



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lettera b), e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n.281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sulla proposta del Ministero della salute recante il documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità".

Rep. Atti n. *27/CSR del 21 febbraio 2019*

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE
AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta 21 febbraio 2019:

VISTI gli articoli 2, comma 1, lettera b) e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

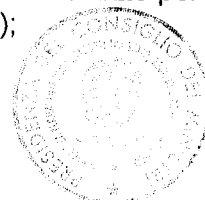
VISTA la legge 19 febbraio 2004, n.40, recante "Norme in materia di procreazione medicalmente assistita" e, in particolare, l'articolo 17;

VISTA la determina dell'Agenzia italiana del farmaco 4 agosto 2016, recante "Sostituzione del testo della Nota 74 di cui alla Determinazione del 27 aprile 2010", che ha aggiornato la nota 74 in ordine alla possibilità di utilizzo, a carico del Servizio sanitario nazionale, dei farmaci per la preservazione della fertilità nelle donne affette da patologie neoplastiche che debbano sottoporsi a terapie oncologiche in grado di causare sterilità transitoria o permanente, con l'intento ultimo di perseguire un obiettivo di guarigione dal cancro che preveda la preservazione di tutte le funzioni vitali, incluse la fertilità e il desiderio di procreazione;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017, recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza", di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, che indirizza le azioni del Servizio Sanitario Nazionale verso il rispetto del principio di appropriatezza e la individuazione di percorsi diagnostici terapeutici assistenziali e linee guida, in particolare, l'articolo 24, lettera i) e l'allegato 4;

VISTA l'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro - Anni 2011- 2013" (Rep. Atti n. 21/CSR del 10 febbraio 2011);

VISTA l'Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il *burden* del cancro - Anni 2014-2016" (Rep. Atti n. 144/CSR del 30 ottobre 2014);



AR



Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

VISTA l'Intesa sancita in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 10 luglio 2014 concernente il "Nuovo Patto per la Salute 2014-2016" (Rep. Atti n. 82/CSR);

VISTA l'Intesa sancita in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 13 novembre 2014 sul documento recante "Piano Nazionale per la Prevenzione per gli anni 2014-2018" (Rep. Atti n. 156/CSR);

VISTA la nota del 25 ottobre 2017, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso la proposta di documento in epigrafe, diramata dall'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza in data 31 ottobre 2017;

VISTA la nota del 1 dicembre 2017, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso una versione modificata nei punti 8.1.1 e 8.1.2 lettera a) del documento precedentemente trasmesso, partecipato alle regioni con nota del 1 dicembre 2017;

VISTA la nota del 14 maggio 2018, con la quale il Ministero della salute ha trasmesso una nuova versione del documento, partecipato alle Regioni con nota del 18 maggio 2018 con contestuale richiesta di assenso tecnico;

CONSIDERATO che, a seguito dell'insediamento della nuova compagine governativa, in data 1 febbraio 2019, il Ministero della salute ha chiesto di proseguire l'iter istruttorio del provvedimento;

CONSIDERATO altresì che, nel corso della riunione tecnica, il Ministero e le Regioni sono addivenuti ad una posizione condivisa sul documento, trasmesso nella versione definitiva dal Ministero della salute in data 20 febbraio 2019;

ACQUISITO nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo e dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome;

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano nei seguenti termini:

PREMESSO CHE

- i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali (PDTA) sono strumenti che permettono di delineare, rispetto ad uno o più patologie o problema clinico, il miglior percorso praticabile all'interno di un'organizzazione e tra organizzazioni per la presa in carico del paziente e della sua famiglia;
- i PDTA rappresentano uno strumento indispensabile di *clinical governance*, in quanto garantiscono equità di accesso alle cure e uniformità di comportamenti tra operatori, agevolando, nel contempo, l'appropriatezza organizzativa;
- la funzione riproduttiva ha caratteristiche peculiari che la differenziano dall'attività di altri apparati dell'organismo umano e si colloca al centro della progettualità stessa della vita umana;
- il Piano nazionale per la fertilità del 2015, predisposto all'esito dei lavori del "Tavolo consultivo in materia di tutela e conoscenza della fertilità e prevenzione delle cause di infertilità", dedica una particolare attenzione alla tutela e alla conservazione della fertilità nel paziente oncologico, auspicando tra l'altro la definizione di un percorso clinico-assistenziale per la preservazione della fertilità di tale paziente;





Presidenza del Consiglio dei Ministri

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI
TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME
DI TRENTO E DI BOLZANO

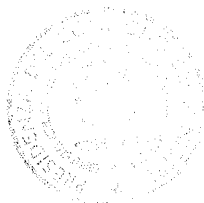
- un percorso clinico – assistenziale specifico va contestualizzato nell'organizzazione territoriale regionale e adeguatamente monitorato ai fini della valutazione dell'efficacia a medio e lungo periodo;
- il Consiglio superiore di sanità ha espresso parere favorevole, nella seduta del 7 giugno 2017, sul documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici", che riporta in appendice "Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità", nel quale si propone una definizione di PDTA per la tutela della fertilità e descrive gli elementi costitutivi di tale percorso, relativi ai pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità, che potranno poi avere una diversa articolazione nei vari contesti locali in cui verranno sviluppati anche in relazione ad esigenze specifiche dei bisogni e dei sistemi;

SI CONVIENE

1. Sul documento "Tutela della fertilità nei pazienti oncologici per la definizione di un percorso diagnostico assistenziale (PDTA) per pazienti oncologici che desiderino preservare la fertilità", allegato A, parte integrante del presente atto, al fine di consentire di addivenire a una scelta consapevole e appropriata rispetto alla specificità della patologia e all'età;
2. Sulla definizione da parte delle singole Regioni, Province autonome dell'anzidetto percorso che avviene nel quadro della rispettiva programmazione assistenziale e nel rispetto della connessa programmazione economico finanziaria, in riferimento alle risorse umane, strumentali e finanziarie previste dalla normativa vigente;
3. Che ai fini di cui al punto 2., le Unità di medicina e chirurgia della fertilità, menzionate nel Piano nazionale della fertilità e nell'allegato A devono intendersi quali articolazioni super specialistiche di preesistenti Unità operative, semplici o complesse, mediche o chirurgiche ovvero funzioni organizzative trasversali al percorso di cura per la tutela della fertilità;
4. Che ai fini di cui al punto 2., i Centri di oncofertilità menzionati nell'allegato A devono intendersi quali servizi integrati nella rete ospedaliera, all'interno delle Unità di Medicina e Chirurgia della Fertilità, e nodi cruciali della rete oncologica dotati di tutte le professionalità, che offrono tutte le alternative terapeutiche per preservare la fertilità e per ripristinare la fertilità dopo remissione della patologia di base. Gli elementi caratterizzanti tali Centri saranno introdotti nella definizione della rete oncologica nazionale;
5. Che il Centro nazionale trapianti, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del citato decreto legislativo n. 191 del 2007, definisce linee guida rivolte alle banche di cui al paragrafo 8 dell'allegato A, allo scopo di uniformare i requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici e gli *standard* di attività sul territorio nazionale, nonché a verificare l'applicazione dei criteri e dei parametri previsti nelle anzidette linee guida;
6. Che all'attuazione del presente accordo si provvede nei limiti delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

IL SEGRETARIO

CONS. Eugenio Gallozzi



IL PRESIDENTE

Sen. Erika Stefani

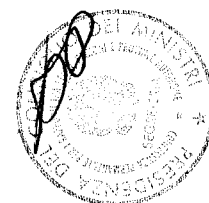
TUTELA DELLA FERTILITA' NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

In Appendice

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA) PER PAZIENTI ONCOLOGICI
CHE DESIDERINO PRESERVARE LA FERTILITÀ**

CONSIGLIO SUPERIORE DI SANITÀ
SESSIONE L E SESSIONE LI
SEZIONI CONGIUNTE II E V

GIUGNO 2017 – MAGGIO 2018



INDICE

1.	Introduzione	pag	3
2.	Effetti dei chemioterapici sulle gonadi	“	5
3.	Effetti della radioterapia sulle gonadi	“	9
4.	Gravidanze in pazienti sottoposte a chemio e radioterapia	“	10
5.	Metodiche di tutela della fertilità	“	12
	5.1 Trasposizione ovarica	“	14
	5.2 Schermatura gonadica durante radioterapia	“	14
	5.3 Chirurgia conservativa nei tumori ginecologici	“	14
	5.4 Crioconservazione degli ovociti	“	16
	5.4.1 Carcinoma mammario	“	20
	5.4.2 Pazienti portatrici di BRCA1 e BRCA2	“	23
	5.4.3 Carcinoma endometriale	“	23
	5.4.4 Carcinoma ovarico	“	23
	5.4.5 Tumore ovarico border – line	“	24
	5.4.6 Tempistica della stimolazione ormonale	“	24
	5.5 crioconservazione di ovociti immaturi o maturati in vitro	“	25
	5.6 crioconservazione del tessuto ovarico	“	25
6.	Confronto fra diverse tecniche di preservazione della fertilità nella donna	“	29
7.	Metodiche di tutela della fertilità nell’uomo	“	30
	7.1 Crioconservazione del seme	“	30
	7.2 Modalità di effettuazione della crioconservazione	“	32
	7.3 Crioconservazione del tessuto testicolare	“	33
	7.4 Soppressione testicolare con analoghi del GnRH	“	34
8.	Istituti autorizzati e metodi di individuazione	“	35
	8.1 Percorso per l’individuazione delle banche autorizzate, compiti	“	35
	8.1.1 Strutture deputate alla conservazione della fertilità	“	35
	8.1.2 Criteri per l’individuazione delle banche	“	35
	8.2 Requisiti di qualità e sicurezza della banca di crioconservazione	“	36
	8.2.1 Organizzazione della banca	“	36
	8.2.2 Sistema di gestione della qualità	“	36
	8.3 Informazioni ai cittadini	“	37
	8.4 Normativa europea e nazionale di riferimento	“	38
9.	Bibliografia	“	40

Appendice

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA) PER PAZIENTI ONCOLOGICI CHE DESIDERINO PRESERVARE LA FERTILITÀ – sinossi, mappe e note



1. INTRODUZIONE

I notevoli avanzamenti nella diagnosi e nella terapia delle patologie neoplastiche hanno portato ad un notevole incremento dei tassi di sopravvivenza (32% per le neoplasie diagnosticate tra il 1996 e il 2003 secondo i dati dell'American Cancer Society). La prevalenza di pazienti sopravvissute al cancro tra le giovani donne di età compresa tra 15 e 45 anni è passata da 1 su 1000 nell'anno 2000 a 1/250 nel 2010. Ogni giorno in Italia vengono diagnosticati almeno 30 nuovi casi di tumore in pazienti di età inferiore ai 40 anni; su un totale di 254.979 nuovi casi registrati nel 2010, i pazienti al di sotto dei 40 anni sono 7.828, con netta prevalenza del sesso femminile (4897 donne vs 2931 uomini). Le forme più comuni di cancro in questo sottogruppo di pazienti sono il carcinoma mammario, i tumori della tiroide, il melanoma, il carcinoma della cervice uterina e il carcinoma del colon-retto. L'aumento della sopravvivenza in queste pazienti, associato allo spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza (in Italia la percentuale di gravidanze registrate in donne oltre i 35 anni è passata dal 12% nel 1990 al 16% nel 1996, ed è stimata al 25% nel 2025) rendono mandatorie la valutazione e la prevenzione degli effetti a lungo termine delle terapie antineoplastiche, che comprendono il possibile esaurimento ovarico precoce.

E' importante sottolineare che la fertilità femminile può risultare compromessa anche in presenza di una attività mestruale ciclica. Infatti un qualsiasi declino della riserva ovarica, che non si traduce necessariamente in amenorrea, può determinare minori chances di concepimento e un accorciamento della vita fertile. La crescente complessità dei trattamenti oncologici integrati, più efficaci ma anche più tossici, impone già in fase di programmazione terapeutica una maggior attenzione alla qualità di vita a lungo termine, compresa la riproduzione.

Studi strutturali e ultrastrutturali eseguiti su biopsia ovarica in ragazze sottoposte a chemioterapia hanno dimostrato lesioni piuttosto eterogenee delle gonadi (Marcello,1990; Nicosia 1984). La severità delle lesioni dipende da diversi fattori ma sembra legata principalmente allo stadio funzionale della gonade stessa (prepubere o postpubere) al momento della terapia.

Nelle bambine in età prepuberale la lesione strutturale più frequentemente osservata è rappresentata dalla fibrosi corticale. I follicoli sono danneggiati in maniera variabile: si possono riscontrare quadri in cui c'è una riduzione del numero di follicoli primordiali, fino alla completa assenza di follicoli. Se la biopsia ovarica viene eseguita a distanza di pochi giorni dalla fine del trattamento antineoplastico si possono evidenziare ovociti necrotici e foci emorragici. Studi ultrastrutturali eseguiti su queste giovani pazienti hanno rilevato la presenza di alterazione a livello della componente stromale mentre la componente follicolare presenta una normale morfologia: la cellula uovo è di normale dimensione, così come gli organelli intracitoplasmatici, il rapporto tra ovocita e cellule follicolari è conservato. La situazione si modifica in maniera rilevante quando si considerano ragazze in età puberale o post-puberale: il danno stromale è più diffuso con numerose banderelle di collagene, il numero di follicoli primordiali è ridotto in maniera rilevante sebbene, quando riscontrati, gli ovociti e le cellule follicolari siano risultate normali. La componente vascolare è coinvolta con alterazione delle cellule endoteliali, fibrosi dello stroma pericapillare, irregolarità dei lumi vasali.

Il danno gonadico dopo trattamento antineoplastico è variabile ed è in funzione di:

1. Età della paziente al momento in cui si sottopone alla terapia.
2. Tipo, dose, durata e via di somministrazione della terapia antineoplastica
3. Eventuale associazione di terapia endocrina adiuvante
4. Precedente infertilità

L'età al momento della terapia antineoplastica è un fattore molto importante ai fini delle alterazioni a carico delle ovaie. Alla nascita il patrimonio follicolare è di 952.000 follicoli. Questi follicoli andranno incontro a progressiva riduzione durante gli anni finché, a circa $37,5 \pm$



1.2 anni, viene raggiunto un livello soglia di 25.000 follicoli in corrispondenza del quale inizia la perimenopausa. Nelle ovaie di donne in menopausa (50 ± 1 anni) sono riscontrabili all'incirca 1000 follicoli (Gosden,1985 Feddy,1992).

In base a queste osservazioni appare chiaro che terapie aggressive che diminuiscono il patrimonio follicolare possano associarsi più frequentemente all'insorgenza di menopausa precoce in pazienti di età avanzata. Quando la terapia viene eseguita in bambine molto piccole (età inferiore a tre anni) la riduzione del patrimonio follicolare non è molto severa. Il follicolo quiescente, infatti, è più resistente ai danni indotti dagli agenti antineoplastici. Al contrario, quando le pazienti sono in età fertile, i danni vascolari e stromali sono tali da rendere più frequente la perdita della fertilità e il rischio di menopausa precoce (Meirow, 2000).

Uno studio condotto da Horning conferma l'importanza dell'età al momento del trattamento antineoplastico, sulla determinazione del rischio di esaurimento ovarico precoce.

L'amenorrea conseguente ai trattamenti può non essere permanente, ma risolversi nel tempo quando il danno ovarico non è irreversibile. Ciò è stato dimostrato dall'insorgenza di gravidanze in pazienti che presentavano amenorrea e sintomi della menopausa dopo radio e chemioterapia (Horning, 1981). Anche in questo caso gioca un ruolo preponderante l'età della paziente al momento della terapia.

Questi risultati sono stati confermati anche da studi più recenti in cui le pazienti che conservano la funzionalità ovarica dopo terapie antineoplastiche risultano essere significativamente più giovani rispetto a quelle che sono andate incontro a menopausa precoce: 27.4 ± 8.3 anni Vs 34.7 ± 8 anni (Nicosia,1985; Marcello 1990).



2. EFFETTI DEI CHEMIOTERAPICI SULLE GONADI

Il razionale dell'utilizzo dei chemioterapici nella cura dei tumori, è la loro capacità di indurre danno nelle cellule in attiva replicazione. Tali farmaci danneggiano però anche le altre cellule dell'organismo dotate di elevato turn-over come le cellule gonadiche. I vari chemioterapici hanno tossicità diversa (Gradishar, 1989; Linee guida AIOM, 2016) (tabella 1)

Tabella 1. Rischio stimato di amenorrea persistente in relazione all'utilizzo dei singoli agenti chemioterapici o di diverse associazioni in pazienti di età diverse (AIOM, 2016).

Tabella 1.	
Grado del rischio	Trattamento
Rischio elevato (>80%)	<ul style="list-style-type: none"> - Trapianto di cellule staminali emopoietiche con ciclofosfamide/irradiazione corporea totale o con ciclofosfamide/busulfano - Radioterapia esterna che includa nel campo d'irradiazione le ovaie - CMF, CAF, CEF, 6 cicli in una donna con età > 40 anni
Rischio intermedio	<ul style="list-style-type: none"> - CMF, CAF, CEF per 6 cicli in una donna tra 30 e 39 anni - AC per 4 cicli in una donna con età ≥ 40 anni - AC o EC: taxani
Rischio basso (<20%)	<ul style="list-style-type: none"> - ABVD (doxorubicina/bleomicina/vinblastina/dacarbazina) - CHOP per 4-6 cicli (ciclofosfamide/doxorubicina/vincristina/prednisone) - CVP (ciclofosfamide/vincristina/prednisone) - AML (antracine/citarabina) - ALL (polichemioterapia) - CMF, CAF, CEF, 6 cicli di una donna con età < 30 anni - AC 4 cicli in una donna di età < 40 anni
Rischio molto basso o assente	<ul style="list-style-type: none"> - vincristina - metotrexate - fluorouracile
Rischio sconosciuto	<ul style="list-style-type: none"> - taxani - oxaliplatino - irinotecan - anticorpi monoclonali (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab) - inibitori della tirosino-chinasi (erlotinib, imatinib)

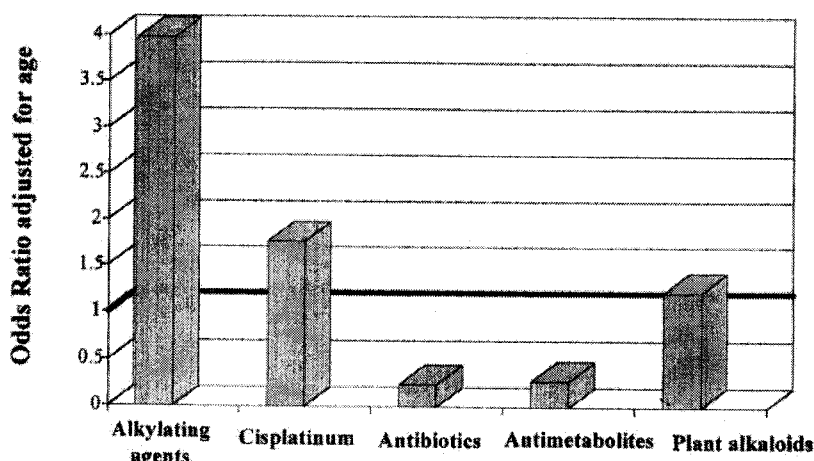
Gli agenti alchilanti accelerano la comparsa della menopausa soprattutto fra le pazienti in età riproduttiva avanzata. Numerosi studi hanno confermato che circa il 50% di donne trattate con mostarda azotata, vincristina, procarbazine e prednisone (MOPP) o con MOPP e radioterapia vanno incontro ad amenorrea (Horning, 1981). In uno studio di Schilsky del 1981 è stato eseguito un follow up di circa 9 anni su 27 pazienti sottoposte a MOPP (associata o meno a radioterapia). Il 46% delle pazienti sviluppò amenorrea permanente e di queste l'89% aveva un'età superiore a 25 anni. L'80% delle pazienti con età inferiore a 25 anni continuò a mestruare regolarmente. Sette (53,7%) delle 13 donne che continuarono a mestruare regolarmente ebbero 12 gravidanze. In due delle 14 pazienti che svilupparono amenorrea negli anni successivi alla terapia si instaurarono tre gravidanze prima che comparisse il fallimento ovarico precoce.

I 13 bambini nati non presentavano anomalie. In uno studio di Viviani (1985) è emerso che l'associazione Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina e Decarbazina (ABVD), nel trattamento del linfoma di Hodgkin, è efficace quanto la MOPP, ma molto meno tossica per l'ovaio.

Meirow (Meirow, 2000) ha messo a confronto il rischio di fallimento ovarico precoce in funzione del tipo di chemioterapico utilizzato, suddividendo i farmaci utilizzati in cinque categorie: Agenti Alchilanti, Cis-Platino, Alcaloidi della vinca, Antibiotici, Antimetaboliti. L'incidenza di esaurimento ovarico precoce è risultata significativamente correlata al tipo di farmaco utilizzato. Il tasso complessivo di esaurimento ovarico nelle 168 pazienti trattate è risultato del 34% (odds ratio 1). (Figura 1).



Figura 1. Rischio relativo di esaurimento ovarico precoce in relazione al tipo di chemioterapia utilizzato (Meirow, 2000).



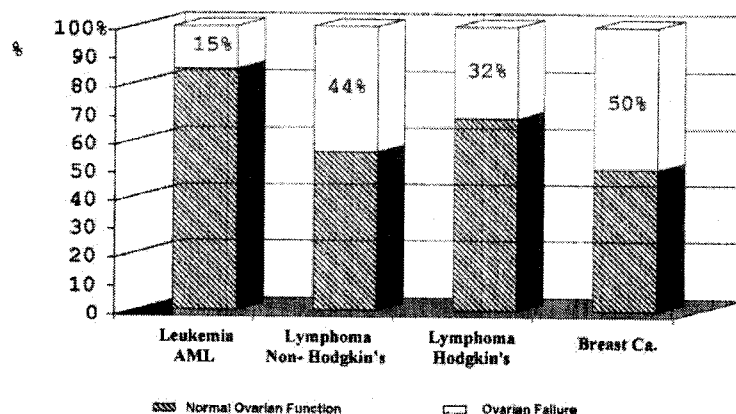
Il rischio più elevato di esaurimento ovarico precoce è associato dall'utilizzo di agenti alchilanti (ciclofosfamide).

Tali farmaci hanno come target le cellule della granulosa. Il loro danneggiamento causa la deplezione follicolare che si osserva nelle ovaie delle pazienti ed è alla base dell'esaurimento ovarico precoce (Ataya,1989).

Un'altra variabile che sembra influenzare il tasso di incidenza di amenorrea dopo chemioterapia è il tipo di neoplasia maligna.

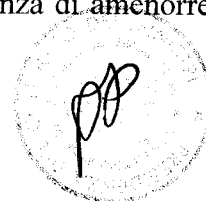
Solamente il 14.9% delle pazienti con Leucemia linfocitica acuta (AML) perde la propria funzione ovarica, mentre il 44.4%, 31.9%, ed il 50% delle pazienti affette rispettivamente da LNH (Linfoma non Hodgking), LH (Linfoma di Hodgking), BC (Breast Cancer) è andata incontro a fallimento ovarico dopo trattamento antineoplastico (figura 2).

Figura 2. Incidenza di fallimento ovarico dopo chemioterapia sulla base della diversa patologia neoplastica di base (Meirow, 2000).



In realtà, queste differenze non sono da attribuire alla specifica neoplasia, ma piuttosto al tipo di protocollo chemioterapico utilizzato. Gli agenti alchilanti, così come pure la terapia sovramassimale (chemio e radioterapia associate a dosi molto elevate) impiegata per il trapianto del midollo osseo (Leiper,1987; Sanders,1983; Meirow, 2000) sono risultati associati ad un'alta incidenza di POF.

Horning (1981) ha condotto uno studio volto a valutare la funzionalità ovarica in pazienti sottoposte a chemioterapia (MOPP) e/o radioterapia. Delle 103 pazienti di età compresa tra i 13 e i 40 anni, 32 (31%) sono andate incontro ad amenorrea. La massima incidenza di amenorrea è



stata riscontrata nel gruppo di pazienti che era stato sottoposto a radio e chemio-terapia associate (52%).

Al contrario, in uno studio di Lacher e Toner (1986) è emerso che il 94% delle pazienti sottoposte a radioterapia e chemioterapia con Tiotepa, Vinblastina, Vincristina, Procarbazina e Prednisone (TVPP) hanno continuato a menstruare durante e dopo la terapia. Il risultato riportato in quest'ultimo studio è stato confermato in un lavoro retrospettivo del Centro di PMA del Policlinico Sant'Orsola Malpighi, condotto in collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna. 92 pazienti affette da Osteosarcoma e sottoposte a chemioterapia sono state incluse nello studio. 24 erano state sottoposte a chemioterapia in età prepubere e 68 in età fertile. Il 69% delle pazienti in età postpuberale andò incontro ad amenorrea durante il trattamento, ma solo in 2 pazienti (di 39 e 43 anni) risultò permanente. Dopo la chemioterapia il 28% delle pazienti presentava cicli irregolari (Longhi e Porcu, 2000) (tabella 2) (figura 3, figura 4). Un altro aspetto emerso dallo studio è il ritardo della comparsa di telarca, pubarca e menarca nelle pazienti che sono state sottoposte a terapia antineoplastica prima della pubertà.

Tabella 2. Cicli mestruali pre e post-chemioterapia (Longhi, Porcu, 2000)

Menstrual Activity Before and After Chemotherapy	
24 Prepuberal Patients	
Median age at chemotherapy: 10.5 years	Mean age at menarche: 13 years (11-16 yrs)
Menstrual activity after chemotherapy (24 patients)	16 regular 8 irregular
68 Postpuberal Patients	
Menstrual activity before chemotherapy	Menstrual activity after chemotherapy
53/68 regular	44 regular 7 irregular 2 menopause
15/68 irregular	5 regular 10 irregular

Figura 3. Amenorrea in relazione all'età nelle pazienti postpuberi (Longhi, Porcu, 2000).

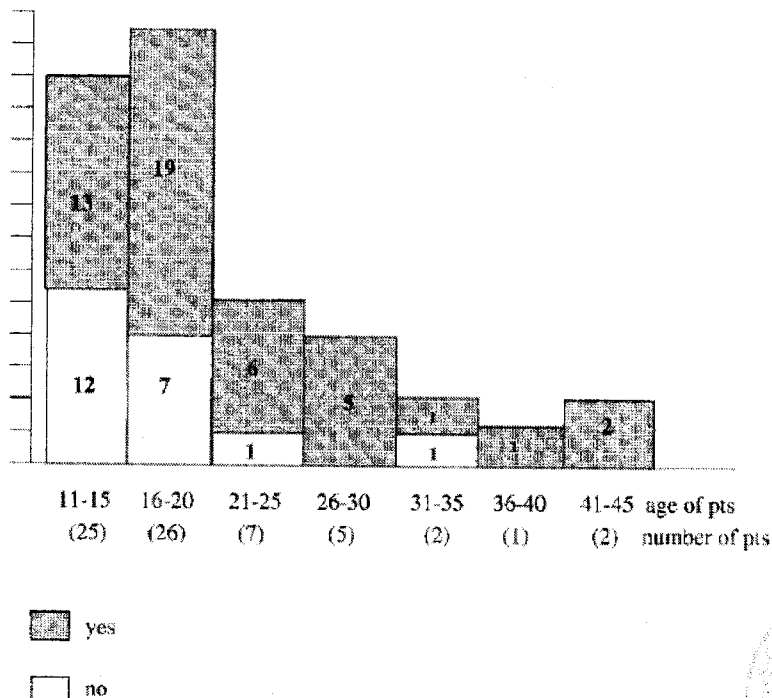
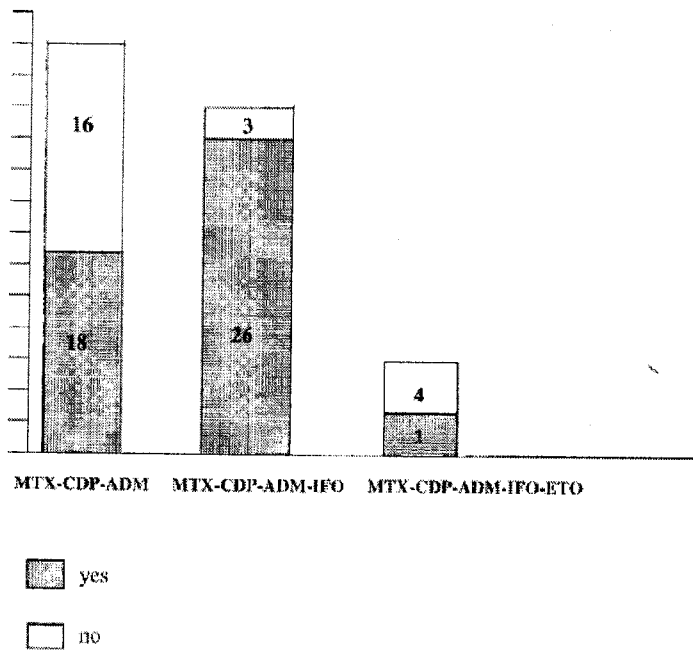


Figura 4. Amenorrea in relazione al tipo di chemioterapia nelle pazienti postpuberi (Longhi, Porcu, 2000).



3. EFFETTI DELLA RADIOTERAPIA SULLE GONADI

Le radiazioni hanno un effetto dannoso sulle gonadi a qualunque età e l'intensità del danno dipende dalla dose, dal tempo di esposizione e dallo stadio di sviluppo delle cellule germinali (Baker,1971; Mandl,1964).

Gli ovociti presentano la loro massima resistenza alle radiazioni quando si trovano bloccati in profase della prima divisione meiotica (Baker, 1971), quindi il danno è correlato all'età e al patrimonio follicolare al momento della terapia (Ash, 1980). A dosi di 150 RAD le pazienti di età inferiore ai 30 anni non subiscono danni apparenti, mentre le pazienti di età superiore ai 40 anni sono già a rischio di menopausa indotta. Tra 250-500 RAD le pazienti di tutte le età presentano disturbi mestruali e il 60% di quelle al di sopra dei 40 anni diventano sterili. Tra i 500-800 RAD il 70% di tutte le pazienti perde la funzionalità ovarica e infine, al di sopra degli 800 RAD tutte le pazienti diventano permanentemente sterili (Ash,1980).

Janson (Janson,1981) ha valutato i livelli di FSH, LH ed estradiolo in pazienti sottoposte a radioterapia per carcinoma della cervice. I prelievi sono effettuati prima della terapia, e dopo 2, 4, 8 settimane dal termine del trattamento. I valori di FSH e LH sono progressivamente aumentati nel tempo, al contrario l'estradiolo è diminuito a conferma di un progressivo esaurimento ovarico (Janson,1981).

Le pazienti che riprendono a menstruare dopo la radioterapia possono comunque andare incontro ad una menopausa precoce, come risultato della deplezione follicolare causata dai chemioterapici e dalla radioterapia. Solo un prolungato follow-up di tali pazienti potrà confermare o smentire questa ipotesi.

In sintesi, diversi fattori influenzano il rischio di infertilità iatrogena: classe, dose e posologia del farmaco impiegato nella chemioterapia, estensione e sede del campo di irradiazione, dose erogata e suo frazionamento in caso di radioterapia, età della paziente. Il maggior rischio di infertilità iatrogena è legato all'utilizzo di agenti alchilanti, mentre un rischio basso è correlato a metotrexate, fluoro uracile, vincristina, vinblastina, bleomicina. I dati relativi al rischio da taxani non sono ancora conclusivi. Per quanto riguarda la radioterapia, una dose compresa tra 5 e 20 Gy sull'ovaio è sufficiente per causare una disfunzione ovarica permanente, indipendentemente dall'età della paziente. Alla dose di 30 Gy la menopausa precoce è certa nel 60% delle donne di età inferiore ai 26 anni. La corretta informazione sui rischi di infertilità iatrogena e sulle strategie disponibili per ridurre l'incidenza di tale effetto (counselling riproduttivo) andrebbe proposto alle giovani pazienti oncologiche subito dopo la diagnosi e la successiva stadiazione della malattia oncologica. Il counselling richiede un approccio multidisciplinare e una comunicazione efficace fra oncologo e medico della riproduzione.



4. GRAVIDANZE IN PAZIENTI SOTTOPOSTE A CHEMIO E RADIOTERAPIA

La gravidanza in pazienti sopravvissute ad una patologia neoplastica solleva due problematiche principali: i possibili effetti dannosi dei pregressi trattamenti antitumorali sulla gravidanza e le conseguenze che la gravidanza potrebbe avere sulla paziente stessa, particolarmente nel caso di neoplasie ormono-sensibili.

I dati relativi all'andamento della gravidanza e agli "outcomes" fetali in pazienti precedentemente sottoposte a chemioterapia o trattamenti endocrini per il carcinoma della mammella, sono complessivamente rassicuranti. La maggior parte dei dati disponibili provengono da donne trattate per tumore della mammella. Non è stato rilevato un incremento del tasso di anomalie genetiche o malformazioni congenite nei nati (Olson, 2005; Leunens, 2008) ma alcuni studi riportano un rischio aumentato di abortività, complicanze del parto, taglio cesareo, parto prematuro (<32 settimane) e basso peso alla nascita (<1500 gr) (Langagergaard, 2006; Dalberg, 2006). E' quindi consigliabile un monitoraggio più attento della gravidanza in donne precedentemente sottoposte a trattamenti antineoplastici, rispetto a quanto si faccia nella popolazione generale.

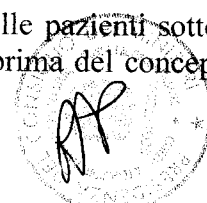
Un recente studio di coorte danese ha esaminato 1037 gravidanze ottenute in 472 pazienti oncologici precedentemente trattati con radioterapia e/o chemioterapia. Non è stata evidenziata alcuna associazione statisticamente significativa tra le malattie genetiche registrate nei nati e i trattamenti antiproliferativi subiti (Winther, 2012).

Per quanto concerne l'effetto della gravidanza sulla patologia tumorale di base, in particolare in caso di tumori ormonosensibili (in età premenopausale circa il 60% dei tumori mammari esprime i recettori ormonali), tutti i dati attualmente disponibili dimostrano che la gravidanza non peggiora la prognosi delle pazienti ma può, al contrario, rappresentare un elemento protettivo.

I dati di una meta analisi condotta su 14 studi e 1.244 donne segnalano una riduzione del 41% del rischio di morte in pazienti che hanno avuto una gravidanza dopo la diagnosi di carcinoma mammario (HR = 0.59, IC 95% 0.50-0.70) (Azim, 2011). Un ulteriore studio multicentrico retrospettivo di coorte ha valutato l'effetto prognostico della gravidanza dopo carcinoma mammario sulla base dello stato recettoriale estrogenico: sia in presenza di positività dei recettori estrogenici che in loro assenza, il rischio di recidiva della patologia neoplastica non è risultato influenzato in maniera positiva dalla gravidanza (Azim, 2013).

Le evidenze scientifiche suggeriscono, quindi, che non esiste una controindicazione reale alla gravidanza nelle pazienti con pregresso carcinoma della mammella. Ciononostante, è necessario eseguire una valutazione approfondita delle condizioni cliniche della paziente, sulla base del rischio individuale di recidiva, prima della ricerca della gravidanza. Inoltre la paziente dovrebbe essere informata esaurientemente riguardo alla possibilità di recidiva della malattia anche a molti anni di distanza dalla prima diagnosi (Cardoso, 2012). L'intervallo di tempo ideale tra il termine dei trattamenti antitumorali e il concepimento non è ancora stato definito in maniera univoca. E' consuetudine diffusa, pur in assenza di evidenze scientifiche comprovanti, suggerire un tempo di attesa di almeno due anni (Litton, 2012): non vi è però un rationale biologico nella scelta di un intervallo di tempo standard. Sembra più ragionevole, nella pratica clinica, tener conto dell'ampia variabilità della casistica e della possibilità di suggerire tempi diversi di attesa, in rapporto alla prognosi della malattia e all'età della paziente. E' necessario considerare e informare la paziente sui potenziali rischi correlati ad una interruzione prematura del trattamento antineoplastico (in particolare, del tamoxifene) che devono essere rapportati e bilanciati con il rischio di infertilità associato all'età e agli effetti iatrogeni del trattamento. Ad oggi, è comunque consigliabile completare la terapia endocrina dopo la gravidanza (Lambertini, 2016).

Una recente revisione della letteratura (Lawrence, 2011) suggerisce, nelle pazienti sottoposte a chemioterapia adiuvante, un periodo "di sicurezza" minimo di 6 mesi prima del concepimento.



Le raccomandazioni della “European Society of Breast Cancer Specialists” concordano sostanzialmente su questo intervallo (Cardoso, 2012). Nonostante non sussistano reali controindicazioni alla gravidanza, la quota di pazienti che ha almeno una gravidanza a termine dopo la diagnosi di carcinoma mammario è tuttora molto bassa: solo l’8% delle donne che ha un’età inferiore a 35 anni alla diagnosi. Questo dato può essere parzialmente spiegato dalla riduzione della fertilità associata ai trattamenti antineoplastici. Le donne lungo sopravvivenza dopo chemioterapia o radioterapia presentano, inoltre, risultati peggiori in termini di risposta alla terapia ormonale e di “outcomes” gravidici, quando sottoposte a trattamenti di Procreazione Medicalmente Assistita (Barton, 2012).

