

EFFETTI DELLA CHEMIO E RADIOTERAPIA SULLA FUNZIONE RIPRODUTTIVA

Lino Del Pup

Ambulatorio Endocrino-Oncologico Ginecologico
Soc. Oncologia Chirurgica Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori, Cro, Aviano (PN)

Il ginecologo a cui viene chiesto un parere clinico sugli effetti della chemioterapia (CT) e radioterapia (RT) in una determinata paziente deve non solo essere aggiornato sull'argomento, ma deve anche curare il modo con cui fornisce l'informazione e documentarne l'accuratezza ai fini medico-legali. L'argomento è infatti molto delicato per l'elevato impatto emotivo dato che le terapie oncologiche possono causare problemi endocrino-riproduttivi con conseguenze pesanti sul piano psicologico, relazionale e sociale. La rilevanza del tema è crescente dato che è in aumento l'età in cui si ha la prima gravidanza e quindi anche la probabilità che la neoplasia insorga prima di aver procreato. Inoltre cresce la sopravvivenza delle pazienti oncologiche che oggi pretendono sempre più di avere anche una soddisfacente qualità di vita. I pensieri riguardanti il futuro riproduttivo spesso non sono espresse direttamente, ma sono le preoccupazioni principali per il 40% delle giovani pazienti oncologiche. Per fornire una stima della dimensione epidemiologica del problema si calcola che una persona su 250 nel 2010 avrà avuto un pregresso cancro infantile-giovanile e circa una donna su 200 avrà un cancro mammario entro i 40 anni di età.

Per approfondire l'argomento è stata fatta una ricerca aggiornata della letteratura in Pubmed usando la seguente strategia: "(Reproduction" [Mesh] OR "Infertility" [Mesh] OR "Menopause" [Mesh] OR "Menopause, Premature" [Mesh]) AND ("Antineoplastic Protocols" [Mesh] OR "Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols" [Mesh] OR "Chemotherapy, Cancer, Regional Perfusion" [Mesh] OR "Radiotherapy" [Mesh]). L'analisi degli studi pubblicati rileva che la previsione degli effetti della chemio o radioterapia sulla funzione riproduttiva per la singola paziente che effettua uno specifico piano terapeutico oncologico è poco predittiva per diversi fattori che la rendono molto complessa. Innanzitutto gli studi in genere solo osservazionali hanno una scarsa numerosità di soggetti studiati. Il parametro valutato è la presenza o meno della mestruazione nella quasi totalità degli studi. Tale effetto non solo può essere transitorio e anche legato allo stress psicofisico delle neoplasie e delle cure, ma non è un indice attendibile della riserva ovarica e tanto meno della qualità ovcitaria. La fertilità dipende da fattori molteplici e peculiari di ogni coppia e pertanto è difficile da correlare con l'effetto dei trattamenti oncologici. Questo è reso ancora più complesso dal fatto che vi sono nuovi farmaci ed associazioni sperimentali i cui effetti riproduttivi sono ancora poco o per nulla adeguatamente studiati. Infine vi è la variabile vulnerabilità riproduttiva individuale legata a fattori genetici, allo stress psicofisico o ai deficit nutrizionali quantitativi e/o qualitativi dovuti alla neoplasia ed alle terapie oncologiche e anche fattori psicofisico-relazionali peculiari di ogni coppia.

Visti i limiti della letteratura disponibile per dare indicazioni pratiche si farà anche riferimento all'esperienza maturata nell'ambito dell'ambulatorio di endocrino-oncologia ginecologica della Società di Oncologia Ginecologica dell'Istituto Nazionale Tumori di Aviano, PN, in modo particolare per quanto concerne le modalità con cui condurre il colloquio informativo e per la redazione del consenso informato. L'informazione deve adeguarsi al livello culturale della paziente, tenere conto anche della particolare situazione emotiva ed essere concorde tra gli operatori sanitari. Pertanto si riportano le informazioni più importanti, basate sulle pur limitate evidenze disponibili e condivise.

Chemio e radioterapia alterano la funzione riproduttiva riducendo irreversibilmente il patrimonio limitato di follicoli primordiali. Questo

può avvenire anche molto rapidamente e massivamente già al primo ciclo di chemioterapia e pertanto l'informazione e le eventuali strategie di protezione della funzione ovarica vanno date prima di iniziare e possibilmente anche con un adeguato tempo a disposizione per assimilarle e trarne un coinvolgimento attivo reale, e medico-legalmente accettabile, nella scelta del trattamento. Alla deplezione ovcitaria si sovrappongono le anomalie di funzionamento dell'asse ipotalamo- ipofisi- ovaio dovute allo stress psicofisico, alla riduzione delle calorie introdotte e al ridotto assorbimento intestinale legate alla neoplasia e/o alle terapie oncologiche. Infine gli interventi addominopelvici o la radioterapia possono direttamente alterare la morfologia e la funzione dell'apparato genitale. Le terapie oncologiche hanno un effetto progressivamente più nocivo sulla funzione riproduttiva passando dalla sola chirurgia conservativa, alla radioterapia con trasposizione delle ovaie, alla chemioterapia con agenti alchilanti e infine alla chemio-radioterapia combinate. Se ci si basa sull'amenorrea soltanto, il danno ovarico è ampiamente sottostimato. Solo talvolta può essere sovrastimato se vi è un'amenorrea da stress o da restrizioni senza riduzione della riserva ovarica (1, 2). Le donne sopravvissute a neoplasie infantili hanno nel 20-50% dei casi anomalie endocrine ed una probabilità 13 volte aumenta di avere la menopausa precoce (3). La persistenza delle mestruazioni o anche l'eventuale gravidanza non indicano che il trattamento non ha ridotto la riserva ovarica. Anzi, è necessario ricercare la gravidanza il più presto possibile, compatibilmente con una ragionevole sicurezza che la specifica paziente non abbia controindicazioni, che la neoplasia sia adeguatamente trattata e che il rischio di recidiva sia basso. Dal trattamento devono passare almeno 6-12 mesi a causa del possibile effetto della chemioterapia sui follicoli in crescita. Per ciascun chemioterapico il danno ovarico sembra dipendere principalmente dalla dose ed in misura minore dalle associazioni terapeutiche. L'età è un determinante fondamentale e molto studiato in relazione al rischio di amenorrea post CT (4). I dati di letteratura sono concordi nell'affermare che maggiore è l'età più è probabile che alla fine dei cicli di CT o RT, la riserva ovarica sia così ridotta da compromettere la fertilità, la funzione endocrina-mestruale fino ad arrivare alla menopausa anticipata. Presso l'ambulatorio endocrino-oncologico ginecologico del CRO di Aviano usiamo anche la conta dei follicoli antrali, il volume ovarico e il dosaggio dell'ormone antimulleriano (AMH) per dare una stima più attendibile del patrimonio follicolare prima e dopo i trattamenti oncologici. La valutazione tiene conto anche di altri parametri anamnestici familiari e personali e se necessario di una valutazione endocrina più estesa comprendente FSH, LH, estradiolo, prolattina e TSH. I tipi di terapia maggiormente a rischio di danno ovarico sono l'irradiazione corporea totale, la radioterapia pelvica, la chemioterapia per il trapianto di midollo osseo, il trattamento del linfoma di Hodgkin con agenti alchilanti e/o le terapie dei sarcomi. Gli agenti chemioterapici che più riducono la riserva ovarica sono gli agenti alchilanti ed in particolare ciclofosfamide, ifosfamide, clorambucil, busulfan melfalan, procarbazine e mostarde azotate (5). Essi alchilano e danneggiano in uno o più punti gli acidi nucleici ed agiscono in qualunque fase del ciclo cellulare. La dose totale di ciclofosfamide per indurre l'amenorrea dipende dall'età della paziente ed è di 20,4 g per le donne di 20-29 anni, 9,3 g per quelle di 30-39 anni e di soli 5,2 g per le pazienti sopra i 40 anni. Gli agenti alchilanti in generale aumentano il rischio di POF di 4,52 volte e con la ciclofosfamide il rischio corretto per l'età è di 3,98 ovvero circa quadruplicato rispetto alle donne non esposte ed il danno ovcitario è proporzionale alla dose (6). Con il cisplatino il rischio di POF è di 1,77 e studi animali indicano che esso determina danni genetici-cromosomici e incremento dell'abortività e delle aneuploidi-

die (7). Gli alcaloidi della vinca non modificano significativamente il rischio di POF, ma sono anch'essi induttori di aneuploidie e malformazioni. Adriamicina e bleomicina inducono mutazioni letali dominanti negli ovociti in maturazione in modelli animali. L'etoposide induce lesioni cromosomiche pericentriche ed aneuploidia. Non vi sono studi sufficienti a valutare e quindi ad escludere danni germinali degli antimetaboliti che sembrano alternare poco o nulla la riserva ovarica (8).

Vi è un'ampia variabilità degli effetti delle terapie oncologiche per cui non è possibile dare una stima precisa alla singola paziente basandosi su studi di popolazione. La soggettiva vulnerabilità ai chemioterapici dipende anche da differenze nel metabolismo enzimatico. Ad esempio un particolare polimorfismo del citocromo p450 (CYP2C19*2) presente nel 2-15% della popolazione asiatica rende le portatrici molto più resistenti al danno da ciclofosfamide (RR 0,10; 95% CI 0,02-0,52) (9). Esperimenti su animali hanno rilevato un incremento di aborti e malformazioni dieci volte superiore al gruppo di controllo in gravidanze da ovociti esposti alla ciclofosfamide (10). La riduzione della fertilità dovuta alla radioterapia dipende da molteplici fattori. Innanzitutto l'età al trattamento: minore è la riserva ovarica più bassa è la dose di RT necessaria per evidenziare il danno. Poi la dose di radioterapia e il frazionamento, che riduce il rischio. Infine l'area di irradiazione che comprenda le ovaie e l'eventuale associazione con chemioterapia.

La dose effettiva sterilizzante è la dose di radioterapia frazionata alla quale insorge la POF nel 97,5% delle pazienti. Si stima che sia di 20,3 Gray (Gy) alla nascita, 18,4 Gy a 10 anni, 16,5 Gy a 20 anni e 6 Gy a 40 anni (11). Nelle donne di meno di 40 anni sono necessari 20 Gy per indurre la POF, mentre oltre i 40 anni bastano 6 Gy. Il RR di POF con dosi < 20 Gy, è 1,02, a 20-35 Gy è 1,37 e a > 35 Gy

è di 3,27. La percentuale di infertilità con dosi di 20-35 Gy è del 22% e a dosi di > 35 Gy è del 32% (12).

Dosi di RT pelvica attorno ai 10 Gray danneggiano la vascolarizzazione e la distensibilità della muscolatura uterina potendo causare infertilità e abortività, ma sembra che la terapia ormonale iniziata precocemente renda meno irreversibile il danno miometriale e vascolare uterino da RT somministrata a pazienti giovani. Non vi sono ancora studi sufficienti per stimare il rischio ostetrico delle pazienti trattate con chemio o radioterapia sulla pelvi, ma tutte queste gravidanze vanno considerate ad alto rischio e inserite in studi in modo da avere elementi per il counselling e la loro migliore gestione. La radioterapia aumenta il rischio di aborti (38% versus 12%), parto pretermine (62% versus 9%) e basso peso alla nascita (62% versus 6%) secondo alcuni Autori (13), ma non sembra vi siano anomalie congenite o mutazioni nelle gravidanze che proseguono. Si raccomanda comunque di attendere almeno un anno prima di affrontare la gravidanza dopo la radioterapia (14, 15).

L'informazione riguardante gli effetti sulla fertilità della CT e RT viene "dimenticata" da una parte rilevante delle pazienti. Ciò accade maggiormente se vengono date troppe informazioni e se la paziente è "distraita" dall'intenso coinvolgimento emotivo. Ciò accade particolarmente nella fase iniziale delle diagnosi ed impostazione della terapia oncologica in cui vengono fornite in rapida successione molte notizie a forte impatto negativo. Pertanto il medico è costretto a documentare l'informazione data, oltre che a fornirla in modo adeguato. Presso l'ambulatorio endocrino-oncologico ginecologico dell'Istituto Nazionale Tumori, CRO, di Aviano si utilizza un modulo che è stato testato su tutte le pazienti oncologiche a cui è stata fatta la consulenza negli ultimi 3 anni e che si è rivelato essere uno strumento utile.

Ambulatorio Endocrino-Oncologico Ginecologico, CRO, Aviano

Verbale di documentazione scritta relativa all'informazione e al consenso informato sulle modalità di preservazione della funzione ovarica.

Io sottoscritta nata il
sono a conoscenza che la patologia di cui sono affetta
rende necessari i seguenti trattamenti, potenzialmente in grado di alterare la mia attività ormonale ovarica e di ridurre la mia capacità riproduttiva,

Ho avuto informazioni e mi sono stati chiariti eventuali dubbi sui seguenti punti riassunti sinteticamente:

- la stima della mia situazione ormonale e della mia presunta capacità riproduttiva
- il potenziale effetto ormonale e riproduttivo del trattamento che mi è stato proposto
- le conseguenze delle eventuali terapie alternative o della non adesione al trattamento
-

Mi sono state illustrate le seguenti metodiche di preservazione della fertilità utilizzabili nel mio caso, le indicazioni, i possibili risultati, i limiti ed i potenziali rischi:

1. soppressione dell'attività ovarica mediante analoghi del Gn RH
2. crioconservazione di tessuto ovarico
3. crioconservazione degli ovociti
4. crioconservazione degli embrioni
5. trasposizione delle ovaie prima della radioterapia pelvica
6. tecniche chirurgiche conservative della funzione endocrino-riproduttiva
7.

Ho ricevuto ulteriori specifiche informazioni riportate negli allegati:

Mi è stata data la possibilità di avere ulteriori adeguate informazioni verbali e/o materiale informativo scritto, mi è stata offerta la possibilità di avere un eventuale supporto psicologico per maturare la mia scelta e di meditare la mia decisione che è di (barrare la casella interessata):

- non sottopormi ad alcuna metodica di protezione della fertilità
 sottopormi alla seguente metodica/e

Acconsento all'uso anonimo dei miei dati ai fini della ricerca scientifica: Sì No

Data

Paziente.....
Medico.....
Partner/Testimone.....

Le informazioni più importanti da dare nel colloquio sugli effetti della chemioterapia o della radioterapia vanno riassunte in opuscoli illustrativi da allegare al consenso. Questo ha diversi vantaggi: la paziente le può rileggere con calma, comprendere meglio e rimane documentazione in cartella di ciò che effettivamente è stato comunicato.

Inoltre si risparmia tempo nell'informare per poterne dedicare di più alla parte chiarificatrice ed emotivo-empatica del colloquio che è più importante e difficile e per la quale serve molto tempo. Infatti le pazienti oncologiche, in procinto di fare CT o RT, più che una marea di informazioni scientificamente ineccepibili, hanno bisogno di sentire di

potersi fidare del medico e di essere da lui ritenute importanti, ascoltate e comprese. Per questo è importante che chi informa sia preparato, ma sia anche consapevole e in grado di comprendere e gestire il linguaggio non verbale proprio e della paziente. Nell'ascolto attivo ciò gli permette di poter cogliere oltre che quelle che la paziente chiede verbalmente anche ciò che dice di se stessa, della relazione e possibilmente anche cosa desidera ma non osa chiedere direttamente. Nella comunicazione è importante trasmettere empatia e rassicurazione. I limiti ed i rischi delle terapie oncologiche vanno riferiti esplicitamente, in modo sereno, ma senza minimizzare. La paziente adeguatamente informata ed attivamente coinvolta nel processo informativo riesce a capire e ad accettare meglio gli effetti negativi delle chemio e radioterapia sulla funzione riproduttiva.

TAKE HOME MESSAGES

- 1) Il danno da CT e RT dipende da:
 - a. Riserva ovarica, non dalla semplice età anagrafica
 - b. Tipo di farmaco, posologia, schema e combinazioni CT/RT
 - c. Vulnerabilità soggettiva e caratteristiche della coppia
- 2) La paziente oncologica va informata:
 - a. Sempre prima di fare CT/RT ed in tempo per poter decidere
 - b. In modo il più possibile completo e comprensibile
 - c. Usando un linguaggio non verbale che trasmette interesse e fiducia
- 3) La miglior tutela medico-legale si ottiene:
 - a. Documentando la scrupolosa informazione data
 - b. Informando dei limiti delle informazioni e dei rischi delle procedure
 - c. Convolgendo attivamente la paziente o meglio la coppia

BIBLIOGRAFIA

1. Oktem O, Oktay K. Preservation of menstrual function in adolescent and young females. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1135: 237-243.
2. Maltaris T et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 130: 148-155.
3. Sklar CA et al. Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98: 890-896.
4. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B et al. A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's Lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen and the use of oral contraceptives during therapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7555-64.
5. Cohen E. Cancer Treatment and the Ovary: The Effects of Chemotherapy and Radiation. *Ann. NY Acad. Sci.* 2008; 1135: 123-125.
6. Meirou D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000; 169: 123-131.
7. Meirou D, Epstein M, Lewis H, Nugent D, Gosden RG. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum. Reprod.* 2001; 16: 632-7.
8. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B et al. A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Secondary amenorrhea after Hodgkin's Lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen and the use of oral contraceptives during therapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 7555-64.
9. Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K et al. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation and chemotherapy-treated childhood cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 5307-5314.
10. Meirou D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum. Reprod. Update* 2001; 7: 535-43.
11. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 117-121.
12. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 150: 245-54.
13. Wallace WH, Thomson AB. Preservation of fertility in children treated for cancer. *Arch. Dis. Child* 2003; 88: 493-6.
14. Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2005; 34: 64-8.
15. Fenig E, Mishaëli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat. Rev.* 2001; 27 (1): 1-7.

