



Bari, 17-18 febbraio 2023

Sala "A. Leogrande"
Centro Polifunzionale Studenti
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

LATE EFFECTS

GUARIRE DAL LINFOMA E VIVERE BENE

Preservare e migliorare la fertilità e la sessualità

Sottotitolo

Simonetta Viviani

*Divisione di Oncoematologia
IEO, Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS, Milano*

**Disclosures of Simonetta Viviani:
none for this presentation or work and submitted papers on the subject**

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Beigene							ASH Meeting Travel grant
Takeda Italia							ISHL Meeting Travel grant

Alla diagnosi

Valutazione rischio di
infertilità del trattamento
proposto

Informazione e
discussione col paziente

Rapidità nella
programmazione

Team multidisciplinare
onco-ematologo,
ginecologo/andrologo,
esperto di PMA, psicologo

Invio a centro di riferimento
per la preservazione della
fertilità

Valutazione rischio di infertilità

- Diagnosi: NHL DLBCL, Primary Mediastinal, Burkitt, PTCL, MCL, FL ; cHL e NLP
- Schema chemioterapico
- Dose dei chemioterapici
- Sede e dose RT
- Età: Femmine: 18-40 anni (Riserva ovarica)
- Maschi: ≥ 18 anni

Valutazione rischi-benefici della preservazione della fertilità:

- È indicata?
- È sicura?
- È efficace?

Rischio di tossicità gonadica

Alto > 80%	Intermedio 40-60%	Basso < 20%	Non noto
Agenti alchilanti a dosi equivalenti a ciclofosfamide (CED) >7,5 g/m ² (> 5g/m ² in F > 40 a):	CED ≥ 5 g/m ² (F 30-39 a)	2 x eBEACOPP (F < 30 a)	Brentuximab-V Polatuzumab-V
Regimi contenenti procarbazine (eBEACOPP, > 3 cicli MOPP/ COPP/ MVPP/ChLVPP)	4-6 x eBEACOPP (F < 30 a)	6 x CHOP (F < 35 a) 6 x ABVD	CPI: Nivolumab, Pembrolizumab
Busulfano >600 mg/m ²	6 x CHOP (F ≥ 35 a)	6 x ABVD	Ibrutinib, Acalabrutinib, Zanubrutinib
Cisplatino >0.6 g/m ²	6 x R-DA-EPOCH (F ≥ 35 a)	6 x R-DA-EPOCH (F < 35)	Venetoclax
Melphalan	Cisplatino <0.6 g/m ² Oxaliplatino, Carboplatino	Antracicline, Bleomicina, Etoposide, Teniposide	Idelalisib; Duvelisib
Regimi di condizionamento trapianto autologo		Alcaloidi della vinca (vincristina, vinblastina, vinorelbina)	Rituximab, Obinutuzumab
TBI ≥30Gy RT pelvi (> 6 Gy ovaia, >30 Gy utero; >4Gy testicoli o ≥20Gy linfonodi pelvici senza schermatura testicolare)		Antimetaboliti (citosina arabioside, methotrexate, gemcitabina)	

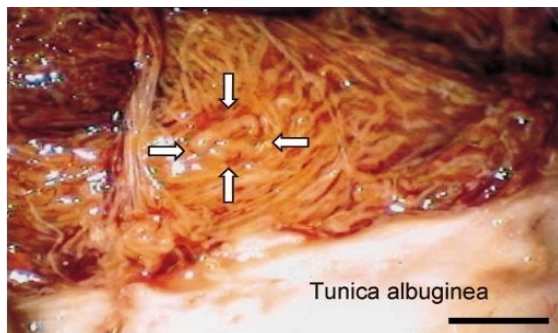
Strategie di preservazione della fertilità maschile

Valutazione preliminare: Markers epatite B e C, HIV, VDRL

Criopreservazione liquido seminale

Criopreservazione di sperma estratto con microdissezione testicolare

Criopreservazione di tessuto testicolare: indicata nei prepuberi; deve essere considerata ancora sperimentale



Efficacia della preservazione della fertilità maschile

Studio della Charité di Berlino dal 2004 al 2019:

506 pazienti con cancro hanno criopreservato alla diagnosi

-inclusi 53 pazienti adolescenti < 18 anni,

-12% di adolescenti e 6% adulti hanno crioconservato tessuto testicolare

46 pazienti (**9.1%**) hanno richiesto utilizzo del seme per ART

- 71.5% entro 3 anni (range 0-12 anni) dalla criopreservazione

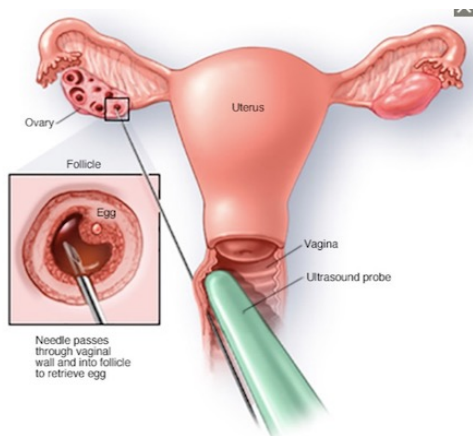
Tasso di gravidanze: **51.4%** (19 su 37 cicli ART)

Nati vivi: 11 + 3 coppie di gemelli

Aborti spontanei: 4

Criopreservazione di ovociti maturi

*Valutazione preliminare: Età ≤ 40 anni, anamnesi ostetrico-ginecologica
Conta follicoli antrali con ecografia TV (AFC) dosaggio AMH, FSH
Markers epatite B e C, HIV, VDRL*



-Necessità di stimolazione ovarica (random start) → 2 settimane

-Eventi avversi: sindrome da iperstimolazione, sanguinamenti, infezioni

-Tasso di nati vivi correlato al numero di ovociti prelevati:
62% con 12 ovociti in donne ≤ 35 anni;
43% con 10 ovociti in donne > 35 anni

Criopreservazione di tessuto ovarico in donne ≤ 36 anni

Procedura
non più
sperimentale



Nessuna
stimolazione
ovarica
LS in
anestesia
generale



Crioconservazione
corticale ovarica,
teoricamente
efficiente sia per
ripristino funzione
endocrina che per
fertilità

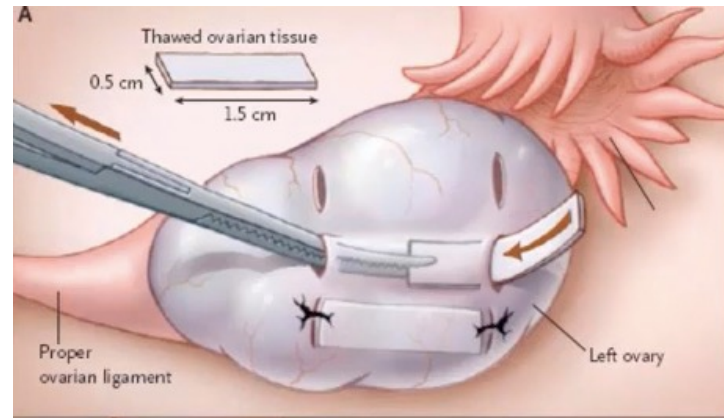


Necessario
trapianto
con seconda
LS

Efficacia del trapianto di tessuto ovarico criopreservato

Trapianto ortotopico nella fossa ovarica o nell'ovaio controlaterale

Ripristino della funzionalità ovarica dopo 60-270 giorni da reimpianto, di durata variabile da pochi mesi a 7 anni



Tasso nati vivi: 23-42%, correlato all'età e al numero AFC ma non ad AMH.

FertiPROTEKT network: 196 donne: 25% (28% in donne < 35 anni vs 17% in >35 anni)

Rischio di reimpianto di cellule neoplastiche nei linfomi aggressivi, necessarie analisi Immunohistochimiche e test molecolari

Possibili cause di scarsa utilizzazione dei gameti crioconservati

Pochi pazienti persi al follow-up

Non utilizzo per recidiva di malattia e decesso

Pazienti ancora troppo giovani, senza partner o non desiderosi di prole

Preoccupazione per rischio di recidiva

Maggior parte concepimenti spontanei, bassi tassi di POI nelle femmine e di azoospermia permanente nei maschi

→ Miglior selezione dei candidati a criopreservazione di tessuto, dati i potenziali rischi di danno alla futura funzionalità endocrina e alla fertilità correlata alla procedura.

Analoghi del GnRH

- Somministrazione di 3.75 mg im ogni mese o 11.25 mg ogni 3 mesi da 1 settimana prima dell'inizio fino al termine della chemioterapia
- Sopprimono la funzionalità ovarica e quindi possono ridurre il danno al pool di ovociti immaturi
- Risultati controversi sulla preservazione della fertilità negli studi randomizzati
 - Metanalisi di 3 RCT e 2 studi osservazionali nel Linfoma di Hodgkin: nessun beneficio nei tassi di POI o di gravidanze
 - Dati limitati sulle gravidanze
- Non devono essere impiegati in alternativa alle consolidate procedure di preservazione della fertilità, ma possono essere impiegati per ridurre incidenza di POI e per ridurre i rischi di meno-metrorragie da piastrinopenia iatrogena

Valutazione tossicità gonadica nel follow-up

- ❖ Non meno di 12 mesi dal termine della chemioterapia
- ❖ Maschi:
 - 12 mesi dopo il termine della chemioterapia
 - esame liquido seminale
 - (non alternativo ma opzionale dosaggio FSH, inibina B)
- ❖ Femmine:
 - Anamnesi cicli mestruali
 - AFC
 - AMH, FSH, Estradiolo

Valutazione delle alterazioni della sfera sessuale

- ❖ La vita sessuale è riconosciuta come parte integrante della qualità di vita dei LS, ma è stata oggetto solo di sporadici studi nelle neoplasie ematologiche.
- ❖ In rapporto alle prerogative culturali, religiose e sessuali del/la paziente, la discussione sulle problematiche sessuali dovrebbe essere affrontata al tempo della diagnosi e verificata periodicamente durante il periodo della terapia e del follow-up.
- ❖ Nel team multidisciplinare dovrebbe essere incluso un esperto di problematiche psicosociali e della sfera sessuale per aiutare a valutare e affrontare adeguatamente i problemi della sessualità che sono sia fisici che psicosociali.

Strumenti di valutazione

- ❖ Questionario di funzionalità sessuale femminile (FSFI)
autocompilazione di 19 items (o versione ridotta a 6 items) sull'attività sessuale nelle precedenti 4 settimane inerenti desiderio, eccitazione, stato di lubrificazione, orgasmo, soddisfazione nei rapporti sessuali e dispareunia
- ❖ Questionario di disfunzione erettile per i maschi (IIEF o IIEL-5)
autocompilazione di 15 items (o versione ridotta a 5 items) sull'attività sessuale nelle precedenti 4 settimane, inerenti desiderio, erezione, orgasmo, soddisfazione nei rapporti sessuali

Trattamento delle alterazioni della sfera sessuale nelle femmine

- ❖ Counseling psicosociale, eventuale counseling di coppia (su richiesta della paziente)
- ❖ Training autogeno, ipnosi, agopuntura, terapia comportamentale
- ❖ Trattamento ormonale (orale o transdermico o vaginale) dei sintomi vasomotori, se non controindicato; in alternativa, paroxetina o fluoxetina
- ❖ Trattamento dei sintomi da atrofia vaginale e/o vulvare: lubrificanti, estrogeni a basse dosi locali, gel alla lidocaina locale, dilatatori vaginali
- ❖ Fisioterapia per il trofismo del pavimento pelvico

Trattamento delle alterazioni della sfera sessuale nei maschi

- ❖ Counseling psicosociale
- ❖ Training autogeno, ipnosi, agopuntura, terapia comportamentale
- ❖ Valutazione urologica/andrologica per terapia della disfunzione erettile con device o agenti farmacologici (inibitori della fosfodiesterasi tipo 5-PDE5i)
- ❖ Dosaggio testosterone, eventuale terapia sostitutiva
- ❖ Raramente nelle neoplasie ematologiche i pazienti riferiscono sintomi vasomotori, che possono richiedere terapia: venlafaxina, medrossiprogesterone acetato, ciproterone acetato, gabapentin

Grazie!

