruale a distanza di un anno dalla fine delle chemio-terapie sono significativamente più elevate nelle pazienti sottoposte a tale tipologia di trattamento (Badawy *et al.*, 2009; Del Mastro *et al.*, 2016).

Tale approccio farmacologico può comportare alcuni effetti collaterali: reazioni del sito di iniezione (rush cutanei, prurito, ecchimosi), disturbi gastrointestinali (nausea, vomito), cefalea e sintomatologia associata all'ipoestrogenismo rappresentata da vampate di calore, malessere, depressione, sudorazione notturna, calo della libido, secchezza vaginale (AIFA scheda tecnica del farmaco). In caso di necessità di utilizzare gli agonisti del GnRH oltre i 6 mesi sarà indicato studio della densità ossea ed eventuale approccio terapeutico personalizzato.

2) **Congelamento degli ovociti**

INFORMATIVA ONCOFERTILITA'

La procedura consiste in un prelievo trans-vaginale, ecograficamente guidato, di ovociti che vengono congelati per poter essere successivamente utilizzati per procedure di fecondazione “in vitro”. Per effettuare la tecnica di congelamento degli ovociti è necessario effettuare una stimolazione ovarica controllata con assunzione di farmaci quali gonadotropine ed antagonisti del GnRH. La somministrazione di tali farmaci si associa ad un incremento transitorio dei livelli ematici di estrogeni. Tale incremento potrebbe peggiorare la prognosi di tumori **ormono-dipendenti**, quali il carcinoma della mammella e dell'endometrio. Esistono dei farmaci chiamati inibitori di aromatasi che sono in grado, qualora somministrati in associazione alle gonadotropine, di ridurre sensibilmente il suddetto rischio senza compromettere la qualità degli ovociti (Oktay *et al.*, 2005; Reddy *et al.*, 2012; AIOM 2018). Gli studi clinici sino ad ora disponibili (Oktay *et al.*, 2006; Reddy *et al.*, 2012; Kim *et al.*, 2016) hanno evidenziato come la stimolazione ovarica associata a letrozolo, in donne affette da carcinoma mammario a differenti stadi, non modifichi il rischio di recidive nell'arco dei cinque anni successivi al trattamento, rispetto a pazienti affette dalla stessa patologia non trattate con ormoni. La letteratura internazionale riporta per la procedura di congelamento ovocitario tassi di gravidanza per *transfer* dal 15% al 30% circa (Borini *et al.*, 2008; Tomasi - Cont *et al.*, 2014).

Va sottolineato come la prescrizione del letrozolo per la stimolazione ovarica sia da considerarsi *off label* (ossia non in allineamento con le indicazioni terapeutiche per le quali il farmaco risulta registrato) in quanto l'Agenzia del Farmaco (AIFA, 2005) ne contempla l'uso solo in post-menopausa e ne scoraggia l'utilizzo in tecniche di riproduzione assistita. Tuttavia, diversi studi hanno escluso la possibilità per il letrozolo di essere dannoso per gli ovociti (Oktay e Sonmezer, 2006). Per le pazienti oncologiche, inoltre, l'eventuale rischio di teratogenicità è trascurabile: il *transfer* avviene circa 2-3 anni dopo l'assunzione del letrozolo e non c'è una concreta possibilità di esposizione embrionaria al farmaco (Oktay e Sonmezer, 2006; Reddy *et al.*, 2012).

Gli effetti indesiderati del letrozolo sono rappresentati principalmente da effetti definiti “comuni” quali disturbi gastrointestinali (nausea, vomito diarrea), ipocolesterolemia e ipertrigliceridemia, palpitazioni, cefalea, osteopenia fino ad osteoporosi, artralgie, vampate di calore, secchezza cutanea, secchezza vaginale, calo della libido, malessere (AIFA - scheda tecnica). Va tenuto conto che la maggiorparte di questi è associata all'uso per lungo periodo come trattamento oncologico, al contrario in protocolli di stimolazione adattati alle pazienti affette da tumori ormono-sensibili, ne è contemplato l'utilizzo per breve periodo (durante il ciclo di stimolazione ovarica e subito dopo il prelievo ovocitario fino a che si raggiungono livelli di estradiolo inferiori a 50 pg/ml).

In caso di pazienti affette da **carcinoma endometriale**, qualora possibile il “fertility sparing”, in aggiunta al protocollo con inibitori di aromatasi (letrozolo) si può eseguire la stimolazione ovarica controllata in presenza di IUD medicato con progestinico (Mirena) per ulteriore protezione endometriale (Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K., 2014; Tomao *et al.*, 2016). La normale risposta follicolare alla stimolazione con gonadotropine esogene in pazienti con Mirena, senza effetti dannosi del levonorgestrel sulla qualità degli ovociti, fecondazione e successivo sviluppo dell'embrione è evidenziata da dati derivanti da protocolli di ovodonazione (Kailasam *et al.*, 2005)

INFORMATIVA ONCOFERTILITA'

Per pazienti affette da **carcinoma cervicale**, si può procedere con stimolazione ovarica controllata con protocolli standard, senza rischio per la prognosi della patologia di base.

Nel caso di tumori **ovarici borderline** il problema della preservazione della fertilità è prevalentemente legato alla gestione delle recidive. Una terapia chirurgica conservativa è proponibile anche in caso di recidiva ma il re-intervento, specie se coinvolge l'ovaio residuo, è destinato a ridurre la riserva ovarica e quindi anche il potenziale riproduttivo. Ci sono diverse segnalazioni sulla possibilità di effettuare un ciclo di stimolazione per riproduzione assistita in "emergenza" prima di un re-intervento con un buon successo riproduttivo. Tuttavia, è stato riportato anche un tasso di recidiva del 19.4% in 62 pazienti sottoposte a cicli di stimolazione ovarica per tumore borderline. Ad oggi non ci sono dati sufficienti per escludere che il trattamento delle infertilità possa portare ad un aumentato rischio di recidive (AIOM, 2018)

In caso di indicazione chirurgica alla ovariectomia bilaterale l'unica opzione terapeutica per la preservazione della fertilità rimane la crioconservazione ovocitaria previa stimolazione ovarica controllata (Linee Guida AIOM, 2018).

In caso di indagini strumentali che prevedono l'utilizzo di radiazioni ionizzanti (PET TAC, TAC, mammografia *et similia*) se eseguite in fase follicolare (post mestruale) e in corso di stimolazione, esiste un rischio di danno ovocitario da radiazioni che potrebbe incrementare la probabilità di malformazioni fetali, seppur in presenza di schermatura delle ovaie (Adriaens *et al.*, 2009).

3) Congelamento di tessuto ovarico

La tecnica prevede l'esecuzione di un intervento chirurgico in laparoscopia a monte delle terapie adiuvanti (chemio e/o radio-terapie), atto a rimuovere un intero ovaio o parte di esso. Il tessuto ovarico prelevato viene tagliato in piccoli frammenti e congelato. In seguito alla guarigione è possibile procedere ad un secondo intervento di auto-trapianto dei frammenti scongelati in sedi anatomiche prestabilite (ovaio controlaterale, peritoneo ecc.). Una volta osservata la ripresa funzionale del tessuto stesso è possibile intraprendere un percorso di concepimento spontaneo o con tecniche di riproduzione assistita. Sebbene i dati in letteratura siano incoraggianti, la procedura è da considerarsi ancora sperimentale e non è garantito l'attecchimento del tessuto reimpiantato, né tantomeno l'ottenimento della gravidanza. Con tale metodica sono state riportate, al mondo, più di 100 gravidanze (Andersen *et al.*, 2008 Anderson *et al.*, 2015; Jensen *et al.*, 2015; vonWolff *et al.*, 2019).). Va precisato che la tecnica non esclude completamente il rischio di reintrodurre all'interno dell'organismo cellule tumorali presenti nel tessuto di origine. Tuttavia, le probabilità che ciò avvenga sono estremamente basse ed è possibile effettuare prevenzione mediante l'esecuzione di specifici esami sul tessuto ovarico prelevato in fase pre-congelamento e pre-reimpianto (Meirow *et al.*, 2008; Rosendahl *et al.*, 2013; Meirow *et al.*, 2016).

INFORMATIVA ONCOFERTILITA'

L'asportazione parziale o totale dell'ovaio è stata associata in letteratura ad un'anticipazione di circa 15 mesi dell'età della menopausa.

In casi selezionati di **carcinoma ovarico** si può optare per congelamento del tessuto ovarico e previo parere favorevole dell'oncologo, scongelamento e maturazione ovocitaria *in vitro* per poi procedere a PMA di II livello. Tale procedura è altamente sperimentale con pochi casi descritti in letteratura (Alvarez *et al.*, 2016 e Prasath *et al.*, 2016). Pertanto, non è allo stato possibile fornire informazioni circa le probabilità di successo riproduttivo. La quota di tessuto ovarico che sarà sottoposta a congelamento non potrà essere utilizzata ai fini dell'esame istologico.

4) Prelievo ovociti immaturi e congelamento previa maturazione ovocitaria "in vitro"

Infine, in letteratura è descritta una metodica, ad oggi ancora sperimentale, che consiste nel prelievo di follicoli immaturi e della successiva maturazione *in vitro* degli ovociti (IVM) (Oktay *et al.*, 2010; Ellenbogen *et al.*, 2015). Tale metodica, al pari del congelamento del tessuto ovarico, consentirebbe di evitare la stimolazione ovarica controllata che potrebbe avere un impatto negativo sulla prognosi nei tumori ormono-sensibili (Grynberg *et al.*, 2011; Shalom-Paz *et al.*, 2010). Inoltre, recenti studi, considerano possibile l'esecuzione del prelievo dei follicoli immaturi non solo nella classica fase follicolare precoce ma anche in fase luteale. Ciò risulta vantaggioso per quelle pazienti che debbano iniziare in tempi brevi la chemio-radio terapia antitumorale (Maman *et al.*, 2011).

Sulla base di quanto esposto, chiaramente compreso e pienamente consapevole dei rischi, acconsento alla preservazione della fertilità tramite:

1) Protezione farmacologica con agonisti del GnRH

2) Congelamento degli ovociti

INFORMATIVA ONCOFERTILITA'

3) Congelamento di tessuto ovarico

Totale singolo ovaio

Parziale singolo ovaio

4) Prelievo ovociti immaturi e congelamento previa maturazione ovocitaria "in vitro"

Napoli,

Il medico

la paziente